

Reprodução & Climatério

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

Editor

Mario Cavagna

Editores Associados

Eduardo Pandolfi Passos

João Sabino Pinho Neto

Paulo Spinola

Editores Anteriores

Araken Irerê Pinto

Dirceu Mendes Pereira

Edmund Chada Baracat

Nelson Vitiello

Nilson Donadio

Nilson Roberto de Melo

Newton Eduardo Busso

Marcos Felipe Silva de Sá

Rui Alberto Ferriani

Conselho Editorial

Aarão Mendes Pinto Neto, Campinas, SP

Agnaldo Pereira Cedenho, São Paulo, SP

Alberto Soares Pereira Filho, Rio de Janeiro, RJ

Alkindar Soares, Rio de Janeiro, RJ

Almir Antonio Urbanetz, Curitiba, PR

Álvaro Petracco, Porto Alegre, RS

Anaglória Pontes, Botucatu, SP

Angela Maggio da Fonseca, São Paulo, SP

Aroldo Fernando Camargos, Belo Horizonte, MG

Artur Dzik, São Paulo, SP

César Eduardo Fernandes, São Paulo, SP

Edmund Chada Baracat, São Paulo, SP

Eduardo Leme Alves da Motta, São Paulo, SP

Elsimar Metzner Coutinho, Salvador, BA

Fernando Freitas, Porto Alegre, RS

Gilberto Costa Freitas, São Paulo, SP

Hans Wolfgang Halbe, São Paulo, SP

Hugo Maia Filho, Salvador, BA

João Carlos Mantese, São Paulo, SP

José Carlos de Lima, Recife, PE

José Mendes Aldrighi, São Paulo, SP

Juliano Augusto Brum Scheffer, Belo Horizonte, MG

Lucas Vianna Machado, Belo Horizonte, MG

Marco Aurélio Albernaz, Goiânia, GO

Marcos Felipe Silva de Sá, Ribeirão Preto, SP

Maria Celeste Osório Wender, Porto Alegre, RS

Maria Yolanda Makuch - Campinas - SP

Marta Finotti, Goiânia, GO

Maurício Simões Abrão, São Paulo, SP

Newton Eduardo Busso, São Paulo, SP

Nilson Roberto de Melo, São Paulo, SP

Polimara Spritzer, Porto Alegre, RS

Ricardo Baruffi, Ribeirão Preto, SP

Ricardo Melo Marinho, Belo Horizonte, MG

Rogério Bonassi Machado, São Paulo, SP

Ronald Bossemeyer, Santa Maria, RS

Rosaly Rulli Costa, Brasília, DF

Rui Alberto Ferriani, Ribeirão Preto, SP

Sebastião Freitas de Medeiros, Cuiabá, MT

Selmo Geber, Belo Horizonte, MG

Sonia Maria Rolim Rosa Lima, São Paulo, SP

Wagner José Gonçalves, São Paulo, SP

Conselho Editorial Internacional

Cesare Aragona, Roma, Italia

Gian Benedetto Melis, Cagliari, Italia

Paolo E. Levi Setti, Milão, Italia

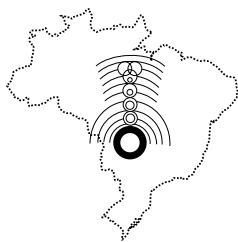
Diagramação, revisão e projeto gráfico

Zeppelini Editorial Ltda.

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

Tel.(11)2978-6686

www.zeppelini.com.br



SOCIEDADE BRASILEIRA DE REPRODUÇÃO HUMANA
SBRH

Sociedade Brasileira de Reprodução Humana

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

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

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

Diretoria Biênio 2007-2008

Presidente

Dirceu Henrique Mendes Pereira

1º Vice-Presidente

Sebastião de Freitas Medeiros

2º Vice-Presidente

Ricardo Mello Marinho

Secretário Executivo

Artur Dzik

Secretário Adjunto

Claudio Barros Leal

Tesoureira - Geral

Nilka Fernandes Donadio

Tesoureiro - Adjunto

Marcelino Hofmeister Poli

Diretora Científica

Claudete Reggiani

Presidente do Conselho de Delegados

Waldemar Naves do Amaral

Delegados da SBRH — Biênio 2007-2008

AC - Julio Eduardo Gomes Pereira

AL - Fabio Castanheira

AM - Lourivaldo Rodrigues De Sousa

AP - Aljerry Dias do Rego

BA - Karina de Sá Adami Gonçalves

CE - Marcelo Borges Cavalcante

DF - Hitomi Miura Nakagava

ES - Jules Whyte Soares Sousa

GO - Mario Aprobatto

MA - Luciane Maria Oliveira Brito

MG - Tulio Tadeu Marcolini

MS - Alex Bortotto Garcia

MT - Marcia Marly Winck Yamamoto

PA - Nelson Luiz de Oliveira Santos

PB - Ricardo Lucena Ramos

PE - Vilma Guimarães de Mendonça

PI - Joaquim Castelo Branco Barros

PR - Jaime Kulak

RJ - Carlos André Henriques

RN - George Dantas de Azevedo

RO - Marines Rodrigues Santos Cesar

RR - José Antonio Nascimento Filho

RS - Maria Celeste Osorio Wender

SC - Ubiratan Cunha Barbosa

SE - George Hamilton Caldas Silveira

SP - Vilmon de Freitas

TO - Fábio Roberto Ruiz de Moraes

Editorial

49 Reprodução e Climatério: nossa nova revista

Mario Cavagna

Atualização

50 Utilização do misoprostol no preparo cervical prévio à histeroscopia

Cervical priming with misoprostol prior to hysteroscopy

Luis Felipe Victor Spyer Prates, Selmo Geber, Yaline Márcia Batista e Silva, Nathalia Cristina Machado, Leonardo Pandolfi Caliman, João Lúcio dos Santos Júnior

55 Tratamento laparoscópico do endometrioma ovariano em mulheres inférteis

Laparoscopic treatment of the ovarian endometrioma in infertile women

Bruno Ramalho de Carvalho, Lauriane Giselle Abreu, Ionara Diniz Evangelista Santos Barcelos, Julio César Rosa e Silva, Ana Carolina Japur de Sá Rosa e Silva, Rosana Maria dos Reis, Rui Alberto Ferriani

Artigo Original

59 MicroTESE com bloqueio anestésico e sedação: uma nova abordagem para procedimento ambulatorial

MicroTESE with local anesthesia and venous sedation: a new approach for the outpatient procedure

Carlos Eduardo de Figueiredo Gomes, Pedro Ivo Ravizzini, Carlos Carizza, Vicente Abdelmassih, Dirceu Mendes Pereira, Lister de Lima Salgueiro, Roger Abdelmassih

63 Análise dopplervelocimétrica e diagnóstico histopatológico de pólipos endometriais: estudo piloto

Doppler analysis and histopathological diagnosis of endometrial polyps: pilot study

Luciana de Souza Borges, Júlio César Rosa e Silva, Omero Benedicto Poli Neto, Edson Garcia Soares, Francisco Magário, Francisco José Candido dos Reis, Antônio Alberto Nogueira

67 Influência negativa da idade paterna sobre a qualidade embrionária nos tratamentos com injeção intracitoplasmática de espermatozóides

Negative influence of the aging male on embryo quality in couples treated with intracytoplasmatic sperm injection

Rosa Maria Neme, Pedro Ravizzini, Carlos Carizza, Soraya Abdelmassih, Vicente G Abdelmassih, Dirceu H Mendes Pereira, Roger Abdelmassih

72 An experimental investigation on effect of the medicinal plant *Pfaffia glomerata* (Spreng.) Pedersen on gestation

Investigação experimental sobre o efeito da planta medicinal Pfaffia glomerata (Spreng.) na gestação

Sofia Louise Santin Barilli, Tatiana Montanari

Relato de Caso

77 Doença de Moyamoya em gestante

Moyamoya disease in pregnancy

Almir Antônio Urbanetz, Mariane Wehmuth, Flávia Nagel da Silva, Edson Gomes Tristão, Dênis José Nascimento

80 Gravidez cervical e manejo conservador bem sucedido: relato de caso e revisão

Cervical pregnancy and successful conservative management: a case report and literature review

Flávia Ribeiro de Oliveira, Odilon Campos Queiroz, Vanessa Cristina Fernandes Lopes Passos

Instruções aos autores

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

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

Os originais devem ser preparados na seguinte sequência:

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

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

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

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

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

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

Artigos em periódicos:

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

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

Volume com suplemento:

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

Livros:

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

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

Material eletrônico:

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

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

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

Cartas e editoriais:

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

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

Reprodução e Climatério: nossa nova revista

A revista Reprodução & Climatério, publicação oficial da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana (SBRH), Sociedade Brasileira de Ginecologia Endócrina (Sobrage) e Sociedade Brasileira do Climatério (Sobrac), inicia uma nova fase em sua trajetória. A diagramação foi totalmente renovada, tornando-se mais moderna e atual.

Nossa preocupação, porém, não se limita à parte gráfica, pois também buscamos publicar artigos de boa qualidade científica e que possam ser úteis aos associados de nossas três sociedades. A qualidade de muitos artigos enviados ao nosso conselho editorial nada fica a dever a trabalhos publicados em revistas internacionais.

Atualmente, temos a indexação Lilacs e nosso objetivo é buscar a indexação na Scientific Electronic Library Online (SciELO); já mantínhamos a periodicidade e temos como meta publicar um maior número de artigos originais em cada periódico – o que seguramente alcançaremos dentro em breve. Consideramos, porém, de grande importância manter a publicação de artigos de atualização, pois muitos colegas se beneficiam deles para a prática clínica diária.

Aproveitamos o ensejo para agradecer aos profissionais que prestigiam a Reprodução & Climatério, submetendo artigos ao nosso conselho editorial. Esperamos continuar com o apoio de vocês, imprescindível para a continuidade de nossa revista e para nossos projetos de vãos mais altos.

Muito obrigado e boa leitura a todos!

Mario Cavagna
Dirceu Henrique Mendes Pereira

Utilização do misoprostol no preparo cervical prévio à histeroscopia

Cervical priming with misoprostol prior to hysteroscopy

Luis Felipe Victor Spyer Prates¹, Selmo Geber², Yaline Márcia Batista e Silva³, Nathalia Cristina Machado⁴, Leonardo Pandolfi Caliman⁵, João Lúcio dos Santos Júnior⁶



O **Doutor Luis Felipe** é Ginecologista e Obstetra, especialista em Videoendoscopia Ginecológica. É mestre em Ginecologia pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), preceptor da Residência de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas (HC) da UFMG e preceptor da Residência de Videoendoscopia Ginecológica do HC-UFMG.

Resumo

A histeroscopia é um importante procedimento usado para diagnóstico e tratamento de anormalidades intra-uterinas. Para permitir o acesso do histeroscópio cirúrgico, faz-se necessário a dilatação cervical que, apesar de ser um procedimento rotineiro, em diversas situações, pode levar a algum tipo de complicação, incluindo lacerações do colo uterino, hemorragias, perfurações e outros. Com o objetivo de reduzir a incidência dessas complicações, pode-se realizar um preparo cervical prévio à dilatação, de forma a facilitar o procedimento. Descreve-se, aqui, uma revisão sobre o uso do misoprostol no preparo cervical antes da histeroscopia cirúrgica.

Unitermos: Misoprostol; Maturidade cervical; Histeroscopia; Mulheres.

Abstract

Hysteroscopy is an important gynecologic procedure, generally used for diagnosis and treatment of intrauterine abnormalities. Cervical dilatation is necessary in order to allow hysteroscop access to uterine cavity. However, this procedure can cause complications during the procedure. The most common complications observed during hysteroscopy are mainly related to cervical dilatation and includes cervical tears, bleeding, perforation and others. To avoid this complications, some substances are available for cervical priming. Here, we described a review of the literature concerning cervical priming with misoprostol prior to hysteroscopy.

Uniterms: Misoprostol; Cervical ripening; Hysteroscopy; Women.

Serviço de Videoendoscopia Ginecológica do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

¹ Ginecologista e Obstetra, especialista em Videoendoscopia Ginecológica. Mestre em Ginecologia pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), preceptor da Residência de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas (HC) da UFMG e preceptor da Residência de Videoendoscopia Ginecológica do HC-UFMG.

² Professor Doutor do departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

³ Ginecologista e Obstetra, médica residente do Serviço de Videoendoscopia Ginecológica do HC-UFMG

⁴ Ginecologista e Obstetra, médica residente do Serviço de Videoendoscopia Ginecológica do HC-UFMG

⁵ Médico residente em ginecologia e obstetrícia do Hospital das Clínicas (HC) da UFMG.

⁶ Professor Doutor do departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e Chefe do Serviço de Videoendoscopia Ginecológica do HC-UFMG.

Endereço para correspondência: João Lúcio dos Santos Júnior – Avenida Professor Alfredo Balena, 110, 4º andar – Centro – CEP 3013-010 – Belo Horizonte/MG – Fone: (31) 3248-9421 – E-mail: luciosj@gmail.com

Introdução

A histeroscopia é um importante procedimento usado para diagnóstico e tratamento de anormalidades intra-uterinas. Ela permite uma visão panorâmica da cavidade uterina e direciona a biópsia das lesões, aumentando a precisão e a acurácia dos diagnósticos. A histeroscopia cirúrgica, em diversas situações, substitui a laparotomia convencional, reduzindo o tempo cirúrgico, a morbidade e melhorando o resultado final do tratamento, quando bem indicado. Para permitir o acesso do histeroscópio cirúrgico (ressectoscópio), faz-se necessário a dilatação cervical com uso de Vela de Hegar, em geral até o tamanho 9 a 10.

Apesar da dilatação cervical ser um procedimento rotineiro, pode-se experimentar algum tipo de complicação em diversas situações, principalmente em mulheres nulíparas, climatéricas ou na presença de estenose cervical. A incidência destas complicações varia de 0,12 a 1,4%, de acordo com a experiência do serviço. Essas complicações incluem lacerações do colo uterino, criação de falsos trajetos, hemorragias, perfuração uterina e dificuldade – ou até impossibilidade – da passagem do ressectoscópio pelo colo uterino^{1,2}.

Com o objetivo de reduzir a incidência dessas complicações, pode-se realizar um preparo cervical prévio à dilatação, de forma a facilitar o procedimento. Os métodos descritos são as laminárias^{3,4}, misoprostol e outros tipos de prostaglandinas^{5,6}.

O misoprostol é um análogo sintético da prostaglandina E1 utilizado primariamente para profilaxia de úlcera péptica e tem sua eficácia já comprovada na indução do parto, aborto e no controle da hemorragia pós-parto⁷. Seu mecanismo de ação no amadurecimento cervical ainda não é conhecido, mas acredita-se que module eventos bioquímicos levando à dissolução de feixes de colágeno e a um aumento do conteúdo de água na submucosa⁸. Sua biodisponibilidade, quando administrada via vaginal, é três vezes maior do que quando administrada via oral^{9,10}. É uma medicação de baixo custo, disponível em ambiente hospitalar e de fácil aplicação. Seu uso é bem tolerado pelas pacientes, pois seus efeitos colaterais, tais como náuseas, vômitos, diarreia, flatulência, cefaléia, aumento de temperatura corporal, sangramento vaginal e dor abdominal leve, são dose dependentes, discretos e bem tolerados².

Uso do misoprostol no preparo cervical

Alguns trabalhos que avaliaram o uso do misoprostol no preparo cervical antes da histeroscopia apresentaram um aumento no diâmetro médio do orifício cervical interno, além do decréscimo da resistência cervical. Assim, a dilatação cervical torna-se mais fácil ou desnecessária, diminuindo o tempo operatório e as complicações a ela relacionadas (menos laceração cervical,

perfuração uterina e criação de falso trajeto). Outros estudos, entretanto, questionam a necessidade de seu uso, visto que não observaram diminuição no tempo cirúrgico e nas complicações, além de ter aumentado o número e intensidade dos sintomas colaterais.

Cooper et al.¹¹ mostraram não haver diferença na resistência cervical em mulheres tratadas com misoprostol na dose de 1.000 mcg de duas a quatro horas antes da realização de endometrectomia histeroscópica. Acredita-se que a ausência de efetividade pode ser devido ao *status* hipoestrogênico dessas pacientes, visto que todas utilizaram goserelina subcutâneo cinco semanas antes do procedimento. Críticas foram feitas ao estudo por outros autores¹², pois, além do intervalo de tempo ser curto para promover o amadurecimento cervical, o trabalho que inicialmente previa um número de 200 mulheres, foi interrompido com apenas 60, tornando a amostra insuficiente para conclusões.

Preuthipan e Herabutya¹³ avaliaram a utilização de 200 mcg de misoprostol inserido por via vaginal nove a dez horas antes da realização da histeroscopia diagnóstica em mulheres inférteis. Dessas, 46 receberam misoprostol e 45, placebo. O diâmetro cervical encontrado foi $7,0 \pm 1,0$ mm no grupo de estudo e $3,8 \pm 1,2$ mm no grupo controle ($p < 0,001$). Houve, portanto, uma necessidade menor de dilatação cervical (6,5 e 31,1%, $p = 0,006$) e redução significativa no tempo operatório ($90 \pm 38,4$ e $142 \pm 38,7$ segundos, $p < 0,001$) nas pacientes que utilizaram misoprostol em relação às que utilizaram placebo. Apenas no grupo de estudo relatou-se a ocorrência de dor abdominal, sangramento vaginal, náuseas, diarreia e aumento na temperatura corporal.

Como estudo complementar, os mesmos autores publicaram posteriormente¹⁴ outro artigo em que avaliaram 152 mulheres nulíparas que seriam submetidas à histeroscopia cirúrgica. Seguindo os mesmos parâmetros do estudo anterior, eles concluíram que o uso do misoprostol diminuiu a necessidade de dilatação cervical (75,3 e 94,9%, $p = 0,001$) e o tempo operatório ($36,4 \pm 10,9$ e $45,9 \pm 14,2$ minutos, $p < 0,001$), quando comparado ao uso do placebo, facilitando o procedimento cirúrgico. O diâmetro cervical médio também foi superior no grupo de estudo ($7,3 \pm 0,7$ e $3,8 \pm 1,1$ mm, $p < 0,001$), assim como os efeitos colaterais do medicamento. No grupo controle, houve maior incidência de laceração cervical (11,4 e 1,4%, $p = 0,018$), falso trajeto (6,3 e 1,4%, $p = 0,212$) e perfuração uterina (2,5 e 0%, $p = 0,497$), quando comparado ao grupo de estudo.

Em um estudo randomizado controlado duplo-cego¹⁵, 95 pacientes foram avaliadas quanto ao uso de 800 mcg de misoprostol por via vaginal. O estudo somente incluiu mulheres no climatério, que seriam submetidas à histeroscopia diagnóstica. O instrumental utilizado consistia em uma ótica de 4 mm a 30° e uma camisa de 5,5 mm. O tempo entre a inserção dos comprimidos e o

procedimento foi de 6,3 horas no grupo de estudo e de 7,3 horas no controle ($p=0,99$). Foi observado que o uso do misoprostol não foi efetivo no preparo cervical nessas pacientes, com taxas equivalentes de necessidade de dilatação cervical (68,1 e 72,9%, $p=0,66$), de tempo operatório (9,5 e 10,8 minutos, $p=0,19$) e de diâmetro cervical (5,0 e 4,9 mm, $p=0,66$), respectivamente no grupo de estudo e controle. Os autores citam que essa falta de efetividade pode ser devido à alteração do componente tissular (tecido mais fibroso com menos fibras colágenas) e diminuição de receptores hormonais, levando à menor resposta da cérvix, de mulheres na menopausa, às prostaglandinas. A incidência de medicamento não dissolvido foi maior no grupo do misoprostol (91,7 e 5,4%, $p<0,001$) e o tempo entre a inserção dos comprimidos e a cirurgia foi menor do que a descrita nos outros estudos, podendo ter levado a um viés importante.

Outro estudo comparou três diferentes dosagens de misoprostol com o placebo¹⁶. Foram incluídas mulheres em idade reprodutiva, com indicação de polipectomia ou miomectomia histeroscópica. Quarenta e sete pacientes foram randomizadas em quatro grupos e receberam 200, 400, 800 mcg de misoprostol ou placebo. Todas as medicações foram inseridas no fórnice vaginal posterior apenas quatro horas antes do procedimento. Não houve diferença no diâmetro cervical médio, no início do procedimento entre os grupos do misoprostol e do placebo ($6,3\pm 2,1$ e $6,1\pm 1,4$ cm), no tempo e dificuldade de dilatação e ocorreu um aumento de dor abdominal pré-operatória nas pacientes que utilizaram o misoprostol. É importante, entretanto, observar a média do diâmetro cervical no grupo controle (6,1 mm).

Barcaite et al.¹⁷ compararam mulheres na perimenopausa e pós-menopausa quanto à aplicação de 400 mcg de misoprostol ($n=51$), 12 horas antes do procedimento, com um grupo controle ($n=54$). Todas as pacientes foram submetidas à histeroscopia cirúrgica. No grupo de estudo, a dilatação cervical foi necessária em 52,9% das vezes e, no grupo controle, em 98,1% ($p<0,0001$). O diâmetro cervical médio observado foi de $7,6\pm 1,4$ mm no grupo de estudo e de $5,0\pm 1,1$ mm no grupo controle ($p<0,0001$). Apenas 3,9% das pacientes apresentaram dor abdominal leve após uso do misoprostol e nenhuma complicação foi observada nas pacientes de ambos os grupos. Os autores concluíram que o misoprostol por via vaginal é eficaz no preparo cervical, diminuindo a resistência e a necessidade de dilatação cervical, inclusive no subgrupo das pacientes na pós-menopausa.

Ngai et al.¹⁸ publicaram um estudo no qual compararam o uso do misoprostol com placebo em 44 mulheres em idade reprodutiva, que seriam submetidas à histeroscopia diagnóstica. Uma dose de 400 mcg de misoprostol foi administrada por via oral em 21 pacientes e as demais 23 utilizaram placebo. A medicação foi administrada 12 horas antes da histeroscopia, em ambos os grupos, e todas as pacientes selecionadas eram nulíparas.

O misoprostol mostrou-se mais eficaz que o placebo no preparo cervical prévio à histeroscopia. A força total necessária para a dilatação cervical, medida objetivamente por meio de um tonômetro, foi menor no grupo tratado do que no placebo (40,1 e 103,7 newtons, $p<0,001$) e o diâmetro do colo uterino foi maior nas pacientes que utilizaram o misoprostol (6,0 e 3,0 mm, $p<0,001$), medida também objetivamente pelo diâmetro da maior vela que era introduzida com uma força menor do que 5 newtons.

Em outro estudo dos mesmos autores¹⁹, foram analisadas somente pacientes na pós-menopausa submetidas à histeroscopia diagnóstica. Os autores avaliaram o efeito do misoprostol (400 mcg) por via oral e compararam com o placebo – ambos administrados 12 horas antes do procedimento. De um total de 34 mulheres, 18 receberam misoprostol e 16 receberam placebo. A força necessária para a dilatação cervical até 6 mm foi equivalente (27,7 e 21,8 newtons, respectivamente para o grupo de estudo e controle), assim como o diâmetro cervical inicial (4,2 e 4,4 mm). Os autores concluíram, então, que não houve benefício no preparo prévio do colo nessas pacientes e justificam o resultado com o estado hipoestrógeno, o que levaria a uma ausência na resposta à prostaglandina. Os tecidos das pacientes na pós-menopausa são mais fibróticos e menos elásticos, além de possuírem menos receptores hormonais, o que explicaria essa menor resposta.

Com o intuito de avaliar o efeito do misoprostol por via oral, Thomas et al.¹² realizaram um estudo randomizado, duplo-cego, comparando 400 mcg de misoprostol com placebo. Todas as pacientes foram submetidas à histeroscopia cirúrgica e os comprimidos eram administrados 12 e 24 horas antes do procedimento. Um total de 181 pacientes completaram o estudo, e os autores demonstraram o benefício do uso do misoprostol facilitando a dilatação cervical ($p=0,008$), independente do período reprodutivo da mulher ou do uso prévio de análogos de GnRH. No subgrupo de mulheres na pós-menopausa ou em tratamento com GnRH, o diâmetro médio do colo foi de $6,9\pm 2,2$ no grupo do misoprostol e de $5,7\pm 2,7$ no grupo controle ($p=0,026$). Entretanto, os efeitos colaterais foram maiores no grupo que usou o medicamento quando comparado com o grupo que usou placebo: diarreia (28 e 4%, $p<0,0001$), câimbras (27 e 1%, $p<0,0001$) e sangramento (26 e 1,3%, $p<0,0001$).

Em contrapartida, Preen et al.²⁰ observaram não haver benefícios no uso de 400 mcg de misoprostol oral 12 horas antes para preparo cervical em pacientes submetidas à histeroscopia. Não houve diferenças significativas com relação à idade das pacientes, número de partos vaginais anteriores, tempo de menopausa, tempo para dilatação cervical ($p=0,830$), tempo do procedimento ($p=0,243$), diâmetro cervical médio ($p=0,402$), facilidade para realização do procedimento ($p=0,302$), dor relatada pelas mulheres ($p=0,880$) e efeitos colaterais.

Bisharah, Al-Fozan e Tulandi²¹, em estudo prospectivo e randomizado, pesquisaram os efeitos de 100 mcg de misoprostol sublingual administrado 12 horas antes da dilatação cervical em 40 mulheres. Não se observou diferença no diâmetro cervical ($4,0 \pm 0,1$ e $4,2 \pm 0,2$ mm) e no tempo de dilatação ($48,4 \pm 9,2$ e $37,7 \pm 4,1$ segundos), respectivamente nos grupos de estudo e controle.

Com o objetivo de comparar as diferentes vias de administração do misoprostol, Choksuchat et al.²² avaliaram pacientes que seriam submetidas à histeroscopia diagnóstica. Foram recrutadas 60 mulheres na menarca, das quais 30 receberam 200 mcg de misoprostol via vaginal e 30 receberam 400 mcg de misoprostol via oral – ambos 12 horas antes do procedimento. Os autores concluíram que as duas vias são similares em relação à eficácia no preparo cervical, após comparação entre os diâmetros cervicais pré-medicação ($2,37 \pm 1,83$ e $2,00 \pm 1,93$ mm, $p=0,453$) e pós-medicação ($5,60 \pm 1,69$ e $5,10 \pm 1,75$, $p=0,265$), com uma diferença média de 3 mm após o uso da droga, nos dois grupos. O tempo cirúrgico médio foi o mesmo nos dois grupos ($4,53$ minutos, $p=1,0$).

Outra opção para o preparo cervical é o uso de laminarias, que possibilita que o colo uterino dilate de maneira rápida, eficaz e com mínimos efeitos colaterais locais ou sistêmicos, sendo efetivo no preparo pré-histeroscopia^{3,4}.

Darwish, Ahmad e Mohammad²³ compararam o uso do misoprostol com laminaria. Oito horas antes do procedimento, foram utilizados 200 mcg de misoprostol ou uma unidade de laminaria com 2 mm de espessura em dois grupos – cada um contendo 72 pacientes. O autor não observou diferenças significativas entre a média de dilatação cervical imediatamente antes do procedimento cirúrgico ($7,5 \pm 1,2$ e $7,6 \pm 1,2$ mm) e no tempo necessário para dilatação cervical ($51,6$ e $51,4$ segundos), respectivamente. Porém, foi mostrado que o misoprostol é mais vantajoso, no que se refere à facilidade de aplicação, custo e satisfação da paciente.

Outro trabalho²⁴ comparou o uso de misoprostol vaginal com o dinoprostone, uma prostaglandina E2 natural. Foram incluídas 310 pacientes nulíparas, com lesão intra-uterina definida e que seriam submetidas à histeroscopia cirúrgica. Das 300 pacientes, 152 receberam 200 mcg de misoprostol e 158 receberam 3 mg de dinoprostone – ambos os grupos, nove a dez horas antes do procedimento. Eles observaram diferenças estatisticamente significativas em favor do misoprostol com relação à dilatação cervical média ($7,4 \pm 0,8$ e $7,0 \pm 0,9$ mm, $p<0,001$), à menor necessidade de dilatação ($70,4$ e $80,4\%$, $p<0,05$), ao menor tempo de dilatação ($39,5 \pm 18,8$ e $43,6 \pm 17,1$ segundos, $p<0,05$) e à menor laceração cervical ($2,0$ e $7,6\%$, $p<0,05$). Foi observada, entretanto, maior incidência de efeitos colaterais, tais como dor abdominal, sangramento vaginal e aumento de temperatura corporal. O tempo operatório total ($35,4 \pm 9,1$ e $36,2 \pm 9,2$ minutos, $p=0,065$) não sofreu interferência com o tipo de medicamento, tendo sido similar nos dois grupos.

Conclusões

O misoprostol se mostrou efetivo no preparo cervical pré-histeroscopia na maioria dos estudos publicados, tendo diminuído a necessidade de dilatação cervical, a força e o tempo necessários para a dilatação; as complicações também diminuíram devido ao aumento do diâmetro médio do orifício cervical interno. Os estudos que não mostraram esse benefício foram realizados em mulheres na pós-menopausa, com intervalo curto entre a administração da prostaglandina e a cirurgia, ou utilizaram cânulas de histeroscopia mais finas, que não demandam dilatação cervical. Apesar desses benefícios já estabelecidos, a dose ideal, a melhor via de administração e o momento certo para seu uso ainda não estão estabelecidos.

Referências bibliográficas

1. Aydeniz B, Gruber IV, Schauf B, Kurek R, Meyer A, Wallwiener D. A multicenter survey of complications associated with 21,676 operative hysteroscopies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;104(2):160-4.
2. Hulka JF, Peterson HA, Phillips JM, Surrey MW. Operative hysteroscopy: American Association of Gynecologic Laparoscopists' 1993 membership survey. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1995;2(2):131-2.
3. Townsend DE, Melkonian R. Laminaria tent for diagnostic and operative hysteroscopy. *J Gynecol Surg.* 1990;6(4):271-4.
4. Ostrzenski A. Resectoscopic cervical trauma minimized by inserting Laminaria digitata preoperatively. *Int J Fertil.* 1994;39(2):111-3.
5. Rath W, Kuhn W, Hilgers R. Facilitation of cervical dilatation by intracervical application of sulprostone gel prior to hysteroscopy. *Endoscopy.* 1985;17(5):191-3.
6. Hald F, Kristoffersen SE, Gregersen E. Prostaglandin vaginal suppositories in non pregnant women requiring cervical dilatation prior to hysteroscopy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1988;67(3):219-22.
7. Chong YS, Su LL, Arulkumaran S. Misoprostol: a quarter century of use, abuse, and creative misuse. *Obstet Gynecol Surv.* 2004;59(2):128-40.
8. Ding JQ, Granberg S, Norström A. Clinical effects and cervical tissue changes after treatment with 16,16 dimethyl-trans delta 2 PGE, methylester in the first trimester. *Prostaglandins.* 1990;39(3):281-5.

9. Zieman M, Fong SK, Benowitz NL, Banskter D, Darney PD. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol.* 1997;90(1):88-92.
10. Tang OS, Schweer H, Seyberth HW, Lee SW, Ho PC. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum Reprod.* 2002;17(2):332-6.
11. Cooper KG, Pinion SB, Bhattacharya S, Parkin DE. The effects of the gonadotrophin releasing hormone analogue (goserelin) and prostaglandin E1 (misoprostol) on cervical resistance before transcervical resection of the endometrium. *Br J Obstet Gynecol.* 1996;103(4):375-8.
12. Thomas JA, Leyland N, Durand N, Windrim RC. The use of oral misoprostol as a cervical ripening agent in operative hysteroscopy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(5):876-9.
13. Preutthipan S, Herabutya Y. A randomized controlled trial of vaginal misoprostol for cervical priming before hysteroscopy. *Obstet Gynecol.* 1999;94(3):427-30.
14. Preutthipan S, Herabutya Y. Vaginal misoprostol for cervical priming before operative hysteroscopy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2000;96(6):890-4.
15. Fung TM, Lam MH, Wong SF, Ho LC. A randomised placebo-controlled trial of vaginal misoprostol for cervical priming before hysteroscopy in postmenopausal women. *BJOG.* 2002;109(5):561-5.
16. Fernandez H, Alby JD, Tournoux C, Chauveaud-Lambling A, DeTayrac R, Frydman R, et al. Vaginal misoprostol for cervical ripening before operative hysteroscopy in pre-menopausal women: a double-blind, placebo-controlled trial with three dose regimens. *Hum Reprod.* 2004; 19(7):1618-21.
17. Barcaite E, Bartusevicius A, Railaite DR, Nadisauskiene R. Vaginal misoprostol for cervical priming before hysteroscopy in perimenopausal and postmenopausal women. *Int J Gynec Obst.* 2005;91(2):141-5.
18. Ngai WN, Chan YM, Liu KL, Ho PC. Oral misoprostol for cervical priming in non-pregnant women. *Hum Reprod.* 1997;12(11):2373-5.
19. Ngai SW, Chan YM, Ho PC. The use of misoprostol prior to hysteroscopy in postmenopausal women. *Hum Reprod.* 2001;16(7):1486-8.
20. Preen AE, McKeeby JL, Catherino W, Alvero RJ. Oral misoprostol prior to operative hysteroscopy does not enhance cervical dilation or improve operative time: a prospective randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril.* 2002;78(1):79-80.
21. Bisharah M, Al-Fozan H, Tulandi T. A randomized trial of sublingual misoprostol for cervical priming before hysteroscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2003;10(3):390-1.
22. Choksuchat C, Cheewadhanaraks S, Getpook C, Wootipoom V, Dhanavoravibul K. Misoprostol for cervical ripening in non-pregnant women: a randomized double-blind controlled trial of oral versus vaginal regimens. *Hum Reprod.* 2006;21(8):2167-70.
23. Darwish AM, Ahmad AM, Mohammad AM. Cervical priming prior to operative hysteroscopy: a randomized comparison of laminaria versus misoprostol. *Hum Reprod.* 2004;19(10):2391-4.
24. Preutthipan S, Herabutya Y. A randomized comparison of vaginal misoprostol and dinoprostone for cervical priming in nulliparous women before operative hysteroscopy. *Fertil Steril.* 2006;86(4):990-4.

Recebido em: 14/03/2008

Aprovado para publicação em: 15/05/2008

Tratamento laparoscópico do endometrioma ovariano em mulheres inférteis

Laparoscopic treatment of the ovarian endometrioma in infertile women

Bruno Ramalho de Carvalho¹, Lauriane Giselle Abreu¹, Ionara Diniz Evangelista Santos Barcelos¹, Julio César Rosa e Silva², Ana Carolina Japur de Sá Rosa e Silva³, Rosana Maria dos Reis⁴, Rui Alberto Ferriani⁵



Bruno Ramalho de Carvalho é médico formado pela Universidade Federal de Uberlândia (UFU), com especialização em Ginecologia e Obstetrícia e Reprodução Humana pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC/FMRP-USP). Possui título de especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) desde 2005. Atualmente, é pós-graduando do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMRP-USP, onde trabalha com projetos de pesquisa sobre avaliação de reserva ovariana, endometriose e preservação de fertilidade.

Resumo

Conquanto não se conheça o papel específico dos cistos endometrióticos sobre a queda do potencial reprodutivo feminino, atribui-se a eles a redução da reserva ovariana por compressão vascular resultante do efeito de massa que exercem. A escolha da abordagem dos endometriomas em mulheres inférteis aparece como grande desafio no cenário atual da reprodução assistida. A indicação imediata de técnicas de reprodução assistida (TRA) alterna-se à opção cirúrgica laparoscópica – esta ora com o objetivo de se tentar uma gestação espontânea, ora com o intuito de melhorar a resposta ovariana e o acesso transvaginal aos folículos em TRA futuras. Grande parte dos autores considera haver melhora das taxas de gravidez após o tratamento cirúrgico laparoscópico dos cistos endometrióticos ovarianos, mas as possíveis repercussões sobre a reserva folicular após o procedimento ainda pesam sobre a decisão terapêutica. Crê-se que a individualização seja prerrogativa fundamental para a melhor atenção aos casos de infertilidade associada à presença de endometriomas ovarianos, em que a idade e outros elementos como fator masculino e tempo de infertilidade devem ser considerados, não havendo, portanto, uma única conduta correta a ser tomada.

Unitermos: Endometriose; Infertilidade; Laparoscopia.

Abstract

Although there is no concern about endometriotic cysts specific role over female reproductive potential fall, it is supposed that their mass effect leads to the reduction of the ovarian reserve. For infertile women with endometriomas, treatment choice remains, then, as a challenge task in assisted reproduction scenario. Immediate indication of assisted reproduction techniques (ART) alternates with laparoscopic approach, which may offer the possibility of a spontaneous pregnancy or intend to improve ovarian response and transvaginal access to the follicles in future ART. Various authors consider that better pregnancy rates can be reached after laparoscopic treatment of endometriotic cysts, but the backwashes on ovarian reserve still curse therapeutic decision. The individualization shall be the *sine qua non* condition for the best approach to infertility cases associated to ovarian endometriomas. Once age and other elements like male factor and the time of complaints must be considered, there is no unique right conduct to be taken.

Uniterms: Endometriosis; Infertility; Laparoscopy.

Setor de Reprodução Humana do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP) – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

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

² Médico assistente do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP) – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

³ Professora doutora do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP) – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

⁴ Professora-associada do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP) – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

⁵ Professor titular do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP) – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

Não há conflitos de interesse.

Endereço para correspondência: Rui Alberto Ferriani – Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – Avenida Bandeirantes, 3.900 – Campus da USP – CEP 14048-900 – Ribeirão Preto/São Paulo – Fone: (16) 3602-2583 – E-mail: raferria@fmrp.usp.br

Introdução

Embora esteja bem estabelecida a associação entre endometriose e infertilidade, ainda não se conseguiu determinar a verdadeira influência desta doença nas diferentes etapas do processo de fertilidade conjugal. Assim, sua etiopatogenia é atribuída a um conjunto de elementos associados, dentre os quais a interferência mecânica aparece como o fenômeno mais aceito, podendo estar ligada a alterações moleculares do microambiente pélvico com prejuízos aos processos de ovulação, fertilização e implantação embrionária¹.

Estima-se que as queixas de infertilidade estejam presentes em até 60% dos casos de endometriose¹⁻³ e que, destes, 17 a 44% apresentem cistos endometrióticos ovarianos – endometriomas^{4,6}. Conquanto não se conheça o papel específico dessas lesões sobre a queda do potencial reprodutivo feminino, julga-se que sejam coadjuvantes das alterações anatômicas da pelve, atribuindo-se a elas redução da reserva ovariana por compressão vascular resultante do efeito de massa que exercem⁷. Entretanto, ainda não se encontraram evidências de que o cisto endometriótico seja, sozinho, a causa da infertilidade nas portadoras e é possível que apenas caracterize um quadro de endometriose avançada, quando estariam ativos outros mecanismos deletérios no microambiente pélvico-peritoneal.

A escolha do tratamento dos endometriomas em mulheres inférteis, pelo exposto, aparece como grande desafio no cenário atual da reprodução assistida. Conhecido o papel limitado do tratamento medicamentoso⁸, mas admitindo a importância do análogo de GnRh prévio aos procedimentos de reprodução assistida em pacientes com endometriose^{9,10}, busca-se uma estratégia que combine aumento das taxas de gestação e diminuição da morbidade pela individualização dos casos. Para isso, pode-se proceder à abordagem cirúrgica laparoscópica, ora empregada com o objetivo de se tentar uma gestação espontânea, ora com o intuito de melhorar a resposta ovariana e o acesso transvaginal aos folículos em técnicas de reprodução assistida (TRA), ou então à indicação imediata de TRA.

A decisão pela abordagem cirúrgica

Não restam dúvidas de que a abordagem laparoscópica tenha revolucionado o manejo dos endometriomas e apareça como método padrão-ouro para o seu diagnóstico. Entretanto, as dificuldades metodológicas, os embates éticos e os resultados divergentes não permitem o embasamento sólido para condutas terapêuticas protocolares.

A decisão pela abordagem cirúrgica do endometrioma em casos de infertilidade deve considerar fatores que possam influenciar os resultados, como idade e indicadores da reserva ovariana, antecedentes cirúrgicos, presença de dor ou suspeita de malignidade, extensão da doença e diâmetro das lesões². Entretanto, a

despeito da falta de conclusões definitivas e não existindo uma fórmula terapêutica ideal, há uma tendência de indicá-la para todas as pacientes portadoras das lesões¹¹⁻¹⁴.

A conduta expectante no pós-operatório, com objetivo de se buscar uma gestação espontânea, parece ser a melhor estratégia para as pacientes com menos de 35 anos¹⁵. Littman et al.³ observaram que, nos primeiros oito meses após a exérese do cisto endometriótico, metade das gestações ocorreu espontaneamente ou com indução de ovulação com citrato de clomifeno em pacientes com pelo menos um ciclo prévio de fertilização *in vitro* (FIV) sem sucesso. Entretanto, pacientes acima dos 35 anos – idade a partir da qual se inicia a deterioração da função ovariana¹⁵ – assim como pacientes jovens com indícios de falência hormonal não dispõem do mesmo tempo e podem ser prejudicadas pela queda do potencial reprodutivo durante a recuperação pós-operatória. Nestes casos, indicam-se condutas terapêuticas mais ágeis, podendo partir diretamente para TRA, sendo o tratamento laparoscópico, então, dispensável num primeiro momento – a menos que seja impossível o acesso transvaginal dos ovários sem abordar as lesões.

Para melhoria do prognóstico reprodutivo, a técnica cirúrgica empregada deve permitir a retirada do tecido acometido e a preservação da maior quantidade de tecido ovariano saudável possível. Neste contexto, os antecedentes cirúrgicos da paciente devem ser levados em consideração, uma vez que sucessivas abordagens podem levar a danos vasculares e perdas inadvertidas de tecido ovariano, com conseqüente redução da reserva folicular¹⁶⁻²⁰.

Também o diâmetro médio dos cistos endometrióticos configura-se como critério para a decisão cirúrgica. Para alguns autores, a presença de lesões superficiais ou cistos ovarianos com diâmetro médio inferior a 4 cm permite que as TRA de alta complexidade surjam como opções terapêuticas suficientemente capazes de minimizar a interferência da endometriose sobre a fertilidade^{21,22}. Alguns autores mostraram efeito deletério da presença do endometrioma ovariano sobre o número de oócitos captados²³ e sobre as taxas de fertilização e clivagem²⁴, porém nenhuma diferença foi encontrada quanto às taxas de gestação entre os grupos com e sem endometrioma. No entanto, para os endometriomas ovarianos com diâmetro igual ou superior a 4 cm, parece haver um consenso a favor da opção cirúrgica, pois, além das potenciais dificuldades para a captação oocitária em eventuais ciclos de reprodução assistida, parecem estar associadas a alterações do recrutamento folicular na gônada acometida, independentemente de histórico prévio de cirurgia²⁵.

A cistectomia como técnica cirúrgica de escolha

Grande parte dos autores considera haver melhora das taxas de gravidez após o tratamento cirúrgico laparoscópico dos cistos

endometrióticos ovarianos, independentemente da técnica empregada e seja a gestação espontânea ou por TRA²⁶⁻²⁹. Entretanto, dentre as possíveis técnicas operatórias, as evidências sugerem que a ressecção seja superior ao esvaziamento ou à eletrocoagulação do leito da lesão^{2,11,30,31}.

Alborzi et al.³⁰ avaliaram de forma prospectiva 52 pacientes submetidas a cistectomia laparoscópica para tratamento de endometriomas e observaram taxa de gestação espontânea próxima de 60% no primeiro ano – significativa quando comparada aos 23,3% obtidos em mulheres submetidas apenas a fenestração da pseudocápsula e coagulação do leito endometriótico.

Apesar da grande variedade de artigos sobre o tema, as repercussões sobre a reserva folicular ovariana ainda pesam sobre a decisão pela terapêutica cirúrgica e a escolha da técnica¹⁶⁻²⁰. A insegurança parte da hipótese de que uma fração da peça cirúrgica possa conter tecido ovariano sadio adjacente à pseudocápsula e que ocorram danos vasculares²⁰, potencialmente deletérios à resposta gonadal.

Vários autores vêm colaborando para a desmistificação desta teoria. Muzii et al.³² após análise histológica de 70 endometriomas obtidos por cistectomia laparoscópica, confirmaram haver, em mais de 80% dos casos, alterações morfológicas e, possivelmente, funcionais no tecido ovariano supostamente normal adjunto à pseudocápsula das peças.

Loh et al.³³ avaliaram a função ovariana após a exérese de endometriomas e demonstraram que não houve diferenças significativas entre ovários normais e os submetidos a cistectomia prévia. A taxa de gestação foi de 73,3% em até 42 meses – um quarto delas após FIV. Marconi et al.¹⁷ novamente analisaram a resposta ovariana de pacientes submetidas a ciclos induzidos com hormônio folículo estimulante (FSH) recombinante após cistectomia laparoscópica e foi observado que ela não se difere significativamente da registrada para o grupo controle (infertilidade tubária), com taxa equivalente de gestação de 38,4% por ciclo – apesar da necessidade de doses maiores de gonadotrofina.

Canis et al.²⁶ não encontraram diferenças significativas com relação ao número de oócitos e embriões obtidos após ciclos de FIV entre pacientes tratadas cirurgicamente com cistectomia (endometriomas >3 cm), pacientes com endometriose sem lesões profundas e pacientes com infertilidade tubária. Da mesma forma, as taxas de gravidez entre os três grupos foram semelhantes, de 30,5 a 35,9% no primeiro ciclo de estimulação pós-FIV.

Conclusões

Pelo exposto, acredita-se que a melhor assistência para pacientes inférteis portadoras de endometriomas ovarianos contemple a soma criteriosa dos dados clínicos, que, apesar de não resultarem em uma fórmula terapêutica ideal, permitem que se defina a conduta caso a caso. Devem ser cruzados critérios como idade, indicadores da reserva ovariana, número de cirurgias prévias, presença de dor ou suspeita de malignidade, extensão da doença e diâmetro médio das lesões.

Embora a individualização seja prerrogativa fundamental para a opção cirúrgica frente aos casos de infertilidade associada à presença de endometriomas ovarianos, pode-se considerar, em termos gerais, a retirada cirúrgica dos grandes cistos (diâmetro médio igual ou superior a 4 cm) como uma prática aconselhável. Esta, apesar de não assegurar a fertilidade para todas as pacientes, permite a confirmação anátomo-patológica da doença (e, assim, afasta a possibilidade de neoplasia maligna) e, possivelmente, o restabelecimento da anatomia pélvica e do acesso aos ovários, além de uma melhor resposta ovariana ao estímulo exógeno.

Ainda, salienta-se ser importante esclarecer ao casal as bases adotadas para a conduta proposta, estimulando a participação da paciente na tomada de decisão após exposição das possibilidades distintas de abordagem. Esta recomendação encontra respaldo nos princípios de boa conduta, remetendo-nos ao preceito ético básico da autonomia da mulher sobre seu corpo e às recomendações atuais de aplicação do consentimento pós-informado a todo procedimento médico a ser realizado.

Referências bibliográficas

1. Aguiar FM, Abreu LG, Rosa e Silva JC, Reis RM, Ferriani RA, Moura MD. Etiopatogenia da Endometriose: o que há de novo? *Femina*. 2005;33(6):415-20.
2. Rosa e Silva JC, Nogueira AA. Tratamento cirúrgico em infertilidade feminina. In: Ferriani RA, Navarro PAAS, editores. *Protocolos de condutas em infertilidade conjugal*. São Paulo: Conexão Brasil; 2004. p. 51-4.
3. Littman E, Giudice L, Lathi R, Berker B, Milki A, Nezhat C. Role of laparoscopic treatment of endometriosis in patients with failed in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*. 2005;84(6):1574-8.
4. Jenkins S, Olive DL, Haney AF. Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution. *Obstet Gynecol*. 1986;67(3):335-8.
5. Redwine DB. Ovarian endometriosis: a marker for more extensive pelvic and intestinal disease. *Fertil Steril*. 1999;72(2):310-5.
6. Busacca M, Vignali M. Ovarian endometriosis: from pathogenesis to surgical treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2003;15(4):321-6.
7. Pabuccu R, Onalan G, Goktolga U, Kucuk T, Orhon E, Ceyhan T. Aspiration of ovarian endometriomas before intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2004;82(3):705-11.

8. Somigliana E, Vercellini P, Viganó P, Ragni G, Crosignani PG. Should endometriomas be treated before IVF-ICSI cycles? *Hum Reprod Update*. 2006;12(1):57-64.
9. Sallam H, Garcia-Velasco J, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;1:CD004635.
10. Surrey ES, Silverberg KM, Surrey MW, Schoolcraft WB. Effect of prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in patients with endometriosis. *Fertil Steril*. 2002;78(4):699-744.
11. Chapron C, Vercellini P, Barakat H, Vieira M, Dubuisson JB. Management of ovarian endometriomas. *Hum Reprod Update*. 2002;8(6):591-7.
12. Jones KD, Sutton CJ. Pregnancy rates following ablative laparoscopic surgery for endometriomas. *Hum Reprod*. 2002;17(3):782-5.
13. Jacobson TZ, Barlow DH, Koninckx PR. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd; 2004.
14. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod*. 2005;20:2698-704.
15. American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril*. 1997;67(5):817-21.
16. Hornstein MD, Barbieri RL, McShane PM. Effects of previous ovarian surgery on the follicular response to ovulation induction in a in vitro fertilization program. *J Reprod Med*. 1989;34(4):277-81.
17. Marconi G, Vilela M, Quintana R, Sueldo C. Laparoscopic ovarian cystectomy of endometriomas does not affect the ovarian response to gonadotropin stimulation. *Fertil Steril*. 2002;78(4):876-8.
18. Ho HY, Lee RK, Hwu YM, Lin MH, Su JT, Tsai YC. Poor response of ovaries with endometrioma previously treated with cystectomy to controlled ovarian hyperstimulation. *J Assist Reprod Genet*. 2002;19(11):507-11.
19. Somigliana E, Ragni G, Benedetti F, Borroni R, Vegetti W, Crosignani PG. Does laparoscopic excision of endometriotic ovarian cysts significantly affect ovarian reserve? Insights from IVF cycles. *Hum Reprod*. 2003;18(11):2450-3.
20. Dilek U, Pata O, Tataroglu C, Aban M, Dilek S. Excision of endometriotic cyst wall may cause loss of functional ovarian tissue. *Fertil Steril*. 2006;85(3):758-60.
21. Chavez-Badiola A, Drakeley A. Optimising in vitro fertilisation (IVF) outcome in women with endometriosis. *Rev Gynaecol Perin Pract*. 2006;6:153-60.
22. Garcia-Velasco JA, Mahutte NG, Corona J, Zúñiga V, Gilés J, Arici A, et al. Removal of endometriomas before in vitro fertilization does not improve fertility outcomes: a matched, case-control study. *Fertil Steril*. 2004;81(5):1194-7.
23. Suzuki T, Izumi S, Matsubayashi H, Awaji H, Yoshikata K, Makino T. Impact of ovarian endometrioma on oocytes and pregnancy outcome in in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2005;83(4):908-13.
24. dos Reis RM, Corrêa IL, Gonçalves De Angelo A, Manetta LA, de Moura MD, Ferriani RA. In vitro fertilization in patients with ovarian endometrioma. *J Assist Reprod Gen*. 2004;21(8):311-4.
25. Somigliana E, Infantino M, Benedetti F, Arnoldi M, Calanna G, Ragni G. The presence of ovarian endometriomas is associated with a reduced responsiveness to gonadotropins. *Fertil Steril*. 2006;86(1):192-6.
26. Canis M, Pouly JL, Tamburro S, Mage G, Wattiez A, Bruhat MA. Ovarian response during IVF-embryo transfer cycles after laparoscopic ovarian cystectomy for endometriotic cysts of >3 cm in diameter. *Hum Reprod*. 2001;16(12):2583-6.
27. Donnez J, Wyns C, Nisolle M. Does ovarian surgery for endometriomas impair the ovarian response to gonadotropin? *Fertil Steril*. 2001;76(4):662-5.
28. Wong BC, Gilman NC, Oehninger S, Gibbons WE, Stadtmayer LA. Results of in vitro fertilization in patients with endometriomas: is surgical removal beneficial? *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(2):597-606.
29. Nezhat C, Littman ED, Lathi RB, Berker B, Westphal LM, Giudice LC, et al. The dilemma of endometriosis: is consensus possible with an enigma? *Fertil Steril*. 2005;84(6):1587-8.
30. Alborzi S, Momtahan M, Parsanezhad ME, Dehbashi S, Zolghadri J, Alborzi S. A prospective, randomized study comparing laparoscopic ovarian cystectomy versus fenestration and coagulation in patients with endometriomas. *Fertil Steril*. 2004;82(6):1633-7.
31. Hart R, Hickey M, Maouris P, Buckett W, Garry R. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata: a Cochrane Review. *Hum Reprod*. 2005;20(11):3000-7.
32. Muzii L, Bianchi A, Bellati F, Cristi E, Pernice M, Zullo MA, et al. Histologic analysis of endometriomas: what the surgeon needs to know. *Fertil Steril*. 2007;87(2):362-6.
33. Loh FH, Tan AT, Ruman J, Ng SC. Ovarian response after laparoscopic ovarian cystectomy for endometriotic cysts in 132 monitored cycles. *Fertil Steril*. 1999;72(2):316-21.

Recebido em: 03/03/2008

Aprovado para publicação em: 15/05/2008

MicroTESE com bloqueio anestésico e sedação: uma nova abordagem para procedimento ambulatorial

MicroTESE with local anesthesia and venous sedation:
a new approach for the outpatient procedure

Carlos Eduardo de Figueiredo Gomes¹, Pedro Ivo Ravizzini¹, Carlos Carizza¹, Vicente Abdelmassih¹, Dirceu Mendes Pereira², Lister de Lima Salgueiro¹, Roger Abdelmassih³



O Dr. Carlos Eduardo de Figueiredo Gomes concluiu residência em Anestesiologia na Irmandade da Santa Casa da Misericórdia de Santos, obtendo título de especialista em 1993. Em outubro de 1994, obteve o Título Superior em Anestesiologia e, em abril de 1995, credencial de instrutor, atuando no Centro de Ensino e Treinamento (CET) da mesma instituição até 1997, quando mudou para São Paulo. Hoje, é anestesista membro da Clínica e Centro de Pesquisa em Reprodução Humana Roger Abdelmassih, atuando também no Hospital do Coração (Hcor), Hospital Israelita Albert Einstein.

Resumo

Objetivo: analisar a viabilidade da associação da sedação endovenosa de ação curta com bloqueio anestésico local na realização da microdissecção para extração testicular de espermatozóides (MicroTESE). **Material e métodos:** sessenta pacientes, com idade média de $38,5 \pm 4,9$ anos, foram submetidos a 65 procedimentos de MicroTESE com sedação endovenosa rápida, utilizando 100 mcg de citrato de fentanila e 2 mg/kg de propofol seguidos de bloqueio anestésico do cordão espermático com ropivacaína a 0,75%. A assistência ventilatória manual foi mantida até ser observada a respiração espontânea com volume corrente adequado. A manutenção transoperatória da sedação foi feita com infusão contínua de propofol a 50 mcg/kg/min. **Resultados:** o tempo médio das intervenções, de recuperação na sala de cirurgia e de alta foram, respectivamente, $139,7 \pm 42,4$, 21 ± 7 e 117 ± 6 minutos. Cinco pacientes apresentaram movimentos corporais no transoperatório, os quais foram controlados com aumento da infusão de propofol e/ou repiques de citrato de fentanila. Um paciente apresentou tremores de curta duração no pós-operatório imediato. Nenhum paciente referiu dor ou apresentou vômitos no pós-operatório. **Conclusões:** a sedação anestésica com propofol associada ao bloqueio de cordão espermático com ropivacaína é uma técnica segura, confiável e confortável para o paciente e pode ser utilizada em ambiente ambulatorial, sem comprometer o procedimento cirúrgico.

Unitermos: Azoospermia não-obstrutiva; Microdissecção; Propofol; Ropivacaína; Fentanila; Biópsia testicular.

Abstract

Objective: to analyze the viability of the association of intravenous sedation and local spermatic cord anesthesia for the microdissection testicular sperm extraction (MicroTESE) procedure. **Material and methods:** sixty patients, with mean age of 38.5 ± 4.9 years old, were submitted to 65 MicroTESE procedures under intravenous sedation, using 100 mcg of fentanyl citrate and 2 mg/kg propofol, followed by local spermatic cord block with 0.75% ropivacaine. Manual ventilatory assistance was performed until spontaneous respiration with adequate tidal volume was restored. Continuous intravenous infusion of propofol (50 mcg/kg/min) was administered transoperatively for maintenance sedation. **Results:** Mean operative time, recovery from anesthesia and time for release from the center were 139.7 ± 42.4 , 21 ± 7 e 117 ± 6 minutes, respectively. Five patients presented transoperative movements due to long lasting surgical procedures; they were controlled with increase in the infusion dose of propofol and/or small complementary doses of fentanyl citrate. One patient presented short standing tremors and none presented pain or vomiting. **Conclusions:** intravenous sedation with propofol associated to ropivacaine local spermatic cord block is safe, efficient and a soothing option for patients undergoing MicroTESE as an outpatient procedure, without jeopardizing the outcomes.

Uniterms: Non-obstructive azoospermia; Microdissection; Propofol; Ropivacaine; Fentanyl; Testicular biopsy.

¹ Médico da Clínica e Centro de Pesquisa em Reprodução Humana Roger Abdelmassih

² Diretor médico da Clínica e Centro de Pesquisa em Reprodução Humana Roger Abdelmassih

³ Diretor da Clínica e Centro de Pesquisa em Reprodução Humana Roger Abdelmassih

Endereço para correspondência: Pedro Ravizzini – Clínica e Centro de Pesquisa em Reprodução Humana Roger Abdelmassih – Avenida Brasil, 1.085 – CEP 01431-000 – São Paulo/SP – Fone: (11) 3087-1555/Fax: (11) 3083-2838 – E-mail: ravizzini@pobox.com

Introdução

O propofol (Fresofol® 1%, Fresenius Kabi, Campinas, São Paulo, Brasil), introduzido na prática clínica em 1977¹, facilitou de forma substancial a realização de procedimentos ambulatoriais, sendo estabelecido um novo padrão atendimento. Por ser do grupo dos alquilfenóis, o propofol é rapidamente metabolizado pelo fígado, produzindo compostos hidrossolúveis que serão excretados pelo rim. Possui também um efeito depressor sobre o sistema respiratório e, comumente, observa-se apnéia após dose de indução. Quando infundido de forma contínua, apresenta excelente efeito sedativo, com despertar calmo e rápido. Recentemente, o uso do propofol em associação com bloqueio anestésico local com ropivacaína (Naropin® 0,75%, AstraZeneca, Cotia, São Paulo, Brasil) vem se demonstrando uma técnica altamente eficaz, trazendo segurança para o médico assistente no transoperatório, conforto e analgesia para o paciente no pós-operatório.

Com a evolução das técnicas de reprodução assistida e a disseminação de clínicas que executam diariamente uma infinidade de procedimentos em regime ambulatorial ao ano, observa-se, com frequência, a necessidade da realização de pequenas cirurgias, como no caso da biópsia testicular diagnóstica ou para recuperação de espermatozoides TESE (extração testicular de espermatozoides). Em 1998, foi divulgada a técnica de microdissecção com auxílio do microscópio (MicroTESE) como uma nova modalidade para recuperação cirúrgica de espermatozoides, direcionada para os casos de azoospermia não obstrutiva², que demonstrou resultados promissores e passou a ser incorporada na prática de vários centros.

Não obstante, tal procedimento apresenta, com frequência, tempo operatório prolongado, sendo, por vezes, difícil recomendar a sua realização em ambiente ambulatorial sob anestesia geral.

O objetivo desse trabalho foi demonstrar a viabilidade e a eficiência da técnica de sedação e bloqueio do cordão espermático na realização de MicroTESE em regime ambulatorial.

Material e métodos

A partir de junho de 2005, iniciou-se a inclusão prospectiva de casos de azoospermia não obstrutiva no protocolo de MicroTESE, com sedação e anestesia local. De 11 de junho de 2005 a 22 de agosto de 2007, foram realizadas 65 cirurgias em 60 pacientes. A média de idade foi de $38,5 \pm 4,9$ anos (mínima de 25 e máxima de 58 anos) e de peso $83,5 \pm 5$ kg. Três pacientes repetiram o procedimento duas vezes e um repetiu três vezes. O intervalo mínimo entre as reintervenções foi de seis meses.

Os pacientes foram orientados a permanecer em jejum nas oito horas antecedentes à cirurgia e a realizar tricotomia em casa, na mesma data do procedimento. Após ingressar na clínica, os

pacientes firmaram o termo de consentimento informado e receberam preparo para cirurgia, por meio de venóclise, com catéter intravenoso 20 GA (Angicath™, Becton, Dickinson and Company, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil) e medicação pré-anestésica (Midazolam, 3 mg EV, Roche, Rio de Janeiro, Brasil). Em seguida, foram encaminhados ao centro cirúrgico e posicionados na mesa operatória, com monitorização não invasiva da pressão arterial, oximetria de pulso, cardioscopia e cateter nasal com fluxo de oxigênio a 3 L/min. Após o preparo do campo operatório, foram administrados 100 mcg de citrato de fentanila (Fentanest®, Cristália, São Paulo, Brasil) e 2 mg/kg de propofol, seguidos de assistência ventilatória manual, até reassumirem respiração espontânea com volume corrente adequado. Posteriormente, iniciou-se infusão contínua com bomba injetora de 50 mcg/kg/min de propofol, acompanhados de auxílio ventilatório sempre que a saturação caía abaixo de 95%. Esta velocidade de infusão foi alterada de acordo com a resposta individual de cada paciente.

Antes do início do procedimento cirúrgico, foi realizado bloqueio anestésico mediante infiltração de ropivacaína a 0,75%, sendo 4 mL para o local da incisão escrotal (rafe mediana) e 8 mL no cordão espermático ipsilateral ao testículo de interesse. Quando a abordagem do testículo contralateral foi necessária, realizaram-se novo bloqueio anestésico do cordão contralateral com 8 mL de ropivacaína a 0,75% e acesso pela mesma incisão inicial na rafe. Ao final do procedimento, os pacientes foram recuperados na própria sala de operação, medicados com 30 mg de trometamina de cetorolaco (Toradol®, Roche, Rio de Janeiro, Brasil) e 8 mg de cloridrato de ondansetron (Zofran®, GlaxoSmithKline, Rio de Janeiro, Brasil) endovenosos e encaminhados deambulando ao quarto de recuperação pós-anestésica.

Antes da alta, os pacientes receberam um questionário para avaliação do grau de satisfação com o ato anestésico, no qual deveriam assinalar uma entre as três opções: satisfeito, regular e insatisfeito.

Resultados

O tempo médio de procedimento foi de $139,7 \pm 42,4$ minutos, variando de 90 a 180 minutos, e a taxa de recuperação de espermatozoides foi de 56%.

Cinco pacientes (7,7%) apresentaram movimentos corporais, relacionados ao tempo cirúrgico prolongado. Esses movimentos foram rapidamente controlados, com aumento da infusão de propofol e/ou repiques de fentanil. Não houve recordações desses episódios após o despertar.

O tempo médio de recuperação do paciente na sala de cirurgia após o despertar foi de 21 ± 7 minutos, após o qual foram encaminhados ao quarto de recuperação pós-anestésica deambulando com auxílio. Uma média de 117 ± 6 minutos foi necessária

para que os mesmos recebessem alta. Neste período, foi oferecida uma dieta oral branda.

Um paciente apresentou tremores no pós-operatório imediato, que cessou espontaneamente após seu alojamento no quarto de RPA. Nenhum dos pacientes referiu dor ou vômitos no pós-operatório imediato. Todos os pacientes necessitaram de auxílio ventilatório no início do procedimento e, posteriormente, assumiram ventilação espontânea.

Na revisão do questionário quanto ao bem estar e à satisfação dos pacientes em relação ao ato anestésico, todos assinalaram a opção “satisfeito”.

Discussão

Hoje, a Anestesiologia moderna vive tempos de ambigüidade. De um lado, conta com a alta tecnologia em equipamentos sofisticados e drogas modernas de ação ultra-rápida e, do outro, enfrenta uma realidade financeira que pressiona para o barateamento dos custos. Esforços são concentrados na tentativa de encontrar um meio-termo que possa beneficiar a prática médica sem, no entanto, oferecer prejuízo na qualidade do atendimento ao paciente.

Neste âmbito e, especialmente, nas clínicas voltadas para a reprodução assistida, observa-se o crescimento na demanda de procedimentos ambulatoriais; tornam-se freqüentemente necessárias a aspiração transvaginal de oócitos guiada por ultra-sonografia e a aspiração testicular de espermatozoides (TESA) ou de epidídimos (PESA) com agulha fina, entre outros.

O aumento da demanda de tratamento de casos de azoospermia não-obstrutiva impulsionou a realização de biópsias testiculares para a obtenção de espermatozoides a serem utilizados nos tratamentos com injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). Nesta classe encontra-se a MicroTESE², que objetiva o melhor aproveitamento das biópsias testiculares e uma melhora nas taxas de obtenção de espermatozoides. Infelizmente, apesar de pouco invasiva, a MicroTESE pode depender de um longo tempo operatório, fato que pode inviabilizar a recuperação pós-anestésica breve e a liberação de pacientes em regime ambulatorial. Além disso, durante uma microcirurgia, é imperativo que o paciente permaneça imóvel e confortável durante todo o procedimento.

Este estudo procurou buscar uma opção anestésica viável que pudesse manter o *status* de procedimento ambulatorial na realização da MicroTESE. Utilizou-se o conceito de fast-track, no qual o uso de agentes opióides, hipnóticos e relaxantes musculares de ação curta e ultracurta objetivam um despertar precoce, levando a um menor tempo de permanência hospitalar. Escolheu-se o propofol, um derivado alquilfenólico com propriedades hipnóticas, anticonvulsivantes e antieméticas³, que é

rapidamente metabolizado no fígado por conjugação com glucoronídeo e sulfato, sendo produzidos compostos hidrossolúveis excretados pelos rins⁴.

Para o bloqueio do cordão espermático, selecionou-se a ropivacaína, que é um potente anestésico local tipo amida, de efeito prolongado e baixa toxicidade. Além disso, a ropivacaína apresenta níveis sanguíneos tóxicos 25% mais altos que o cloridrato de bupivacaína, como demonstrado por Scott et al.⁵. Tais efeitos aparecem com níveis plasmáticos acima de 1 a 2 mcg/mL, quando puderam ser observados sintomas de zumbidos, gosto metálico na boca ou visão dupla.

Esta abordagem demonstrou vários benefícios. Apesar dos procedimentos terem sido relativamente prolongados (139,7±42,4 minutos), não houve dificuldade na sua execução. Não houve queixas de dor no transoperatório e, tampouco, movimentação excessiva que comprometesse sua eficácia. Os pacientes apresentaram recuperação rápida e foram liberados para casa, medicados com analgésicos comuns, não controlados. Acredita-se que a ausência de sintomas de náuseas e vômitos no pós-operatório imediato associou-se em parte ao efeito antiemético do propofol.

Não obstante, todos os pacientes apresentaram depressão respiratória decorrente da ação central do propofol com diminuição da resposta aos receptores de CO₂ e hipóxia¹. Por isso, recomenda-se que a abordagem descrita nesse trabalho seja restrita à utilização sob o comando do anestesiológista. Esta diminuição da resposta ao CO₂ é conhecida e varia de 40 a 60%, ocorrendo diminuição do volume corrente e aumento da freqüência respiratória com manutenção do volume minuto⁶. Na maior parte das vezes, sua ocorrência manifestou-se com administração inicial do *bolus* de propofol para facilitar a realização do bloqueio do cordão espermático. A depressão respiratória reverteu-se invariavelmente após alguns minutos, devido à queda do nível plasmático inicial. Daí em diante, a velocidade de infusão do propofol foi alterada, para manutenção da imobilidade do paciente e de um menor nível de depressão respiratória.

Certamente, o uso de uma bomba alvo-controlada garantiria uma sedação mais homogênea, com menos episódios de depressão respiratória, por manter um nível plasmático mais constante de propofol⁷.

Conclusões

A técnica de sedação endovenosa com propofol associada ao bloqueio de cordão espermático com ropivacaína é segura e confiável. Além disso, é confortável para o paciente, proporcionando um despertar rápido, com redução da dor no pós-operatório imediato.

Não obstante, o procedimento deve ser acompanhado por profissional treinado em manejo de vias aéreas (o anestesiológista),

em decorrência do aparecimento de depressão respiratória transitória com essa abordagem.

Finalmente, acredita-se que entre os principais benefícios que a técnica oferece estão a alta precoce e a facilidade para

implementação em ambiente ambulatorial, sem comprometimento do procedimento cirúrgico, fator essencial devido à crescente demanda encontrada nas diversas clínicas que oferecem serviços de tal porte.

Referências bibliográficas

1. Barbosa FT. Síndrome da infusão do propofol. Rev Bras Anesthesiol. 2007;57(5):539-42.
2. Schlegel PN. Testicular sperm extraction microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. Hum Reprod. 1999;14(1):131-5.
3. Jacobi J, Fraser GL *et al*. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. Crit Care Med. 2002;30(1):119-41.
4. Magella HA, Cheibub ZB. Propofol: revisão bibliográfica. Rev Bras Anesthesiol. 1990;40(4):4289-94.
5. Scott BD, Lee A, Fagan D, Bowler GM, Bloomfield P, Lundh R. Acute toxicity of ropivacaine compared with that of bupivacaine. Anesth Analg. 1989;69(5):563-9.
6. Reeves JG, Glass PSA. In: Anestesia. Miller RD, editor. Anestésicos venosos não-barbitúricos. 3ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1993. v.1, p. 243-79.
7. Absalom A, Struys MRF. An Overview of TCI & TIVA. Gent: Academia Press; 2005.

Recebido em: 18/01/2008

Aprovado para publicação em: 27/03/2008

Análise doplervelocimétrica e diagnóstico histopatológico de pólipos endometriais: estudo piloto

Doppler analysis and histopathological diagnosis of endometrial polyps: pilot study

Luciana de Souza Borges¹, Júlio César Rosa e Silva¹, Omero Benedicto Poli Neto², Edson Garcia Soares³, Francisco Magário¹, Francisco José Candido dos Reis¹, Antônio Alberto Nogueira¹



Antônio Alberto Nogueira é médico formado pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP), onde fez mestrado e doutorado. É professor doutor do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMRP-USP e exerce a função de coordenador do Setor de Videoendoscopia Ginecológica e Dor Pélvica Crônica.

Resumo

Objetivo: este estudo foi realizado com o objetivo de discriminar pólipos endometriais como benignos (relacionados ao hiperestrogenismo ou funcionais e não relacionados ao hiperestrogenismo ou atróficos) e pólipos malignos, analisando os índices de resistência (IR) e pulsatilidade (IP) por meio de análise doplervelocimétrica. **Material e métodos:** foram incluídas 35 pacientes de uma série prospectiva submetidas à polipectomia histeroscópica. Os IR e IP foram obtidos por análise Doppler e foram comparados com o diagnóstico histopatológico, classificados em: benigno (funcional e atrófico) e maligno. **Resultados:** a média do IR foi, respectivamente para pólipos atrófico, funcional e maligno, 0,55 (variando de 0,38 a 0,78), 0,57 (variando de 0,50 a 0,61) e 0,42 ($p=0,69$). A média dos IP foi, respectivamente para pólipos atrófico, funcional e maligno, 0,93 (variando de 0,56 a 1,75), 0,93 (variando de 0,73 a 1,06) e 0,93 ($p=0,98$). **Conclusões:** este estudo não é conclusivo de que o uso da análise doplervelocimétrica contribui na diferenciação de pólipos endometriais benignos dos pré-malignos e malignos. Novos estudos precisam ser realizados para definir como diferenciar essas lesões endometriais com potencial maligno por técnicas não invasivas.

Unitermos: Endométrio; Pólipos; ultra-sonografia Doppler; Ultra-som; Histologia.

Abstract

Objective: this study was carried out in order to discriminate endometrial polyps in benign polyps, related to hyperestrogenism or reactive and not related to hyperestrogenism or atrophic, and malignant polyps, analyzing resistivity index and pulsatility index by Doppler analysis. **Material and methods:** thirty-five patients from a prospective series submitted to hysteroscopic polypectomy were included. Histopathological diagnosis was classified in: benign (reactive and atrophic) and malignant. Resistivity and pulsatility index were obtained by Doppler analysis and were compared to histopathological diagnosis. **Results:** The mean of resistivity index was 0.55 (ranging from 0.38 to 0.78), 0.57 (ranging from 0.50 to 0.61) and 0.42 ($p=0.69$), respectively for atrophic, reactive and malignant polyps. The mean of pulsatility indices were, respectively for atrophic, reactive and malignant polyps, 0.93 (ranging from 0.56 to 1.75), 0.93 (ranging from 0.73 to 1.06) and 0.93 ($p=0.98$). **Conclusions:** this study is not conclusive that Doppler analysis contributes in the differentiation between benign or malignant endometrial polyps. New studies must be taken in order to define how to identify endometrial polyps with malignant potential by noninvasive techniques.

Uniterms: Endometrium; Polyps; Doppler ultrasonography; Ultrasonics; Histology.

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP) – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

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

² Departamento de Cirurgia e Anatomia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP) – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

³ Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP) – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

Não há conflitos de interesse.

Endereço para correspondência: Antônio Alberto Nogueira – Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – Avenida Bandeirantes, 3.900, 8º andar – CEP 14049-900 – Ribeirão Preto/SP – Fone: (16) 3602-2589/Fax: (16) 3633-0946 – E-mail: aanoguei@fmrp.usp.br

Introdução

Os pólipos endometriais são estruturas que se projetam dentro da cavidade uterina. Compostos de glândulas, estroma hiper celular e vasos sanguíneos de paredes espessas e, provavelmente recobertos por epitélio, eles são originados de proliferações focais de células endometriais basais^{1,2}. Sua prevalência na população geral feminina é estimada em aproximadamente 25%^{3,4}. Embora a prevalência dos pólipos endometriais seja alta, a incidência de malignidade nestas lesões é baixa e varia de 0,5 a 4,8%^{5,6}.

Os pólipos apresentam grande diversidade morfológica e, portanto, podem ser classificados de diversas formas, como: pólipos funcionais, que são pouco freqüentes e apresentam endométrio de revestimento cíclico⁷; pólipos hiperplásicos simples e sem atípias, que são comuns e apresentam glândulas ativas e irregulares; pólipos atróficos, que apresentam glândulas inativas e são comuns após a menopausa⁸; pólipos pré-malignos e malignos¹.

Os pólipos endometriais são freqüentemente diagnosticados em razão de sangramento vaginal anormal ou de aumento da espessura endometrial ao exame ultra-sonográfico transvaginal, que é o melhor método não invasivo de análise da cavidade endometrial⁹. Contudo, o advento da infusão de solução salina durante a ultra-sonografia, (histerossonografia), permitiu maior refinamento na análise de detalhes endometriais e, conseqüentemente, de pólipos endometriais¹⁰. No entanto, o aspecto morfológico dos pólipos endometriais visualizados por meio da ultra-sonografia não é suficiente para prever o risco de malignidade, fazendo com que muitos autores sugiram a retirada dos pólipos associados a sangramentos anormais e dos pólipos de pacientes menopausadas, sintomáticos ou assintomáticos³. Com o intuito de restringir o número de pacientes encaminhadas à ressecção de lesões benignas, especialmente assintomáticas, algumas técnicas vêm sendo incorporadas ao exame ultra-sonográfico morfológico, como o método Power Doppler. Os resultados observados, porém, têm sido conflitantes^{2,11-13}.

O objetivo deste estudo foi discriminar os pólipos endometriais em pólipos benignos, pólipos relacionados ao hiperestrogenismo ou funcional (funcional e hiperplásicos sem atípias), e não relacionados ao hiperestrogenismo (atrófico), e pólipos malignos, analisando os IR e IP pela análise Doppler.

Material e métodos

Foram incluídas 35 pacientes consecutivas submetidas à polipectomia histeroscópica completa, encaminhadas ao Setor de Videoendoscopia Ginecológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC/FMRP-USP) por espessamento endometrial (>4 mm)

à ultra-sonografia realizada previamente. Pacientes que apresentavam espessamento endometrial, sintomáticas ou não, que não estavam em uso de terapia hormonal há pelo menos seis meses e que concordaram em participar da pesquisa foram incluídas do estudo.

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC/FMRP-USP. Nesta série prospectiva, todas as pacientes foram submetidas previamente à avaliação ultra-sonográfica transvaginal com equipamento da marca ATL (Advanced Technologies Laboratories International, Inc., Bothell, Washington, USA) modelo HDI 3.000, com transdutor transvaginal com freqüência entre 5 e 9 MHz, freqüência de repetição de pulso de 500 a 1.500 pulsos por segundo e com ângulo visual de 30 a 60°. Foi utilizado filtro de 50 a 100 Hz.

Uma vez detectado um vaso no interior do pólipo ou na sua base e identificada uma onda de fluxo sanguíneo, foram automaticamente obtidos os índices de resistência (IR) e de pulsatilidade (IP), dos quais foram considerados os mais baixos.

A histerossonografia foi realizada com a infusão lenta de 5 a 20 mL de solução salina a 0,9%, até a obtenção de distensão adequada da cavidade uterina. A histeroscopia diagnóstica foi realizada com o microcolpo-histeroscópio de Hamou I e II, da marca Storz (Karl Storz, Tuttlingen, Germany), com ângulo de inclinação visual de 30° e sistema óptico de 5 mm. A cavidade uterina foi distendida com CO₂ com fluxo de 50 mL/min e pressão máxima de 200 mmHg. Todas as lesões identificadas na histeroscopia diagnóstica foram biopsiadas com auxílio de pinça Storz (Karl Storz, Tuttlingen, Germany) de 2 mm, sob visualização direta independente do seu aspecto histeroscópico.

Todas as pacientes foram submetidas aos três métodos diagnósticos (ultra-som, histerossonografia e histeroscopia diagnóstica) para se determinar a sensibilidade dos mesmos na detecção dos pólipos endometriais. A histeroscopia cirúrgica foi realizada sob anestesia raquidiana, com alça diatérmica de ressectoscópio da marca Storz (Karl Storz, Tuttlingen, Germany) de 10 mm. A cavidade uterina foi distendida com solução de manitol 3% e pressão de 100 mmHg.

Todas as lesões de crescimento focal na cavidade uterina foram completamente removidas, utilizando-se alça diatérmica de corte monopolar sob visualização histeroscópica e imediatamente fixadas em formalina 4%. Posteriormente, foram embebidas em blocos de parafina, e cortes de 4 µm foram obtidos para análise microscópica, após coloração com hematoxilina-eosina.

Os pólipos dos dois casos malignos foram obtidos após histerectomia realizada para o tratamento específico da doença, uma vez que já havia o diagnóstico prévio de malignidade pela biópsia realizada durante a histeroscopia diagnóstica. Os pólipos endometriais foram histologicamente definidos como crescimento focal de tecido endometrial composto de amostra variável

de glândulas e de estroma fibrótico contendo vasos sanguíneos de paredes espessas^{1,2}.

Todos os pólipos foram analisados por dois autores e quaisquer casos discordantes foram reavaliados. O resultado final foi obtido por consenso. Classificaram-se os pólipos em: atróficos, quando apresentavam glândulas inativas; funcionais, se apresentassem glândulas com epitélio de revestimento cíclico ou glândulas hiperplásicas sem atipias celulares; e malignos, quando apresentavam componente epitelial atípico^{7,8}.

Utilizou-se o teste *t* não pareado para avaliar diferenças significativas entre idade, IR e IP depois da confirmação da normalidade de distribuição das amostras pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. O teste do χ^2 foi utilizado para comparar o estado hormonal e considerado estatisticamente significativo quando $p < 0,05$. Foi utilizado o programa GraphPad Prism 3.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, EUA) para análise estatística.

Resultados

A análise anatomopatológica revelou 22 pólipos atróficos, 11 funcionais e dois malignos. A idade média das pacientes foi respectivamente $60,0 \pm 7,0$ (variando de 45 a 73); $51,3 \pm 11,5$ (variando de 41 a 72) e $67,5 \pm 5,0$ anos (pacientes com 64 e 71 anos), sendo estatisticamente superior nas pacientes portadoras de pólipos atróficos e malignos ($p = 0,018$). Todos os pólipos malignos ($n = 2$) foram identificados em pacientes menopausadas, assim como 95% dos pólipos atróficos ($n = 21/22$) e 36% ($n = 4/11$) dos reativos ($p = 0,0005$).

A ultra-sonografia morfológica foi capaz de prever 77% ($n = 27/35$) dos pólipos endometriais e a histerossonografia 86% ($n = 24/28$) dos pólipos quando o exame foi tecnicamente possível de ser realizado: sete casos apresentaram estenose cervical, o que impediu a realização do exame. Conjuntamente, a ultra-sonografia morfológica e a histerossonografia predisseram 91% ($n = 32/35$) das lesões e tiveram 79% de concordância.

A média dos IR dos pólipos atróficos, reativos e malignos foi, respectivamente, $0,55 \pm 0,09$ (variando de 0,38 a 0,78); $0,57 \pm 0,04$ (variando de 0,50 a 0,61) e 0,42 ($p = 0,69$). A média dos IP dos pólipos atróficos, reativos e malignos foi, respectivamente, $0,93 \pm 0,28$ (variando de 0,56 a 1,75); $0,93 \pm 0,12$ (variando de 0,73 a 1,06) e 0,93 ($p = 0,98$). Não foi possível a realização do estudo Doppler em dez pólipos, dentre os quais um maligno.

Discussão

Foram identificados dois pólipos malignos neste estudo, ambos associados a sangramento uterino anormal, perfazendo aproximadamente 6% dos pólipos – incidência superior àquela referida em estudos recentes^{6,14}. Esta discordância deve-se

provavelmente ao pequeno número de casos em nossa casuística. Por outro lado, foi observado que 63% dos pólipos apresentavam glândulas inativas e que 31% deles apresentavam glândulas com epitélio de revestimento cíclico ou hiperplasia sem atipias celulares. O significado clínico desta classificação – particularmente a subdivisão de pólipos benignos (funcionais e hiperplásicos sem atipias, além dos atróficos) – ainda não está claro. Todavia, é possível que os diversos aspectos morfológicos dos pólipos reflitam diferentes microambientes para o seu desenvolvimento e eventual progressão da lesão para um fenótipo maligno.

Observa-se que tanto os pólipos malignos quanto os pólipos atróficos ocorrem em mulheres em faixa etária superior aos pólipos funcionais. Isso pode ser explicado pelo fato de que os pólipos funcionais são dependentes de estímulo estrogênico^{7,8,15}, o qual é mais intenso no menacme. Nota-se ainda um intervalo de nove e 16 anos, respectivamente, entre os pólipos atróficos e malignos e entre os pólipos funcionais e malignos. Porém, como pouco se sabe sobre a história natural dos pólipos endometriais, não é possível fazer qualquer afirmação consistente a respeito do tempo como critério de causalidade na patogênese dos pólipos malignos.

Tanto a ultra-sonografia morfológica quanto a histerossonografia, isoladamente ou em conjunto, são capazes de prever a existência de pólipos na cavidade uterina. Na primeira, a imagem de lesão hiperecogênica, com textura homogênea e contornos regulares preenchendo o lúmen da cavidade uterina e não ultrapassando a interface miométrio-endometrial, foi típica de pólipos endometriais¹¹. A instilação de líquido permitiu a visualização de lesões com as mesmas características acima, projetando-se para o interior da cavidade uterina, o que foi facilmente identificado devido à interface sólido-líquida¹⁶. Entretanto, a histerossonografia apresentou limitação diagnóstica em virtude da estenose cervical encontrada em sete pacientes menopausadas – limitação esta que também é referida por outros autores^{17,18}.

O estudo Doppler não foi realizado em 29% ($n = 10/35$) dos pólipos endometriais pela ausência de fluxo sanguíneo identificável na lesão ou em seu pedículo. Adicionalmente, não foi observada diferença nos IR e de IP entre os pólipos atróficos e os funcionais. Optou-se por não tirar conclusões a respeito destes índices em pólipos malignos, devido à pequena casuística, mas o IR obtido de 0,42 é comparável aos valores arbitrários inferiores a 0,50, citados na literatura para o diagnóstico diferencial de lesões pré-malignas e malignas¹⁹. Os dados do presente estudo sugerem, portanto, que o método Doppler não é suficiente para a seleção de casos a serem submetidos à ressecção cirúrgica. De qualquer forma, ainda persistem dúvidas a respeito da identificação de lesões de risco de malignidade com métodos não invasivos, de modo que a análise anatomopatológica do espécime é essencial para a confirmação do diagnóstico histológico da

lesão. Por outro lado, como a maioria das lesões malignas apresenta sangramento genital³, novos estudos deverão ser realizados, com o intuito de definir melhor como identificar os pólipos

endometriais com potencial maligno por técnicas não invasivas e qual o impacto da conduta expectante em pacientes portadoras de pólipos endometriais assintomáticos.

Referências bibliográficas

- Peterson WF, Novak ER. Endometrial polyps. *Obstet Gynecol.* 1956;8(1):40-9.
- Goldstein SR, Monteagudo A, Popielek D, Mayberry P, Timor-Tritsch I. Evaluation of endometrial polyps. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(4):669-74.
- Savelli L, De Iaco P, Santini D, Rosati F, Ghi T, Pignotti E, et al. Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia, and cancer in endometrial polyps. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(4):927-31.
- Nogueira, AA. Pólipos endometriais. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2005; 27(5):289-92.
- Reis PAS, Nogueira AA, Reis FJC, Campolungo A, Carrara HHA, Andrade JM. Is hysteroscopic appearance a safe means of differentiating malignant from benign endometrial polyps in postmenopausal women? *Gynaecol Endosc.* 2001;10:49-51.
- Shushan A, Revel A, Rojansky N. How often are endometrial polyps malignant? *Gynecol Obstet Invest.* 2004;58(4):212-5.
- Hendrickson MR, Dongaire TA, Kempson RL. Diagnostic surgical pathology. In: Williams & Wilkins, editor. *The uterine corpus.* Philadelphia: Lippincott; 1999. p. 2230.
- Kurman RJ, Mazur MT. Benign diseases of the endometrium. In: Kurman RJ, editor. *Pathology of the female genital tract.* New York: Springer-Verlag; 1994. p. 394.
- Gambacciani M, Monteleone P, Ciaponi M, Sacco A, Genazzani AR. Clinical usefulness of endometrial screening by ultrasound in asymptomatic postmenopausal women. *Maturitas.* 2004;48(4):421-4.
- Parsons AK, Lense JJ. Sonohysterography for endometrial abnormalities: preliminary results. *J Clin Ultrasound.* 1993;21(2):87-95.
- Fleischer AC, Shappell HW, Parker LP, Hanemann CW. Color Doppler sonography of endometrial masses. *Ultrasound Med.* 2002;21(8):861-5.
- Timmerman D, Verguts J, Konstantinovic ML, Moerman P, Van Schoubroeck D, Deprest J, et al. The pedicle artery sign based on sonography with color Doppler imaging can replace second-stage tests in women with abnormal vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(2):166-71.
- Alcázar JL, Galan MJ, Mínguez JA, García-Manero M. Transvaginal color Doppler sonography versus sonohysterography in the diagnosis of endometrial polyps. *J Ultrasound Med.* 2004;23(6):743-8.
- Martín-Ondarza C, Gil-Moreno A, Torres-Cuesta L, García A, Eyzaguirre F, Díaz-Feijoo B, et al. Endometrial cancer in polyps: a clinical study of 27 cases. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2005;26(1):55-8.
- Sant'Ana de Almeida EC, Nogueira AA, Candido dos Reis FJ, Zambelli Ramalho LN, Zucoloto S. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps and adjacent endometrium in postmenopausal women. *Maturitas.* 2004;49(3):229-33.
- Develiöglu OH, Omak M, Bilgin T, Esmer A, Tüfekçi M. The endometrium in asymptomatic breast cancer patients on tamoxifen: value of transvaginal ultrasonography with saline infusion and Doppler flow. *Gynecol Oncol.* 2004;93(2):328-35.
- Wolman I, Jaffe AJ, Hartoov J, Bar-Am A, David MP. Sensitivity and specificity of sonohysterography for the evaluation of the uterine cavity in perimenopausal patients. *J Ultrasound Med.* 1996;15(4):285-8.
- Sohaey R, Woodward P. Sonohysterography: technique, endometrial findings and clinical applications. *Semin Ultrasound CT and MRI.* 1999;20(4):250-8.
- Perez-Medina T, Bajo J, Huertas MA, Rubio A. Predicting atypia inside endometrial polyps. *J Ultrasound Med.* 2002;21(2):125-39.

Recebido em: 03/03/2008

Aprovado para publicação em: 15/04/2008

Influência negativa da idade paterna sobre a qualidade embrionária nos tratamentos com injeção intracitoplasmática de espermatozóides

Negative influence of the aging male on embryo quality in couples treated with intracytoplasmic sperm injection

Rosa Maria Neme¹, Pedro Ravizzini², Carlos Carizza², Soraya Abdelmassih², Vicente G Abdelmassih², Dirceu H Mendes Pereira³, Roger Abdelmassih²



A Dra. Rosa Maria Neme é especialista nas áreas de Endometriose e Reprodução Humana. É formada pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP), com residência médica no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) e doutorado em Ginecologia na área de Endometriose pela FMUSP. É responsável pelo setor de Endometriose da Clínica e Centro de Reprodução Humana Roger Abdelmassih e diretora do Centro de Endometriose São Paulo.

Resumo

Objetivo: analisar o efeito da idade paterna (IP) nos resultados de reprodução assistida utilizando injeção intracitoplasmática de espermatozóides (ICSI). **Material e métodos:** um total de 2.153 casais, submetidos ao tratamento com ICSI, foram avaliados retrospectivamente após estratificação em dois grupos de acordo com a IP: Grupo 1, IP $\leq$ 40 anos e Grupo 2, IP $>$ 40 anos. Casais com parceiras acima de 35 anos foram excluídos assim como mulheres com história de endometriose ou disfunção ovulatória. Após a exclusão, 880 casais permaneceram no estudo. O número e a qualidade dos embriões transferidos foram acessados de acordo com a classificação utilizada em nossa instituição. Taxas de implantação, gravidez clínica e abortamento foram comparados nos dois grupos. **Resultados:** observou-se diferença estatisticamente significativa no número de embriões tipo A transferidos no Grupo 1. Nenhuma diferença foi encontrada quando o número de embriões tipo B, C e D transferidos foi comparado. Não houve diferenças nas taxas de implantação, de gravidez clínica ou abortamento entre os dois grupos. **Conclusões:** IP acima de 40 anos tem influência negativa sobre a qualidade embrionária obtida para transferência nos ciclos utilizando ICSI. Não se observou evidência de influência sobre as taxas de implantação, gravidez clínica e abortamento.

Unitermos: Idade paterna; Idade materna; Injeção intracitoplasmática de espermatozóides; Embrião.

Abstract

Objective: to analyze the effects of paternal age and related pregnancy outcome in intracytoplasmic sperm injections (ICSI). **Material and methods:** a total of 2.153 couples undergoing ICSI program were evaluated. Patients were divided in groups according to paternal age (PA): Group 1, PA $\leq$ 40 years and Group 2, PA $>$ 40 years. Couples with female partners over 35 years were excluded as were women with endometriosis and ovulatory dysfunction. After elimination, 880 couples remained for evaluation. The number and quality of embryos for transference was accessed according to the classification used in our program. Implantation, clinical pregnancy and miscarriage rates were observed in the two groups. **Results:** we have found statistical difference in the number of type A embryos transferred to Group 1. No difference was detected when the amount of type B, C and D embryos were compared. There was also no difference in implantation, clinical pregnancy or miscarriage rates between the groups. **Conclusions:** PA over 40 years negatively influences embryo quality during ICSI cycles. Otherwise, no evidence was observed in implantation, clinical pregnancy or miscarriage rates.

Uniterms: Paternal age; Maternal age; Sperm injections, intracytoplasmic; Embryo.

¹ Médica da Clínica e Centro de Pesquisa Reprodução Humana Roger Abdelmassih e Doutora em Ginecologia pela FMUSP.

² Clínica e Centro de Pesquisa em Reprodução Humana Roger Abdelmassih – São Paulo (SP), Brasil.

³ Doutor em Ginecologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) – São Paulo, São Paulo, Brasi. Clínica e Centro de Pesquisa em Reprodução Humana Roger Abdelmassih – São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Clínica e Centro de Pesquisa Reprodução Humana Roger Abdelmassih – Avenida Brasil, 1.085 – CEP 01431-000 – São Paulo/SP – Fones: (11) 3087-1555/ Fax: (11) 3083-2838 – E-mail: clinica@abdelmassih.com.br

Introdução

É de conhecimento comum que a idade materna afeta adversamente a fecundidade, sendo observado um incremento inicial da incidência de mulheres inférteis a partir dos 35 anos, com importante piora do problema após os 39 anos^{1,2}. Por outro lado, quando se pensa na contraparte masculina, as alterações na fertilidade encontram-se diretamente relacionadas com as alterações na espermatogênese.

Apesar de controverso, a fertilidade paterna parece também estar sujeita a alterações decorrentes do envelhecimento³. O avanço na idade paterna (IP) pode estar acompanhado de um aumento no risco de retardo na obtenção de gravidez espontânea, no abortamento e no óbito fetal tardio⁴⁻⁷. Com o envelhecimento, várias alterações morfológicas e histológicas que podem acometer a função testicular foram descritas, mas o verdadeiro efeito destas na fertilidade paterna ainda é pouco claro⁸⁻¹⁰. Aparentemente, o fator masculino ou a IP poderiam aumentar a chance de perda embrionária precoce¹¹. Isto poderia estar diretamente relacionado à qualidade espermática e às alterações da cromatina espermática, que resultariam da descondensação e da ativação deficientes do ácido desoxirribonucleico (DNA) nuclear durante fertilização espontânea¹².

Recentemente, de La Rochebrochard, McElreavey e Thonneau¹³ consideraram que 40 anos poderia ser a idade limite acima da qual o fator masculino poderia exercer um papel significativo, sendo responsável pelo retardo na obtenção de gravidez. Este retardo foi associado, por um lado, às modificações biológicas do trato reprodutor masculino e, por outro, a uma redução na atividade sexual. Alterações idade-dependente nos parâmetros seminais relacionados à deterioração de suas características podem ter causas variadas, como infecções urogenitais, doenças vasculares¹⁴ ou acúmulo de substâncias tóxicas como policlorinato de bifenil (PCB) e cádmio (Cd)¹⁵.

Características morfológicas do envelhecimento incluem número reduzido de espermatogônias escuras do tipo A, ocorrência aumentada de espermatogônias multinucleadas, megaloespermatócitos como também espermátides gigantes, espermatogônias em múltiplas camadas e divertículos dos túbulos seminíferos¹⁶, que também podem ser relacionadas à diminuição de fertilidade dos casais.

Já que os ciclos de reprodução assistida se prestam como um excelente modelo para avaliar as implicações do envelhecimento biológico sobre fertilidade masculina, este estudo analisa os efeitos da IP e os resultados para obtenção de gravidez utilizando a técnica de injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI).

Material e métodos

Analisaram-se 2.153 ciclos de ICSI realizados em clínica privada entre janeiro de 2004 e agosto de 2006.

Os homens foram divididos por idade em dois grupos: Grupo 1 com IP igual ou menor que 40 anos; Grupo 2, IP maior que 40 anos. Foram excluídos todos os pacientes que apresentavam azoospermia ou oligozoospermia severa (análise de sêmen demonstrando $<1 \times 10^6$ espermatozoides/mL) no espermograma inicial¹⁷.

Mulheres com infertilidade devido à endometriose ou a disfunção ovulatória como distúrbios ovulatórios, anovulação, hiperprolactinemia, amenorréia hipotalâmica ou síndrome de ovários policísticos também foram excluídas.

Utilizando a idade feminina inferior a 35 anos como fator limitante, 693 casais permaneceram para avaliação no Grupo 1 e 187 no Grupo 2.

A qualidade embrionária foi avaliada em 48 e 72 horas de acordo com taxa de clivagem (número de células) e com os seguintes parâmetros morfológicos: grau de fragmentação (≤ 10 , 11-20, 21-30 ou $\geq 30\%$), simetria dos blastômeros (tamanho regular ou irregular (maior célula com diâmetro $>20\%$ quando comparado às outras células)), presença de multinucleação e aparência do citoplasma (homogêneo ou escuro, granulado, vacuolado e pela presença de corpos refrateis). Embriões com sinais de multinucleação não foram considerados para transferência ou criopreservação. Quando o número de células foi 1 (parada de clivagem), os parâmetros morfológicos não foram acessados.

As taxas de clivagem foram definidas como normal (4-5 células em 48 horas e $\geq 6-9$ células em 72 horas), lenta (<4 células em 48 horas e <6 células em 72 horas) e rápida (>5 células em 48 horas e ≥ 10 células em 72 horas).

Os embriões foram classificados com base nos parâmetros individuais em 48 e/ou 72 horas em: tipo A (embriões excelentes), definidos como embriões com taxa de clivagem normal, blastômeros regulares e $\leq 10\%$ de fragmentação em 48 ou 72 horas; tipo B (embriões muito bons), com as mesmas características do tipo A, exceto pela presença de 11 a 20% de fragmentação em 48 ou 72 horas; tipo C (embriões regulares), com clivagem lenta ou rápida ou 21 a 30% de fragmentação, em embriões com blastômeros regulares ou irregulares em 48 ou 72 horas e tipo D (de morfologia pobre), qualquer embrião com $\geq 31\%$ de fragmentação em 48 ou 72 horas.

Também foram comparadas as taxas de implantação, de gravidez clínica e de aborto nos dois grupos.

Estimulação ovariana e ICSI

Foi administrada estimulação ovariana utilizando o mesmo protocolo em todas as pacientes. As mulheres receberam um contraceptivo oral durante o primeiro mês e, em seguida, foram bloqueadas com um agonista do GnRH (acetato de leuprolide, Lupron®, Abbott, EUA), 1 mg diariamente por uma média de 14 dias. A dose de agonista do GnRH foi reduzida para 0,5 mg ao

dia, após o terceiro dia de estimulação. A estimulação ovariana controlada foi levada a cabo, administrando-se FSH recombinante (Serono, Gonale-F®, Corsier-sur-Vecvey, Suíça) em uma dose de 300 IU ao dia, durante os primeiros cinco dias. Esta dose foi ajustada para cada paciente de acordo com a resposta à medicação. O controle sonográfico do tamanho dos folículos e a determinação de estradiol sérico foram executados diariamente depois de sete dias de estimulação em ambos os grupos.

Uma única dose de gonadotrofina coriônica recombinante (r-hCG) subcutânea (Ovidrel 250 mcg, Serono®, Corsier-sur-Vecvey, Suíça) foi administrada quando pelo menos dois folículos de 18 mm eram observados. Os oócitos foram obtidos por punção folicular, guiada por ultra-som, via transvaginal, utilizando-se uma agulha (com sistema de aspiração) Wallace 17G (Smith-Medical, London, UK), 36 horas após administração de r-hCG.

O fluido folicular aspirado foi checado e os complexos *cumulus*-oócitos (COC) lavados e incubados por um período de uma hora, em meio de cultura HTF (Human Tubal Fluid, Irvine Scientific®, Santa Ana, EUA) suplementado com 15% de Synthetic Serum Substitute (SSS, Irvine Scientific®, Santa Ana, EUA). Gametas e embriões foram cultivados em incubadora (37 °C e 5,5% CO₂).

Após este período, os COCs foram expostos em hialuronidase 8 UI por mL (Hyase-10x, Vitrolife®, Gotemburgo, Suécia), por aproximadamente 30 segundos, levados para remoção de resíduos enzimáticos e incubados em HTF com 15% de SSS por uma hora, antes da remoção mecânica das células do *cumulus*. Os gametas foram incubados até o momento da ICSI, realizada em HEPES com 10% de SSS (HTF modificado; Irvine), nos oócitos maduros (metáfase II), quatro horas após a aspiração folicular conforme previamente descrito¹⁸.

Os oócitos injetados foram incubados em HTF com 15% de SSS em grupo (≈18 horas), até o momento da checagem de fertilização. Os zigotos foram transferidos para meio de cultura fresco, contendo no máximo seis zigotos por gota (100 µL). A verificação do estágio de clivagem foi realizada em 48 e 72 horas após a aspiração.

O número de células, a presença de fragmentos e a multinucleação foram observados, anotados e os embriões classificados segundo sua morfologia, considerando-os aptos ou não para transferência e/ou congelamento.

A transferência embrionária foi realizada com cateter Edward-Wallace de 23 cm (Smith-Medical, London, UK), acoplado a uma seringa de insulina, lavado com o mesmo meio de cultura utilizado (HEPES com 10% de SSS), nos dias dois ou três após a aspiração folicular.

O cateter contendo os embriões foi inserido via endocervical, sob controle ultra-sonográfico. Os embriões foram delicadamente depositados a 1 cm do fundo da cavidade uterina. Após a

retirada cuidadosa do cateter, o mesmo foi checado para certificar que os embriões foram realmente transferidos e para certificar a presença de sangue ou muco.

Suplementação lútea

Em ambos os grupos, a administração vaginal de progesterona foi iniciada no dia da aspiração (Serono, Crinone® 8%, Corsier-sur-Vecvey, Suíça) e foi mantida até a avaliação da presença de gravidez (12 dias depois de transferência).

Avaliação dos resultados

Os níveis séricos de β-hCG foram avaliados no 12º dia depois da transferência. A gravidez clínica foi definida como a visualização de atividade cardíaca no ultra-som transvaginal com seis semanas de gestação. Finalmente, o número de pacientes que evoluiu para aborto durante as primeiras 12 semanas de gestação foi comparado.

Análise estatística

A análise estatística foi executada através do teste do χ^2 com a análise de variância (ANOVA) para comparação das médias e teste de Mann-Whitney. A significância estatística foi considerada como $p \leq 0,05$.

Resultados

No Grupo 1, IP variou de 22 a 40 anos enquanto no Grupo 2, de 41 a 70 anos. A estratificação da IP é mostrada na Tabela 1. Não houve nenhuma diferença significativa nas idades maternas quando os Grupos 1 (29,7±3,2) e 2 (30,4±3,3) foram comparados. Uma diferença estatisticamente significativa no número de embriões do tipo A transferidos por caso, com taxa de clivagem normal e fragmentação ≤10% foi observada ($p=0,022$, conforme Tabela 2). Nenhuma diferença estatística pode ser identificada quando a quantidade de embriões dos tipos B, C e D transferidos foi comparada nos dois grupos (Tabela 2). Apesar disso, depois do ajuste da IP, nenhuma diferença estatística entre as taxas de implantação ($p=0,960$), de gravidez clínica ($p=0,677$) ou de aborto ($p=0,842$) foi observada nos dois grupos (Tabela 3).

Tabela 1 - Idade paterna estratificada em 880 pacientes

Idade paterna (anos)	n (%)
<30	162 (18,4)
31-40	531 (60,3)
41-50	139 (15,8)
>50	48 (5,5)

Avaliação estatística: análise descritiva.

Tabela 2 - Tipo de embriões transferidos de acordo com a estratificação por idade paterna

Características	Idade paterna ≤40 anos (n=693)	Idade paterna >40 anos (n=187)	p
Idade materna ≤35 anos			
Embriões A (média±dp)	2,03±1,35	1,78±1,31	p=0,022
Embriões B (média±dp)	0,78±1,01	0,91±1,03	p=0,074
Embriões C (média±dp)	0,22±0,64	0,22±0,57	p=0,552
Embriões D (média±dp)	0,05±0,30	0,06±0,43	p=0,675

Avaliação estatística: Teste de Mann-Whitney em todas as variáveis.

Tabela 3 - Resultados dos ciclos de mulheres com menos de 35 anos de acordo com a idade paterna

Características	Idade paterna ≤40 anos (n=693)	Idade paterna >40 anos (n=187)	p
Idade materna ≤35 anos			
Taxa de implantação (%) média±dp	24,85±31,73	24,43±30,96	p=0,960
Gravidez clínica, n (%)	338/693 (48,8)	88/187 (47,1)	P=0,677
Aborto, n (%)	78/692 (11,3)	20/186 (10,8)	p=0,842

Avaliação estatística: teste do χ^2 para taxa de gravidez clínica, Mann-Whitney e para as demais.

Discussão

Com a evolução da medicina, cada vez mais os impactos dos vários fatores que poderiam influenciar os resultados dos ciclos de reprodução assistida são investigados. Entre muitos, os verdadeiros efeitos de IP sobre a fertilidade ainda são controversos. Com a introdução e, especialmente, após a ampla utilização da técnica de ICSI, surgiu a preocupação de que a seleção natural dos espermatozoides pudesse sofrer alguma interferência e desta forma algum efeito pudesse ser transmitido à prole. Wyrobek et al.¹⁹ confirmaram que o avanço na idade masculina poderia levar a defeitos genômicos como mutações gênicas e aumento das taxas de fragmentação do DNA espermático. Os autores confirmaram que, à medida que o homem saudável envelhece, observa-se uma taxa de sucesso de gravidez diminuída e que esta tendência começa precocemente, já nos primeiros anos reprodutivos. Mesmo assim, nenhum risco aumentado de proles com aneuploidia foi estabelecido.

Nosso estudo sugere que a IP acima de 40 anos pode influenciar negativamente a qualidade dos embriões considerados para transferência nos ciclos de reprodução assistida. Uma porcentagem significativamente maior de embriões do tipo A foi transferida quando a IP foi limitada aos 40 anos (Tabela 2). Nenhuma diferença estatística foi observada para os embriões do tipo B, C ou D (Tabela 2). Por outro lado, quando as duas faixas etárias paternas em nosso estudo foram comparadas pelas taxas de implantação, gravidez clínica e aborto, nenhuma diferença significativa foi encontrada ($p=0,96$, $p=0,67$ e $p=0,84$, respectivamente). Tal observação pode estar relacionada ao fato de que, apesar da morfologia do embrião visualizada à microscopia óptica ter um bom valor prognóstico²⁰, isto nem sempre se correlaciona com a funcionalidade dos mesmos.

Apesar da pequena coorte, Plastira et al.²¹ analisaram os efeitos da idade na incidência das taxas de aneuploidia nos homens

oligoastenozoospermicos estéreis e seus resultado com ICSI. Apesar de não haver nenhuma variação nas taxas de aneuploidia para todos os cromossomos analisados entre e dentro das duas faixas etárias analisadas, nenhuma diferença significativa foi encontrada nas taxas de gravidez clínica e de aborto quando os dois grupos foram estratificados por idade.

Em concordância com estes achados observou-se que, quando a IP alcança 40 anos, embora uma diminuição no número de embriões transferidos de melhor qualidade de acordo com os parâmetros morfológicos pudesse ser esperada, nenhum efeito significativo foi observado nos resultados com ICSI.

Spandorfer et al.¹ não observaram nenhuma diferença significativa nos resultados de gravidez, especialmente nas taxas de gravidez clínica em mulheres com ≤35 anos, independente da idade do parceiro masculino. Estes dados também estão de acordo com os apresentados na pesquisa e permitem concluir que a influência nos resultados de gravidez é preferencialmente relacionada à idade materna.

Vários estudos mostraram um aumento no risco de aborto espontâneo nas mulheres que alcançam a idade de 35 anos^{22,23}. La Rochebrochard e Thonneau⁵ demonstraram que este risco é ainda mais alto quando idade masculina for ≥40 anos. Os dados apresentados nesta pesquisa não confirmam estes achados.

Em conclusão, a idade avançada pode ter um papel significativo na fertilidade masculina. No presente estudo, há evidências que apóiam que a IP acima de 40 anos influencia negativamente a qualidade dos embriões obtidos para transferência durante os ciclos de reprodução assistida que utilizam ICSI. Entretanto, não houve nenhuma indicação que as taxas de implantação, de gravidez clínica ou de aborto seriam influenciadas pela IP isoladamente.

Fundamentado nos resultados apresentados, acredita-se que nos tratamentos de reprodução assistida, os homens que alcançarem a idade de 40 anos deveriam considerar aconselhamento

relacionado à faixa etária, especialmente nos casos em que ICSI for indicado. Não obstante, estudos adicionais serão necessários para determinar se o aconselhamento idade-específica deveria

ser considerado, especialmente quando fator masculino for de fundamental interesse durante procedimentos de reprodução assistida que utilizam ICSI.

Referências bibliográficas

- Spandorfer SD, Avrech OM, Colombero LT, Palermo GD, Rosenwaks Z. Effect of parental age on fertilization and pregnancy characteristics in couples treated by intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod.* 1998;13(2):334-8.
- Craft I, Ah-Moye M, Al-Shawaf T, Fiamanya W, Lewis P, Robertson D, et al. Analysis of 1071 GIFT procedures - the case for a flexible approach to treatment. *Lancet.* 1988;14(8594):1094-1097.
- Auroux MR. Age du père et aptitude au développement. *Contracept Fertil Sex.* 1992;20(10):942-5.
- Nybo Andersen AM, Hansen KD, Andersen PK, Davey Smith G. Advanced paternal age and risk of fetal death: a cohort study. *Am J Epidemiol.* 2004;160(12):1214-22.
- de La Rochebrochard E, Thonneau P. Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage; results of a multicentre European study. *Hum Reprod.* 2002;17(6):1649-56.
- de La Rochebrochard E, Thonneau P. Paternal age $\geq$ 40 years: an important risk factor for infertility. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(4):901-5.
- Dunson DB, Colombo B, Baird DD. Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle. *Hum Reprod.* 2002;17(5):1399-403.
- Holstein AF, Roosen-Runge EC, Shirren C. Spermatogenesis in the ageing testis. In: Holstein AF. (ed.) *Illustrated Pathology of Human Spermatogenesis.* Berlin: Grosse, 1988. p. 195-237.
- Takizawa T, Hatakeyama S. Age-associated changes in microvasculature of human adult testis. *Acta Pathol Jpn.* 1978;28(4):541-54.
- Haidl G, Jung A, Schill WB. Ageing and sperm function. *Hum Reprod.* 1996;11(3): 558-60.
- Lansac J. Delayed parenting. Is delayed childbearing a good thing? *Hum Reprod.* 1995;10(5):1033-5.
- Bulletti C, Flamigni C, Giacomucci E. Reproductive failure due to spontaneous abortion and recurrent miscarriage. *Hum Reprod Update.* 1996;2(2):118-36.
- de La Rochebrochard E, McElreavey K, Thonneau P. Paternal age over 40 years: the "amber light" in the reproductive life of men? *J Androl.* 2003;24(4):459-65.
- Kühnert B, Nieschlag E. Reproductive functions of the ageing male. *Hum Reprod Update.* 2004;10(4):327-39.
- Dallinga JW, Moonen EJ, Dumoulin JC, Evers JL, Geraedts JP, Kleinjans JC. Decreased human semen quality and organochlorine compounds in blood. *Hum Reprod.* 2002;17(8):1973-9.
- Holstein AF. [Human spermatogenesis: basic research and clinical issues]. *Ann Anat.* 1999;181(5):427-36.
- World Health Organisation. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 3rd ed. Cambridge University Press, Cambridge, UK; 1992.
- Abdelmassih R, Solliá S, Moretto M, Acosta AA. Female age is an important parameter to predict treatment outcome in intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 1996;65(3):573-7.
- Wyrobek AJ, Eskenazi B, Young S, Arnhem N, Tiemann-Boege I, Jabs EW, et al. Advancing age has differential on DNA damage, chromatin integrity, gene mutations, and aneuploidies in sperm. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(25):9601-6.
- Pellestor F, Dufour MC, Arnal F, Humeau C. Direct assessment of the rate of chromosomal abnormalities in grade IV human embryos produced by in-vitro fertilization procedure. *Hum Reprod.* 1994;9(2):293-302.
- Plastira K, Angelopoulou R, Mantas D, Msaouel P, Lyrakou S, Plastiras A, et al. The effects of age on the incidence of aneuploidy rates in spermatozoa of oligoasthenozoospermic patients and its relationship with ICSI outcome. *Int J Androl.* 2007;30(2): 65-72.
- Domínguez V, Calle E, Ortega P, Astasio P, Valero de Bernabé J, Rey Calero J. Adjusting risk factors in spontaneous abortion by multipe regression. *Eur J Epidemiol.* 1991;7(2):171-4.
- Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: Population based registered linkage study. *BMJ.* 2000;320(7251):1708-12.

Recebido em: 07/02/2008

Aprovado para publicação em: 26/03/2008

An experimental investigation on effect of the medicinal plant *Pfaffia glomerata* (Spreng.) Pedersen on gestation

Investigação experimental sobre o efeito da planta medicinal *Pfaffia glomerata* (Spreng.) na gestação

Sofia Louise Santin Barilli¹, Tatiana Montanari²



Sofia Louise Santin Barilli é enfermeira graduada pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) em 2007 e, atualmente, é residente do Grupo Hospitalar Conceição, com ênfase em Terapia Intensiva (Residência Integrada em Saúde). O artigo apresentado foi desenvolvido durante a carreira acadêmica, como bolsista de Iniciação Científica (IC) pela Pró-Reitoria de Pesquisa da UFRGS e orientada da professora Dra. Tatiana Montanari, coordenadora do Laboratório de Biologia da Reprodução.

Abstract

Objective: *Pfaffia glomerata* (*P. glomerata*, Brazilian ginseng) is a medicinal plant used for several therapeutic indications. This study aimed to verify its action on gestation and to identify teratogenic and estrogenic activities. **Material and methods:** to evaluate its effect on gestation, the hydroalcoholic extract of its roots (1,000 mg/kg/day) was administered orally to mice in the pre-implantation, implantation or early organogenic period. The females were killed on the 18th day of gestation, and *corpora lutea*, implantation sites, reabsorptions and fetuses were counted. The fetuses were examined to malformations and skeletal anomalies. To evaluate an estrogenic activity by *P. glomerata*, sexually immature females received the extract for three days, and the uteri were collected and weighed. **Results:** the extract did not promote embryonic loss before the implantation nor inhibited this process. However, the females did not gain significant weight during the administration from the first to the third gestation day (gd) and they had more degenerated embryos/dead fetuses and malformed fetuses. The extract did not demonstrate an estrogenic activity by bioassay employing immature mouse uterus. **Conclusions:** *P. glomerata* extract did not impair the implantation of embryos in mice, but there were more embryonic and fetal death and malformations when administered in the pre-implantation period.

Uniterms: *Pfaffia glomerata*; Plants, medicinal; Pregnancy; Mice.

Resumo

Objetivo: *Pfaffia glomerata* (*P. glomerata*, ginseng brasileiro) é uma planta medicinal empregada para várias indicações terapêuticas. Este trabalho teve como objetivos avaliar sua ação sobre a gestação e identificar atividades teratogênica e estrogênica. **Material e métodos:** para avaliar o efeito na gestação, o extrato hidroalcoólico das raízes (1.000 mg/kg/dia) foi administrado oralmente a camundongos no período pré-implantação, quando ocorre a implantação dos embriões ou se inicia a organogênese. As fêmeas foram sacrificadas no 18º dia de gestação, e corpos lúteos, sítios de implantação, reabsorções e fetos foram contados. Os fetos foram examinados para malformações e anomalias esqueléticas. Para avaliar uma atividade estrogênica por *P. glomerata*, fêmeas imaturas sexualmente receberam o extrato por três dias, e o útero foi coletado e pesado. **Resultados:** o extrato não promoveu perda embrionária antes da implantação, nem inibiu este processo. Entretanto, as fêmeas não ganharam peso significativo durante a administração do primeiro ao terceiro dia de gestação e tiveram mais embriões degenerados e fetos malformados ou mortos. O extrato não demonstrou atividade estrogênica empregando-se o bioensaio do útero de camundonga jovem. **Conclusões:** o extrato de *P. glomerata* não afetou a implantação de embriões em camundongos, mas houve mais morte embrionária e fetal e malformações quando administrado no período pré-implantação.

Unitermos: *Pfaffia glomerata*; Plantas medicinais; Gravidez; Camundongos.

Departamento de Ciências Morfológicas do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) – Porto Alegre (RS), Brasil.

¹ Enfermeira do Grupo Hospitalar Conceição – Porto Alegre (RS), Brasil.

² Professora do Departamento de Ciências Morfológicas do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) – Porto Alegre (RS), Brasil.

Endereço para correspondência: Tatiana Montanari – Laboratório de Biologia da Reprodução do Departamento de Ciências Morfológicas do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Rua Sarmento Leite, 500 – CEP 90050-170 – Porto Alegre/RS – E-mail: t.montanari@bol.com.br

Introduction

Pfaffia glomerata (Spreng.) Pedersen, Amaranthaceae family, is a Brazilian medicinal plant used popularly to treat gastric disturbances and chronic inflammation^{1,2}. It has attracted the attention in recent years as an economically accessible substitute to ginseng (*Panax ginseng* C.A. Meyer). Aiming at its commercialization as an adaptogen and a stimulant, psychopharmacological assessment, studies on the reproductive performance and biological *in vitro* assays were carried out³⁻⁹. However, the effect on gestation and on the embryo-fetal development had not been investigated. To this aim, the same methodology employed to evaluate abortive plants was used¹⁰⁻¹², the experimental model was the mouse and the administration was restricted to the first half of the gestation, segmented in the periods pre-implantation, implantation and post-implantation.

Material and methods

Vegetal material and preparation of the extract

Pfaffia glomerata (Spreng.) Pedersen roots were obtained from Chemical, Biological and Agricultural Research Center (CPQBA) of the State University of Campinas (Unicamp), at Paulínia, São Paulo, Brazil. The identification was made by Agronomist Engineer Ílio Montanari, and a voucher specimen was deposited in the herbarium of this institute under number 0238.

The extract was provided for doctor Grace Gosmann, from Faculty of Pharmacy of Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS). The roots were reduced to small pieces, dried in circulating air stove (45 °C) and triturated. The powder was extracted with 60% ethanol under reflux (1;10, plant; solvent) during six hours. The ethanol was removed under vacuum, and the resulting residue was lyophilized. The yield was 28% in relation to the dried vegetal material. The lyophilized hydroalcoholic extract was stored frozen from where it was taken when required.

Animals

Adult, 2- to 3-month-old, and young, 23- to 24-day-old, *Mus domesticus domesticus* CF1 mice were used. They were maintained in the Laboratory of Reproduction Biology from the Department of Morphological Sciences of the UFRGS, at 20 to 25 °C, under a natural photoperiod. The animals were fed with Nuvilab Cr-1® rat food (Nuvital Nutrientes S/A, Colombo, PR, Brazil) and water *ad libitum*.

All procedures were performed in accordance with the ethical principles for animal research adopted by the Brazilian College of Animal Experimentation.

Dose and route of administration

The females of the Treated Groups received 1,000 mg/kg per day of the extract suspended in distilled water in a proportion of 250 mg to 1 mL. The Control Groups received only the vehicle (4 mL/kg). The administration was oral, using a curved needle and a tuberculin syringe.

Abortive activity

The females received the extract or the distilled water from the first to the third gestation day (gd, pre-implantation period), from the fourth to the sixth gd (implantation period), or from the seventh to the ninth gd (post-implantation period, when organogenesis and placentation start). The first gd was the day when the vaginal plug was observed. Each group contained 20 animals, which were weighed on the first gd, on the first day of administration, on the day after the last dose and on the 18th gd, when they were killed by cervical dislocation. The ovaries were collected and weighed. Its *corpora lutea* (or albicans) were counted under a stereomicroscope. The uterus was opened for counting of live and dead fetuses, degenerated embryos and late reabsorptions. After it was incubated in 10% ammonium sulfide for ten minutes for counting of implantation sites and early reabsorptions¹³. The placentae and the live fetuses were weighed. The fetuses were examined for external malformations and fixed either in Bouin's fluid for posterior analysis of internal malformations¹⁴ or in 95% ethanol for staining with alizarin red S¹⁵ and identification of skeletal anomalies, observation of the skull plates and counting of metacarpals, metatarsals, sternebrae and xiphisternum, ribs, lumbar vertebrae, and sacral and caudal vertebrae.

Estrogenic activity

Sexually immature females received the extract (n=10) or distilled water (n=10) for three days. If the vagina was opened, smears were taken and stained by Shorr's technique¹⁶. The females were weighed on the first day of administration and, on the day after the last dose, when they were killed, and uteri were collected and weighed¹⁷.

Statistical analysis

The body, organs and fetus' weight and the number of *corpora lutea*, implantation sites and live fetuses were expressed as mean±standard deviation and analyzed by *t*-Student test. The number of reabsorptions, degenerated embryos and dead fetuses, and the reproductive indices were expressed as median and interquartile range, and analyzed by Mann-Whitney U-test. This

test was used also to skeletal and teratological data¹⁸⁻²⁰. A probability level of less than 5% was considered significant.

Results

The females treated with *P. glomerata* extract from the first to the third gd did not have a significant weight gain during the period of administration (controls gained significant weight), but there was no statistically difference to corporal weight between

Table 1 - Effect of the *P. glomerata* extract administered from the first to the third gd on body weight

Group	Body weight (g)		
	1 st gd	4 th gd	18 th gd
Treated	29.94±1.36	30.22±2.05*	54.56±4.60
Control	29.91±1.43	30.57±1.35	52.01±5.73

*No significance relative to initial body weight: $p=0.421$ by t-Student test.

Table 2 - Effect of the *P. glomerata* extract administered from the fourth to the sixth gd on body weight

Group	Body weight (g)			
	1 st gd	4 th gd	7 th gd	18 th gd
Treated	30.22±1.84	31.65±1.78	33.42±2.92	49.13±9.43
Control	30.85±2.42	31.94±2.09	33.03±2.13	52.27±7.42

Table 3 - Effect of the *P. glomerata* extract administered from the seventh to the ninth gd on body weight

Group	Body weight (g)			
	1 st gd	7 th gd	10 th gd	18 th gd
Treated	34.55±1.33	37.23±1.69	38.86±1.84	55.15±9.18
Control	35.89±2.82	38.0±2.76	39.58±2.98	56.77±7.88

Table 4 - Effect of the *P. glomerata* extract on reproductive parameters

Group	Corpora lutea	Implantation sites	Reabsorptions	Degenerated/ dead fetuses	Live fetuses
Treated					
1 st to 3 rd gd	15.65±1.63	14.75±2.12	1 [0-2]	0 [0-1.5]	12.6±2.64
4 th to 6 th gd	14.9±1.55	11.0±6.1	2 [0.5-2]	0 [0-0]	9.15±5.38
7 th to 9 th gd	17.25±1.94	12.4±6.45	1 [0-2.5]	0 [0-0]	10.5±5.51
Control					
1 st to 3 rd gd	15.05±1.23	12.85±3.75	1 [0-2]	0 [0-0]	11.1±3.89
4 th to 6 th gd	15.25±2.05	12.5±4.63	2 [0-2.5]	0 [0-0]	10.5±4.27
7 th to 9 th gd	17.15±1.57	13.25±5.29	1.5 [1-2.5]	0 [0-0]	11.1±4.69

Table 5 - Effect of the *P. glomerata* extract on reproductive rates

Group	Implantation rate ^a (%)	Reabsorption rate ^b (%)	Death rate ^c (%)	Birth rate ^d (%)
Treated				
1 st to 3 rd gd	100 [90.0-100]	7.2 [2.7-14.3]	0 [0-9.4]	83.2 [75.1-93.3]
4 th to 6 th gd	97.1 [62.6-100]	13.3 [3.1-17.2]	0 [0-0]	78.5 [43.1-86.2]
7 th to 9 th gd	87.0 [54.6-93.9]	11.2 [0-20.6]	0 [0-0]	69.5 [47.0-82.9]
Control				
1 st to 3 rd gd	93.7 [86.2-100]	7.1 [3.1-20.9]	0 [0-0]	83.4 [61.3-92.9]
4 th to 6 th gd	93.8 [80.6-100]	12.9 [0-18.4]	0 [0-0]	80.0 [62.4-86.2]
7 th to 9 th gd	88.9 [68.3-100]	11.2 [6.2-19.9]	0 [0-0]	75.7 [55.3-80.0]

^aImplantation rate=(number of implantation sites/number of corpora lutea) x 100; ^breabsorption rate=(number of reabsorptions/number of implantation sites) x 100; ^cdeath rate=(number of degenerated embryos and dead fetuses/number of implantation sites) x 100; ^dbirth rate=(number of live fetuses/number of corpora lutea) x 100.

the Treated and Control Groups. In other experiments, both control and treated-females had a significant weight gain during the administration (Tables 1, 2 and 3).

The effect of *P. glomerata* on the reproductive parameters and rates is shown in Tables 4 and 5. The number of implantation sites, reabsorptions and live fetuses was not altered by extract. In spite of not being statistically significant, there was an accentuated number of degenerated embryos and dead fetuses in the group treated from the first to the third gd: 14, while Control and other treated groups had 1 to 4. Out of 20 treated females, eight had degenerated embryos and dead fetuses. The death and birth rates were not significantly different between the Treated and Control Groups.

There was no significant difference between the ovary, placenta and fetus' weight of the Treated and Control Groups (Table 6).

In the group treated from the first to the third gd, there were more cases of malformations: of 133 analyzed fetuses, 12 had cleft palate or exencephaly, while of 119 control fetuses, only three were abnormal. By skeletal analysis, a fetus with misaligned vertebral column was found in this Treated Group. A case of micrognathia was observed in the group treated from the fourth to the sixth gd, and other in the Control Group from the seventh to the ninth gd. Retarded bone development was not found in the Treated Groups.

The extract had no estrogenic activity, because it did not induce neither a premature opening of the vagina nor an uterotrophic effect. The relative uterine weight (mg/100 g) was 107.84±21.94 in the Treated Group and 109.74±19.90 in the Control Group (Table 7).

Table 6 - Effect of the *P. glomerata* extract on ovary, placenta and fetus' weight

Group	Ovary weight (mg)	Placenta weight (mg)	Fetus weight (mg)
Treated			
1 st to 3 rd gd	12.33±1.55	97.08±9.51	919.38±101.43
4 th to 6 th gd	12.2±1.70	100.01±10.64	969.91±129.30
7 th to 9 th gd	13.45±1.93	102.49±16.28	890.44±82.58
Control			
1 st to 3 rd gd	11.75±1.33	100.93±9.60	886.77±97.73
4 th to 6 th gd	12.73±2.02	100.47±7.71	959.86±75.32
7 th to 9 th gd	14.73±2.19	103.35±9.34	861.23±92.82

Table 7 - Effect of the *P. glomerata* extract on corporal and uterine weight of immature females

Group	Initial body weight (g)	Final body weight (g)	Uterine weight (mg)	Relative uterine weight (mg/100 g)
Treated	13.45±1.33	16.69±1.30*	18.10±4.56	107.84±21.94
Control	12.21±1.54	15.76±1.68*	17.50±4.79	109.74±19.90

*Significance relative to initial body weight: $p < 0.05$ by *t*-Student test.

Discussion

The hydroalcoholic extract of *P. glomerata* root did not promote embryonic loss before the implantation, did not inhibit the process of implantation of the embryos, nor increased the incidence of embryonic reabsorptions. The reproductive rates did not differ statistically between the Treated and Control Groups in all the periods of administration. However, the females which received the extract from the first to the third gd had impaired weight gain during the administration. In this Treated Group, many degenerated embryos and dead fetus, and more cases of malformations and skeletal anomalies were found. These results might be due to presence of cytotoxic substances. Evaluating the same type of extract, antiviral, antifungal, antiproliferative and antimicrobial activities were not identified^{8,9}. However, in a study to evidence the antioxidant action of *P. glomerata* root, the methanolic extract showed cytotoxicity on mice macrophages, probably due to ginsenosides²¹.

Despite of the identification of phytosteroids in *Pfaffia paniculata* (Mart.) O. Kuntze root, which increased the levels of sex hormones in males and females of mice²², *P. glomerata* extract did not demonstrate estrogenic activity by the applied methodology.

Although this study has been the first approach on the effect of *P. glomerata* on gestation and has been carried through in mice, the findings with the administration in the pre-implantation period, specially the embryonic and fetal death, indicate the necessity of caution in its popular and commercial use for women in reproductive age.

Acknowledgments

The authors thank Agronomist Engineer Ílio Montanari from CPQBA, Unicamp, for supply of *P. glomerata* roots, and doctor Grace Gosmann, from the Faculty of Pharmacy at the UFRGS, for extract. Sofia Louise Santin Barilli received a fellowship research Grant from UFRGS.

Referências bibliográficas

- Freitas CS, Baggio CH, da Silva-Santos JE, Rieck L, de Moraes Santos CA, Júnior CC, et al. Involvement of nitric oxide in the gastroprotective effects of an aqueous extract of *Pfaffia glomerata* (Spreng.) Pedersen, Amaranthaceae, in rats. *Life Sci.* 2004;74(9):1167-79.
- Neto AG, Costa JM, Belati CC, Vinhólis AH, Possebom LS, da Silva Filho AA, et al. Analgesic and anti-inflammatory activity of a crude root extract of *Pfaffia glomerata* (Spreng.) Pedersen. *J Ethnopharmacol.* 2005;96(1-2):87-91.
- de-Paris F, Neves G, Salgueiro JB, Quevedo J, Izquierdo I, Rates SM. Psychopharmacological screening of *Pfaffia glomerata* Spreng. (Amaranthaceae) in rodents. *J Ethnopharmacol.* 2000;73(1-2):261-9.
- Marques LC, Galvão SM, Espínola E, Dias RF, Mattei R, Oliveira MG, et al. Psychopharmacological assessment of *Pfaffia glomerata* roots (extract BNT-08) in rodents. *Phytother Res.* 2004;18(7):566-72.
- Kohguchi M, Toshimori Y, Hanaya T, Arai S, Ikeda M, Kurimoto M. Enhancing effect of Brazilian *Pfaffia glomerata* on the reproductive ability of male golden hamsters and of male mice. *Nat Med.* 1998;52:68-73.
- Kohguchi M, Toshimori Y, Hanaya T, Arai S, Ikeda M, Kurimoto M. Enhancing effect of Brazilian *Pfaffia glomerata* on the declined reproductive ability of aged male golden hamsters. *Nat Med.* 1999;53:42-5.

7. Arletti R, Benelli A, Cavazutti E, Scarpetta G, Bertolini A. Stimulating property of *Turnera diffusa* and *Pfaffia paniculata* extracts on the sexual behavior of male rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999;143(1):15-9.
8. Gosmann G, Gattuso S, Gattuso M, Fenner R, Pacheco EF, Ferraz A, et al. Botanical (morphological, micrographic), chemical and pharmacological characteristics of *Pfaffia* species (Amaranthaceae) native to South Brazil. *RBCF*. 2003;39:141-7.
9. Vigo CLS, Narita E, Nakamura CV, Marques LC. Avaliação dos efeitos das raízes de *Pfaffia glomerata* (Spreng.) Pedersen sobre o tempo de sono e crescimento bacteriano. *Rev Bras Farmacogn*. 2003;13(Supl.2):14-7.
10. Montanari T, Bevilacqua E. Effect of *Maytenus ilicifolia* Mart. on pregnant mice. *Contraception*. 2002;65(2):171-5.
11. Freitas TG de, Augusto PM, Montanari T. Effect of *Ruta graveolens* L. on pregnant mice. *Contraception*. 2005;71(1):74-7.
12. Barilli SLS, Santos ST dos, Montanari T. An experimental investigation on *Luffa operculata* (L.) Cogn. (buchinha-do-norte) as abortifacient plant. *Reprodução & Climatério*. 2007;22(4):165-8.
13. Salewski E. Färbemethode zum makroskopischen Nachweis von Implantationsstellen am Uterus der Ratte. *Archiv Pathol Pharmacol*. 1964;247(4):367.
14. Barrow MV, Taylor WJ. A rapid method for detecting malformations in rat fetuses. *J Morph*. 1969;127(3):291-306.
15. Dawson AB. A note on the staining of the skeleton of cleared specimens with Alizarin Red S. *Stain Techn*. 1926;1:123-4.
16. Shorr E. A new technique for staining vaginal smears: III, a differential stain. *Science*. 1941;94(2449):545-6.
17. Rubin BL, Dorfman AS, Black L, Dorfman RI. Bioassay of estrogens using the mouse uterine response. *Endocrinology*. 1951;49(4):429-39.
18. Weil CS. Selection of the valid number of sampling units and a consideration of their combination in toxicological studies involving reproduction, teratogenesis or carcinogenesis. *Fd Cosmet Toxicol*. 1970;8(2):177-82.
19. McCaughran DA, Arnold DW. Statistical models for numbers of implantation sites and embryonic deaths in mice. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1976;38:325-33.
20. Manson JM, Zenick H, Costlow RD. Teratology test methods for laboratory animals. In: Hayes AW, editor. *Principles and methods of Toxicology*. New York: Raven Press; 1982. p. 141-84.
21. de Souza DJ, Alves K, da Silva JD, da Silva e Souza P, de Carvalho M, Freire R, et al. Free radical scavenging activity of *Pfaffia glomerata* Pederson. *Indian J Pharmacol*. 2005;37(3):174-8.
22. Oshima M, Gu Y. *Pfaffia paniculata*-induced changes in plasma estradiol-17-beta, progesterone and testosterone levels in mice. *J Repr Dev*. 2003;49(2):175-80.

Recebido em: 17/04/2008

Aprovado para publicação em: 05/05/2008

Doença de Moyamoya em gestante

Moyamoya disease in pregnancy

Almir Antônio Urbanetz¹, Mariane Wehmuth², Flávia Nagel da Silva², Edson Gomes Tristão³, Dênis José Nascimento³



Almir Urbanetz é professor titular do Departamento de Tocoginecologia do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Tem mestrado e doutorado em Ginecologia e Obstetrícia pelo Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP). É delegado regional da Sociedade Brasileira de Climatério (Sobrac) e representante dos professores titulares da UFPR no Conselho de Planejamento e Administração (COPLAD) do biênio 2008-2010. É coordenador do Programa de Residência Médica em Tocoginecologia do Hospital de Clínicas (HC) da UFPR.

Resumo

Objetivo: relatar um caso de uma gestante com o diagnóstico da doença de Moyamoya que foi acompanhada durante a assistência pré-natal, a partir de 24 semanas de gestação até o parto. **Material e métodos:** relato de caso de uma paciente de 24 anos, que apresentou, aos 21 anos, uma história de cefaléia intensa holocraniana, náuseas e vômito. A realização de uma arteriografia que evidenciou estenose carotídea bilateral, diagnosticando a doença de Moyamoya. A paciente permaneceu em acompanhamento ambulatorial e engravidou três anos após o diagnóstico. Sua gestação evoluiu sem intercorrências até a 40ª semana de idade gestacional. **Resultados:** a paciente foi submetida a uma cesariana segmentar transversa, devido à contra-indicação de realização de parto via vaginal pelo risco de ocorrência de um novo acidente vascular cerebral com o aumento da pressão intracraniana durante o parto. **Conclusões:** embora rara, é importante que a doença de Moyamoya seja conhecida, pois ocorre em pacientes em idade fértil. Uma gravidez nessas condições deve ser acompanhada e o parto via vaginal deve ser contra-indicado pelo alto risco materno de apresentar complicações, devido à hipertensão intracraniana, incluindo hemorragia cerebral grave e óbito.

Unitermos: Doença de Moyamoya; Vasculopatia; Gravidez.

Abstract

Objective: to describe a case of a pregnant woman having the diagnosis of Moyamoya disease, assisted at prenatal care from the 24th week of pregnancy. **Material and methods:** a case report of a 24-years-old patient, presented when was 21-years-old with sudden severe headache, nausea and vomiting. The realization of a cerebral angiography that revealed dysplastic vascularization consistent with Moyamoya disease. Three years after, the patient got pregnant. The pregnancy developed normally until the 40th week gestation. **Results:** the patient was submitted a lower uterine segment cesarean section with spinal anesthesia to prevent a cerebral vascular accident caused by the increase of the intracranial pressure in vaginal delivery. **Conclusions:** although rare, the Moyamoya disease should be well known and prematurely diagnosed seeing that it occurs in young and fertile patients. A gestation on these conditions must be well attended and the vaginal delivery avoided by the high maternal risks of intracranial hemorrhage and cerebral ischemia, which can lead to severe neurological deficits and decease.

Uniterms: Moyamoya disease; Vasculopathy; Pregnancy.

Serviço de Obstetrícia do Departamento de Tocoginecologia do Setor de Ciências da Saúde do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR) – Curitiba (PR), Brasil.

¹ Professor titular do Departamento de Tocoginecologia do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná (UFPR) – Curitiba (PR), Brasil.

² Doutoranda do curso de Medicina do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná (UFPR) – Curitiba (PR), Brasil.

³ Professor adjunto do Departamento de Tocoginecologia do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná (UFPR) – Curitiba (PR), Brasil.

Endereço para correspondência: Almir Antônio Urbanetz – Rua Bruno Filgueira, 2.054, apto. 302 – CEP 80730-380 – Curitiba/PR – Fone: (41) 3329-6062 / (41) 3345-7913 – E-mail: urbamed@terra.com.br

Introdução

A doença de Moyamoya é uma vasculopatia encefálica caracterizada por estenose ou oclusão bilateral da porção terminal das artérias carótidas internas¹. É mais comum entre populações orientais e de onde se origina o nome da doença. Moyamoya significa “nuvem de fumaça”, devido ao aspecto dos vasos na arteriografia (figura 1), mas atualmente tem sido relatada em todo o mundo². Possui dois picos etários de aparecimento dos sintomas: um na primeira e outro entre a terceira e quarta décadas de vida e se manifesta como fenômenos neurológicos isquêmicos ou hemorrágicos^{1,3}.

Material e métodos

Relato de caso de uma paciente de 24 anos de idade que apresentou, aos 21 anos, uma história de cefaléia intensa holocraniana, de início súbito, acompanhada de náuseas e vômito, mas sem febre. No exame físico, apresentava Glasgow 15, com pupilas isocóricas, porém não foram encontrados déficits neurológicos focais. Realizou-se uma punção lombar que evidenciou liquor hemorrágico, sem sinais de infecção e uma tomografia computadorizada de crânio, que não evidenciou hemorragia ou isquemia cerebral. Foi encaminhada à Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e tratada como hemorragia subaracnóide pela neurologia, até a realização de uma arteriografia, que evidenciou a presença de formações vasculares displásicas das artérias cerebrais médias, com múltiplas formações arteriolares e estenose carotídea bilateral acentuada, diagnosticando a doença de Moyamoya. A paciente



Figura 1 - Arteriografia em perfil direito, demonstrando as formações vasculares displásicas da artéria cerebral média, que caracteriza a “nuvem de fumaça” na doença de Moyamoya.

recebeu então alta hospitalar e permaneceu em acompanhamento ambulatorial na neurologia, em uso de divalproato de sódio, para profilaxia de cefaléia, seu único sintoma persistente.

Três anos após o diagnóstico, a paciente engravidou (gesta 1 para 0). A partir da 24ª semana de gestação, o seu acompanhamento foi realizado num total de nove consultas e sua gestação evoluiu sem intercorrências, até a 40ª semana de idade gestacional ecográfica (ecografias na 29ª e 35ª semanas de gestação) e 38ª de idade gestacional cronológica.

Resultados

A paciente foi então submetida a uma cesariana segmentar transversa, com raquianestesia, devido à contra-indicação de realização de parto via vaginal pelo risco de ocorrência de um novo acidente vascular cerebral e pelo aumento da pressão intracraniana durante o parto. O recém-nato era do sexo masculino, com peso de 3.295 g, Apgar 6/8 e idade gestacional pelo método de Parkim 40 semanas.

Atualmente, a paciente permaneceu em acompanhamento na neurologia e estava assintomática, tendo realizado uma arteriografia de controle após a gestação, sem alterações em relação à anterior.

Discussão

Em 1957, Shimizu e Takeuchi¹ (APUD Willians et al.¹) descreveram o primeiro caso da doença de Moyamoya, no Japão, local em que sua incidência era maior e de onde seu nome se originou, porém foi relatada em todo o mundo².

O diagnóstico de síndrome é feito através dos seguintes achados: estenose ou oclusão da porção terminal da artéria carótida interna e da porção proximal das artérias cerebral média e anterior; rede vascular anormal com aspecto de “nuvem de fumaça”, no local da oclusão durante a fase arterial na arteriografia; achados bilaterais e etiologia desconhecida¹.

Os sintomas e os prognósticos são muito variáveis, desde os pacientes assintomáticos até aqueles com graves déficits neurológicos. Na infância, os eventos isquêmicos são mais comuns, enquanto que na vida adulta, os hemorrágicos prevalecem, sejam eles intraventriculares, subaracnóides ou intraparenquimatosos^{2,4}. Outras apresentações clínicas comuns incluem: hemiparesias, movimentos involuntários, cefaléia, epilepsia e déficit intelectual^{1,4}.

Sintomas neurológicos durante a gravidez podem ocorrer devido a várias causas, porém é mais difícil distinguir entre doença hipertensiva específica da gestação e hemorragia intracraniana⁴.

A patogenia da doença de Moyamoya ainda é desconhecida. No entanto, acredita-se que existam fatores genéticos associados

ao aparecimento da doença, já que a frequência de ocorrência familiar é aproximadamente de 7 a 10% de todos os casos relatados³. Vários eventos desencadeantes podem estar relacionados com o início da sintomatologia e diagnóstico da doença. Entre eles, estão traumas mecânicos e processos infecciosos ou inflamatórios³.

Gestantes com o diagnóstico da doença de Moyamoya são mais vulneráveis à isquemia cerebral e à hemorragia intracraniana. Por esse motivo, a cesariana segmentar transversa deve ser o método de escolha para o parto, pois previne a hiperventilação, que pode originar eventos isquêmicos cerebrais. Além disso, evita o aumento da pressão arterial, comum durante o trabalho de parto que, somada à fragilidade das neoformações vasculares, podem ser a causa de hemorragia intracraniana².

Finalmente, é essencial durante o parto, a manutenção da perfusão sanguínea cerebral. Deve ser feito o controle ventilatório

para evitar que ocorra vasoconstrição secundária e a hiperventilação. A hipovolemia e a hipotensão devem ser evitadas para que não ocorra isquemia cerebral e a hipotermia, por ocasionar vasoespasm¹.

Conclusões

Embora rara, é importante que a doença de Moyamoya seja conhecida e diagnosticada precocemente, uma vez que ocorre em uma faixa etária jovem, em idade fértil. Uma gravidez nessas condições deve ser muito bem acompanhada e o parto via vaginal deve ser contra-indicado pelo alto risco materno de apresentar graves complicações como a hemorragia intracraniana e a isquemia cerebral, que podem causar déficits neurológicos graves e óbito.

Referências bibliográficas

1. Williams DL, Martin IL, Gully RM. Intracerebral hemorrhage and Moyamoya disease in pregnancy. *Can J Anesth.* 2000;47(10):996-1000.
2. Kaneko Y, Imamoto N, Mannoji H, Fukui M. Familial occurrence of Moyamoya disease in the mother and four daughters including identical twins. *Neurol Med Chir.* 1998;38(6):349-54.
3. Lima TTF, Gallo P, Raupp SF, Mendonça R, Soares VB. Doença de Moyamoya. Relato de Caso e revisão da literatura brasileira. *Arq Bras Neurocir.* 2006;25(1):34-9.
4. D'Haese J, Christiaens F, D'Haens J, Camu F. Combined caesarean section and clipping of a ruptured cerebral aneurysm: a case report. *J Neurosurg Anesthesiol.* 1997;9(4):341-5.

Recebido em: 07/03/2008

Aprovado para publicação em: 23/04/2008

Gravidez cervical e manejo conservador bem sucedido: relato de caso e revisão

Cervical pregnancy and successful conservative management: a case report and literature review

Flávia Ribeiro de Oliveira¹, Odilon Campos Queiroz², Vanessa Cristina Fernandes Lopes Passos²



A Dra. Flávia Ribeiro de Oliveira é médica especialista em Ginecologia, Obstetrícia e Reprodução Humana. É médica assistente do Laboratório de Reprodução Humana Professor Aroldo Fernando Camargos do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM) e mestranda em Saúde da Mulher pela Faculdade de Medicina da UFGM.

Resumo

A gravidez cervical é uma forma rara de gestação ectópica que, no passado, se apresentava freqüentemente como hemorragia importante e necessitava de abordagem cirúrgica radical. Este artigo teve como objetivo avaliar os resultados do tratamento clínico deste tipo de gravidez ectópica. Foi relatado um caso de gestação implantada na cérvix uterina, com diagnóstico precoce e paciente estável, conduzido conservadoramente, baseado em dados da literatura. A paciente recebeu metotrexato sistêmico, injeção intra-amniótica de álcool 70% e foi monitorizada com exames laboratoriais, dosagens de β -HCG (fração β da gonadotrofina coriônica humana) e ecografias seriadas. Houve queda rápida dos níveis de β -HCG e cura ultra-sonográfica lenta. Até recentemente, a gravidez cervical era abordada com procedimentos invasivos, como curetagem e histerectomia; entretanto, esta abordagem agressiva comprometia o futuro reprodutivo da mulher e, com freqüência, ameaçava a vida. É neste contexto que o manejo conservador da gravidez cervical, possibilitado pelo diagnóstico precoce, torna-se uma alternativa factível e atraente.

Unitermos: Gravidez ectópica; Terapia; Metotrexato.

Abstract

Cervical pregnancy is a rare form of ectopic pregnancy that, in the past, frequently presented important bleeding thus needing a radical surgical approach. The aim of this article was to evaluate the results of ectopic pregnancy clinical management. A case of cervical pregnancy with early diagnosis and stable patient was reported. This case was managed conservatively based on literature review. Laboratory tests were done, in order to evaluate the toxicity of methotrexate. In addition, β -hCG test and ultrasound were performed to monitor the outcomes of this treatment. The levels of β -hCG fell quickly and the ultrasound image showed a slow progression to gynaecological cervix. Until recently, cervical pregnancy was approached with invasive procedures, such as curettage and hysterectomy. However, this aggressive approach compromised the woman's reproductive future and also threatened her life. The conservative management of cervical pregnancy, only made possible by the early diagnosis, is a possible and attractive alternative.

Uniterms: Pregnancy, ectopic; Therapy; Methotrexate.

¹ Laboratório de Reprodução Humana do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

² Maternidade Odete Valadares da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

Endereço para correspondência: Flávia Ribeiro de Oliveira – Laboratório de Reprodução Humana Professor Aroldo Fernando Camargos do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – Avenida Alfredo Balena, 110, 7º andar – Santa Efigênia – CEP 30130-100 – Belo Horizonte/MG – Fones: (31) 9138-0279/3409-9264/Fax: (31) 3409-9299 – E-mail: flaviagob@bol.com.br

Introdução

A gravidez cervical é um tipo raro de gestação ectópica em que o ovo se implanta no canal cervical¹. A incidência estimada é de 1/1.000 a 1/18.000 nascidos-vivos e representa menos de 1% das gestações ectópicas². No passado, o diagnóstico freqüentemente era tardio, e a histerectomia era a única opção, pois a hemorragia profusa acompanhava qualquer tentativa de remoção do produto da concepção³. O desenvolvimento da ecografia de alta resolução e a alta sensibilidade do β -HCG permitiram um diagnóstico mais precoce da gravidez cervical e o surgimento de opções conservadoras para o tratamento da gravidez cervical inicial⁴. Entretanto, um protocolo padronizado para a gravidez cervical com a preservação da fertilidade ainda não está estabelecido⁵.

Objetivo

Avaliar os resultados do manejo conservador da gravidez cervical, traçando um paralelo com dados disponíveis na literatura.



Figura 1 - Na ecografia acima, observa-se o fundo uterino vazio, com saco gestacional implantado na cérvix uterina entre os orifícios interno e externo.



Figura 2 - Ecografia transvaginal revelando embrião vivo de oito semanas e saco gestacional de implantado na cérvix uterina.

Métodos

Foi realizada revisão da literatura nas bases de dados PubMed, Lilacs, Medline, Cochrane e SciELO, com as seguintes palavras-chaves: “cervical pregnancy”, “conservative management” e “medical management”.

Foram incluídos relatos de casos, revisões e estudos retrospectivos e prospectivos, publicados no período de 1994 a fevereiro de 2008, em inglês, espanhol e português. Os critérios de exclusão foram artigos publicados antes de 1993 e publicações em idiomas diferentes do inglês, espanhol ou português.

Foi relatado um caso de gravidez cervical acompanhado conservadoramente, conforme os resultados bem-sucedidos da literatura.

Relato do caso

Paciente de 37 anos, nulípara, assintomática, com história pregressa de endometriose e atraso menstrual de seis semanas, apresentou sangramento uterino leve e persistente. Foi submetida à ecografia transvaginal, quando foi aventada a hipótese de gravidez cervical de sete semanas. A paciente foi então referenciada para serviço terciário, onde a hipótese diagnóstica foi confirmada por ecografia transvaginal (Figuras 1 e 2), com a identificação embrião vivo (batimentos cardíacos visualizados), e Doppler colorido.

A paciente manifestou forte desejo de preservar a fertilidade, o que reforçou a busca por alternativas conservadoras. Após extensa revisão da literatura, o caso foi conduzido conforme os relatos de casos bem sucedidos, estudos retrospectivos e revisões (Figura 3)². O consentimento livre e esclarecido do casal foi obtido.

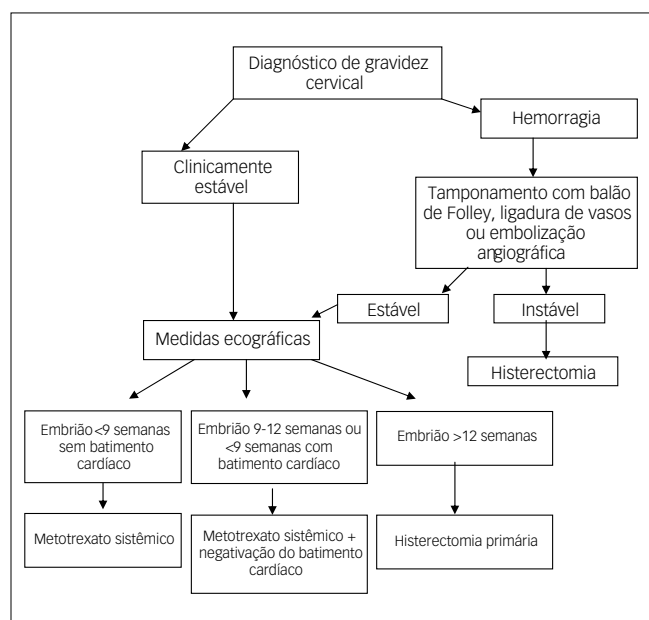


Figura 3 - Abordagem conservadora da prenhez cervical².



Figura 4 - Injeção intra-amniótica de álcool 70% orientada por ecografia transvaginal.

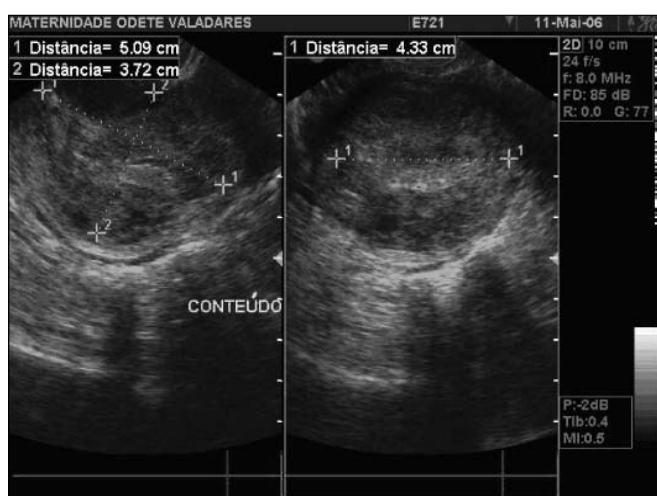


Figura 5 - Ultra-sonografia transvaginal realizada 40 dias após início do tratamento, mostrando imagem endocervical amorfa (processo de regressão).



Figura 6 - Exame ecográfico transvaginal realizado após 60 dias após o início do tratamento. Pode ser observada a presença de material endocervical em processo de regressão em comparação com exames anteriores.

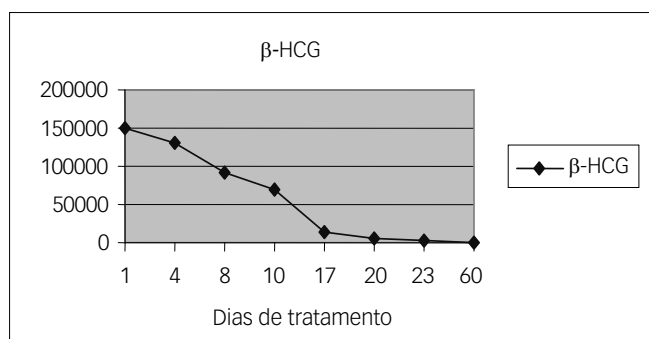


Gráfico 1 - Queda dos níveis séricos de β -HCG.

Foram realizadas dosagens de β -HCG sérico quantitativo, avaliações do hemograma, de função renal e hepática da paciente, antes de iniciado o tratamento (dia zero). A alternativa terapêutica proposta foi um ciclo longo de metotrexato 1 mg/kg/dia, via intramuscular, nos dias 0, 2, 4 e 6, intercalado por ácido fólico 0,1 mg/kg/dia, via oral, nos dias 1, 3, 5 e 7. Revisões laboratoriais, dosagens séricas de β -HCG quantitativo e exame ecográfico foram feitos nos dias 0, 3, 6 e 8. No dia 4, a paciente foi submetida à injeção intra-amniótica de álcool 70%, guiada por ultra-sonografia transvaginal, com o objetivo de negatar a atividade cardíaca embrionária (Figura 4).

Após uma semana de intervalo sem tratamento, repetiu-se um segundo ciclo de metotrexato. A partir de então, a paciente passou a fazer ecografias transvaginais e dosagens de β -HCG a cada 15 dias inicialmente e, depois, mensalmente.

Resultados

No dia zero, o β -HCG foi 148.830 mUI/mL; o comprimento cabeça-nádega (CCN) mensurado pela ultra-sonografia, 15,6 mm; e os outros exames laboratoriais, normais. As dosagens subsequentes de β -HCG declinaram rapidamente, sendo menor que 146 mUI/mL no dia 17 (Gráfico 1).

A ecografia também mostrou resolução com a negatificação dos batimentos cardíacos embrionários realizada por punção intra-amniótica de álcool 70%, entretanto a reabsorção do tecido decidual foi gradativa. Nas Figuras 5 e 6, estão ilustradas as imagens endocervicais remanescentes nos dias 40 e 60 de tratamento, respectivamente.

A resolução completa da anatomia do colo uterino foi confirmada por histeroscopia diagnóstica normal realizada 180 dias após o tratamento.

Durante todo o tratamento, a paciente manteve-se estável, apresentando apenas leves efeitos colaterais do metotrexato, como náuseas, vômitos e conjuntivite.

Discussão

Existem muitas publicações disponíveis acerca do tratamento conservador da gravidez cervical, mas, em sua maioria,

restringem-se a relatos de casos com um pequeno número de pacientes envolvidas. Hung et al.⁶ publicou uma das primeiras revisões, que incluiu 28 publicações de 1983 a 1997. Neste trabalho foram descritos os critérios prognósticos para o tratamento conservador da gravidez cervical:

1. nível sérico de β -HCG < 10.000 UI/L;
2. gestação $\leq$ 9 semanas;
3. atividade cardíaca embrionária negativa;
4. CCN < 10 mm.

As pacientes que preenchem estes critérios apresentam resposta mais favorável ao tratamento com metotrexato⁶. No caso em questão, a paciente apresentava três fatores prognósticos desfavoráveis, mas mesmo assim, optou-se por tentar o tratamento clínico, em vista do desejo de preservação da fertilidade. Como demonstrado no Gráfico 1, houve rápida queda do β -HCG, mas a recuperação ultra-sonográfica foi lenta (Figura 5) e desproporcional aos níveis do β -HCG. Estes dados coincidem com os resultados encontrados na literatura, sendo que a recuperação ultra-sonográfica ocorre em 12 a 180 dias², com média de 72 dias após o início do tratamento com metotrexato. A histeroscopia diagnóstica possibilitou a confirmação da resolução completa do caso.

Kim et al.⁷ publicaram um estudo que incluiu 31 pacientes com gravidez cervical; destas, 22 foram tratadas com metotrexato e nove foram submetidas a procedimentos cirúrgicos. No grupo de pacientes que recebeu apenas metotrexato, em 36,4% dos casos foi necessário procedimento complementar, curetagem, tamponamento com balão ou ligadura de vasos, mas o útero foi preservado em todos os casos e três pacientes tiveram subsequentemente partos de bebês saudáveis.

Mesogitis et al.⁸ publicaram um estudo prospectivo em 2005, o qual incluiu nove pacientes com gestações cervicais de

embriões viáveis. Eles concluíram que a injeção de metotrexato intra-amniótico e curetagem posterior é uma alternativa com boa taxa de sucesso e permite preservar o útero.

Ferrara et al.⁹ identificaram 90 casos relatados de gravidez cervical e manejo clínico. Esta revisão mostrou que a média de idade das mulheres era de 33,6 anos, com idade gestacional ao diagnóstico de 7,5 semanas, em média. A forma de apresentação mais comum foi sangramento genital (79%). O nível médio de β -hCG ao diagnóstico foi de 27,798 IU, com tempo médio de resolução de cerca de 7,5 semanas. O principal fator de risco foi história pregressa de curetagem uterina (69%), seguido por cesariana prévia (35%). Uma dose adicional de metotrexato foi necessária em 6% dos casos e o sangramento exigiu procedimentos alternativos em 5% dos casos. Não houve qualquer complicação em 81% dos casos. Apenas um caso evoluiu para histerectomia (1,1%), com nenhum relato de morte materna.

Outra modalidade de tratamento conservador que tem sido descrita e que não inclui regimes com metotrexato é a embolização de artéria uterina. Esta alternativa parece ser segura e também permite preservar a fertilidade potencial da paciente¹⁰⁻¹².

Conclusões

A gravidez cervical tem significativa morbimortalidade e efeitos desastrosos sobre a futura fertilidade da mulher. O diagnóstico precoce e acurado da gravidez cervical e a escolha do regime apropriado permitem a preservação do útero e, conseqüentemente, do futuro reprodutivo da mulher. Além disso, evita necessidades de intervenções com maior risco para a paciente como transfusões e histerectomia¹³. Entretanto, os dados disponíveis ainda são limitados e mais estudos com maior número de pacientes são necessários.

Referências bibliográficas

1. Corrêa Júnior MD. Gravidez ectópica. In: Côrrea MD, Melo VH, Aguiar RALP, Corrêa Júnior MD, editores. Noções práticas de obstetrícia. 13ª ed. Belo Horizonte: Coopmed; 2004. p. 252-60.
2. Leeman LM, Wendland CL. Cervical ectopic pregnancy. Diagnosis with endovaginal ultrasound examination and successful treatment with methotrexate. Arch Fam Med. 2000;9(1):72-7.
3. Gosakan R, Arutchelvam S, Gergis HH, Emovon E. Medical management of a cervical ectopic pregnancy. J Obstet Gynaecol. 2005;25(1):82-3.
4. Api O, Unal O, Api M, Ergin B, Alkan N, Kars B, et al. Ultrasonographic appearance of cervical pregnancy following successful treatment with methotrexate. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006; 28(6):845-7.
5. Nakao Y, Yokoyama M, Iwasaka T. Uterine artery embolization followed by dilation and curettage for cervical pregnancy. Obstet Gynecol. 2008;111(2 Pt 2):505-7.
6. Hung TH, Shau WY, Hsieh TT, Hsu JJ, Soong YK, Jeng CJ. Prognostic factors for an unsatisfactory primary methotrexate treatment of cervical pregnancy: a quantitative review. Hum Reprod. 1998;13(9):2636-42.
7. Kim TJ, Seong SJ, Lee KJ, Lee JH, Shin JS, Lim KT, et al. Clinical outcomes of patients treated for cervical pregnancy with or without methotrexate. J Korean Med Sci. 2004;19(6):848-52.
8. Mesogitis S, Pilalis A, Daskalakis G, Papantoniou N, Antsaklis A. Management of early viable cervical pregnancy. BJOG. 2005;112(4): 409-11.

9. Ferrara L, Belogolovkin V, Gandhi M, Litton C, Jacobs A, Saltzman D, et al. Successful management of a consecutive cervical pregnancy by sonographically guided transvaginal local injection: case report and review of the literature. *J Ultrasound Med.* 2007;26(7):959-65.
10. Nakao Y, Yokoyama M, Iwasaka T. Uterine artery embolization followed by dilation and curettage for cervical pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2008;111(2 Pt 2):505-7.
11. Nadisauskiene R, Vaicekavicius E, Taraseviciene V, Simanaviciute D. Conservative treatment of cervical pregnancy with selective unilateral uterine artery embolization. *Medicina (Kaunas).* 2007;43(11):883-6.
12. Martinelli P, Maruotti GM, Oppedisano R, Agangi A, Mazzarelli LL, Votino C, et al. Is uterine artery embolization for cervical ectopic pregnancy always safe? *J Minim Invasive Gynecol.* 2007;14(6):758-63.
13. Vela G, Tulandi T. Cervical pregnancy: the importance of early diagnosis and treatment. *J Minim Invasive Gynecol.* 2007;14(4):481-4.

Recebido em: 07/04/2008

Aprovado para publicação em: 07/05/2008



XXIII Congresso Brasileiro de Reprodução Humana

26 a 29 de novembro de 2008

Centro de Convenções Frei Caneca
São Paulo - SP

**Convidados
Internacionais**

- Cursos Pré-Congresso
- Mesas Redondas
- Conferências
- Ponto e Contra-Ponto
- Pôsteres

Informações:
Sociedade Brasileira de Reprodução Humana
www.sbrh.org.br
sbrh@terra.com.br
Tel.: 11 5055-6494 / 5055-2438



XXIII Congresso Brasileiro de Reprodução Humana

26 a 29 de novembro de 2008

Centro de Convenções Frei Caneca
São Paulo - SP

Convidados Internacionais Confirmados

- Ashok Agarwal – Cleveland - USA
- Carlos Carizza – Argentina
- Peter Nagy – Atlanta - USA

Conferências

- O estado da arte no atendimento à mulher na perimenopausa
- Avanços na investigação genética das perdas gestacionais
- Papel dos antioxidantes na infertilidade conjugal
- Estado atual do congelamento do óvulo
- Marcadores proteicos e metabólicos na implantação embrionária
- Andropausa: Hipogonadismo masculino tardio
- Prêmio Campos da Paz

Cursos Pré-Congresso

- Reprodução assistida para o ginecologista
- Infertilidade conjugal
- Planejamento familiar
- Sexualidade
- Endocrinologia reprodutiva
- Hormonioterapia na perimenopausa

Realização:



SOCIEDADE BRASILEIRA DE REPRODUÇÃO HUMANA
SBRH

Organização:



GROW UP

Consultoria e ações estratégicas

www.growup-eventos.com.br
Tel.: 11 3849-0099 / 3044-1528 / 3044-1339

Agência Oficial:



www.macviagens.com.br
mac@macviagens.com.br
Tel.: 11 5594-8300 / 21 2544-6996 /
41 3039-1377 / 31 3281-6414

XXIII Congresso Brasileiro de Reprodução Humana

26 a 29 de novembro de 2008 - São Paulo - SP

Inscreva-se já

Valores			
Categoria	Até 12/09/2008	Até 14/11/2008	Local
Sócio	R\$ 220,00	R\$ 250,00	R\$ 280,00
Médicos não sócio	R\$ 280,00	R\$ 320,00	R\$ 390,00
Estudante / Residente	R\$ 130,00	R\$ 140,00	R\$ 150,00
Outros profissionais			
Acompanhante	R\$ 150,00	R\$ 160,00	R\$ 170,00

Inscrições on line

Preencha diretamente a ficha de inscrição no site
www.sbrhcongresso2008.org.br
Efetuar o pagamento através de boleto bancário

Dados para depósito

Sociedade Brasileira de Reprodução Humana
Banco do Brasil
Agência: 0722-6
Conta Corrente: 17647-8

Inscrições via correio

Preencha a ficha de inscrição e envie com o comprovante de depósito para o endereço abaixo:

Grow UP Eventos
Rua Alvorada, 631 - VI. Olímpia
04550-003 - São Paulo - SP

Informações

Sociedade Brasileira de Reprodução Humana
Telefone: (11) 5055-2438 - Telefax: (11) 5055-6494
Grow UP Eventos
Telefones: (11) 3849-0099 / 3044-1339 / 3044-1528

Ficha de Inscrição:

Nome:

Especialidade:

CRM: CPF: RG:

Endereço:

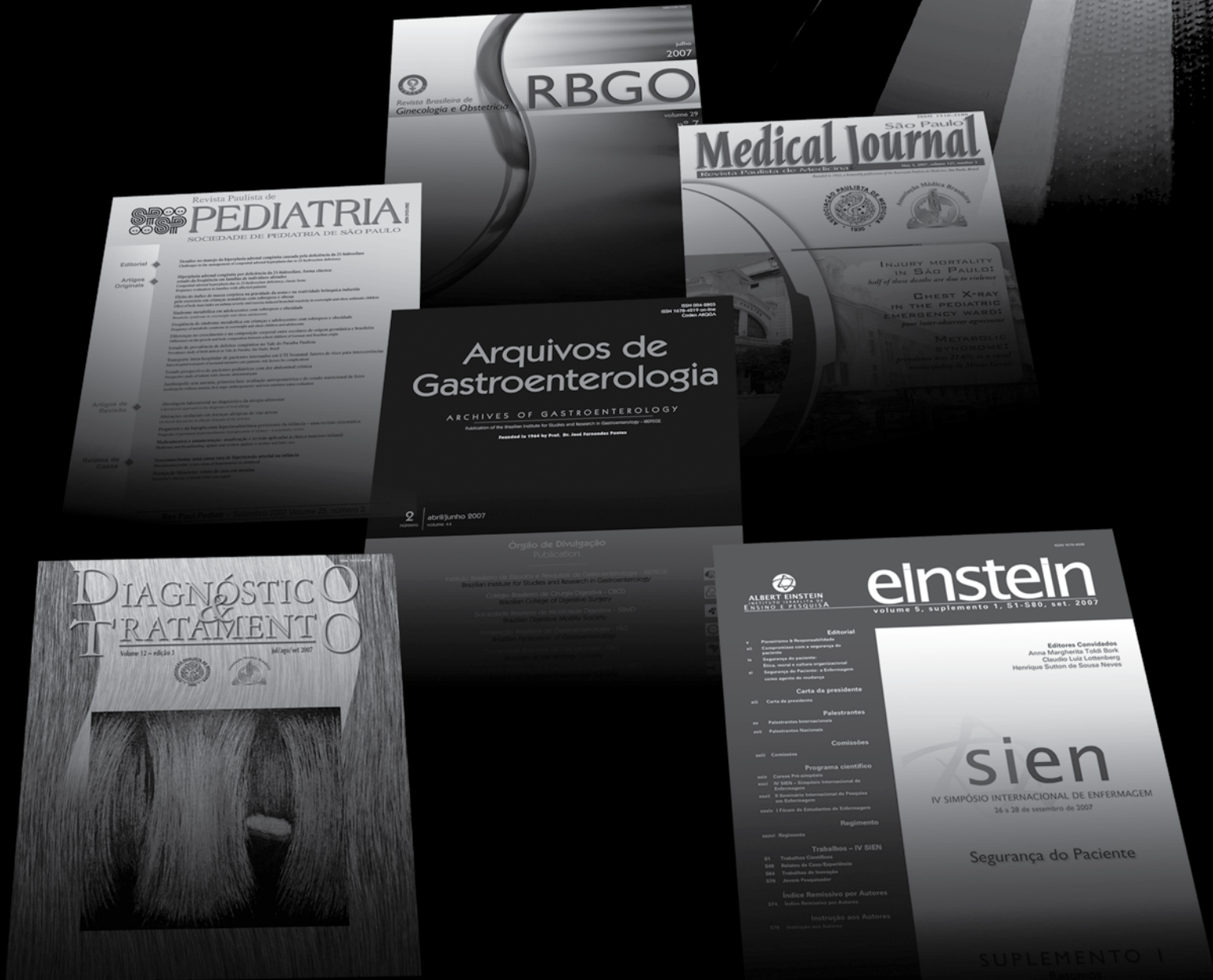
CEP: Cidade: Estado:

Telefone: Celular:

E-mail:

☐ Sócio ☐ Médico não sócio ☐ Estudante / Residente ☐ Acompanhante ☐ Outros profissionais

Publicações que desenvolvem a **humanidade**



Redação, tradução e revisão
Padronização e normatização
Projeto gráfico e diagramação
Impressão, acabamento e distribuição
Sistema de submissão on-line



Especializada em revistas
técnicas e científicas
www.zeppelini.com.br
zeppelini@zeppelini.com.br
(11) 2978-6686