

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 Metzger 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, Itália

Gian Benedetto Melis, Cagliari, Itália

Paolo E. Levi Setti, Milão, Itália

Diagramação, revisão e projeto gráfico

Zeppelini Editorial Ltda.

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

Tel.(11)2978-6686

www.zeppelini.com.br



SOCIEDADE BRASILEIRA DE REPRODUÇÃO HUMANA
SBRH

Sociedade Brasileira de Reprodução Humana

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

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

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

Diretoria Biênio 2009-2010

Presidente

Dr. Waldemar Naves do Amaral

1º Vice-Presidente

Dr. Álvaro Petracco

2º Vice-Presidente

Dr. Ivis Alberto Lourenço Bezerra de Andrade

Secretário Executivo

Dr. Artur Dzik

Secretário Adjunto

Dr. Claudio Barros Leal Ribeiro

Tesoureiro Geral

Dr. Vilmon de Freitas

Tesoureiro Adjunto

Dr. Luiz Augusto Antonio Batista

Diretor Científico

Dr. Dirceu Henrique Mendes Pereira

Presidente do Conselho de Delegados

Dr. João Pedro Junqueira Caetano

Delegados da SBRH — Biênio 2009-2010

AC - Julio Eduardo Gomes Pereira

AL - Fábio Castanheira

AP - Gisele Ghammachi

AM - Lourivaldo Rodrigues de Sousa

BA - Karina de Sá Adami Gonçalves Brandão

CE - Fábio Eugênio Magalhães Rodrigues

DF - Vinicius Medina Lopes

ES - Jules White Soares Sousa

GO - Mário Approbato

MA - Evaldo Reis Silva

MT - Sebastião Freitas de Medeiros

MS - Suely de Souza Resende

MG - Rivia Mara Lamaita

PA - Nelson Luiz de Oliveira Santos

PB - Antonio Araujo Ramos Junior

PR - César Augusto Cornel

PE - Arminio Motta Collier

PI - André Luiz Eigenheer da Costa

RJ - Isaac Moise Yadid

RN - Angélica Maria Faustino de Souza

RS - Adriana Cristine Arent

RO - Marines Rodrigues Santos César

RR - José Antonio Nascimento Filho

SC - Jean Lois Maillard

SP (interior) - Antônio Hélio Oliani

SP (capital) - Nilka Donadio

SE - George Hamilton Caldas

TO - Fábio Roberto Ruiz de Moraes

Editorial

- 57 Normas para a reprodução assistida

Atualização

- 58 Manifestações dermatológicas da síndrome dos ovários policísticos

Dermatologic findings in polycystic ovary syndrome

Sérgio Conti Ribeiro, Renata Assef Tormena, Mayra SG Mattos, Ana Luiza Tonisi Pinto, Lucas Yugo Shiguehara Yamakami, Edmund Chada Baracat

Artigo Original

- 62 A prospective and randomized trial comparing 225 IU and 300 IU follitropin- α in a fixed-dose regimen for controlled ovarian stimulation

Estudo prospectivo e randomizado comparativo de 225 UI e 300 UI de folitropina- α em regime de dose fixa para estimulação ovariana controlada

Mario Cavagna, Artur Dzik, Gilberto C. Freitas, Jonathas B. Soares, Nilka Donadio, Felipe Cavagna, Aparecida S. Canha, Agnes M. Takahira, Sara Nacheff

- 66 Desenvolvimento de metodologia para fabricação de pastilhas de cobre para utilização em esterilização feminina não cirúrgica com quinacrina

Development of methods for the manufacturing of copper pellets to use in quinacrine female non-surgical sterilization

Fernando Ramos de Carvalho, Arno Heeren de Oliveira, Cláudia Ramos de Carvalho Ferreira, Déborah Randazzo Barbosa de Magalhães, Ricardo Alberto Neto Ferreira

- 71 Aspectos da sexualidade no climatério em mulheres de uma cidade do Nordeste brasileiro

Sexual aspects in climacteric women from a Northeastern Brazilian municipality

Ana Leatrice de Oliveira Sampaio, Joana D'Arc Magalhães Pereira, Raimundo Antonio da Silva, Maria Bethânia da Costa Chein, Luiz Gustavo Oliveira Brito, Flávia Raquel Rosa Junqueira, Rui Alberto Ferriani, Luciane Maria Oliveira Brito

Artigo de Revisão

- 76 Ultrassonografia tridimensional em reprodução humana

Tridimensional ultrasonography in human reproduction

Joel Schmillevitch, Ana Cheila Gorski, Ana Luisa Alencar de Nicola, Gilberto Costa Freitas, Mario Cavagna, Artur Dzik

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 seqüência:

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.

Normas para a reprodução assistida

Os procedimentos de reprodução assistida no Brasil são regulamentados por normas do Conselho Federal de Medicina, através da resolução n.º 1358, de novembro de 1992. É essa resolução que ainda rege as condutas dos centros de reprodução assistida no país. São passados, porém, 17 anos, e muitas mudanças e inovações nas técnicas de reprodução humana ocorreram ao longo desse período. Transferência de citoplasma oocitário, maturação *in vitro* de oócitos, obtenção de gametas a partir de células-tronco, entre outras, são situações que não foram abordadas pela resolução e que estão na pauta do dia. Outros aspectos da resolução n.º 1358 se mostram anacrônicos, como a permissão para a transferência de quatro embriões – número que, atualmente, é notoriamente excessivo. Infelizmente, os aspectos mais polêmicos da reprodução assistida são abordados frequentemente pela mídia, e o trabalho diário da imensa maioria das clínicas, que é o de ajudar os casais com problemas reprodutivos a alcançarem o sonho de ter um filho, fica relegado a segundo plano. É urgente uma atualização das normativas, para que sejam evitadas distorções que possa levar a uma legislação restritiva, a exemplo do que aconteceu na Itália, com prejuízos evidentes para as clínicas e para os casais que necessitam de ajuda médica para obter uma gravidez. Devemos igualmente lembrar que as técnicas de reprodução assistida são utilizadas não só para conseguir uma gestação, mas também para, por exemplo, preservar a fertilidade no caso de tratamentos que comprometam a função gonadal, como a quimioterapia. O objetivo da reprodução assistida é aplicar os modernos recursos disponíveis na área reprodutiva em benefício dos pacientes, que devem ser sempre a principal prioridade das clínicas que dispõem dessa tecnologia. Faz-se urgente, portanto, a revisão e atualização da resolução n.º 1358, levando em consideração o interesse de todos os profissionais sérios que militam na área e, principalmente, o interesse dos casais que necessitam da ajuda da medicina reprodutiva para atingir o legítimo desejo de ter um filho.

Mario Cavagna
Editor de Reprodução & Climatério

Waldemar Naves do Amaral
Presidente da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana

Manifestações dermatológicas da síndrome dos ovários policísticos

Dermatologic findings in polycystic ovary syndrome

Sérgio Conti Ribeiro¹, Renata Assef Tormena¹, Mayra SG Mattos¹, Ana Luiza Tonisi Pinto¹, Lucas Yugo Shiguehara Yamakami¹, Edmund Chada Baracat¹



O Dr. Sérgio Conti é médico formado pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, onde fez Residência em Ginecologia e Obstetrícia. Especializou-se em cirurgia ginecológica endoscópica na Columbia University. É Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Atualmente, é médico do Hospital das Clínicas da FMUSP, onde dedica-se, principalmente, à cirurgia laparoscópica.

Resumo

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é um distúrbio comum que atinge as mulheres na menacme e é caracterizado por anovulação crônica, síndrome androgênica e alteração ultrassonográfica característica. A SOP apresenta uma série de sinais dermatológicos que podem ser confundidos com aspectos fisiológicos da puberdade. O tratamento destas manifestações pode ser feito com drogas antiandrogênicas, além de tratamentos estéticos com laser e medicamentos tópicos.

Unitermos: Síndrome do ovário policístico; Hiperandrogenismo; Acne vulgar; Hirsutismo.

Abstract

The polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common clinical problem affecting women in premenopausal women, characterized by ovulatory dysfunction, androgenic syndrome and ultrasound alterations. The PCOS presents dermatologic signals that may be difficult to diagnose because some features of the syndrome may be physiologic at this age. The treatment can be done with anti-androgenic drugs and esthetic treatments, such as laser and topic drugs.

Uniterms: Polycystic ovary syndrome; Hiperandrogenism; Acne vulgaris; Hirsutism.

¹ Disciplina de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Sérgio Conti Ribeiro – Rua Joaquim Floriano, 466, conj. 708 – CEP 04534-002 – São Paulo (SP) – E-mail: sergiocontiribeiro@terra.com.br

Introdução

A síndrome dos ovários policísticos (SOP), originalmente descrita em 1953 por Stein e Leventhal, é um distúrbio que afeta cerca de 6% da população feminina em idade reprodutiva¹⁻³. A forma clássica caracteriza-se por ciclos anovulatórios, sinais clínicos e/ou laboratoriais de hiperandrogenismo, e achado ultrassonográfico de ovários aumentados de volume, à custa de múltiplos cistos em sua periferia³.

A definição da SOP é controversa, o que dificulta estudos epidemiológicos. Em 1990, o National Institutes of Health (NIH) estabeleceu como critério para o diagnóstico a anovulação associada às evidências de hiperandrogenismo. Já em 2003, o Consenso de Rotterdam considerou a presença de ovários policísticos vistos à ultrassonografia como um critério adicional e estabeleceu a definição para SOP como a presença de dois dos três critérios:

1. falta de ovulação crônica ou deficiência de ovulação;
2. sinais clínicos e/ou laboratoriais de hiperandrogenismo;
3. ovários policísticos à ultrassonografia.

É importante ressaltar que para firmar o diagnóstico devem ser excluídas outras causas de aumento androgênico, tais como a síndrome de Cushing, hiperplasia adrenal congênita e neoplasias produtoras de hormônio².

As anormalidades hormonais que caracterizam a SOP começam geralmente na adolescência e incluem a hiperinsulinemia e a rápida frequência de pulso de hormônio luteinizante, ambos associados à produção exagerada de androgênios no ovário e na adrenal¹. Em indivíduos suscetíveis, o excesso de androgênios reduz a sensibilidade aos pulsos de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), o que prejudica o *feedback* negativo e favorece a maior frequência de liberação de GnRH. O GnRH induz o gonadotrofo a secretar hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo estimulante (FSH). No entanto, há um aumento da relação LH/FSH, estimulando a produção ovariana de androgênios e prejudicando o desenvolvimento do folículo¹.

Além disso, durante a puberdade, o aumento dos níveis de hormônio do crescimento leva ao aumento da resistência à insulina, que gera um estado de hiperinsulinemia. Há também um aumento do nível de androgênios livres circulantes, secundário à diminuição dos níveis da globulina ligadora de hormônios esteroides (SHBG)³.

O diagnóstico da SOP na adolescência pode ser difícil já que certos achados na síndrome são fisiológicos nesta idade. Nos primeiros anos após a menarca, 59% dos ciclos são anovulatórios e os ovários aumentados podem ser achados comuns, característicos do processo fisiológico³. Contudo, a persistência da anovulação por mais de dois anos após a menarca merece investigação.

A estimativa da prevalência de hiperandrogenemia em adolescentes também é difícil pela falta de dados normativos e da necessidade de se usar valores normais apropriados para cada idade. Desta forma, fica claro que o critério de Rotterdam aplicado em adolescentes pode superestimar o diagnóstico³.

Dentre as consequências futuras da SOP estão: o risco aumentado de infertilidade, hipertensão, *diabetes mellitus*, dislipidemia, síndrome metabólica e carcinoma de endométrio¹.

O hirsutismo e a obesidade são manifestações que comprometem a estética das pacientes com SOP, muitas vezes reduzindo sua autoestima e afetando a qualidade de vida. Um estudo mostrou que portadoras da SOP apresentam maior pré-disposição a distúrbios psicológicos, tais como: transtorno afetivo bipolar, depressão e agressão, além de reduzir a vitalidade, a saúde mental e emocional⁴.

Manifestações cutâneas

O excesso na produção tanto de testosterona quanto de seus precursores leva à ação exagerada do hormônio em tecidos-alvo, dentre eles, a pele. O hirsutismo é a manifestação cutânea mais frequente (de 60 a 83%), seguido de acne (11 a 43%), *acantose nigricans* e alopecia androgênica⁵.

O hirsutismo, caracterizado pelo excesso de pelos terminais em certas regiões tipicamente masculinas, pode ser classificado como leve, moderado ou grave⁶. A SOP está associada a 80% dos casos de hirsutismo. Como esta característica demora anos para se manifestar completamente, pode passar despercebida na adolescência.

O índice de Ferriman-Gallwey quantifica o hirsutismo, de acordo com nove partes do corpo, podendo totalizar trinta e seis pontos (Figura 1). Resultado igual ou superior a seis pontos já caracteriza hirsutismo^{6,7}.

O hirsutismo parece estar mais relacionado com os níveis de testosterona livre do que os de testosterona total, apesar de metade das mulheres com hirsutismo leve apresentar níveis séricos normais⁸.

A alopecia androgênica está presente em 43% das mulheres com SOP e é explicada pela ação dos androgênios nos folículos pilosos. A testosterona é convertida em dihidrotestosterona dentro do folículo, por meio da enzima 5^α-redutase tipo 2⁹. Há então uma redução na fase anágena do crescimento do cabelo, que tem como consequência a presença de fios reduzidos e mais finos. Há aumento de receptores para androgênios, assim como aumento da ação da 5^α-redutase na parte frontal da cabeça, quando comparado à parte occipital, sugerindo um desbalanço em algumas regiões específicas do couro cabeludo⁸.

A acne normalmente aparece na adolescência devido à aceleração da atividade androgênica puberal. Porém, quando

excessiva e persistente também é sinal de hiperandrogenismo⁸. A prevalência de acne em mulheres com SOP ainda é incerta. Os androgênios aumentam a secreção das glândulas sebáceas e causam descamação anormal das células epiteliais, além de hiperqueratinização, o que contribui para o desenvolvimento de comedoma⁹. Em seguida, pode haver invasão de bactérias, como o *propionibacterium acnes*, formando pápulas e pústulas típicas de *acne vulgaris*⁵. Com relação à seborreia, a testosterona parece ser mais importante que a dihidrotestosterona. Porém, há uma relação fraca entre o grau da acne e o índice de testosterona livre⁸.

Outra manifestação dermatológica na SOP pode ser a *acantose nigricans*, caracterizada por placas marrom-aveludadas e acentuação das margens da pele, principalmente nas axilas, pescoço e abaixo dos seios. Aparece em 50% das mulheres obesas com SOP e em 10% das não obesas. A acantose normalmente vem associada à resistência à insulina, outro sinal da SOP⁵. Acredita-se que o mecanismo pelo qual a resistência à insulina leva à *acantose nigricans* na SOP seja a maior produção de queratinócitos e dermo-fibroblastos⁵.

Tratamento

O tratamento dos sintomas cutâneos da SOP começa com a tentativa de redução dos níveis séricos de androgênios e de seus efeitos.

O uso de anticoncepcionais combinados orais (ACO) é a primeira opção para o tratamento de adolescentes com SOP⁶. O estrogênio inibe a produção de LH e andrógeno ovarianos, aumenta a produção de SHBG no fígado e reduz a testosterona livre. O estrogênio também inibe produção de sebo. Efeitos colaterais, como o aumento da resistência à insulina e dos níveis de triglicérides podem ser encontrados.

Quanto ao progestagênio do ACO, o acetato de ciproterona é o mais usado em adolescentes com SOP, já que apresenta efeitos progestagênicos e antiandrogênicos que inibem a secreção de gonadotrofinas e bloqueiam a ação androgênica por meio da ligação com seu receptor¹⁰. A formulação mais comumente encontrada é a associação de 2 mg de acetato de ciproterona com 35 mcg de etinilestradiol. No entanto, alguns autores preferem utilizar doses maiores de acetato de ciproterona, que variam de 50 a 100 mg, em associação com 35 a 50 mcg de etinilestradiol¹¹. Recentemente, estudos revelaram que a drospironona, análoga à espironolactona, é efetiva na redução do hirsutismo, da acne e da testosterona¹².

Outras medicações antiandrogênicas podem ser associadas aos anticoncepcionais combinados¹⁰. A espironolactona, um diurético poupador de potássio com efeito antiandrogênico moderado, diminui a produção ovariana e adrenal de androgênios, compete pelo receptor de androgênios no folículo piloso e inibe

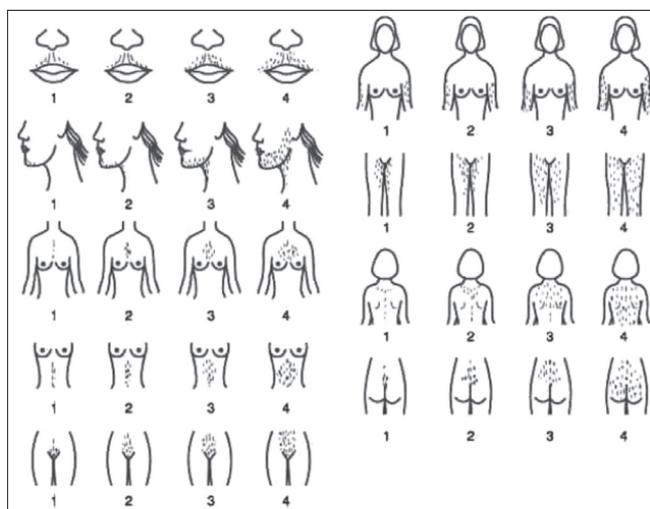


Figura 1 – Sistema Ferriman-Gallwey, quantificando cada área de 0 a 4.⁷

diretamente a atividade da 5- α -redutase. A flutamida é um potente antiandrogênico não esteroide usado eventualmente com ACO no tratamento do hirsutismo. Em estudo recente, o tratamento com doses diárias de 250 mg de flutamida por 18 meses reduziu os níveis de andógenos e melhorou o hirsutismo, porém, algumas mulheres apresentaram hepatite medicamentosa⁸. Uma combinação de flutamida com ciproterona ou ACO é uma opção interessante de tratamento.

Um estudo sugere a eficácia do fungicida cetoconazol, com algum efeito antiandrogênico, no tratamento da acne e hirsutismo. A eflornitina, um medicamento de uso tópico, inibe o crescimento de pelos por impedir a formação das poliaminas, vitais para a rápida divisão desses tecidos¹³. O uso da eflornitina no rosto leva cerca de oito semanas para se tornar evidente.

O *laser* é bastante utilizado atualmente para a remoção de pelos, sendo o rubi, alexandrita, diodo e *neodymium yttrium aluminum garnet* (Nd: YAG) os tipos de *laser* mais utilizados na área dermatológica¹³. O princípio de funcionamento do *laser* está na sua grande absorção pela melanina, presente em grandes quantidades na base do pelo. A energia captada é transmitida ao folículo piloso levando a sua destruição¹³. Tal procedimento pode causar dor, cicatrizes e despigmentação, sendo que as duas últimas podem ocorrer principalmente em peles escuras^{13,14}. Além disso, fios brancos ou com tonalidade clara são relativamente resistentes à remoção por *laser* devido a sua baixa concentração de melanina¹³. Apesar disso, os efeitos adversos do *laser* em longo prazo são raros¹⁴. Já existem estudos que demonstram que o uso combinado da eflornitina com o *laser* alexandrita de longa pulsação é mais eficiente, pois funciona mais rápido e de forma mais duradoura¹².

A luz intensa pulsada (LIP) tem seu mecanismo de funcionamento similar ao do *laser*, porém trata-se de uma luz

policromática¹⁴. Por outro lado, a finasterida, uma droga sintética antiandrogênica que inibe a atividade da 5^α-redutase, é útil no tratamento da alopecia⁹. Há também muito interesse na pesquisa de agentes naturais que possam minimizar tal problema. Um exemplo é a utilização de ervas parasitadas pelo *Cuscuta reflexa Roxb* (*Cuscutaceae*), cujo extrato é investigado pela propriedade antiandrogênica^{9,14}. A ação do extrato foi pesquisada na inibição da alopecia gerada por androgênios e demonstrou resultados satisfatórios, tais como os da finasterida⁹.

Conclusão

A SOP é um distúrbio heterogêneo, com diversas manifestações cutâneas, como hirsutismo, acne, *acantose nigricans*, e alopecia androgênica. O diagnóstico precoce é essencial para um tratamento mais efetivo, que traz melhorias na qualidade de vida das adolescentes e ajuda a evitar possíveis consequências.

No tratamento dos sinais dermatológicos da SOP, pode ser utilizado ACO em associação com outras medicações ou isoladamente, e com recursos dermatológicos, como tratamento tópico e laser.

Referências bibliográficas

- Blank SK, Helm KD, McCartney CR, Marshall JC. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1135:76-84.
- O'Brien RF, Emans SJ. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2008;21(3):119-28.
- Sanfilippo JS. Polycystic ovarian syndrome in the adolescent – the focus is new and exciting. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2008;21(3):113-4.
- Hahn S, Janssen OE, Tan S, Pleger K, Mann K, Schedlowski M, et al. Clinical and psychological correlates of quality-of-life in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2005;153(6):853-60.
- Essah PA, Wickham EP 3rd, Nunley JR, Nestler JE. Dermatology of androgen-related disorders. *Clin Dermatol.* 2006;24(4):289-98.
- Lowenstein EJ. Diagnosis and management of the dermatologic manifestations of the polycystic ovary syndrome. *Dermatol Ther.* 2006;19(4):210-23.
- Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961;21:1440-7.
- Wiegatz I, Kuhl H. Managing cutaneous manifestations of hyperandrogenic disorders: the role of oral contraceptives. *Treat Endocrinol.* 2002;1(6):373-86.
- Pandit S, Chauhan NS, Dixit VK. Effect of *Cuscuta reflexa* Roxb on androgen-induced alopecia. *J Cosmet Dermatol.* 2008;7(3):199-204.
- Mathur R, Levin O, Azziz R. Use of ethinylestradiol/drospirenone combination in patients with the polycystic ovary syndrome. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4(2):487-92.
- Belisle S, Love EJ. Clinical efficacy and safety of cyproterone acetate in severe hirsutism: results in a multicentered Canadian study. *Fertil Steril.* 1986;46(6):1015-20.
- Ozdemir S, Görkemli H, Gezginç K, Ozdemir M, Kiyici A. Clinical and metabolic effects of medroxyprogesterone acetate and ethinyl estradiol plus drospirenone in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;103(1):44-9.
- Hamzavi I, Tan E, Shapiro J, Lui H. A randomized bilateral vehicle-controlled study of eflornithine cream combined with laser treatment versus laser treatment alone for facial hirsutism in women. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(1):54-9.
- Lim SP, Lanigan SW. A review of the adverse effects of laser hair removal. *Lasers Med Sci.* 2006;21(3):121-5.

Recebido em: 4/6/2009

Aprovado para publicação: 30/6/2009

A prospective and randomized trial comparing 225 IU and 300 IU follitropin- α in a fixed-dose regimen for controlled ovarian stimulation

Estudo prospectivo e randomizado comparativo de 225 UI e 300 UI de folitropina- α em regime de dose fixa para estimulação ovariana controlada

Mario Cavagna¹, Artur Dzik¹, Gilberto C. Freitas¹, Jonathas B. Soares¹, Nilka Donadio^{1,2}, Felipe Cavagna³, Aparecida S. Canha⁴, Agnes M. Takahira⁴, Sara Nacheff⁴



Mario Cavagna é médico pela Faculdade de Medicina e Cirurgia da Universidade de Cagliari, Itália. É Professor Livre-Docente de Ginecologia e Fisiopatologia da Reprodução pela Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp). Atualmente, é diretor da Divisão de Reprodução Humana do Hospital Pérola Byington e atua no Centro de Reprodução Humana Prof. Franco Jr. - Unidade São Paulo. É o atual editor da revista Reprodução & Climatério.

Abstract

Purpose: To compare the outcomes of 225 IU and 300 IU follitropin- α in a fixed-dose regimen for controlled ovarian stimulation in women ≥ 35 years old. **Material and methods:** We studied 120 normo-ovulatory women ≥ 35 years old, undergoing IVF or ICSI cycles. After pituitary suppression, patients were randomly divided into two groups: G225 and G300. In G225 (n=60), ovarian stimulation was performed with a fixed daily dose of 225 IU of follitropin- α and in G300 (n=60), with a fixed daily dose of 300 IU, until hCG administration. The main outcomes were: the number of metaphase II oocytes retrieved, the percentage of MII oocytes, the cancellation rates, the number of days of stimulation and the fertilization rates. Data were analyzed statistically by the χ^2 and Mann-Whitney tests, as $p < 0.05$ was considered significant. **Results:** In G225, six cycles were cancelled (10%) and in G300, five cycles were cancelled (8.3%). The cancellation rates did not present statistical differences between groups ($p > 0.05$). In G225, 301 oocytes were retrieved (5.02 \pm 1.32 per cycle); 261 were at MII stage. In G300, 338 oocytes were collected (mean: 5.63 \pm 1.68 per cycle); 300 were at MII stage ($p < 0.05$). The percentage of MII oocytes (86.7% in G225 versus 88.7% in G300), fertilization rate (69.7% in G225 versus 72.7% in G300), and the mean number of days of stimulation (9.7 \pm 0.6 in G225 versus 9.7 \pm 0.7 in G300) were not statistically different in both groups ($p > 0.05$). **Conclusions:** We conclude that the dose of 225 IU r-FSH, rather than 300 IU, may be the dose of choice for ovarian stimulation in a fixed-dose regimen in this group of patients.

Uniterms: Follitropin- α ; Ovulation Induction; Fixed-dose regimen.

Resumo

Objetivo: Comparar os resultados do uso de 250 UI e 300 UI de folitropina- α em regime de dose fixa em pacientes ≥ 35 anos de idade. **Material e métodos:** Foram estudadas 120 pacientes normo-ovulatórias submetidas a ciclos de fertilização *in vitro* ou injeção intracitoplasmática de espermatozoide. Após a supressão hipofisária, as pacientes foram randomizadas nos grupos G225 e G300. No G225 (n=60), a estimulação ovariana foi realizada com 225 UI de folitropina- α e no G300 (n=60) com 300 UI, em regime de dose fixa até o dia do exame de hCG. Os resultados observados foram o número e porcentagem de oócitos em metáfase II coletados, taxa de cancelamento, número de dias de estímulo e taxa de fertilização. A análise estatística foi feita pelos testes χ^2 e Mann-Whitney, considerando-se significante $p < 0,05$. **Resultados:** No G225, houve seis ciclos cancelados (10%) e no G300 cinco (8,3%) ($p > 0,05$). No G225, foram coletados 301 oócitos (5,02 \pm 1,32 por ciclo); 261 eram MII. No G300, foram coletados 338 oócitos (5,63 \pm 1,68 por ciclo), sendo 300 MII. A recuperação de oócitos MII (86,7% no G225 versus 88,7% no G300), as taxas de fertilização (69,7 versus 72,7%) e o número médio de dias de estimulação (9,7 \pm 0,6 versus 9,7 \pm 0,7) não foram estatisticamente diferentes entre os grupos ($p > 0,05$). **Conclusões:** Concluímos que a dose de 225 UI de r-FSH pode ser a dose de escolha para estimulação ovariana em regime de dose fixa nesse grupo de pacientes.

Unitermos: Folitropina- α ; Indução da Ovulação; Regime de dose fixa.

¹ Médico da Divisão de Reprodução Humana do Hospital Pérola Byington – São Paulo (SP), Brasil.

² Médico assistente da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP) – São Paulo (SP), Brasil.

³ Médico residente da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP) – São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Embriologista da Divisão de Reprodução Humana do Hospital Pérola Byington – São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Mario Cavagna – Avenida Brigadeiro Luís Antonio, 683 – CEP 01317-001 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: mariocavagna@yahoo.it

Introduction

Ovarian stimulation is a standard procedure in assisted reproductive technologies (ART), in order to stimulate the growth of several follicles and consequently obtain as many good quality oocytes as possible. Over the last four decades, urinary gonadotropins have been employed for this purpose, and the urinary follicle-stimulating hormone (u-FSH) of different purity has been developed. In the last decade, FSH with a much higher purity has become available by the use of recombinant DNA technique^{1,2}. The two recombinant FSH (r-FSH) preparations currently available for clinical use are follitropin- β (Gonal-F[®], Serono) and follitropin- α (Puregon[®], Organon).

Protocols for ovarian stimulation are usually performed with a starting dose of urinary or recombinant gonadotropins, and after a period of five to seven days of stimulation, the daily gonadotropin dose is adjusted according to ovarian response. Nevertheless, regimens of ovarian-controlled stimulation using fixed daily doses of gonadotropins may be an interesting option for the treatment of infertile couples undergoing ART procedures. The fixed-dose regimens are employed to simplify the procedures of ovarian stimulation, which is an important goal to achieve, reducing costs and increasing the rate of compliance with the treatment. Furthermore, it is still to be determined whether dose changes during controlled ovarian stimulation are useful, because there is evidence that follicular response to alterations in the FSH dose is not evident before at least four days³. Another way of simplifying the ART treatment is the employment of long-term protocol with a depot formulation of GnRH agonist, which induces pituitary desensitization through a single administration of the analogue in the midluteal phase of the menstrual cycle preceding the ART procedure. Although the use of depot formulations is thought to induce a too high pituitary suppression, it does not seem to be deleterious to the ART cycle outcome when compared to short formulations in normally responding women^{4,5}. This study aims at comparing 225 IU and 300 IU of follitropin- α in a fixed-dose regimen, with the employment of the long-term protocol of pituitary down-regulation with a depot formulation of GnRH agonist, in normo-ovulatory women with 35 or more years old undergoing *in vitro* fertilization (IVF) or intracytoplasmic sperm injection (ICSI) cycles.

Materials and methods

We studied 120 normo-ovulatory women ≥ 35 years old, undergoing ART cycles at the Unit of Assisted Reproduction of the Women's Health Reference Center, Hospital Pérola Byington, in São Paulo, Brazil. The investigation was submitted to and approved by the Ethics Committee of the Hospital. All patients had

indications for treatment with IVF or ICSI cycles. The inclusion criteria used were: age ≥ 35 years old, normal menstrual cycles (ranging from 24 to 35 days), body mass index (BMI) between 19 and 29 kg/m², and FSH < 10 mIU/mL. The exclusion criteria were: age < 35 years old, endocrine abnormalities, previous ART cycle with poor response to ovarian stimulation, and systemic chronic disease. After pituitary suppression with a single intramuscular administration of a GnRH agonist (Lupron[®] 3.75, Abbott, Brazil), patients were randomized into two groups: G225 and G300. In group G225 (n=60), ovarian stimulation was performed with a fixed daily dose of 225 IU of follitropin- α (Gonal-F[®], Serono, Brazil). In G300 (n=60), ovarian stimulation was performed with a fixed daily dose of 300 IU of follitropin- α . In both groups, the fixed dose was maintained until hCG administration. When at least three follicles ≥ 17 mm had developed, ovulation was triggered with 10,000 IU of hCG. Cycle monitoring was carried out using only ultrasound findings. If there was an insufficient follicular growth (< 3 follicles developed in response to ovarian stimulation), cycles were cancelled due to poor response. Follicular aspiration was scheduled for 35 to 36 hours after the hCG administration. The luteal phase was daily supported with 600 mg of intravaginal micronized progesterone. The main outcome measures were that the number of metaphase II oocytes retrieved, the percentage of MII oocytes, the cancellation rates, the number of days of stimulation and the fertilization rates. Data were statistically analyzed by the χ^2 and Mann-Whitney tests, and $p < 0.05$ was considered significant.

Results

Demographic and infertility characteristics of patients receiving 225 IU or 300 IU follitropin- α regimen are showed in Table 1. In G225, six cycles were cancelled (10%) and in G300, five cycles were cancelled (8.3%). All cycles' cancellation was due to the absence of response to ovarian stimulation. The cancellation rates

Table 1 – Demographic and infertility characteristics of patients receiving 225 IU or 300 IU follitropin- α regimen

Characteristics	G225 (225 IU r-FSH) n=60	G300 (300 IU r-FSH) n=60	Statistical significance
Age (years)*	37.6 \pm 3.1	37.4 \pm 3.2	NS
Duration of infertility (years)*	6.6 \pm 2.5	6.8 \pm 3.3	NS
Primary infertility	(30/60) 50%	(27/60) 45%	NS
Secondary infertility	(30/60) 50%	(33/60) 55%	NS
Tubal factor	(25/60) 41.6%	(22/60) 36.6%	NS
Male factor	(16/60) 26.6%	(18/60) 30%	NS
Endometriosis	(10/60) 16.6%	(13/60) 21.6%	NS
Unexplained infertility	(9/60) 15%	(7/60) 11.6%	NS
IVF cycles	41/60 (68.3%)	38/60 (63.3%)	NS
ICSI cycles	19/60 (31.6%)	22/60 (36.6%)	NS

Note: * Values are means \pm standard deviation

NS=not significant; IVF=*in vitro* fertilization; ICSI=intracytoplasmic sperm injection

were not statistically different in both groups ($p>0.05$). In G225, a total of 301 oocytes were retrieved (5.02 ± 1.32 per cycle); 261 were at MII stage. In G300, 338 oocytes were collected (mean: 5.63 ± 1.68 per cycle); 300 were at MII stage. The mean number of oocytes collected was statistically higher in G300 ($p<0.05$). The percentage of MII oocytes (86.7% in G225 *versus* 88.7% in G300), fertilization rate (69.7% in G225 *versus* 72.7% in G300), and the mean number of days of stimulation (9.7 ± 0.6 in G225 *versus* 9.7 ± 0.7 in G300) were not statistically different in either groups ($p>0.05$).

Discussion

The optimal dose of r-FSH needed for ovarian stimulation is still to be determined. Most protocols commence with a daily administration of 150 to 225 IU of r-FSH, and adjust the dose according to ovarian response, by employing step up or step down regimens⁶. Currently, in order to simplify ART treatment, many groups perform controlled ovarian stimulation with a fixed-dose regimen of r-FSH, using either GnRH agonists or antagonists⁷⁻¹⁰. The use of a fixed-dose regimen may have some advantages over flexible protocols, such as making the treatment simpler and allowing the possibility of a minimal monitoring protocol. Hurst et al.¹¹, employing a fixed-dose stimulation regimen in normo-ovulatory women, performed minimally monitored cycles that were limited to a single ultrasound performed eight or nine days after stimulation. These authors achieved high pregnancy and implantation rates (51 and 23%, respectively) and concluded that the reduction of time, commitment, and costs led to a high acceptance of this approach by the patient. In our investigation, cycle monitoring was carried out only with ultrasound scans, and hormonal dosages were not performed with the purpose of simplifying and reducing the costs of the ART procedure.

Many investigators compared different doses of gonadotropins for ovarian stimulation, using fixed-dose regimens. Yong et al.¹², comparing 150 IU and 225 IU of r-FSH in a fixed-dose regimen concluded that 225 IU is more effective in young women, but requires a higher total dose of r-FSH. These authors did not observe any benefits of 225 IU in comparison to 150 IU in older women.

Pruksananonda et al.¹³ observed that a fixed daily dose of 200 IU of r-FSH compared to a fixed daily dose of 100 IU is more effective in terms of follicles >17 mm development and the number of oocytes retrieved along with a lower cancellation rate. Other investigations analyzed the outcomes of ART with a fixed dose of gonadotropins, comparing u-FSH and r-FSH. Hoomans et al.¹⁴ reported that the treatment outcome of a fixed daily dose of 150 IU r-FSH is comparable to a fixed daily dose of 225 IU highly purified u-FSH, with a significantly lower total dose needed in the r-FSH group.

Dorn¹⁵ registered that the used gonadotrophin doses rates are too high. This author lays stress upon the fact that evidence from prospective, randomized studies has demonstrated that e.g. doses of 150 and 225 IU FSH normally do not show any difference in pregnancy rates. Thus, it should be always preferable to administrate lower doses of r-FSH, as also considering the costs involved with assisted reproductive technologies.

In our randomized clinical trial, 120 normo-ovulatory women ≥ 35 years old received either 225 or 300 IU of follitropin- α in a fixed-dose regimen. The outcome measurements were the number of metaphase II oocytes retrieved, the percentage of MII oocytes, the cancellation rates, the number of days of stimulation and the fertilization rates. We observed similar parameters between the two groups, with obvious advantage of G225 in terms of total FSH dose. We did not perform estradiol measurements in order to reduce the costs of treatment, and we did not observe any case of moderate/severe OHSS in the women that received hCG injection. Although the mean number of oocytes collected was statistically higher in G300, this result was not clinically significant and there were no significant differences in the percentage of collected mature oocytes. In summary, our data showed that the fixed dose of 225 IU of recombinant FSH was as efficient as 300 IU in ART cycles, with similar outcomes and reduced costs, because the mean number of days of stimulation was not statistically different between groups. The data of our investigation allow us to conclude that the dose of 225 IU r-FSH, rather than 300 IU, may be the dose of choice for ovarian stimulation in a fixed-dose regimen in normo-ovulatory women aged 35 or more years old and that are under IVF/ICSI cycles.

Referências bibliográficas

1. Out HJ, Mannaerts BM, Driessen SG, Bennink HJ. A prospective, randomized, assessor-blind, multicentre study comparing recombinant and urinary follicle stimulating hormone (Puregon versus Metrodin) in in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1995;10(10):2534-40.
2. Shoham Z, Insler V. Recombinant technique and gonadotropins production: new era in reproductive medicine. *Fertil Steril.* 1996;66(2):187-201.
3. Out HJ, Lindenberg S, Mikkelsen AL, Eldar-Geva T, Healy DL, Leader A, et al. A prospective, randomized, double-blind clinical trial to study the efficacy and efficiency of a fixed dose of recombinant follicle stimulating hormone (Puregon) in women undergoing ovarian stimulation. *Hum Reprod.* 1999;14(3):622-7.
4. Albuquerque LE, Saconato H, Maciel MC. Depot versus daily administration of gonadotrophin releasing hormone agonist

- protocols for pituitary desensitization in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1):CD002808.
5. Dal Prato L, Borini A, Cattoli M, Bonu MA, Sereni E, Flamigni C. GnRH analogs: depot versus short formulations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;115 Suppl 1:S40-3.
 6. Cohen J. A short review of ovarian stimulation in assisted reproductive techniques. *Reprod Biomed Online.* 2003;6(3):361-6.
 7. Eldar-Geva T, Robertson DM, Cahir N, Groome N, Gabbe MP, Maclachlan V, et al. Relationship between serum inhibin A and B and ovarian follicle development after a daily fixed dose administration of recombinant follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;85(2):607-13.
 8. Balasch J, Peñarrubia J, Fábregues F, Vidal E, Casamitjana R, Manau D, et al. Ovarian responses to recombinant FSH or HMG in normogonadotrophic women following pituitary desensitization by a depot GnRH agonist for assisted reproduction. *Reprod Biomed Online.* 2003;7(1):35-42.
 9. Hohmann FP, Macklon NS, Fauser BC. A randomized comparison of two ovarian stimulation protocols with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist cotreatment for in vitro fertilization commencing recombinant follicle-stimulating hormone on cycle day 2 or 5 with the standard long GnRH agonist protocol. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(1):166-73.
 10. Cheung LP, Lam PM, Lok IH, Chiu TT, Yeung SY, Tjer CC, et al. GnRH antagonist versus long GnRH agonist protocol in poor responders undergoing IVF: a randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2005;20(3):616-21.
 11. Hurst BS, Tucker KE, Schlaff WD. A minimally monitored assisted reproduction stimulation protocol reduces cost without compromising success. *Fertil Steril.* 2002;77(1):98-100.
 12. Yong PY, Brett S, Baird DT, Thong KJ. A prospective randomized clinical trial comparing 150 IU and 225 IU of recombinant follicle-stimulating hormone (Gonal-F*) in a fixed-dose regimen for controlled ovarian stimulation in in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril.* 2003;79(2):308-15.
 13. Pruksananonda K, Suwajanakorn S, Sereepapong W, Virutamasen P. Comparison of two different fixed doses of follitropin-beta in controlled ovarian hyperstimulation: A prospective randomized, double blind clinical trial. *J Med Assoc Thai.* 2004;87(10):1151-5.
 14. Hoomans EH, Andersen AN, Loft A, Leerentveld RA, van Kamp AA, Zech H. A prospective, randomized clinical trial comparing 150 IU recombinant follicle stimulating hormone (Puregon ((R))) and 225 IU highly purified urinary follicle stimulating hormone (Metrodin-HP((R))) in a fixed-dose regimen in women undergoing ovarian stimulation. *Hum Reprod.* 1999;14(10):2442-7.
 15. Dorn C. FSH: what is the highest dose for ovarian stimulation that makes sense on an evidence-based level? *Reprod Biomed Online.* 2005;11(5):555-61.

Recebido em: 1/6/2009

Aprovado para publicação: 1/6/2009

Desenvolvimento de metodologia para fabricação de pastilhas de cobre para utilização em esterilização feminina não cirúrgica com quinacrina

Development of methods for the manufacturing of copper pellets to use in quinacrine female non-surgical sterilization

Fernando Ramos de Carvalho¹, Arno Heeren de Oliveira², Cláudia Ramos de Carvalho Ferreira³, Déborah Randazzo Barbosa de Magalhães³, Ricardo Alberto Neto Ferreira⁴



Fernando Ramos de Carvalho é Engenheiro Eletricista (PUC-MG, 1982); Especialista em Engenharia Econômica (PUC-MG/FDC, 1984), Planejamento de Sistemas Energéticos (UNICAMP, 1989) e Gestão Ambiental (COPPE-RJ, 2004); Professor na PUC e CEFET-MG; Mestre em Engenharia Nuclear (UFMG, 1999) e Doutor em Ciências e Técnicas Nucleares na área de Aplicação das Radiações à Biomédica (UFMG).

Resumo

Objetivo: A esterilização feminina não cirúrgica por meio da aplicação intracervical de pastilhas de quinacrina foi considerada um método contraceptivo definitivo, de baixo custo, seguro e eficaz, e é sabido que a adição do cobre aumenta a eficácia da quinacrina. Com o objetivo de produzir pastilhas de cobre a serem aplicadas juntamente com pastilhas de quinacrina, foi desenvolvido, no Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CDTN/CNEN), um processo para sua fabricação. **Material e métodos:** Utilizou-se pó de cobre metálico esferoidal e amido de milho e empregaram-se as mesmas técnicas de metalurgia do pó empregada na fabricação de pastilhas combustíveis nucleares. **Resultados:** Foi possível definir o teor ideal de amido de milho para diminuir o intertravamento entre as partículas metálicas de cobre que propicia uma adequada desagregação das pastilhas quando umidificada, de modo a criar no útero um ambiente rico em cobre antes da dissolução das pastilhas de quinacrina. **Conclusões:** Foram, então, produzidas 200 pastilhas de cobre com 6% em peso de amido de milho, para viabilizar um projeto de pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais sobre esterilização feminina não cirúrgica com quinacrina. São descritas as técnicas, os testes e os resultados do desenvolvimento desta metodologia.

Unitermos: Quinacrina; Esterilização; Zinco; Cobre.

Abstract

Objectives: Non-surgical female sterilization through the transcervical insertion of quinacrine pellets was considered a definitive, low-cost, safe and effective contraceptive method. The addition of copper increases the efficacy of quinacrine, reducing the risk of pregnancy due to a failure in the obstruction's procedure of the Fallopian tubes. In order to produce copper pellets to be applied together with the quinacrine pellets, a manufacturing procedure was developed at Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CDTN/CNEN). **Material and Methods:** It was used spheroidal metallic copper and corn starch and the same technics of powder metallurgy employed to the fabrication of nuclear fuel pellets. **Results:** It was possible to define the ideal corn starch content to decrease the interlock degree between the metallic copper particles that provide an appropriate desintegration of the pellets when humidified in order to create in the uterus an environment rich in copper before the quinacrine pellet dissolution. **Conclusions:** Two hundred copper pellets were produced with 6% by weight of corn starch to make possible a research project of Faculdade de Medicina of Universidade Federal de Minas Gerais about non-surgical female sterilization with quinacrina. The techniques, tests and results of the developed methodology are here presented.

Uniterms: Quinacrine; Sterilization; Zinc; Copper.

Trabalho realizado no Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CDTN/CNEN) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

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

² Doutor; professor do Departamento de Engenharia Nuclear da Escola de Engenharia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

³ Doutora; professora do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

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

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

Introdução

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

Em 1969, Zipper² publicou um artigo que iniciou a era dos contraceptivos intrauterinos medicamentosos³. Isto levou a uma extensa investigação sobre a fisiologia deste oligoelemento metálico. Dentre todos os metais estudados, o cobre é o menos tóxico e o mais eficaz. No meio intrauterino, o cobre é liberado como óxido em microgramas por dia⁴, no qual há uma forte ação espermicida, dificultando a implantação endometrial. O dispositivo intrauterino (DIU) de cobre é um método

contraceptivo efetivo e seguro, utilizado por milhões de mulheres. A vida média de utilização do DIU é de aproximadamente seis anos, podendo permanecer por mais de dez anos após a sua colocação.

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

Planejou-se então, com a utilização da experiência e das técnicas de metalurgia do pó desenvolvidas no Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear (CDTN) para fabricação de pastilhas combustíveis nucleares^{9,10}, desenvolver uma metodologia destinada a fabricar pastilhas de cobre com certa adição de amido de milho que proporcionasse a desagregação dessas pastilhas quando aplicadas no útero feminino. Isso criaria um ambiente rico em cobre antes da dissolução das pastilhas de cloridrato de quinacrina.

São descritas as técnicas utilizadas na fabricação das pastilhas, o ferramental projetado para fabricá-las, os resultados de testes de desagregação e os parâmetros utilizados para se fabricar um total de 200 pastilhas a serem aplicadas em 100 pacientes (um total de duas aplicações em cada paciente, com intervalo de 30 dias).

Material e métodos

Utilizou-se cobre em pó esferoidal da Sigma-Aldrich possuindo tamanho de partículas menor que 10 µm e pureza de 99%. Para testes preliminares, foi utilizada uma mistura de pó de cobre com 2% em peso de amido de milho e pressões de compactação entre 300 e 800 MPa.

Para a prensagem foram projetados a matriz e os punções mostrados na Figura 1. Ao invés de uma prensa, utilizou-se uma máquina universal Instron para ensaio de tração e compressão, trabalhando em regime de compressão (Figura 2).

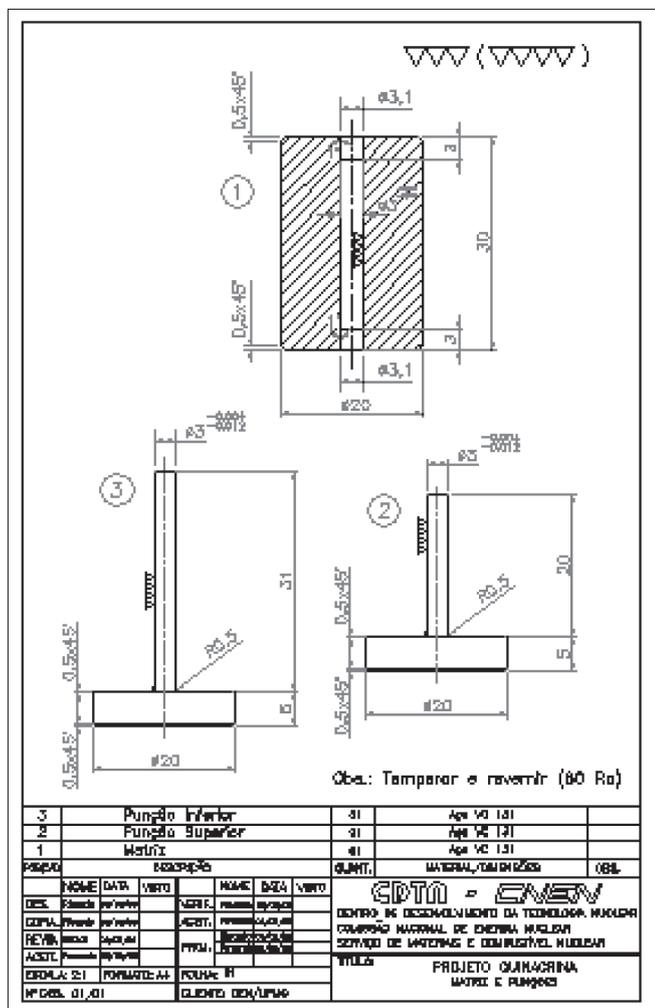


Figura 1 - Matriz e punções projetados para a fabricação das pastilhas de cobre e amido de milho.



Figura 2 - Fabricação das pastilhas de cobre e amido de milho utilizando uma máquina para ensaios de tração e compressão.

O diâmetro da matriz foi definido em 3 mm, ligeiramente menor que o diâmetro das pastilhas de quinacrina (3,3 mm), de modo que houvesse maior facilidade e menor risco de fragmentação da pastilha de cobre na sua introdução no aplicador que contém as pastilhas de quinacrina (Figura 3). Trata-se de uma adaptação do mesmo aplicador utilizado para introdução de DIU.

Como nos testes preliminares, os punções sofreram flambagem ao se compactar com pressão de compactação de 800 MPa, limitou-se por segurança, a pressão a ser utilizada, em 600 MPa. Novos punções foram então usinados para os testes subsequentes.

Foram preparadas misturas com teores de amido de milho de 2, 4, 6 e 8% em peso, a fim de se verificar, por meio de teste de desagregação em água, qual o teor adequado para se ter uma desagregação mais rápida da pastilha de cobre em relação à velocidade de dissolução das pastilhas de quinacrina, de modo a se ter um ambiente rico em cobre antes da dissolução da pastilha de cloridrato de quinacrina. As pastilhas de cobre e quinacrina foram esterilizadas com óxido de etileno já dentro dos aplicadores de DIU modificados, para serem utilizadas em cem pacientes.

Resultados

Na Tabela 1 são apresentados os dados de fabricação das pastilhas e os tempos de sua desagregação. Inicialmente foram fabricadas cinco pastilhas com teor de 2% em peso de amido de milho, e pressões de compactação variando entre 300 e 800 MPa. Para esta pressão, os punções flambaram e sofreram fratura.

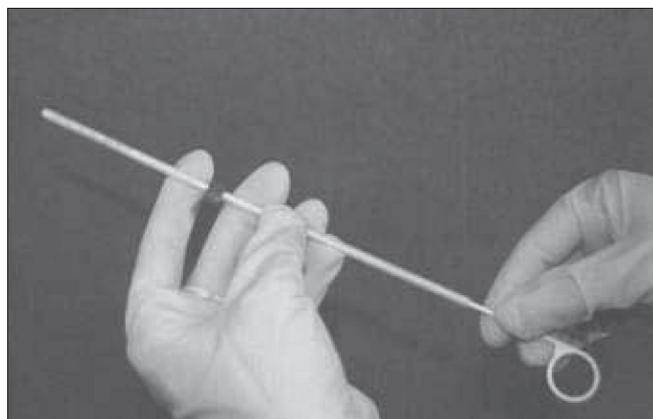


Figura 3 - Aplicador de DIU adaptado para ser usado na aplicação de pastilhas de quinacrina na esterilização feminina não cirúrgica.

Tabela 1 - Dados de fabricação das pastilhas de cobre com adição de amido de milho e tempos de desagregação total

Número da pastilha	Teor de amido de milho [% em peso]	Pressão de compactação [MPa]	Tempo de desagregação [hh:mm]	Observação
AA001	2	300	-	Teste inicial
AA002	2	400	-	Teste inicial
AA003	2	570	-	Teste inicial
AA004	2	700	-	Teste inicial
AA005	2	800	-	Teste inicial
AA008	2	600	>23:00	Teste de teor
AA011	4	600	>23:00	Teste de teor
AA014	6	600	00:05	Teste de teor
AA017	8	600	00:04	Teste de teor

Novos punções foram confeccionados com as mesmas especificações, e fixou-se, por medida de segurança, em 600 MPa a pressão a ser utilizada. Foram então preparadas as misturas com teores de 2, 4, 6, e 8% e fabricadas pastilhas com cada um destes teores para realização do teste de desagregação em água, a fim de definir qual o teor é mais adequado para se obter um tempo de desagregação menor que o tempo de dissolução da quinacrina.

Na sequência de fotografias da Figura 4 pode-se notar o aumento da velocidade de desagregação em função do aumento do teor de amido de milho.

Nos casos dos teores de 2 e 4%, verificou-se uma desagregação muito lenta. Após 23 horas, estas pastilhas ainda não haviam desagregado completamente. O mesmo ocorreu quanto à dissolução da quinacrina. Porém, para as pastilhas com teores de 6% e 8%, a desagregação ocorreu bem mais rápida. Em aproximadamente cinco minutos já se encontravam totalmente desagregadas.

Devido ao fato de que, quanto maior o teor de amido de milho menor o intertravamento das partículas, e com isso uma maior probabilidade de quebras ocorrerem na sua manipulação, resolveu-se não usar o teor de 8%. Desta forma, fixou-se em 6% o teor a ser utilizado na fabricação das pastilhas, já que com este teor ocorreu uma desagregação satisfatória. Foram então

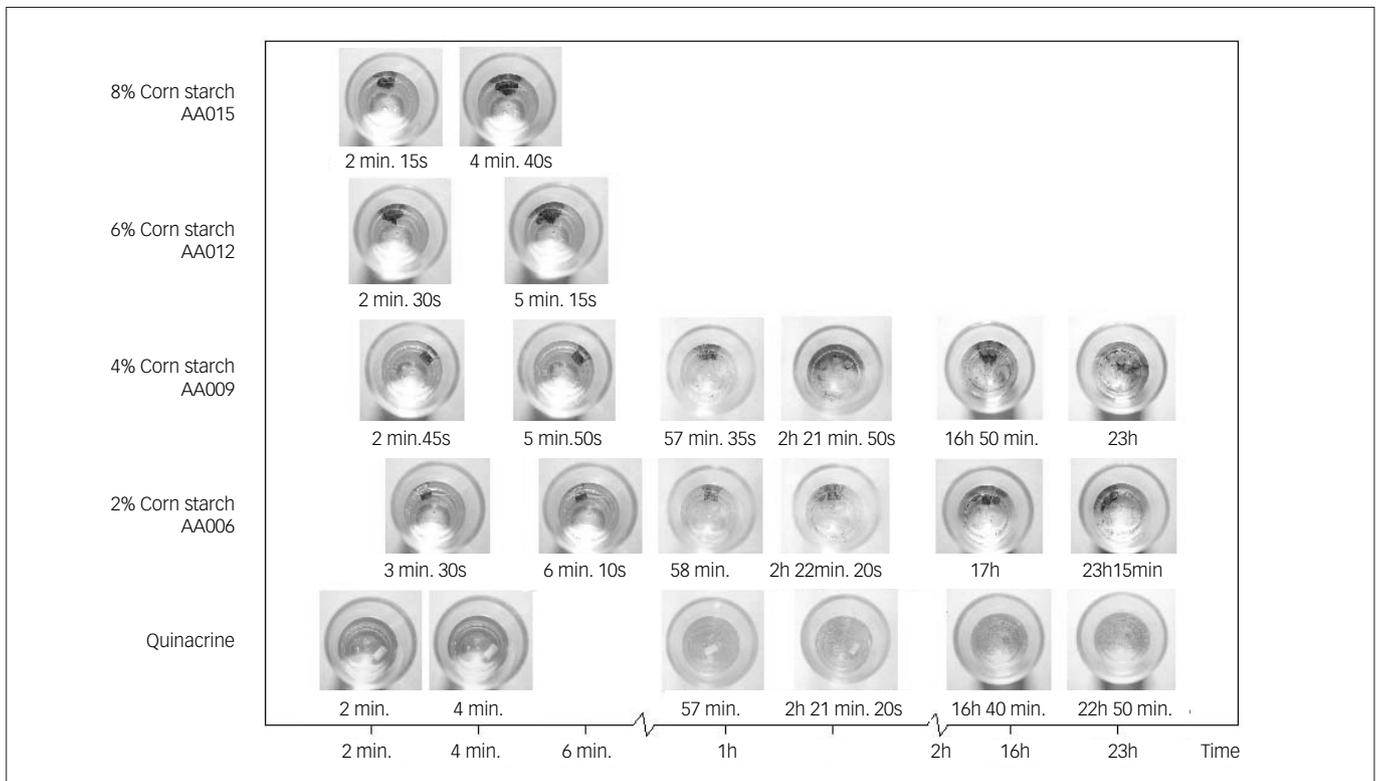


Figura 4 - Teste de dissolução de pastilha de quinacrina e de desagregação das pastilhas de cobre e amido de milho.

fabricadas um total de 200 pastilhas com o teor de 6%, todas elas com pressão de compactação de 600 MPa e massa de 150 mg cada uma.

Discussão

O uso do cobre dentro do útero da mulher é seguro e tem sido avaliado por quatro décadas¹¹. A esterilização feminina com quinacrina apresenta menor custo, menos risco do que a esterilização cirúrgica e tem sido estudada em nosso meio^{12,13}. A comparação do grupo de mulheres esterilizadas com quinacrina e do grupo de mulheres esterilizadas com quinacrina e cobre deverá mostrar aumento da segurança e eficácia. A disponibilização do artefato de cobre possibilitará um estudo que visa oferecer um método de contracepção definitiva com menor risco de falhas e eventos adversos.

Com a tecnologia desenvolvida, foi possível, por meio de testes de fabricação e de desagregação, definir parâmetros adequados à obtenção de pastilhas apresentando uma adequada

resistência mecânica à manipulação e uma conveniente velocidade de desagregação para utilização na esterilização feminina não cirúrgica com quinacrina. Ficou assim viabilizado um projeto de pesquisa da Faculdade de Medicina da UFMG sobre esta modalidade de esterilização. O resultado desta pesquisa, com cálculos da melhora da efetividade do método deverá ser objeto de futuras publicações.

Agradecimentos

Os autores agradecem à direção do Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CDTN/CNEN), pela disponibilização de seus laboratórios, e ao seu corpo técnico, especialmente ao engenheiro mecânico Odair Miranda do Serviço de Materiais e Combustível Nuclear, ao doutor Jefferson José Vilela e ao técnico Nirlando Rocha do Serviço de Integridade Estrutural, ambos da Divisão de Engenharia Nuclear e Ciência dos Materiais desse centro de pesquisa.

Referências bibliográficas

1. Zipper J, Dabancens A, Guerrero A, Trujillo V. Quinacrine: sclerosing agent of the utero-tubal junction in women, with anticarcinogenic actions in transplanted tumors in mice. *Int J Gynaecol Obstet*. 1995;51(Suppl 1):47-55.
2. Zipper J, Medel M, Prager R. Suppression of fertility by intrauterine copper and zinc in rabbits. A new approach to intrauterine contraception. *Am J Obstet Gynecol*. 1969;105(4):529-34.
3. Dabancens A, Zipper J, Guerrero A. Quinacrine and copper, compounds with anticonceptive and antineoplastic activit. *Contraception*. 1994;50(3):243-51.
4. Zipper J, Stacchetti E, Medel M. Transvaginal chemical sterilization: clinical use of quinacrine plus potentiating adjuvants. *Contraception*. 1975;12(2):11-21.
5. Zipper JA, Prager R, Medel M. Biologic changes induced by unilateral intrauterine instillation of quinacrine in the rat and their reversal by either estradiol or progesterone. *Fertil Steril*. 1973;24(1):48-53.
6. el Kady AA, Nagib HS, Kessel E. Efficacy and safety of repeated transcervical quinacrine pellet insertions for female sterilization. *Fertil Steril*. 1993;59(2):301-4.
7. Patek E, Hagenfeldt K. Trace elements in the human fallopian tube epithelium Copper, zinc, manganese and potassium in the menstrual cycle. *Int J Fertil*. 1974; 19(2):85-8.
8. Patek E. Quinacrine hydrochloride. Review and mode of action of an antimalarial used as an occlusive agent for transvaginal human sterilization. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1979;58(6):561-4.
9. Ferreira RAN. Desenvolvimento no CDTN de processo de fabricação de pastilhas combustíveis. In: VII Congresso Geral de Energia Nuclear. Belo Horizonte, 1999.
10. Ferreira, RAN. Modelo para o comportamento de microesferas combustíveis de Tório e Urânio na peletização. [tese]. Campinas: Faculdade de Engenharia Química da Universidade Estadual de Campinas – Unicamp, 2000.
11. Zipper JA, Tatum HJ, Pastene L, Medel M, Rivera M. Metallic copper as an intrauterine contraceptive adjunct to the "T" device. *Am J Obstet Gynecol*. 1969; 105(8):1274-8.
12. Ferreira CRC. Esterilização feminina não-cirúrgica com quinacrina: Avaliação da eficácia do método e estudo ecográfico do útero [tese]. Belo Horizonte: Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, 2003.
13. Magalhães DRB. Esterilização feminina não-cirúrgica com quinacrina em mulheres HIV positivo [tese]. Belo Horizonte: Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, 2007.

Recebido em: 02/04/2009

Aceito para publicação em: 17/05/2009

Aspectos da sexualidade no climatério em mulheres de uma cidade do Nordeste brasileiro

Sexual aspects in climacteric women from a Northeastern Brazilian municipality

Ana Leatrice de Oliveira Sampaio¹, Joana D'Arc Magalhães Pereira¹, Raimundo Antonio da Silva², Maria Bethânia da Costa Chein³, Luiz Gustavo Oliveira Brito⁴, Flávia Raquel Rosa Junqueira⁴, Rui Alberto Ferriani⁵, Luciane Maria Oliveira Brito⁶



Ana Leatrice de Oliveira Sampaio é médica formada pela Universidade Federal do Maranhão e atualmente Residente em Clínica Médica. Foi bolsista de Iniciação Científica do Conselho Nacional Científico e Tecnológico (CNPq) por 2 anos, onde realizou estudo transversal no Maranhão envolvendo mulheres climatéricas no enfoque à questão da sexualidade. Apresentou diversos trabalhos sobre o tema em congressos da especialidade.

Resumo

Introdução: a mulher climatérica passa por mudanças biopsicossociais que modificam toda a sua dinâmica vivencial. Caso não sejam bem toleradas, tais mudanças são capazes de alterar significativamente a sua vida sexual e, em consequência, a vida sexual do casal. **Objetivo:** traçar o perfil sexual da mulher climatérica atendida em um hospital universitário de São Luís, cidade do Nordeste brasileiro. **Material e métodos:** estudo prospectivo e descritivo de 200 pacientes, com faixa etária de 35 a 65 anos, atendidas no período de agosto de 2003 a julho de 2004 e entrevistadas por meio da aplicação de ficha-protocolo contendo variáveis sociodemográficas e o histórico sexual. **Resultados:** a idade média das pacientes foi de 45,2 anos e da coitarca, 18,46 anos. O perfil preponderante das mulheres estudadas é: com parceiro (62,5%), de raça mestiça/negra (88%), menor que quatro anos de escolaridade (60%), do lar (59,5%). Do total de pacientes, 61% (n=122) referiram ter atividade sexual. Dentre estas, a maioria (37,7%) tem uma frequência de relações sexuais de duas a quatro vezes por semana, com alteração da frequência sexual em 70,5% do total. Houve diminuição da resposta orgástica em 54,1% das entrevistadas. Quanto ao comportamento do parceiro na vida sexual da mulher, 60,2% delas disseram discutir com o parceiro sobre tal assunto; contudo, segundo essas mulheres, 31,9% dos parceiros possuem relacionamentos extraconjugais, e 11,4% perderam interesse sexual. Ocorreram 7,4% de casos de violência sexual. **Conclusões:** verificou-se uma redução da qualidade da prática sexual nas mulheres atendidas. Observou-se também uma baixa compreensão por parte dos parceiros sobre as alterações sexuais que ocorrem na vida da mulher climatérica.

Unitermos: Sexualidade; Climatério; Menopausa.

Abstract

Introduction: the climacteric woman goes through biopsychosocial changes that modify her *modus vivendi*; if not well tolerated, they are capable of changing significantly her sexual life and, consequently, the couple's sexual life. **Objective:** to analyze the sexual profile from climacteric women attended in a university hospital in São Luís, Northeast Brazilian municipality. **Material and methods:** a prospective, descriptive study of 200 patients between 35 and 65 years were attended between August 2003 and July 2004 and interviewed through a standard questionnaire containing sociodemographic variables and sexual history. **Results:** the mean age of the patients was 45.2 years and coitharc was 18.46 years. The main characteristics of the group were: with partner (62.5%), browned color (88%), less than four years of study (60%) with household tasks (59.5%). Regarding sexual life, 61% of the patients (n=122) referred a regular sexual activity. Among them, the majority (37.7%) reported having two to four times a week of sexual activity frequency, with 70.5% of them with reduced sex drive. Orgasmic dysfunctions were related in 54.1% of the patients. About the partner's behavior in the sexual life of woman, 60.2% reported they had discussed their relationship with their partners; however, according to the women, 31.9% of partners had had extramarital relationships and 11.4% had lost their sexual interest in them. There were 7.4% of women who referred sexual violence. **Conclusions:** it was verified a quality reduction of sexual practice among studied women. It was also verified a low comprehension of partners about sexual changes that occurs in climacteric women.

Uniterms: Sexuality; Climacteric; Menopause.

Trabalho realizado no Ambulatório de Climatério do Hospital Universitário Materno-Infantil da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) – São Luís (MA), Brasil.

¹ Médicas pela Universidade Federal do Maranhão (UFMA) – São Luís (MA), Brasil. Ex-bolsista Pibic/CNPq.

² Professor Associado II do Departamento de Saúde Pública da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) – São Luís (MA), Brasil.

³ Professora Adjunta da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Medicina III da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) – São Luís (MA), Brasil.

⁴ Médicos Assistentes 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.

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

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

Introdução

O climatério, considerado a fase de transição entre o período reprodutivo e não reprodutivo da vida da mulher, é marcado por uma gama de alterações orgânicas e psicossociais¹. Nesta fase, modificações advindas das próprias alterações orgânicas decorrentes do período podem ocorrer na sexualidade da mulher, mas, sobretudo, oriundas, e até mesmo somente, de fatores psicológicos e socioculturais.

A sexualidade humana depende de complexa interação entre os processos cognitivos, neurofisiológicos, bioquímicos, anatômicos e dos valores individuais². O comprometimento da função sexual na mulher climatérica, pelo menos em parte, deve-se ao declínio hormonal, já que estas mudanças coincidem com a redução da produção hormonal ovariana e com evidência biológica da deficiência estrogênica. Os estrogênios são responsáveis pela manutenção do trofismo dos órgãos sensoriais, funcionando como “janelas” para o estímulo sexual externo.

O hipostrogenismo resulta na diminuição do suporte pélvico e da lubrificação dos tecidos urogenitais, causando dispareunia e dificultando a atividade sexual. Ademais, o hipostrogenismo promove a redução do colágeno cutâneo e alterações na distribuição de gordura corporal, causando mudanças na configuração corporal, o que, por sua vez, afetaria a autoimagem feminina, favorecendo uma menor autoestima e a perda do desejo sexual³.

O envelhecimento feminino é geralmente marcado por uma série de eventos associados a perdas, o que leva à depressão. Algumas mulheres, focadas na família e nos filhos, desenvolvem problemas de origem conjugal após a saída dos mesmos, situações postas de lado em período anteriores⁴.

Na atualidade, a abordagem da sexualidade no climatério é bastante relevante, particularmente pelo aumento da longevidade feminina, sendo fundamentais estratégias preventivas sobre o processo do envelhecimento, objetivando uma adequação para melhoria da qualidade de vida nesta fase. Abdo et al.⁵ mostraram que a diminuição do desejo sexual é uma das principais queixas no consultório do ginecologista, em inquérito realizado no Brasil.

No Brasil, trabalhos que estudam a associação entre sexualidade e climatério ainda são escassos. Assim, esse tipo de estudo tem importância para o planejamento de uma política de assistência à mulher climatérica. Assim, objetivou-se delinear características sexuais de um grupo de mulheres de São Luís (MA) atendidas em um hospital universitário.

Material e métodos

Foi realizado um estudo prospectivo, descritivo, avaliando 200 mulheres entre 35 e 65 anos de idade, no período de agosto

de 2003 a julho de 2004, atendidas no Ambulatório de Climatério do Hospital Universitário Materno-Infantil da Universidade Federal do Maranhão (HUMI-UFMA), São Luís.

Após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelas pacientes, as mesmas responderam à ficha-protocolo contendo dados sociodemográficos (idade, etnia, escolaridade, ocupação, situação conjugal). Em relação à vida sexual, foi analisada a presença de disfunções orgásticas, prática masturbatória, realização de sexo oral, anal e violência sexual (física e/ou psicológica), assim como o ponto de vista de tais pacientes sobre o comportamento sexual do parceiro. Com o advento do climatério também foram analisadas a presença de episódios depressivos e a autoestima da paciente.

As pacientes liam o questionário previamente em consultório juntamente com o entrevistador. Após serem explicadas as questões, eram deixadas a sós para que pudessem respondê-lo, sem tempo pré-definido. A pesquisa era realizada sempre após a consulta médica, na tentativa de melhorar a relação entrevistador/paciente. Em alguns casos, após estabelecer uma relação médico-paciente adequada, somente na segunda ou em consultas subsequentes o questionário foi aplicado. Visto que as questões referentes à vida sexual da paciente foram de respostas de múltipla escolha (sim ou não), não houve limitação com o grupo de pacientes sem nível de instrução.

As informações obtidas foram tabuladas utilizando-se o aplicativo Epi-Info versão 6.04 (*Centers for Disease Control and Prevention*, CDC, Atlanta). O trabalho obteve aprovação prévia do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HU-UFMA) (parecer número 126/06).

Resultados

A Tabela 1 mostra o perfil das pacientes agrupadas ao estudo. A média de idade foi de 45,2 anos e a maioria era da raça negra/mestiça (88,0%), do lar (59,5%), com menos de quatro anos de escolaridade (60%) e com parceiro (62,5%).

A história sexual foi investigada na Tabela 2. A média de idade da coitarca foi de 18,46 anos. De um total de 200 pacientes, 61% (n=122) praticavam atividade sexual, enquanto 38,9% responderam negativamente a esta questão. A maioria relatava frequência de duas a quatro vezes por semana (37,7%), sendo que 16,4% afirmaram não praticar atividade sexual com regularidade. O uso de preservativo masculino pelo parceiro foi verificado em 12,3% das mulheres sexualmente ativas, não havendo diferença percentual entre os grupos com e sem parceiro estável.

Após iniciarem o climatério, a atividade sexual teve alteração para 70,7% das mulheres, sendo que 46,8% destas amostras referiram abstinência sexual após esta fase. A

diminuição da autoestima foi observada em 34% das mulheres em atividade sexual, enquanto 35% destas relataram episódios depressivos.

Um total de 60,2% das pacientes afirmou obter prazer no ato sexual, embora 54,2% referissem diminuição da intensidade da resposta orgástica com o advento do climatério.

A dispareunia foi relatada por 26,4% das mulheres. Quanto à forma de estimulação sexual, 7,4% referiu prática de masturbação, enquanto 4,5 e 2% das tinham prática sexual por vias oral e anal, respectivamente. Um total de 7,4% das pacientes referiu ter sofrido violência sexual (física e/ou psicológica).

Discussão

Embora a prática sexual tenha sido relatada por 61% das mulheres, um percentual significativo (38%) relatou ausência de atividade sexual. Das pacientes sexualmente ativas, aproximadamente 71% afirmaram apresentar diminuição da frequência de relações sexuais com o advento do climatério, denotando alterações quantitativas na prática sexual neste período.

Há dúvida se o declínio da frequência sexual se deve à alteração do humor, à queda do nível hormonal, à baixa qualidade de vida, a conflitos conjugais ou a fatores socioculturais⁶. Em nossa realidade, tal fato poderia ser atribuído a fatores culturais (viuvez,

divórcio), bem como pelo alto índice de abandono por parte do parceiro nessa fase de vida da mulher. Estas observações, no entanto, carecem de estudos para sua devida comprovação.

Bachmann et al.⁷ ressaltaram diminuição significativa do interesse sexual em 50% das mulheres na pós-menopausa. Penteado et al.⁸ observaram mudanças significativas no desempenho sexual de 336 mulheres climatéricas, principalmente em relação à frequência sexual e à capacidade para obter orgasmo. De Lignieres et al.⁹, em um estudo comparando as alterações na sexualidade do homem e da mulher com o decorrer do envelhecimento, observou que 42% das mulheres da amostra eram abstinentes. Por outro lado, a atividade sexual masculina diminuiu pouco até os 65 anos. A proporção de homens sem nenhuma relação sexual no ano anterior passou de 6% aos 52 anos a 32% aos 70 anos. Do total de mulheres sexualmente ativas, apenas 5% confessaram obter menos prazer que nos anos mais jovens, sendo a responsabilidade por menor satisfação atribuída em 24% ao

Tabela 2 - Características sexuais das pacientes estudadas no Ambulatório de Climatério do Hospital Universitário da UFMA, em 2003

Variável	n	%
Frequência da atividade sexual		
2 a 4 vezes por semana	46	37,7
1 vez por semana	39	32,0
1 a 3 vezes por mês	17	13,9
Irregular	20	16,4
Alteração da frequência da atividade sexual		
Sim	86	70,5
Não	36	29,5
Resposta orgástica		
Com alteração (diminuição)	66	54,1
Sem alteração	56	45,9
Dispareunia		
Sim	32	26,2
Não	90	73,8
Prática de masturbação		
Sim	9	7,4
Não	113	92,6
Prática de sexo oral		
Sim	5	4,1
Não	117	95,9
Prática de sexo anal		
Sim	5	2,5
Não	195	97,5
Uso do preservativo pelo parceiro		
Sim	15	12,3
Não	107	87,7
Comportamento sexual do parceiro*		
Rejeição/perda do interesse sexual	14	11,4
Discussão sobre sua vida sexual	73	60,2
Relacionamentos extraconjugais	39	31,9
Referência às mudanças corporais da parceira	28	22,9
Violência sexual		
Sim	9	7,4
Não	113	92,6

* Algumas pacientes referiram mais de uma resposta

Tabela 1 - Características gerais das mulheres climatéricas atendidas no Ambulatório de Climatério do Hospital Universitário Materno-Infantil da UFMA, em 2003

Variável	n	%
Raça		
Branca	24	12,0
Negra/mestiça	176	88,0
Ocupação		
Do lar	119	59,5
Professora	11	5,5
Lavradora	11	5,5
Outras	59	29,5
Escolaridade (anos)		
0 - 4 anos	120	60,0
4 - 10 anos	75	37,5
> 10 anos	5	2,5
Situação conjugal		
Sem parceiro	75	37,5
Com parceiro	125	62,5
Presença de episódios depressivos		
Sim	70	35,0
Não	130	65,0
Diminuição da autoestima		
Sim	78	39,0
Não	122	61,0
Prática de atividade sexual		
Sim	122	61,0
Não	78	39,0
Total	200	100,0

companheiro, 14% parcialmente a elas mesmas e, 60% acreditavam dever-se inteiramente a questões particulares.

As razões para o declínio da frequência sexual não foram objetivos do presente estudo. Sabe-se, entretanto, que os fatores que afetam a expressão sexual em mulheres na menopausa são múltiplos e abrangem o perfil hormonal, a estrutura psicossocial, bem com a idade propriamente dita. Nos seres humanos, entretanto, os fatores psicológicos e sociais parecem desempenhar papel principal na determinação do comportamento sexual. A maior ou menor influência das alterações advindas do envelhecimento dependerão da forma como a mulher vivenciou a sua sexualidade ao longo da vida, o grau de interação com o parceiro, o contexto sociocultural em que vive, dentre outros fatores¹⁰.

Em relação à obtenção de resposta orgástica, embora 45,9% das pacientes afirmassem obter prazer no ato sexual, todas que relataram mudanças afirmaram que houve diminuição da intensidade dessa resposta. A disordem orgástica é classificada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) na categoria das disfunções sexuais femininas e definida como: "dificuldade", retardo ou ausência de obtenção de orgasmo após suficiente estimulação e excitação sexual, disfunções que causam sofrimento pessoal¹¹. Não se trata de um distúrbio exclusivo do período do climatério: estudos mostram que aproximadamente 25% das norte-americanas não experimentam orgasmo¹². Estudo brasileiro mostrou incidência de 26,2% de anorgasmia entre as mulheres, sendo que os maiores índices encontram-se nos extremos de idade, 33,8% entre 18 e 25 anos e 30,3% após os 61 anos¹³.

Vários fatores contribuem para que a mulher climatérica apresente, em particular, uma alta frequência deste tipo de disfunção. As alterações na resposta sexual, resultantes das alterações hormonais, e representadas principalmente pela deficiência estrogênica, podem contribuir para perda global do desejo sexual, sensibilidade clitoriana reduzida à estimulação sexual, redução da energia sexual, excitação, capacidade orgástica e sensação de bem-estar⁸. Favarato et al.¹⁴ atribuem à disfunção sexual como o resultado do subproduto da interação deficiente do casal ou até mesmo da perda de interesse sexual do parceiro, mostrando que as modificações na sexualidade estão mais atreladas às transformações psicológicas e interpessoais que a mulher atravessa no período em questão que às alterações somáticas.

A dispareunia, dor genital recorrente ou persistente associada ao coito é uma disfunção prevalente e intimamente relacionada às já descritas alterações do período climatérico e da menopausa. Ela pode representar um dos aspectos mais sofridos para as mulheres, devido à contraposição entre o querer e o sofrer. No presente estudo, a dispareunia foi relatada por 26,4% das pacientes. Abdo et al.⁵, em um estudo com 60 mulheres climatéricas, observaram a presença de dispareunia em 15% das entrevistadas. Em proporção maior, Remohi¹⁵, investigando cem mulheres

climatéricas com idade entre 45 e 69 anos de idade, encontrou a dispareunia como queixa em 100% das entrevistadas.

O período do climatério é, muitas vezes, associado a uma maior prevalência de transtornos psicológicos, como a depressão e outros distúrbios do humor. Este fato, unicamente, poderá repercutir diretamente sobre a sexualidade, com comprometimento da libido e diminuição da frequência de relações sexuais. No presente estudo, observou-se uma frequência de 35% dos episódios depressivos nas pacientes da amostra, enquanto 39% destas relataram diminuição de autoestima, o que denota dificuldade da mulher em lidar com os fenômenos existenciais típicos do período. Silva¹⁶, em um estudo analisando depressão e fatores associados, observou a ocorrência desse transtorno em 34% das pacientes climatéricas. Já Smith¹⁷, utilizando os nove critérios de "Hill", em um levantamento de 94 trabalhos enfocando a depressão na menopausa, concluiu não haver evidências de causalidade entre menopausa e depressão.

A prática da masturbação foi relatada por 7,4% das pacientes, prevalência considerada baixa em relação a outros trabalhos, variando entre 20 e 30%. O autoerotismo, além de forma individual de prazer feminino, contribui para o autoconhecimento da anatomia da paciente e pode ajudar a contrabalançar a dificuldade de obter orgasmos com o parceiro, pois segundo pesquisa realizada por Pentead et al.¹⁸, 88,9% das mulheres que praticavam a masturbação apresentavam frequência orgástica mensal igual ou maior que a frequência sexual mensal das pacientes que não a utilizavam.

Também foram observados baixos índices de práticas sexuais nas vias oral e anal, possivelmente explicadas por um curto período de tempo de entrevista, na qual uma melhor relação médico-paciente poderia tornar mais verdadeira as declarações das pacientes, assim como a influência de estigmas locais para com certas práticas sexuais que não o sexo vaginal.

Quanto à investigação de violência sexual, a presença de tais episódios em 7,4% das pacientes assemelha-se a achados de estudo transversal realizado por Hardy et al.¹⁹, em que 7,1% de mulheres no menacme e menopausa relataram ter sofrido violência física e/ou verbal compulsoriamente ao ato sexual, mostrando a necessidade de trabalho multidisciplinar nas relações de gênero entre homens e mulheres.

A disponibilidade de parceiro sexualmente competente para o coito é fator de extrema importância para a manutenção da vida sexual do casal⁸. Neste trabalho, um percentual de 11,4% dos parceiros, segundo o depoimento das pacientes, relataram perda de interesse sexual. Em trabalho realizado no Rio Grande do Sul²⁰, nas pacientes que referiram ter prazer durante o coito, em quase metade delas houve declínio da frequência de atividade sexual devido à importância sexual do parceiro.

Assim, observa-se que, tendo em vista a diversidade de fatores ligados à sexualidade, é necessária uma abordagem

multifatorial desse fenômeno humano. Faz-se necessária maior concentração de esforços dos profissionais de saúde em aprimorar o tratamento da mulher neste período, no sentido de auxiliá-la no resgate da autoestima, bem como na desmitificação de influências culturais negativas que podem vir a comprometer a sexualidade no climatério.

Referências bibliográficas

- Vieira CS, Navarro PAAS. Síndrome climatérica. *Rev Bras Med.* 2007;(64):99-109.
- Bancroft J, Graham CA, McCord C. Conceptualizing women's sexual problems. *J Sex Marital Ther.* 2001;27(2):95-103.
- Graziottin A. Libido: the biologic scenario. *Maturitas.* 2000;34 Suppl 1:S9-16.
- Davidoff LL. Introdução à psicologia. 3. ed. São Paulo: Makron Books; 2001.
- Abdo CH, Oliveira Júnior WM. O ginecologista brasileiro frente às queixas sexuais femininas. *Rev Bras Med.* 2002;(59):157-60.
- Hunter MS. Psychological and somatic experience of the menopause: a prospective study. *Psychosom Med.* 1990;52(3):357-67.
- Bachmann G. Influence of menopause on sexuality. *Int J Fertil Menopausal Stud.* 1995;40 Suppl 1:16-22
- Penteado SRL, Fonseca AM, Assis JS, Bagnoli VR, Cardoso EB. Sexualidade na menopausa. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2002;13(4): 215-25.
- de Lignières B, Weill E, Mauvais-Jarvis P, Knellesen S, Deutsch E. Interactive relations between sexual behavior and post-menopausal replacement hormone therapy: a survey. *Rev Fr Gynecol Obstet.* 1990;85(11):581-6.
- Dennerstein L, Lehert P, Burger H. The relative effects of hormones and relationship factors on sexual function of women through the natural menopausal transition. *Fertil Steril.* 2005;84(1):174-80.
- Associação Americana de Psiquiatria. DSM-IV. Porto Alegre: Artes Médicas; 1993.
- Laumann EO, Masi CM, Zuckerman EW. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA.* 1999; 10:281(6):537-44.
- Abdo CH. Descobrimiento sexual do Brasil. São Paulo: Summus; 2004.
- Favarato MECS, Aldrighi JM, Fraguas Junior R, Pires ALR, Lima SMRR. Sexualidade e Climatério: influência de fatores biológicos, psicológicos e socioculturais. *Reprod Clim.* 2002;15(4):199-202.
- Remohi J. Sexualidade y menopausia. *Rev Iberoamericana Fertil.* 1987;(7):71-6.
- Silva MM. Ao meio-dia, a sombra: depressão na mulher climatérica. [Monografia de Graduação apresentada ao Curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão] 2003.
- Nicol-Smith L. Casuality, menopause, and depression: a critical review of literature. *BMJ.* 1996;313(7067):1229-32.
- Penteado SRL, Fonseca AM, Bagnoli VR, Assis JS, Pinotti JA. Avaliação da capacidade orgástica em mulheres na pós-menopausa. *Rev Assoc Med Bras.* 2004;50(4):444-50.
- Faundes A, Hardy E, Osis MJ, Duarte G. O risco para queixas ginecológicas e disfunções sexuais segundo história de violência sexual. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2000;22(3):153-7.
- De Lorentis DRS, Saciloto B. Frequência de atividade sexual em mulheres menopausadas. *Rev Assoc Med Bras.* 2006;52(4): 256-60.

Recebido em: 28/01/2009

Aprovado para publicação em: 20/05/2009

Ultrassonografia tridimensional em reprodução humana

Tridimensional ultrasonography in human reproduction

Joel Schmillevitch¹, Ana Cheila Gorski¹, Ana Luisa Alencar de Nicola², Gilberto Costa Freitas³, Mario Cavagna³, Artur Dzik³



Joel Schmillevitch é médico radiologista. É Diretor do Centro de Diagnósticos Schmillevitch e Presidente do Departamento de Diagnósticos por Imagem da Sociedade Paulista de Pediatria.

Resumo

A ultrassonografia é um recurso imprescindível em Medicina Reprodutiva, seja na área diagnóstica como na terapêutica. A avaliação do útero e dos ovários, o acompanhamento do ciclo ovariano, natural ou estimulado, e os procedimentos cirúrgicos, como a aspiração de cistos, aspiração folicular, transferência de embriões e avaliação prognóstica da implantação, representam algumas das situações nas quais o papel da ultrassonografia pode ser considerado, nos dias de hoje, insubstituível. Atualmente, conta-se com um novo recurso nesta área, representado pela ultrassonografia tridimensional, em particular associada à doplerfluxometria. Inúmeras publicações recentes evidenciam que a ultrassonografia tridimensional tem melhorado os conhecimentos sobre a foliculogênese e a receptividade endometrial. A determinação mais acurada do número de folículos antrais, do volume ovariano, da avaliação do fluxo sanguíneo ovariano e do volume endometrial representam métodos eficazes e não invasivos para o diagnóstico e prognóstico da infertilidade conjugal e seu tratamento com técnicas de reprodução assistida.

Unitermos: Ultrassonografia tridimensional; Reprodução humana; Infertilidade.

Abstract

Ultrasonography is essential in diagnostic and therapeutic areas of reproductive medicine. The uterus and ovaries assessment, monitoring natural or stimulated ovarian cycle and surgical procedures, such as ovarian cysts aspiration, follicular aspiration, embryo transfer and prognostic evaluation of ultrasonography implementation are situations in which ultrasonography role can be considered still without substitute. Recent technological advances in ultrasound have enabled software and transducers to be developed which generate three-dimensional images, allowing new diagnostic perspectives.

Uniterms: Three-dimensional ultrasound; Human reproduction; Infertility.

¹ Diretor do Centro de Diagnóstico Schmillevitch – São Paulo (SP), Brasil.

² Médica do Centro de Diagnóstico Schmillevitch – São Paulo (SP), Brasil.

³ Médico do Centro de Referência da Saúde da Mulher do Hospital Pérola Byington – São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Joel Schmillevitch – Avenida Angélica, 745, 1º andar – CEP 01228-000 – São Paulo/SP – Fone: (11) 3825-0644 – E-mail: joel@schmillevitch.com.br

Nos últimos anos, a dopplerfluxometria e a ecografia tridimensional têm apresentado importante papel na compreensão do desenvolvimento embrionário inicial. Pouco se conhece ainda sobre um dos períodos mais críticos do fenômeno reprodutivo, que é a implantação embrionária. Estudos recentes com ultrassonografia tridimensional têm possibilitado a obtenção de melhores conhecimentos sobre o desenvolvimento folicular, ovulação e receptividade endometrial. Da mesma forma, a determinação mais acurada do número de folículos antrais, volume ovariano e avaliação do fluxo de sangue ao estroma ovariano pode representar métodos eficientes e não invasivos para prever as possibilidades de sucesso no tratamento da infertilidade conjugal com técnicas de reprodução assistida¹.

Padrão e espessura endometrial, índice de pulsatilidade (IP) e resistência (IR) dos vasos uterinos, volume endometrial, índice de vascularização (IV), índice de fluxo (IF) e índice de vascularização de fluxo (IVF) da região endometrial e subendometrial têm sido estudados pelo método de ultrassom 3D associados ao Doppler no dia da aspiração folicular, em pacientes submetidas ao primeiro ciclo de fertilização *in vitro* (FIV). Esses estudos revelaram que o IR, IV e IVF endometrial mostraram-se significativamente menores no grupo no qual ocorreu a gravidez do que no grupo de não grávidas. Não houve diferença significativa na tendência de maiores taxas de implantação e gravidez em pacientes com ausência de fluxo sanguíneo endometrial ou subendometrial. O número de embriões transferidos e o IV endometrial foram os únicos dois fatores preditivos para ocorrência de gravidez. O fluxo sanguíneo endometrial ou subendometrial avaliados pelo ultrassom 3D potencializado pelo Doppler não mostraram ser bons para prever a gravidez se forem medidos num ponto e em um determinado tempo durante o ciclo de FIV. Um estudo semelhante notou que o volume endometrial diminuiu de forma significativa após a injeção de hCG em mulheres que engravidaram, mas não naquelas que não engravidaram².

A avaliação do volume e espessura endometrial pelo ultrassom 3D e 2D mostra uma boa acurácia em pacientes com sangramento após a menopausa, porém, o ultrassom 3D é mais elucidativo³. A avaliação dos defeitos no septo vaginal é facilmente identificada pelo USG 3D, bem como herniações da parede do reto e seu conteúdo para dentro da vagina, o que pode ser de grande utilidade também para identificação de alterações associadas à endometriose⁴.

Outro aspecto importante em reprodução é a avaliação inicial do embrião. A medida do comprimento crânio caudal (CRL), o tamanho (diâmetro) das estruturas embrionárias, tais como saco gestacional (SG) e vesícula germinativa (VG), podem ter um valor prognóstico para o desenvolvimento embrionário. Estão sendo realizados estudos para o cálculo do volume para o primeiro trimestre dessas estruturas usando o ultrassom ovariano

(importante em pacientes com endometriose e síndrome dos ovários policísticos), e índices vasculares⁵.

As imagens tridimensionais dos folículos permitem identificar maior número de *cumulus ooforus* e melhor identificação da camada granulosa⁶. A ultrassonografia em 3D também tem sido empregada para diferenciar tumores ovarianos. Resultados preliminares sugerem que este é um método melhor para diferenciar tumores malignos e benignos. Entretanto, devido ao pequeno número de tumores estudados, tais observações devem ser consideradas preliminares⁷.

A avaliação do fluxo sanguíneo do estroma ovariano, realizada pela dopplerfluxometria com ultrassonografia tridimensional, pode revelar-se um método adicional na avaliação da reserva passo comum à maioria das técnicas de reprodução assistida. A avaliação também pode interferir na dependência da resposta ovariana, nos índices de pulsatilidade e resistência dos vasos uterinos⁸. A determinação, por meio da dopplerfluxometria com ecografia tridimensional, de um alto grau de perfusão endometrial no dia da transferência embrionária, parece indicar um meio endometrial mais favorável à implantação e a melhores resultados nas técnicas de reprodução assistida¹.

Em estudo recente, utilizando dopplerfluxometria com ecografia tridimensional, Ng et al.⁹ verificaram que o tabagismo e as diferentes causas de infertilidade não têm efeito sobre os índices de fluxo endometrial e subendometrial. Entretanto, encontraram correlação negativa entre o índice de fluxo endometrial e as concentrações de estradiol no dia da administração do hCG, na estimulação ovariana para reprodução assistida.

A avaliação da espessura e volume endometrial pelo USG 3D mostrou-se útil na predição da supressão ou não supressão pituitária após uso do agonista do GnRH para ciclos de fertilização *in vitro*. Curvas de volume endometrial foram criadas para os quatro valores de estradiol comumente usados pelos clínicos no diagnóstico da supressão pituitária (100, 150, 200, 250 pmol/l). Para cada curva, um valor mínimo de volume endometrial e espessura que melhor predissesse a supressão pituitária, ou a não supressão, foram selecionados e associados à sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos e negativos. Diferentes valores para curvas de volume endometrial devem ser selecionados para argumentar supressão ou não supressão pituitária^{3,10}.

Estudo de particular interesse em reprodução enfoca principalmente avaliar pelo USG 3D dados quantitativos em relação ao volume endometrial no momento da transferência embrionária e estimar seu valor em prever a receptividade endometrial¹¹. A mesma avaliação realizada no dia da aspiração folicular não possui valor preditivo para gravidez em ciclos de FIV. Esta técnica, associada à avaliação do fluxo da artéria espiral na região subendometrial, pode ter importante valor preditivo na implantação embrionária em ciclos de FIV¹². Baseando-se nestas novas técnicas foi

observado que em mulheres com infertilidade sem causa aparente durante a fase lútea média e tardia do ciclo menstrual, a vascularização da região endometrial e subendometrial estão significativamente reduzidas independente das concentrações de estradiol e progesterona e da morfometria endometrial¹³. Além disso, tal metodologia mostrou-se útil e com potencial na avaliação das diferenças entre a gravidez intra e extrauterina. A configuração do endométrio no plano frontal uterino é correlacionada a um resultado eventual de gravidez. A forma endometrial está assimétrica quanto ao eixo mediano longitudinal do útero em 84% das gravidezes intrauterinas, enquanto o endométrio mostra simetria no plano frontal em 90% das gravidezes extrauterinas¹⁴.

A ultrassonografia transvaginal bidimensional demonstra imagens longitudinais e transversais do útero, e pode apresentar dificuldades no diagnóstico diferencial das malformações uterinas, bem como limites na análise da cavidade endometrial. A ultrassonografia transvaginal tridimensional permite a obtenção de cortes coronais da cavidade endometrial, com múltiplas possibilidades de rotação, significativo aumento nas dimensões das

imagens e diversas tonalidades de cor¹⁵⁻¹⁷. Desta forma, a cavidade endometrial é demonstrada com imagens de alta resolução, permitindo uma maior definição para o diagnóstico correto de malformações (Figuras 1 e 2). Desta forma, obtém-se uma técnica nova, acurada e não invasiva para o diagnóstico de anomalias uterinas congênicas¹⁸.

Por meio das imagens de alta resolução da cavidade endometrial, a definição de pólipos, miomas submucosos, sinéquias, tumores, e a posição do dispositivo intrauterino se apresentam com maior resolução, adicionando informações às imagens bidimensionais (Figuras 3 e 4). A ecografia tridimensional transvaginal tem apresentado resultados superiores à bidimensional, na definição do número de pólipos endometriais, sua vascularização e pedículo.

A histerossonografia vem sendo utilizada na avaliação da cavidade endometrial, oferecendo informações adicionais ao exame bidimensional. A histerossonografia tridimensional possibilita mais informações, principalmente na análise espacial das patologias da cavidade endometrial.



Figura 1 - Útero bicorno.



Figura 2 - Útero didelfo.

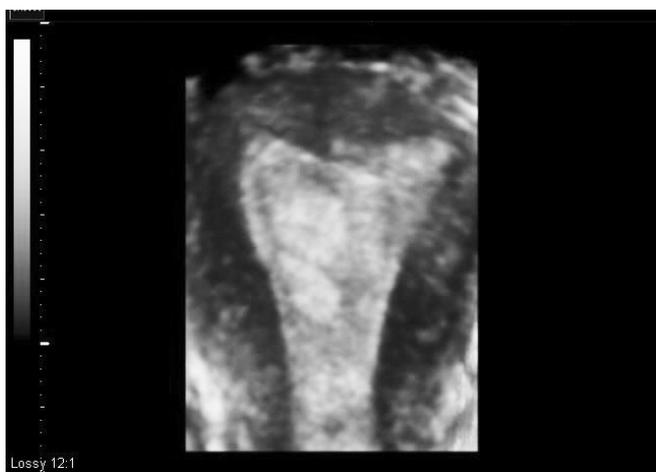


Figura 3 - Pólipo endometrial.

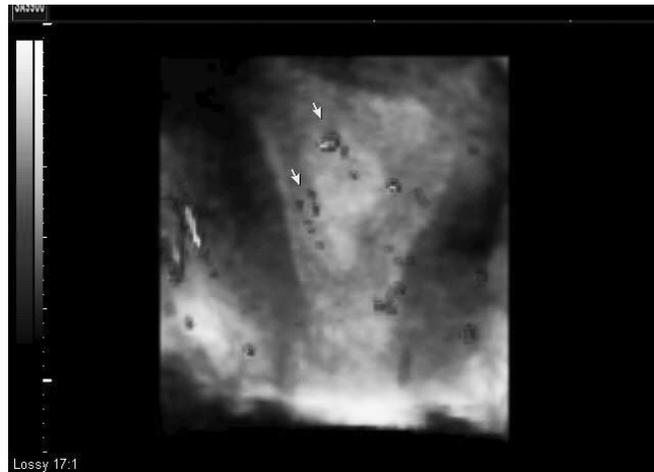


Figura 4 - Sinéquia uterinas.

A ocorrência de septo uterino é a mais comum em mulheres com quadro de infertilidade. A ultrassonografia tridimensional pode ser empregada como um adequado método de rastreamento para anomalias da cavidade uterina em pacientes inférteis. Por meio de transdutores vocais – *Virtual Organ Computer-aided AnaLysis (VOCAL R)*, transvaginais, é possível realizar o cálculo

do volume dos órgãos pélvicos, suas estruturas anatômicas e patológicas. Assim, pode-se calcular o volume do útero.

Considerando o exposto, acredita-se que a ultrassonografia tridimensional possa representar significativo avanço como método diagnóstico da infertilidade conjugal e auxílio terapêutico em técnicas de reprodução assistida.

Referências bibliográficas

- Kupesic S. Three-dimensional ultrasonographic uterine vascularization and embryo implantation. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2004; 33(1 Pt 2):S18-20.
- Järvelä IY, Sladkevicius P, Kelly S, Ojha K, Campbell S, Nargund G. Evaluation of endometrial receptivity during in vitro fertilization using three-dimensional power Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;26(7):765-9.
- Yaman C, Ebner T, Jesacher K, Obermayr G, Pölz W, Tews G. Reproducibility of three-dimensional ultrasound endometrial volume measurements in patients with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;19(3):282-6.
- Dietz HP, Steensma AB. Posterior compartment prolapse on two-dimensional and three-dimensional pelvic floor ultrasound: the distinction between two rectocele, perineal hipermobility and enterocele. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;26(1):73-7.
- Pan HA, Cheng YC, Li CH, Wu MH, Chang FM. Ovarian stroma flow intensity decreases by age: a three-dimensional power Doppler ultra-sonographic study. *Ultrasound Med Biol*. 2002;28(4):425-30.
- Poehl M, Hohlagschwandtner M, Doerner V, Dillinger B, Feichtinger W. Cumulus assessment by three-dimensional ultrasound in vitro fertilization. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000;16(3):251-3.
- Hata K, Miyazaki K, Collins WP. Value of end-points from multiple or worst case Doppler spectra for the assessment of ovarian masses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999;13(4):284.
- Ng EH, Chan CC, Tang OS, Yeung WS, Ho PC. Endometrial and subendometrial blood flow measured during early luteal phase by three-dimensional power Doppler ultrasound in excessive ovarian responders. *Hum Reprod*. 2004;19(4):924-31.
- Ng EH, Chan CC, Tang OS, Yeung WS, Ho PC. Factors affecting endometrial and subendometrial blood flow measured by three-dimensional power Doppler ultrasound during IVF treatment. *Hum Reprod*. 2006;21(4):1062-9.
- Schild RL, Holthaus S, d'Alquen J, Fimmers R, Dorn C, van Der Ven H, Hansmann M. Quantitative assessment of subendometrial blood flow by three-dimensional-ultrasound is an important predictive factor of implantation in an in-vitro fertilization program. *Hum Reprod*. 2000;15(1):89-94.
- Raga F, Bonilla-Musoles F, Casañ EM, Klein O, Bonilla F. Assessment of endometrial volume by three-dimensional ultrasound prior to embryo transfer: clues to endometrial receptivity. *Hum Reprod*. 1999;14(11):2851-4.
- Schild RL, Indefrei D, Eschweiler S, Van der Ven H, Fimmers R, Hansmann M. Three-dimensional endometrial volume calculation and pregnancy rate in an in-vitro fertilization programme. *Human Reprod*. 1999;14(5):1255-8.
- Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Clewes JS, Kendall NR, Johnson IR. The reliability of virtual organ computer-aided analysis (VOCAL) for the semiquantification of ovarian, endometrial and subendometrial perfusion. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;22(6):633-9.
- Rempen A. The shape of the endometrium evaluated with three-dimensional ultrasound: an additional predictor of extrauterine pregnancy. *Hum Reprod*. 1998;13(2):450-4.
- Ayida G, Kennedy S, Barlow D, Chamberlain P. Conventional sonography for uterine cavity assessment: a comparison of conventional two-dimensional with three-dimensional transvaginal ultrasound; a pilot study. *Fertil Steril*. 1996;66(5):848-50.
- Balen FG, Allen CM, Gardener JE, Siddle NC, Lees WR. 3-dimensional reconstruction of ultrasound images of the uterine cavity. *Br J Radiol*. 1993; 66(787):588-91.
- Kupesic S, Kurjak A, Bjelos D, Vujisic S. Three-dimensional ultrasonographic ovarian measurements and in vitro fertilization outcome are related to age. *Fertil Steril*. 2003;79(1):190-7.
- Salim R, Jurkovic D. Assessing congenital uterine anomalies: the role of three-dimensional ultrasonography. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004;18(1):29-36.

Recebido em: 12/11/2008

Aprovado para publicação: 12/3/2009

