

*permuta*

# revista de <sup>60(2) 1976</sup> medicina

Faculdade de Medicina — USP — Setembro, 1976 — Volume 60 — N.º 2



OVULAÇÃO  
MENSTRUAÇÃO  
MECANISMO LOCAL  
SÍNDROME DE  
STEIN-LEVENTHAL  
DISFUNÇÃO  
MENSTRUAL  
TERAPEUTICA  
ESTROGÊNICA  
TERAPEUTICA  
PROGESTÍNICA  
CLOMIFENIO  
E CICLOFENIL  
AMENORRÉIA

CIBERNÉTICA  
E REPRODUÇÃO

DISGENESIA  
GONÁDICA

AMBIGUIDADE  
GENITAL

ANATOMIA E  
FISIOLOGIA DO  
SISTEMA UROGENITAL

SISTEMA LÍMBICO  
E AMENORRÉIA  
HIPOTALÂMICA

BIBLIOTECA  
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
SP - 8



NA ANTIBIOTICOTERAPIA,  
TODOS OS CAMINHOS LEVAM À ...

...Fosfocina  
Fosfomicina

INDICAÇÕES: NOS PROCESSOS INFECCIOSOS DE QUALQUER LOCALIZAÇÃO PRODUZIDOS POR GERMES SENSÍVEIS, TANTO GRAM-POSITIVOS COMO GRAM-NEGATIVOS.

ESQUEMA POSOLÓGICO GERAL				APRESENTAÇÃO
INFECÇÕES	BENIGNAS	PREOCUPANTES		
	VIA ORAL	VIA MISTA	VIA PARENTERAL	
<b>Fosfocina</b> <small>Fosfomicina</small>				<b>FOSFOCINA</b> Cápsulas 500 mg <b>FOSFOCINA</b> Suspensão Pediátrica 2g (1 colher medida de 5 ml = 250 mg) <b>FOSFOCINA</b> Injetável - 1 g - Intramuscular <b>FOSFOCINA</b> Injetável - 1 g - Intravenosa
<b>ADULTOS</b>	1 - 2 cápsulas; cada 6 - 8 horas.	1 - 2g IM + 2g via oral, por dia, a cada 6 horas (administração intercalada).	1 - 2g IM cada 6 - 8 horas ou 1 - 4g IV cada 6 - 8 horas.	<b>NOTA:</b> Detalhes informativos à disposição da Classe Médica.
<b>CRIANÇAS PREMATUROS LACTENTES (100-400 mg/kg/ dia).</b>	1 - 3 colheres-medida de colher com a idade cada 6 - 8 horas.	1/4 - 1g IM + 1-3 colheres-medida de acordo com a idade, por dia, a cada 6 horas (administração intercalada).	1/4 - 1 g IM cada 6 - 8 horas ou 1/4 - 2 g IV cada 6 - 8 horas.	<b>LABORATIL</b>

# revista de medicina

PUBLICAÇÃO BIMESTRAL DO DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DO  
CENTRO ACADÊMICO "OSWALDO CRUZ" DA  
FACULDADE DE MEDICINA DA  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

## DIREÇÃO

### Diretora da Revista

Cássia Vidigal Gonçalves

### Diretor de Cursos

Waldemar Carpineti Pinto

### Diretor Substituto do "Prêmio Oswaldo Cruz" e Tesoureiro

Oscar Yoshinori Ikari

### Secretária da Revista

Elza Martins Valadão

### Secretário de Cursos

Fernando Vasquez Colmenero

### Secretário de Pesquisas

Nacile Daúd Júnior

### Redatores

Sérgio de Andrade Nishioka

Nana Miura

Regina Maria Catucci

Bianca Grunberg

Eduardo Massami Hayashi

### Colaboradores

Dora Landa, Fábio da S. Crochik,

Gianni E. Galimberti, Hirotaka Nakamatu,

José P. Otoch, Jesus E. de Paula Assis,

Maria Maeno, Lucio T. Figueiredo,

Maria I. M. Kaminura, Roberto Bittar,

Massaaki Sera, Vera Y. Kuwajima,

Silvia H. Peternelli.

## EDIÇÃO

### Diretor Editorial

Michel Cecilio

### Secretária Editorial

Edna Mendes Gutierrez

### Arte e Diagramação

Ricardo Pertence

Petrucio Florencio de Araújo

Rogéria Pertence

### Publicidade: NACIONAL

#### Contatos

Magali Maria Ramos

Roberto Vaz Juliano

Trajano Ribeiro Filho

Silvestre Marques

#### Composição

Textoart

#### Fotolitos

Studio Ribeiro

#### Impressão

Editora CQ

#### Serviços Editoriais e

#### Produção Gráfica

NACIONAL Publicações e

Publicidade S/C Ltda.

Rua Hungria, 500

Escritório Central

Av. Prestes Maia, 241

12.º andar cj. 1207

Tel.: 227-0747 São Paulo, SP

## CONSELHO CONSULTIVO

Carlos da Silva Lacaz, Charles E. Corbett, Dario Birolini, Fábio Schmidt Goffi,

Guilherme Rodrigues da Silva, Joel C. Cunha, Luís Venère Décourt,

Marcelo Marcondes, Oswaldo Lange, Ricardo Bretani.

Redação: Casa de Arnaldo — Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo  
Av. Dr. Arnaldo, 455 — Tel.: 282-9023 — C. Postal 2.951 — São Paulo, SP — Brasil

**Casa de Arnaldo, setembro de 1976**

A REVISTA DE MEDICINA DO DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DO CENTRO ACADÊMICO OSWALDO CRUZ DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO é uma publicação tradicional, que este ano completa 60 anos de existência.

Organizada pelos acadêmicos da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, esta Revista edita artigos originais e de revisão, inéditos na área de Saúde e, mais especificamente, sobre Medicina.

Com a colaboração de conceituados médicos brasileiros, através de artigos e trabalhos inéditos, a REVISTA DE MEDICINA mantém um alto padrão científico, destinando-se à consulta e atualização, tanto para o acadêmico de Medicina, quanto para o profissional que atua nos múltiplos setores, ligados à Saúde.

**Cássia V. Gonçalves**



# GINECOLOGIA

## edição especial

- 1 OVULAÇÃO** ..... 4  
Hans Wolfgang Halbe  
Professor Assistente Livre Docente, Depto. de Obstetrícia e Ginecologia F.M.U.S.P.  
Chefe do Grupo de Ginecologia Endócrina do Departamento de Clínica Médica,  
F.M.U.S.P.
- 2 MENSTRUÇÃO: MECANISMO LOCAL** ..... 18  
Rosa Maria Busana Clauzet  
Professor Assistente Doutor, Departamento de Patologia, F.M.U.S.P.
- 3 SÍNDROME DE STEIN-LEVENTHAL** ..... 24  
Ângela Maggio da Fonseca  
Professor Assistente Doutor, Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, F.M.U.S.P.  
Luso Guedes D'Amorim Júnior  
Médico Residente, Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, F.M.U.S.P.
- 4 DISFUNÇÃO MENSTRUAL** ..... 28  
Hans Wolfgang Halbe
- 5 TERAPÊUTICA ESTROGÊNICA** ..... 36  
Ângela Maggio da Fonseca
- 6 TERAPÊUTICA PROGESTÍNICA** .. 42  
Ângela Maggio da Fonseca
- 7 CLOMIFÊNIO E CICLOFENIL** ... 48  
Rosa Maria Busana Clauzet
- 8 AMENORRÉIA** ... 54  
Hans Wolfgang Halbe
- 9 CIBERNÉTICA E REPRODUÇÃO** ..... 62  
Hans Wolfgang Halbe
- 10 DISGENESIA GONÁDICA** ... 70  
Vicente Renato Bagnoli  
Médico Residente, Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da F.M.U.S.P.
- 11 AMBIGÜIDADE GENITAL** ..... 78  
Vicente Renato Bagnoli
- 12 ANATOMIA E FISILOGIA DO SISTEMA UROGENITAL** .. 83  
Vicente Renato Bagnoli
- 13 SISTEMA LÍMBICO E AMENORRÉIA HIPOTALÂMICA** ..... 89  
Paulo de Paula e Silva  
Médico Assistente Doutor, Departamento de Clínica Médica, F.M.U.S.P.  
Hans Wolfgang Halbe

BIBLIOTECA

SULDADE DE SAÚDE PÚBLICA

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

SP - 8

RM-3

## OVULAÇÃO

### 1. CONCEITO DE OVULAÇÃO

A *POSTURA OVULAR* ou *OVULAÇÃO* no sentido restrito do termo é aparentemente o fenômeno de maior importância no ciclo menstrual. Mas, considerada de modo isolado, ela não satisfaz o propósito teleológico do ciclo menstrual. Esse propósito consiste em fornecer um óvulo normal para ser fertilizado pelo espermatozóide e as condições necessárias para seu desenvolvimento posterior nos ductos genitais.

Para que haja um óvulo normal é preciso ocorrer o desenvolvimento adequado da unidade folicular. Para Blandau (1970), o conceito de ovulação deve incluir toda a seqüência entre o *CRESCIMENTO FOLICULAR* e a *POSTURA OVULAR*, isto é, a *FORMAÇÃO DO ESTIGMA* e a *ROTURA FOLICULAR*.

Por outro lado, Rothchild (1967) já acrescentara ao conceito a formação de *CORPO LÚTEO FUNCIONANTE*, uma vez que a insuficiência lútea é extremamente prejudicial às etapas seguintes do ciclo gestatório.

Esse conceito ampliado é corroborado

pelos estudos realizados em contracepção feminina. A influência contraceptiva pode ser exercida sobre qualquer etapa do processo ovulatório, bem como gestatório inicial. Portanto, postura ovular não significa necessariamente uma concepção inevitável.

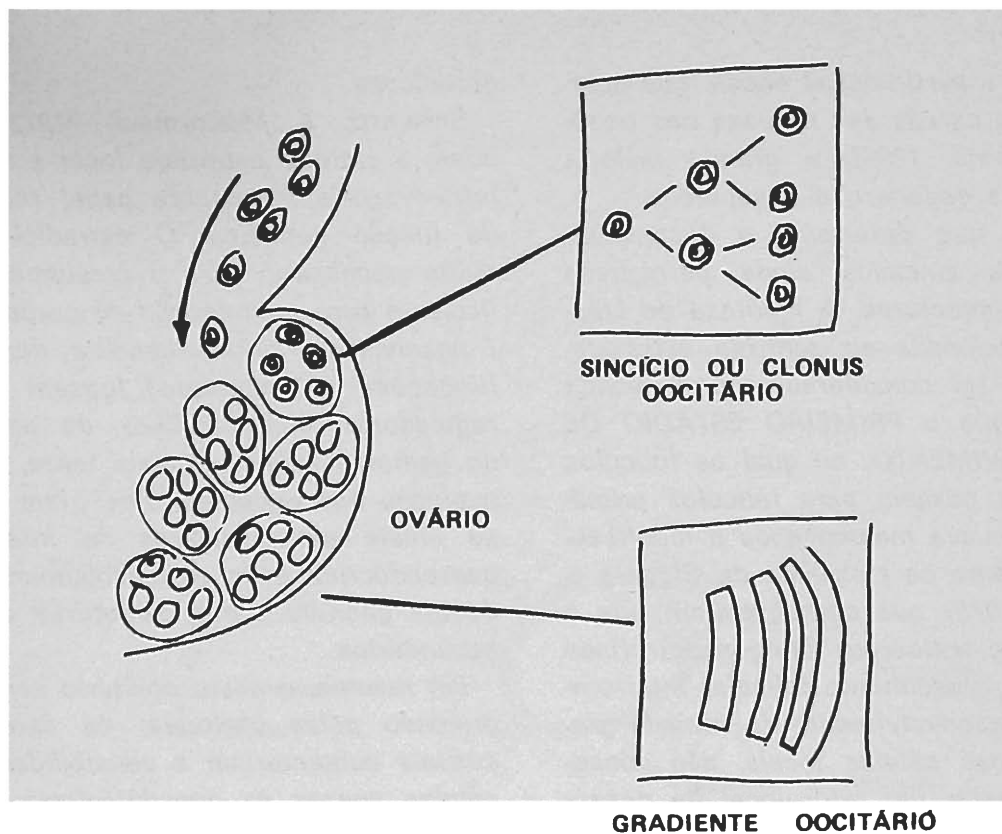
Resumindo, o conceito em sentido amplo de ovulação compreende o crescimento folicular, a formação do estigma, a ruptura folicular, a postura ovular e a formação de corpo lúteo funcionante.

### 2. MATURAÇÃO FOLICULAR: PRIMEIRO ESTÁDIO DE CRESCIMENTO

A maturação folicular e o esgotamento do patrimônio folicular ovariano estão imersos em uma série de questões ainda longe de esclarecimento.

O patrimônio ovariano é muito variável. De acordo com Baker (1963), no 5.º mês após a concepção há ao redor de 5 milhões de oócitos. Na época do nascimento esse número decresce para 2 milhões. Aos 7 anos há aproximadamente 100.000 oócitos por ovário. Os estudos de Block (1952) demonstraram que o número de





foliculos continua a sua queda segundo uma curva exponencial até o 25.º ano de vida. Entre esse ano e o 35.º ano de vida o gasto folicular é pouco pronunciado, mas após essa idade ele volta a ser marcado de tal forma que, ao redor do 50.º ano os ovários estão completamente esgotados.

Classicamente, a maturação folicular acontece em ondas, parecendo obedecer à LEI DE LIPSCHUTZ (1928) ou da CONSTÂNCIA FOLICULAR, segundo a qual, o número de óvulos que inicia o amadurecimento, o ritmo desse fenômeno e o grau do mesmo, são constantes para uma mesma espécie animal. Já naquela época o autor postulou o controle extra-ovariano da maturação folicular, e descreveu a sua grande emoção ao ver aparentemente confirmada a sua hipótese anterior.

No entanto, como será visto nos parágrafos seguintes, a maturação folicular obedece a um controle mais complexo.

..De acordo com Edwards (1973), a colonização do ovário fetal termina ao redor do 3.º mês de gestação. À medida que as células germinativas chegam ao

ovário, elas se multiplicam de modo que os oócitos resultantes se acumulam em camadas sucessivas abaixo da camada cortical externa. Essa estratificação determina um fenômeno denominado GRADIENTE OOCITÁRIO. Esse gradiente apresenta um significado muito mais amplo quando se tem em mente que oócitos vizinhos, possivelmente originários da mesma oogônia, se encontram intimamente associados entre si através de processos citoplasmáticos, formando verdadeiros sincícios ou clonus oocitários no tecido ovariano. Assim como foram observados tempos diferentes na iniciação da meiose e na formação dos primeiros foliculos, entre os diferentes clonus, é possível que o desenvolvimento de diferentes sincícios sob forma de ondas sucessivas sejam manifestações do referido gradiente.

No 5.º mês de gestação tem início o desgaste folicular, desaparecendo primeiro aqueles situados mais próximos da superfície ovariana, confirmando a tendência do gradiente. Nesse sentido, Singh & Carr (1966) verificaram que fetos 45,X têm à semelhança de fetos 46,XX uma população oocitária normal antes do 5.º

mês. Mas, a partir dessa época, que coincide com a parada das mitoses nas oogônias (Simkins, 1932), a grande maioria dos oócitos degenera e desaparece.

O fator que determina o desenvolvimento dos sincícios ainda permanece aberto a conjecturas. A hipótese de Lipschutz, relacionada ao controle extra-ovariano, não foi considerada como válida uma vez que o PRIMEIRO ESTÁDIO DE DESENVOLVIMENTO, no qual os folículos primordiais passam para folículos primários, continuava mesmo após a hipofisectomia. Mesmo os trabalhos de Biggers & Schuetz (1972) que demonstraram que a injeção de anticorpos atingonadotrofinas suprimia o crescimento folicular interrompendo o desenvolvimento da camada granulosa e das células tecais, não conseguiram afastar um fator local de desenvolvimento, pois os oócitos continuavam a aumentar de tamanho, inclusive formando RNA.

Esse crescimento oocitário, independente das gonadotrofinas, motivou a hipótese segundo a qual os controles que atuam nos ovários poderiam ser semelhantes àqueles que regulam o crescimento em outros tecidos. Esses controles estariam relacionados a substâncias denominadas CHALONES, que segundo Bullough (1965) controlam a atividade mitótica tissular em geral. As chalones, demonstradas em testículos, poderiam regular o programa de utilização dos sincícios de acordo com o gradiente oocitário.

Nesse sentido, as gonadotrofinas apenas motivariam maior desenvolvimento folicular a fim de permitir a postura ovular sem afetar substancialmente o gasto folicular autocontrolado pelos próprios oócitos, desde que em concentrações fisiológicas.

No primeiro estágio, os folículos primordiais constituídos por oócitos cercados de uma camada de células granulosas achatadas, crescem de 50 para 100 micra de diâmetro. O aumento se deve ao oócito e à estratificação das células

granulosas.

Schwartz & McCormack (1972) atribuem à síntese esteróide local e difusão intra-ovariana importante papel regulador da função gonádica. O estradiol-17 $\beta$  é muito necessário para o crescimento folicular e para manutenção do corpo lúteo. É possível que originariamente, dentro da filogênese, os esteróides fossem apenas reguladores intragonádicos da produção de gametas maduros; mais tarde, com a evolução das espécies, eles iriam tornar-se sinais extratissulares de integração neurendócrina e de desenvolvimento dos ductos genitais e dos caracteres sexuais secundários.

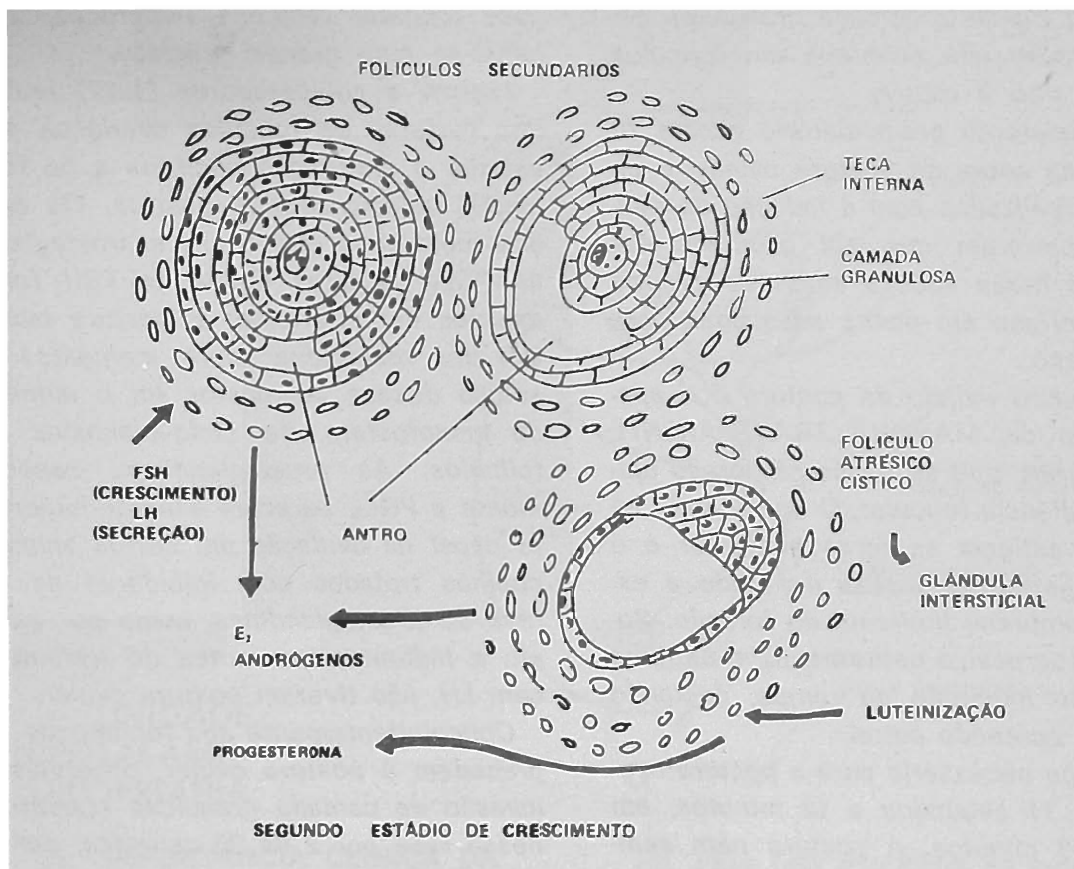
Em resumo, o gasto oocitário seria programado pelas chalones; os esteróides sexuais aumentariam a sensibilidade das células anexas às gonadotrofinas; e estas, que existem em circulação desde a vida intra-uterina, apenas desenvolveriam a unidade folicular no que concerne às células anexas.

### 3. MATURAÇÃO FOLICULAR: SEGUNDO ESTÁDIO DE CRESCIMENTO

A formação do ANTRO, cavidade situada no folículo e rodeada de células granulosas, marca o início do segundo estágio de desenvolvimento. Essa cavidade está cheia de líquido secretado pelas células granulosas, e contém, entre outras substâncias, hormônios esteróides e mucopolissacáridos. Fenômeno associado à formação antral é o desenvolvimento da TECA FOLICULAR, constituída da TECA INTERNA, sede da secreção hormonal, e a TECA EXTERNA, de significado puramente morfológico. Ambas são derivadas do estroma ovariano, da mesma forma que a camada granulosa.

O folículo cresce de 200 para 2000 micra de diâmetro, graças ao acúmulo de fluido no antro e à proliferação das células anexas, principalmente as células granulosas. Green & Zuckerman (1951) observaram que o oócito já não mais cresce nesse estágio, tendo atingido um





volume de 30 a 40 vezes superior àquele apresentado na fase de folículo primordial. O citoplasma sofre o maior aumento, verificando-se a presença de grânulos de reservas nutritivas. O núcleo somente aumenta três vezes o seu volume inicial.

O folículo secundário se integra ao sistema neurendócrino pela secreção de hormônios esteróides sexuais, principalmente o  $E_2$  ( $E_1$  = estrona;  $E_2$  =  $17\beta$ -estadiol;  $E_3$  = estriol) e andrógenos, em particular a androstenediona e a testosterona.

Poucas são as unidades sinciciais que chegam à fase de folículo secundário. A perda de oócitos é constante, não havendo praticamente informações disponíveis sobre os fatores que controlam a sobrevivência ou a recuperação de folículos durante o seu crescimento. Mesmo a gravidez pouco perturba o desenvolvimento folicular inicial (Gelás, 1972). A influência das gonadotrofinas é bastante pronunciada, ao contrário do que sucede com a primeira fase de desenvolvimento.

#### 4. MATURAÇÃO FOLICULAR: TERCEIRO ESTÁDIO DE CRESCIMENTO

A medida que a unidade folicular amadurece, ela caminha para a superfície do ovário. Essa movimentação parece facilitada pelo CONE TECAL, estrutura formada pelas células homônimas, o qual funciona como se fosse uma cunha com a ponta voltada para a superfície.

O terceiro estágio de crescimento, também chamado pré-ovulatório, se caracteriza pelo aumento rápido do volume folicular causado pelo acúmulo acentuado de fluido antral. No folículo pré-ovulatório, que faz saliência na superfície ovariana, o oócito é excêntrico e rodeado por um grupo de células granulosas, o ACÚMULO OOCITÁRIO. Possivelmente, sob influência das gonadotrofinas, o citoplasma do acúmulo incha e o cimento intercelular sofre graus variáveis de despolimerização. Esse processo continua até que o acúmulo fica livre no antro ou apenas te-

nuamente ligado à camada granulosa. Essa separação não acontece em folículos que não irão à rotura.

O crescimento pré-ovulatório ocorre 10 a 12 horas antes da postura ovular, e os estudos realizados com a indução da ovulação mostraram que ela acontece em média 36 horas após a administração de gonadotrofinas em doses adequadas para o fenômeno.

O primeiro indício da postura é o aparecimento da MANCHA TRANSPARENTE ou ESTIGMA, que se forma na porção apical da saliência folicular. O ponto onde se forma o estigma se torna avascular e o epitélio germitivo desliza de modo a expor a membrana limitante do folículo. Sofrendo progressivo estiramento, o estigma num dado momento se rompe, deixando escoar o conteúdo antral.

O tempo necessário para a postura ovular é de 11 segundos a 12 minutos, em média 1-3 minutos. A postura nem sempre é um fenômeno explosivo. Walton & Hammond (1928) já descreviam o escoamento lento e contínuo através do orifício de rotura.

Apesar dos aumentos da pressão intra-ovariana verificados por Coutinho e colaboradores (1974), no ovário correspondente, experiências com micropipetagem demonstraram que a pressão intrafolicular não se altera sensivelmente. No entanto, assim como as contrações uterinas são responsáveis pelo nascimento do feto e a pressão intra-amniótica pouco se altera na linha basal, o mesmo raciocínio poderia ser aplicado à postura ovular. Para Blandau, a melhor explicação ainda seriam alterações estruturais na parede folicular, induzidas por hormônios.

O fato é que na fase que precede a postura ocorrem rápidas modificações no perfil bioquímico das células foliculares e dos oócitos, associadamente aos fenômenos estruturais. As alterações bioquímicas compreendem o teor em prostaglandinas, em monofosfato de ciclo-adenosina e certas enzimas, uma delas parecida com a colagenase. Essas altera-

ções mantêm relações recíprocas, ajustando-se com grande precisão.

Tsafiriri e colaboradores (1972) realizaram culturas de folículos ovarianos para estudar a maturação oocitária e os fenômenos relacionados à postura. Os estudos mostraram que o LH, a prostaglandina PGE<sub>2</sub> ou altas doses de FSH foram capazes de determinar a postura ovular. Um dos resultados mais marcantes da adição desses compostos foi o aumento do monofosfato de ciclo-adenosina nos folículos. As prostaglandinas, especialmente a PGE<sub>2</sub>, parecem exercer importante papel na ovulação em certos animais; coelhas tratadas com inibidores da síntese de prostaglandinas, como por exemplo a indometacina, antes do tratamento com LH, não tiveram postura ovular.

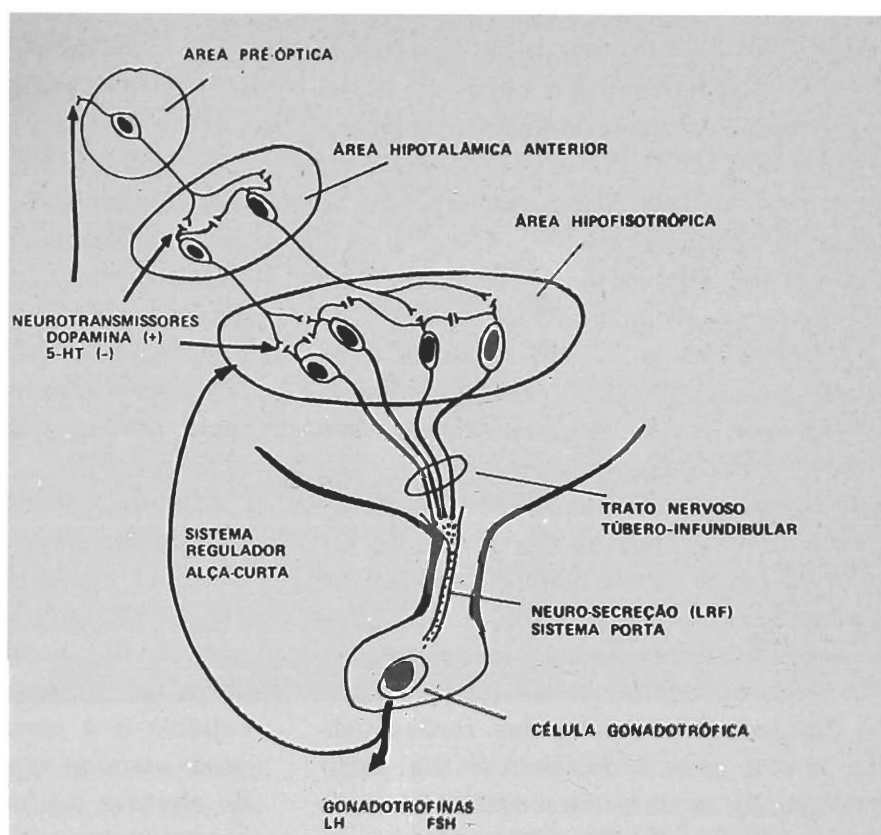
Concomitantemente aos fenômenos que precedem à postura ovular, observa-se a invasão da camada granulosa constituída nessa fase por 20 a 30 camadas, por capilares sangüíneos, e a cessação da atividade mitótica celular. Cerca de 24 horas antes da postura, a teca interna e as células granulosas sofrem processo inicial de luteinização, fenômeno aparentemente relacionado com a secreção de progesterona ou de compostos a ela relacionados.

Durante o terceiro estágio o oócito completa a primeira divisão meiótica. O primeiro corpúsculo polar é expulso quase sempre antes da postura, ficando no espaço perivitelino. Assim, os oócitos permanecem em meiose aproximadamente 30 anos antes do término do processo que leva à formação do primeiro corpúsculo polar. Acredita-se que os corpúsculos polares sejam uma arma poderosa de prevenção dos desvios patológicos do desenvolvimento embrionário, eliminando material genético indesejável em parte acumulado por influência do ambiente durante os longos anos de espera, antes da fertilização.





## UNIDADE HIPOTÁLAMO- HIPOFISÁRIA



### 5. IMPORTÂNCIA CLÍNICA DA POSTURA OVULAR

Cerca de 25% das mulheres têm dor no baixo ventre na época da postura ovular. O sintoma nem sempre ocorre todos os meses. É atribuído à irritação peritoneal pelo líquido folicular ou pelo sangue que pode escoar da cavidade antral vazia.

Ainda há dúvidas quanto ao tempo necessário para o folículo atingir a postura. Blandau admite que o crescimento exige a metade do ciclo menstrual, pois novos folículos iniciam o seu desenvolvimento quando o corpo lúteo começa a sua regressão funcional. Para Rothchild esse período seria igual à duração do ciclo menstrual, os folículos já iniciando a maturação imediatamente após a postura ovular.

Stieve (1952), em suas observações realizadas sobre jovens falecidas subitamente, e Gelás (1972), em sua tese sobre a população folicular em gestantes a termo, chegaram à conclusão de que os folículos podem coexistir nas suas diversas fases de desenvolvimento, em qualquer fase do ciclo menstrual ou gestató-

rio. Esse fato explicaria as ovulações paracíclicas, responsáveis pela falha do método do ritmo, como também a superovulação e a superfetação.

A teoria de que a mulher teria a capacidade de ovular a qualquer momento, desde que sujeita a uma seqüência adequada de estímulos encontra inteiro apoio nas observações de Ibrügger (1951). Esse autor conseguiu determinar com grande exatidão a época do coito fecundante em 201 mulheres. Verificou que 36,3% das mulheres conceberam entre o 1.º e o 8.º dia do ciclo; 44,3% entre o 9.º e o 17.º dia; 19,3% entre o 18.º e o 28.º dia; e 10,4% durante a menstruação.

### 6. ATRESIA FOLICULAR

A grande maioria dos folículos sofre degeneração. Esse processo, conhecido como ATRESIA FOLICULAR, consiste na morte do óvulo e desintegração das células granulosas, enquanto que as células tecais sofrem aumento de volume e de número, muitas vezes o conjunto, podendo simular um corpo lúteo. Os folí-

culos menores simplesmente são reabsorvidos. Os maiores são convertidos em membranas hialinas onduladas denominadas MEMBRANAS DE SLAVIANSKI, que persistem por um longo tempo, mas finalmente desaparecem.

Conforme Rothchild, os folículos têm três tipos de evolução: OVULAÇÃO, CISTO FOLICULAR e ATRESIA, sendo que atresia é o destino dos cistos foliculares.

A atresia dos folículos menores, abaixo de 1 mm de diâmetro ocorre continuamente e parece independe do estágio do ciclo ou das alterações dos níveis de gonadotrofinas e esteróides. Essa atresia tem duas explicações: uma delas pode ser atribuída a um fenômeno de seleção, e a outra, de secreção hormonal. Conforme Gallucci (1945), uma das razões válidas para a atresia dos folículos a partir do segundo estágio de desenvolvimento seria auxiliar o folículo destinado à ovulação manter níveis esteróides capazes de continuar a integração neurendócrina. Os folículos atrésicos, ao invés de diversificar uma parte de sua energia para manter o óvulo, concentrariam toda a sua capacidade no sentido da secreção esteróide. Esse também poderia ser o significado dos cistos foliculares, que se distinguem dos folículos atrésicos císticos pela hiperplasia da teca interna, muitas vezes com mitoses evidentes (Clauzet, 1972).

A favor do determinismo desses fenômenos está a observação de que a atresia dos folículos maiores, entre 1 e 3 mm, atinge o máximo na fase pré-ovulatória. Autores antigos atribuíram grande importância ao tecido derivado das células tecais, denominando-o inclusive de GLÂNDULA INTERSTICIAL (Bouin & Ancel, 1909). Koering (1969) descreveu aumento desse tecido na fase pré-ovulatória tanto em ovários humanos como de primatas. Speroff & Vande Wiele (1971) referem que há evidências de que esse tecido possa ser responsável pela secreção de andrógenos em ovários normais ou anormais.

## 7. SISTEMA LÍMBICO E UNIDADE HIPOTÁLAMO-HIPOFISÁRIA

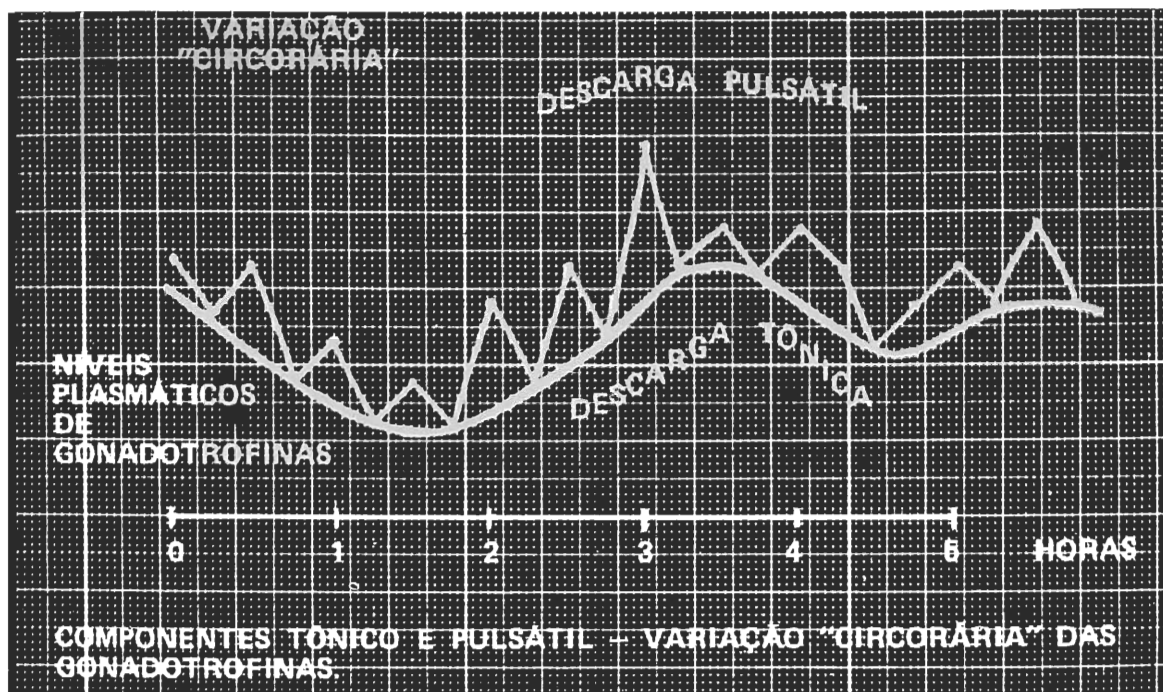
O hipotálamo controla a secreção das glândulas-alvo da adenohipófise, e por sua vez é influenciado pela secreção-alvo graças ao fenômeno denominado RETROAÇÃO ou RETROALIMENTAÇÃO. No entanto, o estado funcional do hipotálamo é inseparável do padrão de atividade do sistema nervoso, em particular do sistema límbico.

Conforme Paula e Silva (1972), o sistema límbico deve ser entendido como um SISTEMA ANALISADOR MULTISENSORIAL EM SÉRIE, que visa especificamente ao controle de padrões complexos de comportamento que servem à conservação da espécie e à conservação do indivíduo. É esse sistema que determina as atitudes de alerta e de focalização da atenção; os ajustamentos viscerais, metabólicos e endócrinos dirigidos no sentido da fuga, luta, procura de alimento e reprodução.

Quando o hipotálamo é a via final comum executora, os estímulos interoceptivos, exteroceptivos e viscerceptivos analisados e integrados pelo sistema límbico, são traduzidos como modificações hormonais e neurovegetativas.

O efeito Whitten, isto é, a sincronização dos ciclos estrais em aproximadamente a metade de um lote de camundongas com olfato íntegro, colocadas em caixas recentemente esvaziadas de camundongos, é um exemplo da integração límbica. O estímulo olfatório chega ao sistema límbico onde é analisado e integrado; a resposta é feita pela liberação do hormônio liberador de gonadotrofinas (LRF), e mediada inicialmente pelo hipotálamo e depois pela hipófise.

Possivelmente, na mulher, onde o mecanismo menstrual é relativamente separado do meio ambiente, o sistema límbico e o hipotálamo mantêm um nível operacional altamente resistente a flutuações ambientais. Se esse raciocínio é válido para a maioria das mulheres normais, o mesmo não poderia ser aplicado em



condições de grande labilidade emocional ou de grande estresse. Nesses casos poderiam surgir diferentes quadros fisiopatológicos, em particular as disfunções menstruais de origem hipotalâmica.

Os mecanismos hipotalâmicos reguladores da função gonadotrófica da adenohipófise são localizados, de acordo com Flerkó (1966), em três áreas: 1) ÁREA HIPÓFISE-TRÓFICA cujos neurônios originam o TRATO NERVOSO TÚBERO-INFUNDIBULAR que termina na eminência mediana, onde liberam a neuro-secreção levada posteriormente à adenohipófise pelos vasos do sistema porta-hipofisário; 2) ÁREA HIPOTALÂMICA ANTERIOR, onde se localizam os principais neurônios responsáveis pela retroação esteróide; 3) ÁREA-PRÉ-ÓPTICA-SUPRAQUIASMÁTICA, onde se localizam os neurônios que determinam o impulso ovulatório.

Na sua arquitetura funcional, os neurônios hipotalâmicos estão reunidos numa rede tridimensional: cada neurônio está conectado com uma série de neurônios vizinhos. Qualquer estímulo inibitório ou estimulatório pode expandir-se para qualquer ponto, como também voltar para o local de origem sobre um número infinito de CIRCUITOS DE REVERBERAÇÃO. É a razão pela qual a denominação

CENTRO GONADOTRÓFICO não tem correspondência anatômica e se prefere o nome de ÁREA. O hipotálamo também apresenta uma função integradora e pode utilizar-se dos mesmos elementos para diferentes funções, isto é, esses elementos podem servir de elo para diferentes cadeias funcionais. Ao invés de função é preferível falar em MECANISMOS REGULADORES, que podem apresentar pontos-chave em regiões anatômicas bem definidas, mas que se entrelaçam e se conectam uns com os outros.

Labhsetwar (1971) propôs uma teoria segundo a qual haveria dois tipos de neurotransmissores especificamente ligados ao fenômeno ovulatório atuando nos mecanismos reguladores do hipotálamo. Um, de natureza estimuladora,  $\alpha$ -adrenérgica, representado pelas catecolaminas, principalmente a dopamina. Outro, de natureza inibitória, representado pela serotonina (5-HT). Quando as relações entre ambos os mecanismos atingem determinado valor ocorre a ovulação. Nesse momento, o mecanismo ligado à dopamina tem predominio sobre aquele ligado à 5-HT. Ao contrário, há inibição da ovulação quando a 5-HT predomina sobre a dopamina. O predominio da 5-HT pode ser conseguido graças à administração de psicotrpicos



do tipo haloperidol ou clorpromazina que interferem com a transmissão dopaminérgica pelo bloqueio dos receptores pós-sinápticos. A diminuição da influência estimuladora também pode ser conseguida pelos bloqueadores  $\alpha$ -adrenérgicos, como por exemplo, a fenoxibenzamina, que interfere com a transmissão dopaminérgica.

A ovulação pode ser efetuada pela predominância do mecanismo catecolamina, estimulando os  $\alpha$ -receptores. Isso pode ser realizado pela administração de estrógenos a curto prazo e em dose suficiente. Mas, se o estrógeno for dado de modo contínuo, possivelmente o neurônio  $\alpha$ -adrenérgico perde a sensibilidade. A leve propriedade estrogênica do clomifênio poderia estimular o neurônio  $\alpha$ -adrenérgico, enquanto que a sua atividade anti-estrogênica poderia deprimir o mecanismo 5-HT, permitindo a dominância do primeiro mecanismo. A levodopa tem ação estimuladora direta.

Conforme Schally e colaboradores (1972) existem fortes evidências de que haja somente um neurohormônio liberador de gonadotrofinas, tanto para o FSH como para o LH, e conhecido pela sigla LRF. A estrutura molecular do LRF, atualmente de origem porcina, corresponde a um decapeptídeo cuja fórmula é:

(pyro)GLU-HIS-TRP-SER-TYR-GLY-LEU-ARG-PRO-GLY-NH<sub>2</sub>

As gonadotrofinas hipofisárias implicadas na ovulação humana e de primatas são duas: o FSH e o LH. A prolactina não parece exercer papel na regulação menstrual naquelas espécies. Tanto o FSH como o LH são produzidos por células basófilas da adenohipófise, em cortes corados pela eosina-metileno. Nakane (1970), cujo trabalho foi mais tarde corroborado por outros autores, utilizando método imunológico, concluiu que as mesmas células são responsáveis pela secreção de ambas as gonadotrofinas. As células gonadotróficas geralmente colonizam toda a adenohipófise, em ácinos onde predominam outros tipos celulares, às vezes existindo agrupamentos de células nas proxi-

midades do lobo intermédio.

Houve muita polêmica se os hormônios gonadotróficos deveriam ser chamados gonadotrofinas ou gonadotropinas. Embora ambas as denominações possam ser utilizadas, Borth & Kim (1970) após exaustiva argumentação justificaram a denominação correta: gonadotROFINAS.

Como todos os hormônios protéicos, tanto o LRF como as gonadotrofinas exercem o seu efeito nas células-alvo sem penetrar no citoplasma, mas simplesmente ativando enzimas ligadas à membrana celular.

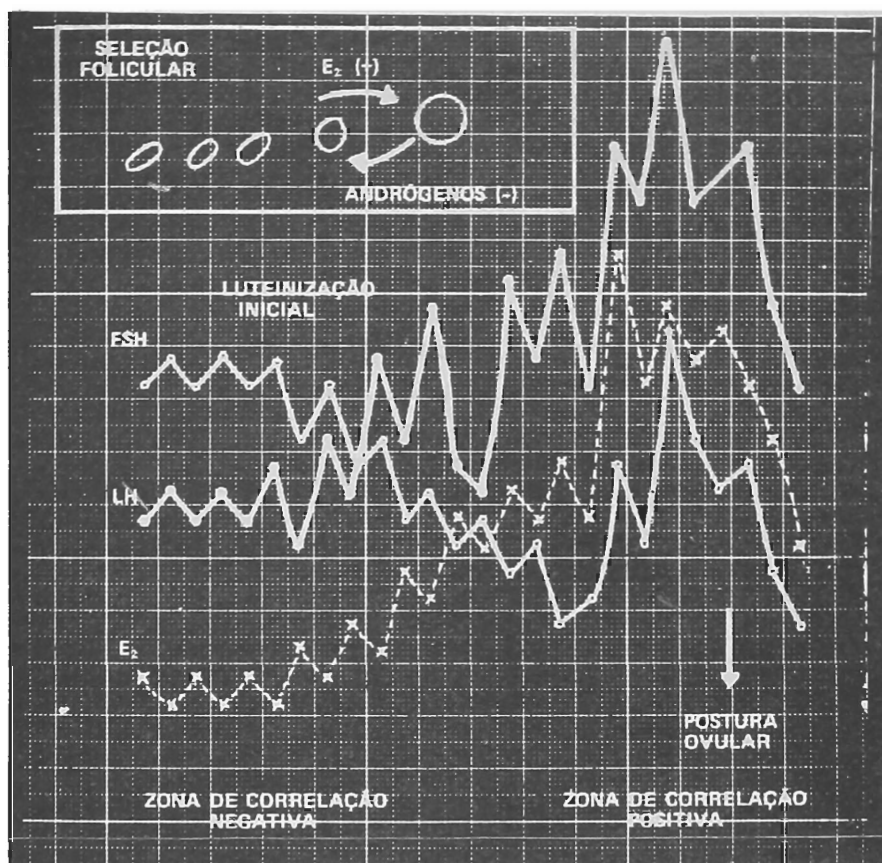
A atividade do FSH está intimamente ligada à proliferação celular no sentido de aumentar o número de folículos em suas fases iniciais de desenvolvimento. O LH exerce efeito sobre os folículos a partir do segundo estágio de desenvolvimento. No entanto, entre ambas as gonadotrofinas ocorre um ação sinérgica, pois associadas determinam desenvolvimento superior em todas as etapas do crescimento folicular.

Yen e colaboradores (1972) demonstraram que as gonadotrofinas têm uma variação "circorária", ou seja, a secreção hipofisária não é uniforme no decorrer do intervalo de uma hora. Se a dosagem plasmática for efetuada a cada 15 min serão verificadas oscilações às vezes importantes no débito secretor de cada um dos hormônios. Essas oscilações são mais acentuadas para o LH que para o FSH no caso de ciclos normais.

Esses autores sugeriram que os níveis de gonadotrofinas circulantes são mantidos por dois componentes secretores: 1) DESCARGA CONTÍNUA ou TÔNICA, controlada até certos limites por retroação negativa; 2) DESCARGA PULSÁTIL, superimposta à primeira. Eles atribuíram o último componente a sinais neuronais mediados por mecanismos  $\alpha$ -adrenérgicos.

Na ausência de função gonádica, a unidade neurendócrina secreta grandes quantidades de LH e FSH. A resposta do FSH é desproporcionalmente mais eleva-

## MODELO ESTOCÁSTICO DE OVULAÇÃO



da do que a do LH, e isso é explicado pela ação retroativa muito mais acentuada do E<sub>2</sub> sobre o FSH do que sobre o LH. Esse esteróide ainda tem uma ação moduladora sobre a magnitude da descarga pulsátil, no sentido de diminuir a amplitude das pulsações; esse fenômeno também é mais evidente sobre o FSH do que sobre o LH.

A administração de esteróides determina aparentemente uma série de efeitos contraditórios no débito de gonadotrofinas. Assim, o E<sub>2</sub> a longo prazo efetua a queda dos níveis séricos de LH e FSH, mas existe um limite mínimo, aquém do qual não há posterior queda, ainda que a dose de E<sub>2</sub> seja muito aumentada. No início da fase folicular, o E<sub>2</sub> se correlaciona negativamente, ou seja, a retroação negativa rege as suas relações com o FSH e o LH. Na fase folicular tardia, o E<sub>2</sub> se correlaciona positivamente com o LH, ou seja, quando o E<sub>2</sub> aumenta, há aumento de LH. A administração de progesterona, em qualquer das duas fases determina elevação de ambas as gonadotrofinas: portanto, a correlação é positiva.

A teoria de que um só LRF controle ambas as gonadotrofinas (Schally e colaboradores) encontra apoio nas observações de Ross e colaboradores (1970), que verificaram a coincidência do pico de LH e de outro de FSH no período pré-ovulatório; e em Bogdanove (1964) que postulou as alterações da sensibilidade hipofisária ao LRF, na dependência do nível de esteróides circulantes.

Assim, atualmente se admite que a célula gonadotrófica estimulada pelo LRF em ambiente sem E<sub>2</sub> produz preferencialmente o FSH. À medida que as concentrações de E<sub>2</sub> ambiente se elevam, a secreção vai sendo realizada preferencialmente no sentido do LH. A progesterona tem um efeito sensibilizador: aumenta a capacidade secretora da célula hipofisária em resposta ao LRF. No meio do ciclo há aumento da liberação de LRF. Esse aumento possivelmente é desencadeado pela ativação máxima da área pré-óptica, que reforçaria a atuação do mecanismo tônico, situado na área hipotalâmica anterior e na área hipofise-trófica.

## 8. MODELOS DE OVULAÇÃO: MODELO DETERMINÍSTICO E MODELO ESTOCÁSTICO

Entre outros problemas, o sistema neuroendócrino reprodutor deve resolver dois que são de importância fundamental: levar somente um folículo à postura e estabelecer a troca de informações que possibilitem a execução dessa postura. Aparentemente, esses problemas foram resolvidos com grande sucesso, pois a lei de Hellin reza que gêmeos ocorrem uma vez cada 89 nascimentos, triplos em 89<sup>2</sup> e quadriplos em 89<sup>3</sup>. Embora essa lei seja apenas uma aproximação matemática, em linhas gerais ela é válida, e mostra que o sistema neuroendócrino conseguiu a sua finalidade, deixando ao puro acaso a probabilidade de erro.

Conforme Bogumil e colaboradores (1972); há dois modelos que podem explicar a ovulação: o MODELO DETERMINÍSTICO e o MODELO ESTOCÁSTICO. Considerando que vários clonus oocitários localizados em ambos os ovários iniciam o seu desenvolvimento, é pouco provável que o modelo determinístico consiga realizar com a perfeição desejada uma ovulação por ciclo, apesar de ser freqüentemente evocado para explicar o fenômeno ovulatório. Esse modelo é regido pela doutrina segundo a qual o folículo que vai à postura é determinado por fatores hereditários e ambientais. Os folículos crescem em resposta ao FSH e secretam  $E_2$  em resposta ao LH. Um folículo, favorecido pela localização ou pela ocasião, sobrepuja outros folículos no seu desenvolvimento, auxiliado por concentrações ideais de  $E_2$ . Os níveis plasmáticos de  $E_2$  aumentam rápida e suficientemente para determinar o pico de LH. Segue-se a ovulação e o desenvolvimento do corpo lúteo. Só a interferência medicamentosa consegue fazer o sistema seguir o modelo determinístico, como por exemplo, a administração de gonadotrofinas e de clomifênio. Nessas ocasiões surge a gême-

lidade, evidenciando a quebra do modelo normal que o sistema exibe durante o menacme.

Para efetuar a ovulação nos moldes habituais, o sistema serve-se de mecanismos mais sofisticados e eficazes, que levam em consideração uma série de variáveis. Na verdade, o folículo que vai à postura surge de maneira tão imprevisível como o átomo que se desintegra no interior de uma dada massa de um elemento radioativo num dado instante. Por isso se fala em estocástico ou resultado sujeito à lei das probabilidades.

O modelo estocástico implica na existência de troca de informações de modo contínuo entre a unidade hipotálamo-hipofisária e os ovários. Realmente, essa troca existe graças à variação "circorária" dos níveis plasmáticos de gonadotrofinas e de esteróides. O processo de controle é instantâneo de modo a facilitar a regulação acurada do débito de gonadotrofinas e do crescimento folicular em função dos níveis de  $E_2$ .

As etapas descritas a seguir fornecem uma idéia da complexidade daquele controle. Apenas uma idéia, pois muitas variáveis foram omitidas a fim de simplificar a exposição.

1 Numa primeira fase, o sistema se utiliza do controle retroativo negativo, isto é, oscilações de  $E_2$  determinam oscilações correspondentes nas gonadotrofinas, mas no sentido oposto. Nas fases lútea tardia e folicular precoce, os níveis de  $E_2$  são baixos e se originam de folículos em início de desenvolvimento; eles provocam a atividade das áreas de liberação tônica do LRF. O FSH predomina e seus altos níveis estimulam o desenvolvimento ulterior dos folículos. A atividade oscilatória folicular em termos de  $E_2$  em resposta à atividade também oscilatória ou pulsátil do hipotálamo produz picos mais elevados, mas fugazes de LH, que de progesterona resultantes dessa luteinização atuam no hipotálamo, reforçando a ação do  $E_2$  no sentido de provocar aqueles pi-



cos de LH. Esse reforço poderia ocorrer não só no hipotálamo como na própria hipófise. Nessas condições, o LH já faz uma seleção na fase folicular precoce, diminuindo o número de folículos que alcançaram desenvolvimento exagerado, mas extemporâneo, quebrando oportunamente a distribuição de folículos excessivos disponíveis para a ovulação.

2. Na segunda fase, o sistema atinge o limite da retroação negativa e entra na faixa da retroação positiva. Os níveis crescentes de  $E_2$  secretados pela onda folicular já selecionada suprimem os níveis tônicos de gonadotrofinas, em particular do FSH. Essa supressão vai até um determinado nível onde já não há diminuição posterior das gonadotrofinas, e coincide com o aumento da sensibilidade folicular ao LH e de sua capacidade de secretar  $E_2$ . Nesse momento, as pulsações de  $E_2$  possivelmente ativam a área pré-óptica, e se observa que picos de LH se correlacionam positivamente com os picos de  $E_2$ .

3. Numa terceira fase ocorrem oscilações cada vez maiores de  $E_2$  e de LH. Folículos não preparados respondem com luteinização, e essa luteinização pode reduzir a secreção de  $E_2$ . Se não houver folículo maduro para responder com aumento compensador de estrógenos de modo a manter o estímulo para o pico, ou então não houver tecido glandular intersticial capaz de manter o  $E_2$  enquanto um folículo atinge o desenvolvimento adequado, não ocorre o zênite de LH, e a postura não sucede.

4. Mecanismos intra-ovarianos complementam a ação do LH e do FSH favorecendo a dominância de um folículo no sentido de atingir o desenvolvimento adequado. Esses mecanismos incluem o próprio  $E_2$  que ativa o processo e a inibição local de outros folículos pela secreção de andrógenos locais.

Em resumo, a onda folicular sofre pelo menos três seleções no seu desenvolvimento. A primeira logo no início e a segunda pouco antes do período pré-ovula-

tório; ambas se realizam pela luteinização e atresia folicular. A última seleção provavelmente ocorre na fase folicular tardia e se deve aos andrógenos, e que também se traduz pela atresia folicular.

## 9. IMPORTÂNCIA DO PICO DE FSH E LH

Segundo Mahesh & Goldman (1972), o conceito clássico postula que o pico de LH tem importância primária na rotura folicular, ao passo que o FSH apenas age no crescimento folicular e apresenta um sinergismo com o LH no que respeita a secreção esteróide. A ocorrência do pico de FSH simultâneo com o LH veio alterar substancialmente esse conceito. Em roedores foi demonstrado que as gonadotrofinas requeridas para a ovulação eram liberadas na tarde do processo de proestro, pois o LH e o FSH hipofisários sofriam acentuada redução nessa fase do dia. Ao passo que, no dia do estro não havia alterações do conteúdo de gonadotrofinas hipofisárias. Portanto, no proestro há liberação simultânea tanto de LH como de FSH.

Aqueles autores demonstraram que em roedores hipofisectomizados, o FSH isoladamente era capaz de determinar a ovulação nas quantidades dosadas no dia do proestro. O mesmo fizeram em relação ao LH. No entanto, considerando que o processo ovulatório compreende a rotura folicular, a descarga do óvulo e a produção de corpo lúteo secretor de progesterona, eles verificaram que na ovulação induzida somente pelo FSH havia corpos lúteos menores e endométrio não trabalhado pela progesterona. A injeção do LH era capaz de corrigir essa situação anormal.

A importância do FSH no período pré-ovulatório foi demonstrada por Ross e colaboradores em pacientes com insuficiência lútea, nas quais o único desvio observado foi um pico quase ausente ou simplesmente deslocado de FSH. A conclusão é de que um corpo lúteo normal

só pode ser obtido por picos simultâneos de ambas as gonadotrofinas no período pré-ovulatório.

## 10. FORMAÇÃO E OCASO DO CORPO LÚTEO

Na fase folicular tardia, os picos temporâneos de LH determinam luteinização inicial e atresia folicular. Somente quando o pico do LH coincide com o pico do FSH no meio do ciclo é que se forma um bom corpo lúteo. A luteinização imperfeita também é possível aspirando o óvulo de folículos na fase final de crescimento, mas nesse caso o corpo lúteo é de curta duração (Nalbandov, 1970). Uma idéia das conexões entre o oócito e as células granulosas é fornecida pela microscopia eletrônica, que mostra vilosidades do primeiro penetrando o citoplasma da célula granulosa.

Cerca de 24 horas antes da postura ovular surgem os primeiros sinais de luteinização folicular que se processa na teca interna e na camada granulosa. Porém, o corpo lúteo propriamente dito somente se forma após a ovulação. Nesse sentido, considerando as experiências de Nalbandov comprovando o efeito inibitório sobre o processo de luteinização, a formação do corpo lúteo com oócito retido é atribuída a uma anormalidade funcional do mesmo, ou a quantidades maciças de LH que sobrepujam a influência inibitória do oócito.

O aspecto histológico mostra dois estádios evolutivos do corpo lúteo (Meyer, 1911): ESTÁDIO DE CRESCIMENTO e ESTÁDIO DE REGRESSÃO. No primeiro nota-se intensa proliferação celular e vascularização crescentes. O estigma encontra-se ocluído por plasma coagulado, originado da hemorragia intrafolicular após a expulsão ovular. Tanto a vascularização como a proliferação sucedem em ambas as camadas foliculares, concomitantemente à sua luteinização. As células proliferam, aumentam de volume e vacuolizam acumulando pigmento amarelado de luteína.

O interior da câmara ovular, agora vazia, é ocupado em parte pelo desenvolvimento da parede folicular e em parte por tecido conjuntivo que prolifera ex-vácuo. Às vezes, a hemorragia intrafolicular é intensa; nesse caso o corpo lúteo se torna cístico e a coloração do líquido em seu interior varia conforme o intervalo de tempo após o qual é observado.

O primeiro estádio se estende em média por 10 dias e o corpo lúteo atinge 1 a 2 cm de diâmetro. Se não houver gravidez, ele passa para o segundo estádio que se caracteriza pela diminuição do volume celular e da vascularização. Nessa fase, a excreção hormonal cai acentuadamente e o corpo lúteo evolui para a condição denominada CORPO ALBICANTE e, posteriormente, CORPO FIBROSO.

Nem todos os animais formam corpo lúteo após a ovulação. Quando a fêmea ovula espontaneamente, sem estímulo exteroceptivo como o coito, e o corpo lúteo também entra espontaneamente em atividade, o período que se segue é chamado DIESTRO. Quando o corpo lúteo somente se ativa após o coito ou estímulo correspondente, denomina-se PSEUDO-PRENHEZ o período seguinte caso não tenha havido fecundação; e PRENHEZ em caso afirmativo.

Quando o corpo lúteo se forma mas é inativo, o período é denominado METESTRO. Particularmente essa possibilidade é bastante freqüente na mulher onde é chamada de FASE LÚTEA CURTA ou INSUFICIÊNCIA LÚTEA.

A fase lútea do ciclo é marcada por um aumento nos níveis plasmáticos de progesterona, 17  $\alpha$ -hidroxiprogesterona, E<sub>1</sub> e E<sub>2</sub>, como também de andrógenos.

Estudos realizados por Vande Wiele e colaboradores (1970) em mulheres hipofisectomizadas mostraram que a ovulação induzida pela gonadotrofina coriônica humana era seguida da formação de corpo lúteo adequado. Mas, para haver indução pelo LH, eram necessárias pequenas doses de reforço na fase lútea, a fim de manter a normalidade do corpo lúteo. Es-

se fato, como ficou estabelecido mais tarde, se deve às diferenças bioquímicas e metabólicas entre ambos os hormônios.

Utilizando o LH em doses fisiológicas, não foi possível prolongar a vida do corpo lúteo além de 11 dias. Hanson e colaboradores (1971) mostraram que esse prolongamento era possível quando as doses de LH excediam quantidades fisiológicas ou se empregava a gonadotrofina coriônica. A esse respeito, uma das descobertas mais intrigantes foi a detecção de gonadotrofina coriônica ou substância LH-símil nos primeiros 6 dias após a fertilização, antes da implantação, por Saxena e colaboradores (1974). Esse fato foi interpretado como traduzindo a atividade do blastocisto no sentido de secretar o seu hormônio ou de sinalizar a pituitária a maior necessidade de LH antes da implantação para garantir a função normal do corpo lúteo.

O mecanismo de degeneração do corpo lúteo normal ainda não é conhecido. Pode ser uma característica celular do tecido lúteo, ou então devida ao incremento progressivo de fatores luteolíticos no final da fase lútea. No ser humano e em primatas a prostaglandina  $PGF_{2\alpha}$  não parece ter o papel luteolítico descrito em outros animais.

Conforme Wallach e colaboradores (1973), o corpo lúteo do ciclo prévio parece fornecer suficiente atividade local residual para designar qual ovário dará o folículo para a ovulação no ciclo seguinte. Segundo os autores, na macaca Rhesus o lado da ovulação está relacionado ao comprimento do ciclo. Quando a fase pré-ovulatória se aproxima de 14 dias, a ovulação tende a ocorrer no lado oposto. Quando a fase pré-ovulatória é longa, a ovulação pode ocorrer tanto de um, como do outro lado. ●

## BIBLIOGRAFIA

1. BAKER, T. G. — Proc. Royal Soc. Med. 158:417, 1963.
2. BIGGERS, J. D. & SCHUETZ, A. W. — Oogenesis, Baltimore, Univ. Park Press, 1972.
3. BLANDAU, R. J. — In Progress in Gynecology, Meigs & Sturgis, New York, Grune & Stratton, vol. V, 1970.
4. BOCK, E. — Acta anat. 14:108, 1952.
5. BOGDANOVA, E. M. — Vitams. Horms. 22:205, 1964.
6. BOGUMIL, R. J. et al — J. Clin. Endocrin. Metab. 35:144, 1972.
7. BORTH, B. & KIM, M. H. — C. M. A. Journal 102: 1173, 1970.
8. BOUIN, P. & ANCEL, P. — Compt. rend. Soc. Biol. 67:465, 1909.
9. BULLOUGH, W. S. — Cancer Res. 25:1683, 1965.
10. CLAUZET, R. M. B. — Contribuição para o estudo das estruturas císticas dos ovários de pacientes portadoras da síndrome de Stein-Leventhal, Tese Doutorado, F. M. U. S. P., 1972.
11. COUTINHO, E. M. et al — Int. J. Fert. 19:89, 1974.
12. EDWARDS, R. G. — Bol. Med. IPPF, 7 (4):1, 1973.
13. FLERKO, B. — In Neuendocrinology, Martini & Ganong, New York, Academic Press, vol. I, 1966.
14. GALLUCCI, J. — Contribuição para o estudo de um novo aspecto da patologia da teca interna do ovário. Tese Livre Docência, F. M. U. S. P., 1945.
15. GELÁS, G. M. A. — Estudo da população folicular dos ovários de gestantes a termo, Tese Doutorado, F. M. U. S. P., 1972.
16. GREEN, S. H. & ZUCKERMAN, S. — J. Anat. 85:373, 1952.
17. HANSON, R. W. et al — J. Clin. Endocr. Metab. 32:211, 1971.
18. IBRÜGGER, A. — Z. Gynäk. 73:42, 1951.
19. KOERING, M. J. — Amer. J. Anat. 126:73, 1969.
20. LABHSETWAR, A. P. — Acta endocrinol. 68:334, 1971.
21. LIPSCHUTZ, A. — J. Exp. Biol. 5:283, 1928.
22. MAHESH, V. B. & GOLDMAN, B. D. — Proc. IIIrd Int. Congr. Horm. Ster., James & Martini, Amsterdam, Excerpta Medica, 1971.
23. MEYER, R. — Arch. Gynäk. 93:345, 1911.
24. NAKANE, P. K. — Histochem. 18:9, 1970.
25. NALBANDOV, A. V. — Biol. Reprod. 2:7, 1970.
26. PAULA E SILVA, P. de — In Ginecologia Endócrina 1972, Halbe, S. Paulo, Berlimed, 1972.
27. ROSS, G. T. et al — Rec. Progr. Horm. Res. 26:1, 1970.
28. ROTHCHILD, I. — Amer. J. Obstet. Gynec. 98:719, 1967.
29. SAXENA, B. B. et al — Science, 184:793, 1974.
30. SCHALLY, A. V. et al. — Amer. J. Obstet. Gynec. 114:423, 1972.
31. SCHWARTZ, N. B. & McCORMACK, C. E. — In Annual Rev. Physiol. 34: 425, 1972.
32. SIMKINS, C. S. — Amer. J. Obstet. Gynec. 51:465, 1932.
33. SINGH, R. P. & CARR, D. H. — Anat. Rec. 155:363, 1966.
34. SPEROFF, L. & VAN-DE WIELE, R. L. — Amer. J. Obstet. Gynec. 109:234, 1971.



## MENSTRUAÇÃO: MECANISMO LOCAL

### INTRODUÇÃO

Nos mamíferos em geral existe um ciclo sexual, com a finalidade da reprodução, sem sangramento menstrual, denominado ciclo estral. Só na espécie humana e em alguns primatas é que ocorre o fenômeno da menstruação. Isso relaciona-se com o tipo de placenta que estas espécies possuem, a **placenta hemocorial**. As vilosidades coriais da placenta humana alimentam-se diretamente dos vasos sangüíneos do endométrio. Para tal, é necessário que este leito de nidação esteja convenientemente desenvolvido. Realmente, o endométrio, do vigésimo primeiro ao vigésimo terceiro dia do ciclo menstrual, apresenta um exuberante sistema vascular, que será o arcabouço da futura placenta. Em outras espécies, com placentas epitelo-coriais ou sindesmocoriais, a porção glandular ou a estromática do endométrio é que receberão as vilosidades para a nutrição do embrião. O endométrio destas espécies pode regredir, sem sangramento, não havendo nidação, por simples reabsorção, enquanto que na espécie humana a regressão do endométrio, com sistema

vascular altamente desenvolvido, far-se-á com sangramento.

### CONCEITO DE MENSTRUAÇÃO

O conceito clássico de menstruação é dado por um sangramento uterino periódico acompanhado da eliminação de um endométrio do tipo secretor (Schroeder e Meyer, 1910). Portanto, poderíamos dizer que, filosoficamente, a menstruação seria um fenômeno negativo, jamais uma finalidade, já que a real natureza do desenvolvimento endometrial em um ciclo sexual é a nidação.

Entretanto, Novak e Roch (1950) possuem, ao lado de outros autores, um conceito mais amplo do fenômeno menstrual, não relacionado ao aspecto reprodutor do desenvolvimento endometrial, que engloba toda hemorragia periódica e cíclica, acompanhada de descamação do endométrio de qualquer tipo.

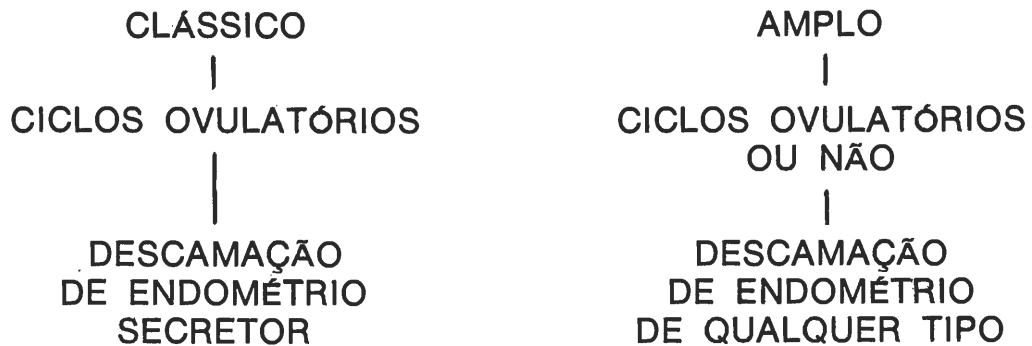
### FATORES DETERMINANTES DA MENSTRUAÇÃO

Os principais fatores determinantes da menstruação são: vascular, hormonal, local e nervoso.

## QUADRO 1

### MENSTRUAÇÃO

#### CONCEITOS



#### Fator vascular da menstruação

As artérias uterinas **arqueadas**, paralelas ao miométrio são a origem das artérias radiais internas, que se dirigem para a camada basal do endométrio. Estas possuem uma potente túnica muscular e são rodeadas por tecido muscular liso do miométrio, de tal modo que sua contração pode originar isquemia de toda a mucosa. Ao penetrarem na camada basal recebem o nome de artérias **basais** que se anastomosam e dão os ramos arteriulares para a camada funcional: as **arteríolas espiralares**. Estas arteríolas e suas ramificações são responsáveis aos hormônios do ciclo sexual. Elas crescem paralelas às glândulas e aumentam linearmente, mais que a espessura endometrial, tornando-se cada vez mais espiraladas no decorrer do ciclo menstrual. Podemos, comparativamente, dizer que enquanto o estroma endometrial cresce linearmente durante um ciclo, as glândulas o fazem em proporção geométrica, tornando-se tortuosas, e as arteríolas em progressão cúbica. Os capilares constituem uma rede especialmente densa em torno das glândulas e, principalmente, na

decídua compacta, logo abaixo do epitélio superficial. O **sistema venoso** periglandular desenvolve-se rapidamente na segunda fase do ciclo, através do plexo capilar superficial, que se origina da delicada dicotomização e ramificações das arteríolas, dando origem aos **seios venosos**. Surgem também os **lagos venosos** no limite das camadas basal e funcional. Schlegel e Dalgnerd (1946) descreveram anastomoses arteriovenosas, principalmente na base das arteríolas espiralares, que, quando abertas, provocariam um "shunt" levando todo o endométrio à isquemia.

Todo o desenvolvimento do sistema vascular do endométrio é regido pelos estrógenos na primeira fase do ciclo e pelos estrógenos e progesterona na segunda fase. Não ocorrendo a nidação do ovo, os fenômenos regressivos se iniciam; foram brilhantemente estudados por Markee (1945) através de implantes de endométrio na câmara anterior do olho de coelhas e visualizados diretamente através de instrumental óptico. Um **intenso espasmo dos vasos endometriais** precede a menstruação. O sangue arterial passa para os seios venosos rapidamente e estes se rompem desencadeando pequenas hemor-

## QUADRO 2

### MENSTRUAÇÃO

#### FATORES DETERMINANTES

HORMONAL

VASCULAR

LOCAL

NERVOSO

ragias no estroma. A lesão tóxica das paredes vasculares, provocada pela isquemia, também determina hemorragias estromáticas. O processo de necrobiose do endométrio está iniciado. Entre a camada basal e a funcional formam-se hematomas que contribuem para o descolamento do endométrio e sua eliminação. Schlegel (1946) admite que substâncias do grupo acetil-colina seriam os responsáveis pela abertura das anastomoses artério-venosas na base da camada funcional, levando todo o endométrio à isquemia; os anti-colinesterásicos agiriam neste mecanismo inibindo a colinesterase e liberando a acetil-colina.

O **fator hormonal** e os **fatores farmacológicos locais** são os principais responsáveis pelo espasmo arteriolar que gera a isquemia do endométrio.

A **progesterona** inibe a contração tônica das arteríolas espiralares. O endométrio se edemacia e aumenta de espessura também pela ação lútea. Com a queda do nível progesteronal no final do ciclo menstrual as arteríolas espiralares recuperam suas funções tônicas e o fluxo torna-se mais lento, levando à estase, inclusive com formação de trombos de fibrina no interior dos vasos (Salvatore, 1971). A queda dos **estrógenos** provoca reabsorção rápida do edema do estroma

diminuindo acentuadamente a espessura do endométrio, provocando congestão. Congestão e estase contribuem para a condição isquêmica do endométrio pré-menstrual.

As hemorragias endometriais provocadas somente pela queda do nível estrogênico são geralmente prolongadas e tendem a ser mais intensas, em virtude do incompleto desenvolvimento das arteríolas espiraladas e da ausência de fatores hormonais locais liberados pela queda do nível progesterônico.

A vasoconstrição do endométrio é rítmica e não contínua, como foi demonstrado por Markee. As contrações das arteríolas espiralares são responsáveis pelo controle da quantidade de sangue perdido em um ciclo menstrual, mais do que pela própria perda sanguínea.

As **substâncias colinérgicas**, e as hidrolases liberadas pelas células do estroma quando da queda do nível estrógeno-progesterona, contribuem para o processo isquêmico e necrótico da menstruação. Eventualmente, também a **histamina** seria liberada e entraria no processo. As "menotoxinas" dos antigos, que Macht e Lumb (1924) pretendiam ter isolado e posteriormente Smith e Smith (1946),



seriam substâncias tóxicas liberadas no período menstrual que teriam propriedades vasoconstritoras e fibrinolíticas, de importância principalmente nos processos patológicos da menstruação. A presença desta substância é controversa até hoje e, provavelmente, representa um conjunto de várias substâncias não plenamente individualizadas e conhecidas.

#### **Fatores hormonais da menstruação**

A menstruação é a evidência externa da presença da função menstrual. Para que o fenômeno ocorra é necessário uma perfeita integridade de todo o eixo hipotálamo-hipófise-ovário.

Demonstrou-se, em macacas, que a menstruação ocorria pelo desaparecimento brusco dos estrógenos. Zuckerman (1962) mostrou que não era suficiente a queda do nível estrogênico, mas também ela deveria ter uma determinada intensidade, avaliada abaixo de 100 UI de estrógenos totais por litro de sangue.

Surgiu o conceito de **nível hemorrágico**, que seria dado pela queda dos níveis estrogênicos, de maneira brusca, a 50% dos níveis circulantes. Seria este o mecanismo de sangramento nos ciclos anovulatórios, ou seja, em um determinado momento a quantidade de estrógenos circulantes, por si só, não conseguiria manter o endométrio, que iniciaria sua descamação. Zuckerman (1937) mostrou que a progesterona pode evitar a hemorragia da supressão estrogênica.

A progesterona é essencial para a descamação de um endométrio normal. O sangramento determinado pela supressão progesterônica em um endométrio previamente manipulado por estrógenos é indistinguível de uma menstruação normal. A administração de estrógenos não pode evitar a descamação do endométrio quando houve queda do nível progesterônico. A progesterona atua também ao nível hepático acelerando a destruição do estradiol, transformando-o em estriol e estrona.

### **QUADRO 3**

#### **FATOR VASCULAR**

\_\_\_\_\_  
QUEDA DO NÍVEL  
PROGESTERÔNICO

\_\_\_\_\_  
QUEDA DO NÍVEL  
ESTROGÊNICO

\_\_\_\_\_  
ESTASE SANGÜÍNEA

\_\_\_\_\_  
CONGESTÃO SANGÜÍNEA

\_\_\_\_\_  
ISQUEMIA DO ENDOMÉTRIO

\_\_\_\_\_  
HIDROLASES, SUBSTÂNCIAS  
COLINÉRGICAS E OUTRAS  
LIBERADAS NO ESTROMA

Para Markee os eventos que levam à menstruação podem ser resumidos:

1. Queda adequada do estímulo estro-progestacional;
2. redução da circulação sangüínea;
3. regressão rápida do endométrio.

#### Fatores locais da menstruação

As células do estroma, em virtude da queda do nível progestacional, liberam várias substâncias que contribuem no mecanismo da menstruação. A **relaxina** é liberada pelos granulócitos do estroma provocando a "quebra" das fibrilas elásticas do endométrio que, como uma rede, mantinham-no fixado no miométrio (Dallenbach, 1971).

**Substâncias anticoagulantes** seriam liberadas temporariamente pelo estroma favorecendo o processo da hemorragia intersticial. As **células autolisadas** liberam também substâncias vasoconstritoras que auxiliam o mecanismo vascular da menstruação. A **deficiente drenagem linfática** do endométrio seria um fator coadjuvante do mecanismo local da menstruação.

#### Fatores nervosos da menstruação

São bem conhecidas as influências emo-

cionais e psíquicas no ciclo menstrual e nas hemorragias uterinas. O mecanismo íntimo destes fenômenos não está totalmente esclarecido.

Vários fatores, entretanto, asseguram os limites da perda sangüínea menstrual, ou seja, regem os limites do fenômeno menstrual:

1. A elevação dos níveis estrogênicos, graças ao desenvolvimento dos folículos ovários em cada ciclo, que ativa a proliferação das glândulas, estroma e regenera a vascularização;
2. a autólise se detém rapidamente e se esgotam as substâncias anticoagulantes;
3. o tônus miometrial se refaz pela elevação do nível estrogênico;
4. as arteríolas espiralares recuperam sua contração tônica;
5. as contrações espasmódicas das arteríolas basais se intensificam.

Em resumo e conclusão podemos dizer que a retirada do estímulo hormonal do endométrio provoca sua rápida regressão, afetando fundamentalmente a complexa estrutura vascular, com alterações locais medidas por substâncias liberadas pelas células do estroma, levando ao fenômeno menstruação.

---

## BIBLIOGRAFIA

AZEVEDO, R. J. — *Mecanismo local de menstruação*, In *Ginecologia Endócrina*, 1973, Ed. Halbe, H. W., Berlimed, São Paulo, 1973.

BOTELLA-LLUSIA, J. — *Endocrinologia de la mujer* — Ed. Cient. Médica, Barcelona, 1966.

DALLENBACH HELLWY, G. — *Histopathology of the Endometrium* — Ed. Springer, Berlin, 1971.

GOLD, J. I. — *Gynecologic Endocrinology* — Ed. Hoeber Med. Div., N. York, 1968.

LIMA, G. R. — *Funções e disfunções endócrinas em Ginecologia e Obstetrícia* — Ed. Manole, São Paulo, 1975.

MARKEE, J. E. — *The morphological and endocrine basis for menstrual bleeding*. In *Progress in Gynecology* — Ed.

Meigs and Sturgis, N. York, 1950.

SALVATORE, C. A. — *J. Brasil. Ginec.* 72 (5): 291, 1971.

SPEROFF, C.; Glass, R. H.; Kase, N. G. — *Endocrinologia Ginecológica e Infertilidade* — Ed. Toray, Barcelona, 1975.

ZONDEK, B. — *On the mechanism of uterine bleeding* — *Amer. J. — Obst. Gynec.*, 68: 310, 1954.

## O neto que ela pensou que nunca fosse ver...

A certa altura da vida, o nascimento de uma criança pode resumir o significado de uma existência inteira.

Um neto que vem ao mundo traz de volta todas as emoções do primeiro filho.

E é como se a própria vida, mais uma vez, se renovasse.

Para a mulher doente de câncer, a incerteza quanto ao futuro se torna ainda mais dramática diante da perspectiva de nunca vir a se tornar avó.

Mas nem tudo é sombrio e sem esperanças quando se fala em câncer hoje em dia.

Os modernos métodos de diagnóstico permitem identificar prematuramente os tumores malignos, possibilitando, em muitos casos, a cura completa do mal.

E a pesquisa científica, aliada ao constante desenvolvimento dos processos de terapia, aumenta significativamente as chances de sobrevivência.

A Philips, há 30 anos, trabalha nesse campo, pesquisando e aperfeiçoando equipamentos eletrônicos para diagnóstico e tratamento do câncer. Ajudando muitos a tornar mais viáveis os seus sonhos.

*A Philips atua praticamente em todas as áreas da medicina. Na pesquisa, através do microscópio eletrônico e de sistemas computadorizados de análise química. No diagnóstico e tratamento do câncer, usando técnicas de raios-X e termografia. Na radiologia em geral. Nas doenças circulatórias, com sistemas de cuidados intensivos. Na neurorradiologia, na odontologia, enfim, em todos aqueles setores onde os cuidados com a saúde exigem a presença de uma tecnologia mais complexa.*



# PHILIPS

Nós trabalhamos pela saúde.



ANGELA MAGGIO DA FONSECA  
Professor Assistente Doutor,  
Departamento de Obstetrícia e  
Ginecologia, F.M.U.S.P.  
LUSO GUEDES D'AMORIM JÚNIOR  
Médico Residente, Departamento de  
Obstetrícia e Ginecologia, F.M.U.S.P.

3

## SÍNDROME DE STEIN-LEVENTHAL

A síndrome de Stein-Leventhal constitui caso particular da síndrome dos ovários policísticos. De acordo com a escola francesa liderada por Netter existem os ovários policísticos da síndrome Stein-Leventhal e a chamada Distrofia Policística dos Ovários. Esses nomes foram rebatizados, recentemente, como ovários androgênicos do tipo I e ovários androgênicos do tipo II, respectivamente. O tipo I corresponde à síndrome de Stein-Leventhal; os ovários são grandes, simétricos, com a cápsula lisa e espessada. Admitem como fator etiológico um excesso de população folicular, ou seja, essas mulheres entram no menacme com uma população de folículos ovarianos maior que a população folicular de mulheres normais; respondem, portanto, erradamente aos influxos gonadotrópicos; ao invés desses folículos caminharem para a ovulação, caminham para a atresia e formação de cistos foliculares. O tipo II engloba os ovários com aumento da população de estruturas císticas sem que haja o correspondente acréscimo volumétrico uni ou bilateral dos órgãos; admitem uma série de etiologias responsáveis.

### ETIOPATOGENIA

A síndrome de Stein-Leventhal constitui modelo de disfunção menstrual com alteração persistente da ovulação, da formação de corpo lúteo e também da secreção ovariana. Trata-se, portanto, de um modelo estrogênico persistente que se diferencia de outros pela maior produção de androgênios.

Os ovários são grandes, bilateral e simetricamente aumentados de volume. A área radiológica dos mesmos em média é de 12 cm<sup>2</sup>, ocupando cada qual um espaço maior que a metade da área radiológica do útero, que em média é de 20 cm<sup>2</sup>.

A camada cortical externa ovariana, apresenta-se branco-cinza nacarada, brilhante e espessada, em média tem 426 micra, cerca de duas vezes a do ovário normal (190 micra), não apresenta cicatrizes e está separada nitidamente do estroma.

Na superfície de corte são observados muitos cistos foliculares colocados um ao lado do outro.

Do ponto de vista microscópico há fenômenos de atresia folicular, hiperplasia e luteinização da teca interna. A tendên-



cia dos ovários é permanecer com maior contingente de folículos no segundo estágio de desenvolvimento. As unidades lúteas faltam ou são bem raras, portanto, são ovários anovulatórios por excelência. Este quadro pode algumas vezes estar incompleto, com ausência de espessamento da cortical ou hiperplasia tecomatosa. Por outro lado, os caracteres histológicos completos da síndrome de Stein-Leventhal podem ser encontrados em outras patologias.

A esteroidogênese está alterada; essa anomalia deve-se ao esgotamento de sistemas enzimáticos e é provocada por alterações do sinal gonadotrópico. Este sinal gonadotrópico que tem predomínio do LH, sendo o FSH quase inexistente, é de intensidade suficiente para manter a contínua formação de cistos foliculares e a própria secreção ovariana.

É preciso salientar que existem doenças localizadas em outros sistemas endócrinos ou de natureza orgânica, e que podem acarretar quadro anátomo-clínico semelhante ao acima descrito.

#### QUADRO CLÍNICO

O quadro clínico é caracterizado por:

- 1) Perturbações menstruais — em relação às perturbações menstruais duas variantes podem ser observadas: amenorréica e hemorrágica. A variante amenorréica compreende o padrão menstrual caracterizado por períodos de amenorréia de curta ou longa duração, amenorréia primária ou ainda diminuição acentuada do sangramento menstrual. Como variante hemorrágica aquele caracterizado por menstruações abundantes, independente da duração do fluxo ou do intervalo menstrual. A variante amenorréica constitui a maioria dos casos da síndrome de Stein-Leventhal; a incidência dessa variante é de aproximadamente de 80%, ao passo que a variante hemorrágica concorre com 20% dos casos. Apesar da diferença clínica, ambas as variantes apresentam praticamente a mesma história natural em relação aos ciclos menstruais. Assim, as

pacientes iniciam precocemente a disfunção menstrual, embora a menarca ocorra na idade normal na maioria das vezes.

- 2) Esterilidade — até a idade de 23 anos é possível a ocorrência de gravidez espontânea em 21,3% das pacientes com vida sexual; após essa idade o índice médio de gestações é desprezível.

- 3) Hirsutismo — é inconstante. Os ovários produzem mais androgênios, mas o hirsutismo depende da sensibilidade do sistema pilo-sebáceo e da qualidade dos androgênios produzidos.

- 4) Obesidade — é inconstante.

- 5) Acne — é inconstante.

Quanto a variedade dos sintomas menstruais e esterilidade, tudo dependeria do potencial hipotalâmico e do aumento numérico das unidades foliculares e cistos foliculares. Se o hipotálamo for suficientemente forte para enfrentar uma população folicular maior, poucas repercussões haverá, exceto o aumento de cistos foliculares proporcional ao aumento de folículos. Se o aumento da população folicular for muito grande ou o potencial hipotalâmico for insuficiente, resultará a disfunção menstrual.

#### DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é orientado primariamente pela anamnese e exame físico.

Dos exames complementares utiliza-se a curva térmica basal para comprovar ciclos anovulatórios, devendo ser observada no espaço mínimo de três meses.

Para avaliar o nível androgênico utiliza-se os 17 KS urinários; valores entre 14-18 mg/24 horas são compatíveis com ovários policísticos.

A pneumopelvigrafia e a laparoscopia fecham o diagnóstico, pois evidenciam ovários grandes e simétricos, que é a única constante da síndrome.

Outras dosagens hormonais como estrogênios urinários, 17 OH, gonadotropinas urinárias e colpocitologia funcional, eletroencefalograma, captação de iodo, enriquecem o diagnóstico.

## TRATAMENTO

Atendendo a fisiopatologia da síndrome de Stein-Leventhal é pouco provável que através de medicamentos se consiga alterar a produção hormonal dos ovários. Não tendo sido modificadas as condições locais da população folicular a situação fisiopatológica se mantém. O problema real será resolvido apenas com a ressecção em cunha no sentido de diminuir o débito hormonal e normalizar as relações neurendócrinas.

O tratamento de escolha é, portanto, a ressecção cuneiforme dos ovários (operação de Thaler). Esta consiste na retirada de uma cunha longitudinal de ambos os ovários com perfuração dos cistos foliculares no parênquima restante e sutura dos bordos com algodão 10. A massa ovariana retirada deve corresponder àquela que restitua ao ovário o seu tamanho normal. Afastada a causa, o excesso de população folicular, com a cirurgia, essas mulheres apresentam regularização do padrão menstrual em 72,5% e a gravidez ocorre em 65,7% dos casos. Deve-se ressaltar que o índice médio de abortamentos é três vezes superior ao da população geral não sendo modificado com a cirurgia. A maioria das pacientes normaliza o padrão menstrual dentro dos primeiros três meses após a cirurgia. A gra-

videz demora um pouco mais; o zênite é atingido ao final do primeiro ano. Estatisticamente não há diferença significativa quanto à idade mais favorável para a cirurgia em relação à regularização das menstruações e gravidez; tampouco quanto ao início da vida sexual.

Em referência ao hirsutismo, apesar da cirurgia não influir notavelmente nos pelos já estabelecidos, o crescimento piloso cessa de progredir após a intervenção; o mesmo acontecendo com a acne e a obesidade.

O tratamento clínico na síndrome de Stein-Leventhal é assunto bastante controvertido. Os medicamentos mais empregados são o citrato de clomifênio, levodopa, hidantal, corticosteróides, gonadotropinas e progestinas. Assim, para induzir a ovulação pode-se tentar o citrato de clomifênio que funciona somente durante a tomada, mas os demais comemorativos da síndrome permanecem inalterados, sendo, portanto, medida paliativa. É interessante ressaltar que nas pacientes onde falha a cirurgia, ou seja, um ano após a mesma, as menstruações continuam irregulares e não ocorre a gravidez; os resultados ao tratamento clínico são bem superiores indicando que a resposta do sistema reprodutor é mais favorável quando há diminuição da massa ovariana. ●

## BIBLIOGRAFIA

1. BRUX, J. — Histo-endocrinologie des biopsies d'ovaire. Rev. Franç. Gynéc., 70 (6):427, 1975.
2. CLAUZET, R. M. B. — Contribuição para o estudo das estruturas císticas dos ovários de pacientes portadoras da síndrome Stein-Leventhal. Tese Doutorado Fac. Med. Univ. São Paulo, SP, 1972.
3. CLAUZET, R. M. B.; HALBE, H. W.; FONSECA, A. M. DA; VIEIRA, C. & BAGNOLI, V. R. — Influência do tratamento corticosteroide na disfunção menstrual. J. Bras. Gin., 76 (3):149, 1973.

4. FONSECA, A. M. DA; HALBE, H. W.; PAULA E SILVA, P. DE; CLAUZET, R. M. B.; SANNINI, L. C. C. & GALLUCCI, J. — Alguns aspectos da variante hemorrágica da síndrome de Stein-Leventhal. Mat. e Inf., 31 (2):127, 1972.
5. FONSECA, A. M. DA; HALBE, H. W.; PAULA E SILVA, P. DE; CLAUZET, R. M. B.; SANTINHO, M. B.; BAGNOLI, V. R.; VIEIRA, C. & GALLUCCI, J. — Síndrome de Stein-Leventhal: variante amenorréica. J. Bras. Gin., 75 (1):39, 1973.
6. FONSECA, A. M. DA —

Contribuição para o estudo da população folicular nos ovários da síndrome de Stein-Leventhal. Mat. e Inf., 33 (2):271, 1974.

7. FONSECA, A. M. DA; HALBE, H. W.; CLAUZET, R. M. B.; GALLUCCI, J. & SALVATORE, C. A. — Resultados do tratamento clínico da síndrome de Stein-Leventhal. J. Bras. Gin., 79 (4):139, 1975.
8. GAMBRELL JR., R. D.; GREENBLATT, R. B. & MAHESH, V. B. — Serum gonadotropin levels and ancillary studies on Stein-Leventhal syndrome treated with clomiphene citrate.

Obst. & Gynaec., 38:850, 1971.

9. HALBE, H. W.; D'AVILA, M. S. & PAULA E SILVA, P. DE — As relações útero-ovarianas da síndrome de Stein-Leventhal. J. Radiol., 1:9, 1966.

10. HALBE, H. W. — Contribuição para o estudo dos modelos de excreção androgênica na síndrome de Stein-Leventhal. Tese Livre Docência — Fac. Med. Univ. São Paulo, SP, 1968.

11. HALBE, H. W.; FONSECA, A. M. DA; PAULA E SILVA, P. DE; CLAUZET, R. M. B. & GALLUCI, J. — Stein-Leventhal syndrome. Amer. J. Obstet. Gynec., 114:280, 1972.

12. HALBE, H. W. — Modelo estrogênico ou folicular persistente. In: Ginecologia Endócrina, São Paulo, Berlimed, 1972.

13. HALBE, H. W.; FONSECA, A. M. DA; PAULA E SILVA, P. DE; CLAUZET, R. M. B. & GALLUCI,

CI, J. — Influência da massa ovariana removida nos resultados da ooforectomia parcial bilateral na síndrome de Stein-Leventhal. Mat. e Inf., 31 (3):175, 1972.

14. HALBE, H. W. — Síndrome de Stein-Leventhal. Existe? — Femina, 2 (9): 527, 1974.

15. HALBE, H. W.; PAULA E SILVA, P. DE & GALLUCI, J. — Alguns aspectos da ooforectomia parcial bilateral (operação de Thaler) na síndrome de Stein-Leventhal: estudo de 121 casos. Rev. Paul. Med., 85:5, 1975.

16. PERLOFF, W. H. & CHAUNIC, B. L. — Effects of prednisone on abnormal menstrual function. Amer. J. Obstet. Gynec., 77:138, 1959.

17. STEIN, I. F. & LEVENTHAL, M. L. — Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Amer. J. Obstet. Gynec., 29:181, 1935.

18. STEIN, I. F.; COHEN, M. R. & ELSON, R. — Results of bilateral ovarian wedge resection in 47 cases of sterility. Amer. J. Obstet. Gynec., 58:267, 1949.

19. STEIN, I. F. — Wedge resection of the ovaries: The Stein-Leventhal syndrome. In: Ovulation. Ed. Greenblatt, R. B., Toronto, Lippincott, 1966.

20. WIDER, J.; NEUWIRTH, R. & VANDE WIELE, R. — Use of clomiphene citrate in treatment of wedge resection failures and as a preoperative test for wedge resection success. Amer. J. Obstet. & Gynec., 101:740, 1968.

21. ZARATE, C. E. S. & GONZALES, A. — Therapy of anovulatory sterility with menopausal and chorionic gonadotropins assessment of follicular maturation by urinary estrogen determination. Int. J. Fertil. 18:26, 1973.

---

## INSTITUTO DE RADIOTERAPIA OSVALDO CRUZ

Dr. J. Roberto Barreto Lins diretor crm 1.092

Dr. Marcos Lederman diretor crm 11.546

Dr. A. Costa Pinto consultor científico crm 8.093

Dr. Carlos Salvetti médico assistente crm 11.634

Dr. Salim Aisen médico assistente crm 13.425

Dr. Camilo Segreto médico assistente crm 156

Dr. José Waldemar Petitto médico assistente crm 16.206

— acelerador linear

— roentgenterapia

— radioterapia

— endolinfática

— cobaltoterapia

— radium

— betaterapia

— linfografia diagnóstica

### Oncologia Clínica

Dr. Odilon Vieira de Campos Filho crm 15.236

Dr. Yoram Weissberger crm 15.776

— quimioterapia

— imunoterapia

rua João Julião, 331 — fone: 287-2166 — São Paulo

## **DISFUNÇÃO MENSTRUAL**

### **I. CONCEITO**

Disfunção menstrual é uma síndrome, caracterizada por alterações da menstruação ou ovulação, determinada pela falha da cinética cito-neuro-hormonal em um ou mais pontos-chave do sistema neurendócrino reprodutor. Esses pontos-chave são: complexo límbico, complexo hipotalâmico, hipófise, ovários e endométrio. São excluídos do conceito os processos anátomo-patológicos estranhos à fisiologia do sistema: inflamações, neoplasias e degenerações. Por exemplo: tuberculose genital, mioma do útero e necrose hipofisária pós-parto.

A menstruação pode estar alterada quanto à duração, ao volume e ao intervalo entre os fluxos menstruais. Reconhecem-se duas variantes: amenorréica e hemorrágica. Esta última também é conhecida como hemorragia uterina disfuncional ou endócrina.

A ovulação pode sofrer alterações nas suas três fases: crescimento folicular, postura ovular e corpo lúteo.

As perturbações menstruais são evidentes de per si. As alterações da ovulação podem ser silenciosas, pouco modificando o fluxo menstrual; elas se mani-

festam quando é solicitada uma gravidez. Nessa ocasião aparece a esterilidade ou a infertilidade, representada pela tendência ao abortamento precoce.

### **II. IMPORTÂNCIA**

A disfunção menstrual na sua variante hemorrágica desgasta e desespera a mulher pelo aumento de volume, freqüência e duração do sangramento. A variante amenorréica é fonte de angústia. Em alguns casos, a presença de hirsutismo, sintomas pré-menstruais, esterilidade e abortamento trazem preocupações adicionais.

O médico tem os três dilemas clássicos: diagnóstico do ponto-chave afetado, diagnóstico diferencial e tratamento. O diagnóstico diferencial inclui: neoplasias, inflamações, degenerações relacionadas aos pontos-chave e também afecções não situadas no sistema neurendócrino reprodutor que afetem decisivamente a função menstrual. O tratamento, conforme o caso, nem sempre é acompanhado de resultados brilhantes.

### **III. ETIOPATOGENIA**

Muitas vezes, a diferenciação dos casos



de acordo com o ponto-chave afetado é difícil. Um fator pode atingir mais de um ponto-chave e nem sempre é possível distinguir o ponto lesado.

1) **COMPLEXO LÍMBICO** — A grande maioria dos casos de disfunção menstrual é de natureza límbica. O complexo límbico é o centro integrador da emotividade intrínseca e extrínseca, bem como dos impulsos interoceptivos. Como a sua atuação no resto do sistema neurendócrino reprodutor se faz através do hipotálamo, freqüentemente não fica esclarecido qual dos dois foi a fonte de perturbação.

Os protótipos das perturbações límbicas são a amenorréia psicogênica e a hemorragia disfuncional psicogênica. Os impulsos neurais não harmônicos que se originam do complexo límbico perturbado determinam bloqueios hipotalâmicos, responsáveis pela disfunção menstrual. A pseudociese e a anorexia nervosa são sub-variantes da amenorréia psicogênica.

Quando o evento emocional é aparente fala-se em amenorréia psicogênica aguda. Quando não é conhecido, mas há perturbações evidentes da personalidade da mulher afetada, dá-se o nome de amenorréia psicogênica crônica. Os eventos somam-se no tempo e aos poucos. A mesma diferenciação é válida para a variante hemorrágica.

Psicopatias e epilepsias que se acompanham de disfunção menstrual são exemplos de perturbações intrínsecas do complexo límbico.

Para exemplificar as modificações que podem ocorrer nos pontos-chave do sistema neurendócrino reprodutor durante uma disfunção menstrual límbica, pode ser tomada a amenorréia psicogênica. Nessa entidade tem-se o quadro abaixo:

### **AMENORRÉIA PSICOGÊNICA**

1. **CICLO MENSTRUAL:** amenorréia ou espaniomenorréia, anovulia.

2. **OUTRAS MANIFESTAÇÕES:** ansiedade.

3. **FISIOPATOLOGIA:** estresse emocional, por exemplo, mudança de ambiente. Criam-se impulsos límbicos desfavoráveis que determinam bloqueios hipotalâmicos. Altera-se a retroação  $E_2$ -HLG, e também a própria secreção tônica de HLG, conforme a natureza dos bloqueios. Conseqüentemente se altera a secreção hormonal periférica; LH baixo, FSH normal ou baixo dependendo da secreção residual de HLG,  $E_2$  baixo e progesterona baixa.

A morfologia ovariana é normal e o endométrio proliferativo.

4. **ANALOGIAS:** na hemorragia disfuncional, a situação é essencialmente a mesma. Possivelmente a produção residual de HLG deve ser maior, do mesmo modo que a secreção de FSH e LH. Com isso o nível de  $E_2$  é maior, mas a retroação sobre o HLG não se faz em virtude dos bloqueios.

Os ovários podem apresentar um ou mais cistos foliculares, em geral determinando aumentos unilaterais do órgão. O endométrio tipicamente demonstra o aspecto de hiperplasia glandular cística, substrato da variante hemorrágica.

2) **COMPLEXO HIPOTALÂMICO** — No hipotálamo reconhecem-se três áreas intimamente relacionadas entre si e que atuam sobre a hipófise gonadotrófica: a) área hipófise-trófica, onde é elaborado o HLG; b) área hipotalâmica anterior, onde se fazem os fenômenos de retroação, e.g.  $E_2$ -HLG; c) área pré-óptica, que determina os picos de LH, responsáveis pela seleção folicular, e também os picos conjugados LH e FSH na época da postura ovular, graças à indução de maior potencial de secreção de HLG.

O hipotálamo pode apresentar defeitos intrínsecos relacionados à retroação  $E_2$ -HLG representados por bloqueios, ou defeitos relacionados à síntese de HLG. Esses defeitos podem ser encontrados temporariamente na adolescência, por imaturidade neuronal, e de modo definitivo na **Síndrome de Kalman**. Essa sín-

drome, também chamada de **Síndrome olfato-genital**, é caracterizada pela deficiência de HLG e anosmia; há amenorréia primária e infantilismo genital e mamário. No puerpério ou no período pós-abortamento, e no climatério também podem existir esses bloqueios temporários. Medicamentos diversos, sobretudo os esteróides contraceptivos, representam os agentes iatrogênicos daqueles bloqueios, e que podem persistir por tempo variável.

No complexo hipotalâmico também se encontra a área hipotalâmica lateral relacionada à produção do hormônio inibidor da prolactina (HIP). Algumas drogas, principalmente os derivados da fenotiazina, bem como os próprios esteróides contraceptivos podem determinar bloqueios que acarretam a síndrome amenorréia-galactorréia ou somente galactorréia, por diminuição da síntese de HIP. A presença de disfunção menstrual associada à galactorréia é indício fortemente sugestivo de lesão funcional do complexo hipotalâmico.

O exemplo típico da lesão funcional do complexo hipotalâmico é representado pela amenorréia hipotalâmica, abaixo esquematizada.

### AMENORRÉIA HIPOTALÂMICA

1. CICLO MENSTRUAL: amenorréia ou espaniomenorréia, anovulía.

2. OUTRAS MANIFESTAÇÕES: características.

3. FISIOPATOLOGIA: ingestão de contraceptivos hormonais determina bloqueios ao nível da área hipotalâmica anterior. A retroação  $E_2$ -HLG é alterada, bem como a secreção tônica de HLG, conforme a intensidade do bloqueio. O LH é baixo, o FSH normal e o  $E_2$  também normal, com poucas oscilações; às vezes essas oscilações produzem menstruações espaçadas. A progesterona é baixa.

A morfologia ovariana é normal. O endométrio é do tipo proliferativo.

4. ANALOGIAS: na variante hemorrágica, a situação é essencialmente a mesma. O endométrio freqüentemente é do

tipo hiperplasia glandular cística. Os níveis hormonais podem ser mais elevados. Os ovários podem apresentar cistos foliculares deformando o órgão.

3) ADENOHIPÓFISE — Sendo um órgão receptor, a adeno-hipófise em geral não é responsabilizada por disfunções menstruais. Mas, teoricamente, é possível haver defeitos na resposta das células gonadotróficas ao HLG, ao  $E_2$  e à progesterona, ou defeito na secreção de gonadotrofinas. Esses defeitos serão evidenciados na medida que as provas funcionais envolvendo o HLG forem melhor estudadas. É preciso lembrar que a célula gonadotrófica responde ao HLG de acordo com o nível esteróide circulante. Se esse nível, em termos de  $E_2$ , for baixo haverá predominância da secreção de FSH; se o nível for elevado haverá preferência do LH.

4. OVÁRIOS — Os ovários contribuem com 3 esteróides:  $E_2$ , progesterona e testosterona (em alguns casos, com a dehidroepiandrosterona). O  $E_2$  é fundamental para as menstruações; o  $E_2$  e a progesterona são essenciais para a boa função do corpo amarelo. A testosterona, tal como o  $E_2$  é um regulador intra-ovário; mas, em quantidades maiores, prejudica a função lútea, determina o hirsutismo e pode interferir com a retroação  $E_2$ -HLG.

Há três entidades principais relacionadas à disfunção menstrual: climatério precoce, **Síndrome de Savage** ou ovários refratários às gonadotrofinas e ovários androgênicos.

No climatério precoce, a escassez de folículos em pleno menacme, antes dos 40 anos, determina a queda de  $E_2$  e elevação das gonadotrofinas, principalmente do FSH. Na **Síndrome de Savage**, o  $E_2$  também está baixo, bem como as gonadotrofinas elevadas, mas o patrimônio folicular é normal. Há uma variante dessa síndrome, chamada **Síndrome de Klotz**, onde os ovários passam a ser responsáveis quando se administram doses elevadas de gonadotrofinas. Como nessa va-

riante o FSH se encontra normal, é possível que haja defeito hipotalâmico associado. Aliás, a associação de defeitos em pontos-chave ou de mais de um ponto-chave afetado é bem possível na **Síndrome de Kalman**, apreciada anteriormente. A presença de anosmia sugere a presença de defeito límbico concomitante.

Os ovários androgênicos, também chamados policísticos, admitem duas variantes: tipo I, onde estão aumentados de volume e tipo II, onde o volume é normal. O tipo I é encontrado na **Síndrome de Stein-Leventhal**, e o tipo II em pacientes com hirsutismo, em geral associado a perturbações menstruais. Em ambos os tipos há defeito na biossíntese esteróide ovariana, às vezes associado a defeito na biossíntese esteróide adrenal, que resulta na maior produção de andrógenos.

Abaixo se encontra exemplificada a disfunção menstrual presente na **Síndrome de Stein-Leventhal**.

#### **SÍNDROME DE STEIN-LEVENTHAL**

1. CICLO MENSTRUAL: amenorréia, espaniomenorréia ou hemorragia disfuncional; anovulia.

2. OUTRAS MANIFESTAÇÕES: hirsutismo.

3. FISIOPATOLOGIA: a origem da perturbação é ovariana. O patrimônio folicular está aumentado; esse aumento determina aumento na secreção esteróide dos ovários. Há elevação tônica do LH. A constante estimulação dos ovários pelo LH elevado determina esgotamento de enzimas essenciais à conversão dos andrógenos em estrógenos. Os estrógenos ( $E_2$ ) permanecem normais, mas os andrógenos (testosterona ou dehidroepiandrosterona) sofrem elevação. O FSH é baixo. A progesterona é baixa.

A morfologia ovariana mostra aumento bilateral dos órgãos. O endométrio é proliferativo; na forma hemorrágica é frequente a hiperplasia glandular cística (nesse caso, o  $E_2$  pode mostrar níveis maiores).

4. ALTERNATIVAS: no tipo I o defeito enzimático é primário, independentemente da elevação tônica do LH.

5) ENDOMÉTRIO — A menstruação é a descamação hemorrágica do endométrio. A descamação é determinada pelos níveis de  $E_2$  circulante e também pela capacidade de resposta do endométrio aos estímulos hormonais. Além do fator endócrino, há o fator vascular, que depende em parte do controle nervoso autonômico. Esse fator vascular, que também pode influir na função ovariana, pode ser alterado por eventos emocionais. A menóstase, parada súbita do fluxo menstrual, ou ainda, o sangramento menstrual fora de época são exemplos desse fator.

A capacidade de resposta do endométrio pode ainda ser alterada quando ele é trabalhado por esteróides contraceptivos. A alteração dessa capacidade, seja determinada por fatores endócrinos, seja pelo fator vascular, é chamada de metrose de receptividade. A importância de seu conhecimento é que na presença dessa metrose, a administração de ciclos artificiais pode não resultar no estabelecimento de fluxos menstruais correspondentes.

#### **IV CONDIÇÕES QUE PODEM SIMULAR UMA DISFUNÇÃO MENSTRUAL**

O grande problema do clínico é separar a disfunção menstrual das alterações menstruais que resultam de condições patológicas excluídas do conceito anteriormente enunciado. As principais condições seguem abaixo, de acordo com a localização.

1) SISTEMA NERVOSO CENTRAL — Tumores, aneurismas, meningoencefalites.

2) HIPÓFISE — Craniofaringiomas, neoplasias hipofisárias, doença de Sheehan.

3) OVÁRIOS — Neoplasias funcionantes, castração.

4) ENDOMÉTRIO — Cardiopatias (congestão), ginatresias, síndrome de Asherman, estenose cervical, histerectomia, gra-

videz (causa fisiológica), puerpério (causa fisiológica), acidentes da gravidez (aborto retido, aborto molar, aborto tóxico, prenhez ectópica, restos ovulares, restos placentários), infecção pélvica (principalmente tuberculose), neoplasias endometriais (câncer, hiperplasia atípica, hiperplasia adenomatosa, pólipos).

5) **PERIFERIA** — A periferia apresenta uma série de influências sobre a função menstrual. A glândula adrenal contribui com esteróides para o nível hormonal circulante; por defeitos de síntese do cortisol, por neoplasias ou por hipercortisolismo pode aumentar essa contribuição (testosterona, dehidroepiandrosterona, estrógenos) e afetar a cinética neuro-hormonal principalmente no complexo hipotalâmico.

O rim e o fígado exercem uma função depuradora e desintoxicante, respectivamente, em relação aos níveis hormonais circulantes. O primeiro pode estar insuficiente (nefrite crônica) e nesse caso ocorre excesso de material ativo em circulação, podendo haver hemorragias endometriais. O último, insuficiente na sua função conjugadora de esteróides (cirrose hepática), permite a existência de  $E_2$  excessivo em circulação, acarretando bloqueios hipotalâmicos.

A glândula tireóide influencia o metabolismo celular do organismo e atua em diferentes pontos-chave do sistema neuroendócrino reprodutor. No hipertireoidismo há tendência à amenorréia e no hipotireoidismo, à hemorragia endometrial.

Alterações da crase sanguínea, seja anemia, seja coagulopatia, podem levar a hemorragias endometriais.

O diabetes mellitus, afetando a bioquímica celular, e a desnutrição, alterando a estrutura protéica das enzimas celulares relacionadas à secreção hormonal, também podem determinar perturbações da função menstrual.

## V DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de disfunção menstrual

é realizado de acordo com as seguintes normas:

1) Exame clínico cuidadoso, incluindo anamnese e exame físico, procurando explorar os prováveis fatores etiológicos, e a existência de condições que podem simular uma disfunção menstrual. Investigar o estado dos efeitores hormonais (gênitais e mamas), a presença de hirsutismo, de galactorréia, e de anogmia.

2) Exames complementares, cuja solicitação deve ser orientada pelo exame clínico.

No diagnóstico diferencial, os seguintes exames têm sido utilizados:

1 **Sistema nervoso central** — Exame neurológico, incluindo o eletroencefalograma.

2. **Hipófise** — Radiografia de crânio, incluindo estudo tomográfico; dosagem de prolactina; campimetria visual.

3. **Ovários** — Pneumopelvegrafia ou laparoscopia.

4. **Endométrio** — Histerossalpingografia, laparoscopia, hemograma, hemossedimentação, exame cardiológico, curetagem de prova ou biópsia endometrial, dosagem de gonadotrofina coriônica.

5. **Periferia** — Provas de função renal, provas de função hepática, dosagem de  $T_3$  e  $T_4$ , captação de  $I_{131}$ , dosagem de 17-KS e 17-OHCS, dosagem de testosterona, prova de Jayle, proteinograma, glicemia, exame hematológico.

No diagnóstico do ponto-chave afetado:

1 **Complexo límbico** — Não há exame específico, exceto talvez o eletroencefalograma. O LH costuma ser baixo, o FHS normal ou baixo, e dosagem de fenolesteróides ou de estrógenos totais baixa (abaixo de 30 mcg/24h). Morfologia ovariana normal.

2. **Complexo hipotalâmico** — O LH é baixo, o FHS normal, estrógenos totais e fenolesteróides normais. Morfologia normal dos ovários.

3. **Adenohipófise** — A estimulação com HLG e dosagem do FHS e LH e a única



alternativa para evidenciar defeitos de resposta da glândula.

4. **Ovários** — Morfologia ovariana. Dosagem de estrógenos totais ou fenolesteróides, de FSH e LH. Na presença de hirsutismo pedir 17-KS, 17-OHCS e prova de Jayle. Dosagem de testosterona plasmática pode auxiliar. Em casos de suspeita de ovários não responsivos fazer a prova do FSH/LH, com dosagem de estrógenos totais ou fenolesteróides. O estudo da curva térmica basal, da progesterona ou do pregnanediol são úteis no caso de anovulia, bem como a biópsia para datagem endometrial.

5. **Endométrio** — Datagem endometrial pode informar sobre a receptividade endometrial. Também é útil a biópsia endometrial ao fim de um ciclo artificial para avaliar a existência de defeitos na sua receptividade.

## VI. TRATAMENTO

A disfunção límbica é tratada com psicoterapia de apoio (se necessário encaminhar para especialista) e placebos. Um excelente placebo é o complexo B: uma ampola por via muscular a cada três dias durante 30 dias. Psicotrópicos são desaconselhados porque podem complicar o caso determinando galactorrêia. Citrato de clomifênio (Clomid<sup>R</sup>) 50 mg diários durante 5 dias por mês, por 4 meses, é útil para quebrar bloqueios hipotalâmicos secundários. Quando o eletroencefalograma mostrar alterações, bons resultados têm sido obtidos com a difenilhidantoína (Hidantal<sup>R</sup>), na dose de 1 a 3 comprimidos diários, pelo menos durante 3 a 4 meses.

A disfunção hipotalâmica é tratada fundamentalmente com o citrato de clomifênio 50 a 100 mg diários durante 5 dias por mês, por 4 meses. Como o clomifênio exige certo nível estrogênico para atuar convém administrar progesterona (Lutogyl<sup>R</sup>) 50 mg intramuscular. Se houver menstruação ao cabo de 7 dias, iniciar o clomifênio no 5.º dia. Se não houver menstruação, preferir o ciclofenil (Fer-

todur<sup>R</sup>), na dose de 600 mg diários durante 5 dias por mês, por 4 meses. O ciclofenil tem ação estrogênica e por isso independe do nível de estrógenos circulantes para agir. Na síndrome de Kallman, essas drogas não têm efeito. A solução é administrar ciclos artificiais, como por exemplo, etinil-estradiol (Lynoral<sup>R</sup>) 0,1 mg diário durante 20 dias por mês. Nos últimos 10 dias combinar uma progestina, e.g., a noretindrone (Primolut-Nor<sup>R</sup>) na dose de 10 mg diários. Quando houver desejo de gravidez empregar o HLG que está sendo lançado na praça sob o nome HRF<sup>R</sup>, na dose de 100-200 mcg, em dose única, por via venosa; ou, então, utilizar o esquema clássico de gonadotrofina: FSH (Humegon<sup>R</sup>) 2 ampolas por via muscular, a partir do 2.º dia de uma menstruação, repetindo a dose a cada 2 dias até que a fiabilidade e a cristalização do muco cervical atinjam o máximo. Nesse momento, aplicar 2 ampolas de FSH associadas à gonadotrofina coriônica humana (Pregnyl<sup>R</sup>) na dose de 5.000 UI durante 2 dias seguidos. No 3.º dia da curva térmica basal elevada aplicar uma associação estrógeno-progestina (Gestadinona<sup>R</sup>), uma ampola no músculo a cada 7 dias para garantir uma boa complementação lútea. Entre o 15.º e o 20.º dia da amenorréia que se segue realizar a prova imunodiagnóstica para gravidez. Se negativa, interromper a associação hormonal e esperar a menstruação.

O climatério precoce é tratado com esteróides contraceptivos para manter as menstruações até a idade de 45 a 50 anos. É recomendável sempre utilizar contraceptivos combinados (Evanor<sup>R</sup>, Neovlar<sup>R</sup>).

Na síndrome de Klotz e, eventualmente, na síndrome de Savage, o emprego de doses crescentes de gonadotrofinas (2-4-6 ampolas de Humegon<sup>R</sup> a cada 2 dias; 5-10.000 UI de Pregnyl<sup>R</sup> 2 dias seguidos associados ao Humegon<sup>R</sup>) a cada ciclo poderá desencadear uma ovulação e a subsequente concepção. Caso contrário, utilizar o mesmo esquema de ciclos arti-

ficiais recomendado para a síndrome de Kalman.

Na síndrome de Stein-Leventhal tentativamente pode ser empregado o clomifênio para a normalização dos ciclos menstruais e para obtenção de ovulações férteis. Mas, a melhor experiência ainda é a ressecção em cunha dos ovários (operação de Thaler).

Nos ovários policísticos tipo II, a única solução é o emprego de ciclos artificiais ou de contraceptivos hormonais para a normalização dos ciclos menstruais. No caso de gravidez utilizar o clomifênio ou o ciclofenil. A ressecção em cunha não é indicada.

Na metrose de receptividade conseqüente ao uso de contraceptivos hormonais ou mesmo devida a fator vascular, a melhor medida parece ser a inserção do dispositivo intra-uterino (DIU). O DIU determina congestão e aumento de contratilidade do útero melhorando as condições de função endometrial. O dispositivo deve permanecer de 3 a 6 meses. Além disso, convém associar o clomifênio para corrigir a função hipotalâmica.

No caso da variante hemorrágica da disfunção menstrual ocorre uma circunstância em que o tratamento deve ser orientado para o estancamento da hemorragia endometrial. Essa circunstância é quando a hemorragia é intensa ou prolongada. Nesse caso convém praticar uma curetagem, medicamentosa ou mecânica. Nas pacientes jovens e sem vida sexual a primeira modalidade é mais aceita. Quando houver vida sexual, prefere-se a segunda modalidade.

Na curetagem medicamentosa administram-se doses elevadas de estrógenos e progestina para obter uma descamação

efetiva do endométrio. Por exemplo, etinil-estrodíol (Lynoral <sup>R</sup>) na dose de 0,15 mg diários durante 20 dias. Se necessário, a fim de parar o sangramento, apelar para o sulfato de estrona injetável (Premarin <sup>R</sup>) 20 mg, um frasco cada 8 horas. A seguir, aumentar a dose de etinil-estrodíol para 0,2-0,3 mg completando 20 dias. Nos últimos 10 dias acrescentar noretindrone (Primolut-Nor <sup>R</sup>), na dose de 30 mg diários. No 2.º dia da menstruação provocada, administrar 100 mg diários de clomifênio durante 5 dias a fim de forçar a função hipotálamo-hipofisária. Como medida de precaução, a partir do 15.º dia do novo ciclo administrar noretindrone na mesma dose e duração acima referida. Aconselha-se prosseguir na investigação quanto ao ponto-chave afetado; pelo menos realizar uma pneumopelvigrafia a fim de afastar uma eventual síndrome de Stein-Leventhal, cuja cura definitiva somente será alcançada com a ressecção em cunha dos ovários. Além disso, é preciso afastar também as demais patologias orgânicas que possam ter levado ao desencadeamento do processo hemorrágico endometrial.

A administração de ocifócicos (Ergotrate <sup>R</sup>), na dose de 1 comprimido a cada 6 horas pode ser útil para diminuir o sangramento no início da curetagem medicamentosa.

A curetagem de prova deve ser indicada em toda hemorragia profusa ou prolongada, com a finalidade de cessar o sangramento e diminuir a angústia da paciente. O exame histológico do endométrio poderá auxiliar o diagnóstico, mas as demais provas deverão ser feitas no sentido de satisfazer a propedêutica adequada.



### **PRONTO SOCORRO DE FRATURAS DA LAPA S.A.**

• especialistas Dia e Noite • raios X • Fisioterapia •  
• Acidentes de trabalho : urgência pelo I.N.P.S. •

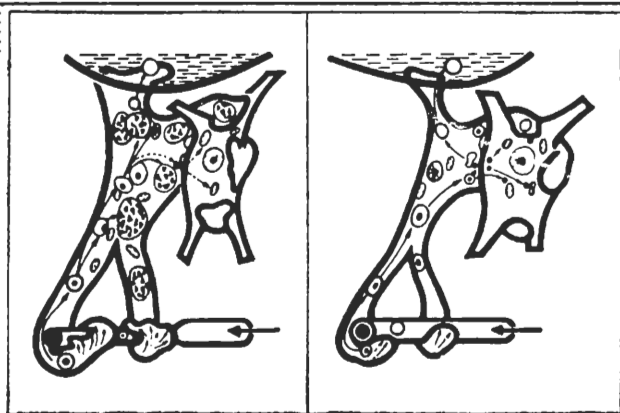
Telefone: (011) 131 - PABX 262-6622

Endereço: Rua ... 1.067.237/0001 • São Paulo

# Hydergine®



**ativador do  
metabolismo  
cerebral**



## **INDICAÇÃO BÁSICA:**

**Transtornos metabólico-circulatórios cerebrais  
e suas conseqüências somatopsíquicas.**

## **DOSES:**

**3 x 30 gotas ao dia  
3 x 3 comprimidos ao dia  
3 cápsulas ao dia**



## TERAPÊUTICA ESTROGÊNICA

*Estrogênios são substâncias que facilitam ou determinam a época ideal para o coito fecundante e para a ovulação. Desempenham ainda papel fundamental no desenvolvimento orgânico e metabólico. Portanto, a função básica dos estrogênios é de proporcionar as condições para a reprodução e também de impor a época ideal para a mesma.*

*Os estrogênios são conhecidos com o nome de esteróides fenólicos ou benzênicos e uma vez formados não se transformam em outros esteróides. Apresentam uma série de efeitos desejados e indesejados (efeitos adversos); é da predominância dos primeiros que derivam as suas propriedades terapêuticas. Podem ser naturais, semi-sintéticos ou sintéticos. Os mais empregados são:*

- 1.º) NATURAIS: Estradiol-17-beta, estriol e estrona.
- 2.º) SEMI-SINTÉTICOS: Sulfato de estrona, sulfato de estradiol, benzoato de estradiol, valerianato de estradiol, etinilestradiol e mestranol.
- 3.º) SINTÉTICOS: Quinestrol, hexestrol e clortrianiseno.

### PRINCIPAIS AÇÕES

1.º) SISTEMA REPRODUTOR — Os estrogênios são substâncias que têm a capacidade de estimular o crescimento dos tecidos relacionados à reprodução e influir no sistema límbico e nas áreas da unidade hipotálamo-hipofisária também ligadas à reprodução, no sentido de determinar, favorecer, manter ou desenvolver o fenótipo e a atitude sensorial própria do ente feminino.

GÔNADAS — Inibem o crescimento de folículos, ajudando a selecionar o folículo que irá para a postura ovular.

TUBAS — Atuam no crescimento das células ciliadas e no peristaltismo tubário.

ÚTERO —

a) ENDOMÉTRIO: Determinam a fase proliferativa e ajudam na manutenção do endométrio secretor.

b) MIOMÉTRIO: Aumentam o poder de contração miometrial através da hiperplasia miometrial.

c) COLO: Atua no muco cervical o qual na primeira fase do ciclo se cristaliza em forma de samambaia e apresenta fluidifi-



cação mais acentuada favorecendo a migração dos espermatozoides.

**VAGINA** — Ação trófica, estimula a proliferação do epitélio. As células descamadas são ricas em glicogênio, o qual metabolizado é responsável pela acidez vaginal.

**VULVA** — Ação trófica sobre os grandes e pequenos lábios. Disposição característica do véu púbico.

**MAMAS** — Determinam fenômenos proliferativos e desenvolvimento do sistema canalicular. Estimulam o crescimento do epitélio dos ductos e do tecido conjuntivo.

**UNIDADE HIPOTÁLAMO-HOPOFISÁRIA** — Os estrogênios em doses intermitentes estimulam a secreção do fator libertador (FSH-LH/RF), e em doses contínuas inibem essa secreção. A ação direta sobre as células hipofisárias determina a diminuição da secreção de prolactina.

## GESTAÇÃO

a) **ÚTERO** — favorecem o desenvolvimento e preparam o leito vascular para a implantação do ovo.

b) **MAMAS** — Atuam com fenômenos proliferativos preparando-a para a lactação.

c) **PÉLVIS ÓSSEA E PARTES MOLES** — Influenciam as modificações favorecendo o parto.

### 2.º) METABOLISMO

**METABOLISMO PROTÉICO** — Os estrogênios estimulam a síntese das proteínas, têm efeito anabólico (estimulam os osteoblastos) e fecham as epífises ósseas; controlam a osteoporose da menopausa. Minutos após sua administração o estrogênio é ligado à proteína "citosol", e, aparentemente se move para dentro do núcleo para tornar-se associado à cromatina.

**METABOLISMO LIPÍDICO** — Auxiliam no metabolismo dos triglicérides sanguíneos, protegendo a mulher da esclerose coronariana. Por esta razão, autores como Calatroni (1972) empregam o estriol por tempo prolongado na mulher em climatério,

protegendo-a contra a esclerose coronariana. São também responsáveis pelo depósito específico de gordura no tecido celular subcutâneo.

**METABOLISMO GLUCÍDICO** — São hiperglicemiantes, diabetogênicos, dificultam a normalização da curva glicêmica.

**METABOLISMO HIDROMINERAL** — Favorecem a retenção hidrossalina a nível renal e a absorção de cálcio pelo intestino.

3.º) **SISTEMA NERVOSO** — Atuam sobre fenômenos psíquicos e neurovegetativos. Na insuficiência estrogênica ocorre certa irritabilidade, instabilidade emocional e angústia.

4.º) **EPITÉLIOS** — Apresentam ação trófica sobre os epitélios da pele e mucosas.

5.º) **SANGUE** — Elevam os fatores de coagulação.

6.º) **VASOS** — São vasodilatores.

## INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS HEMORRAGIA UTERINA DISFUNCIONAL

A finalidade dos estrogênios é cessar o sangramento, e isto é conseguido através da ação hemostática e ação endometrial (proliferação e epitelização da zona de sangramento).

### Esquema

**Etinilestradiol (Lynoral)** — 0,05 mg — 3cp/dia/20 dias, ou **Sulfato de estrona (Premarin)** — 1,25 mg — 3cp/dia/20 dias, associados nos últimos 10 dias à **Noretindrona (Primolut-Nor)** — 10 mg — 3cp/dia. Segue-se a este esquema, hemorragia por privação, considerada como início de um novo ciclo. Reiniciamos a partir do 5.º dia o estrogênio, agora 1 cp/dia/20 dias (Etinilestradiol 0,05 mg ou Sulfato de estrona 1,25 mg) e a progesterona 1 cp/dia/10 dias, a partir do 15.º dia (Noretindrona 10 mg/dia).

Utilizam-se também, pílulas combinadas (Lindiol 2,5 mg) ou seqüenciais (Ovanon). Ambas deverão ter seu início a partir do 5.º dia do novo ciclo, já referido anteriormente. Como geralmente as hemorragias

disfuncionais são de causa central, estimulamos o hipotálamo pelo período de três a seis meses.

### CLIMATÉRIO

O climatério pode se apresentar sob três formas: natural, provocado ou precoce. A finalidade da terapêutica é suprir a insuficiência estrogênica que se manifesta por:

- 1.º) Ondas de calor e outras manifestações centrais;
- 2.º) Fenômenos atróficos.

Esquema:

Quando se instalou a amenorréia:

Sulfato de estrona (Premarin) — 0,625 mg — 1 dg/dia/21 dias, com intervalo de 7 a 10 dias: ou Valerianato de estradiol (Primogyna oral ou Primogyna Depot) — 1 mg/dia/21 dias, com intervalo de 7 a 10 dias ou 1 amp. IM/mês; ou, Estriol (Ovestrion) 1 cp/dia/21 dias, com intervalo de 7 a 10 dias.

No climatério precoce, disgenesias gonadais ou na castração, o esquema seria no sentido de provocar ciclos artificiais, para tanto utilizamos:

Etinilestradiol (Lynoral) 0,05 mg/dia/20 dias, associado nos últimos 10 dias à Medroxiprogesterona (Farlutal) 5 mg — 1 cp/dia/10 dias; ou pílulas (Ovanon, Lindiol, Novulon ), ressaltando-se que este esquema deverá ser mantido até a idade de 45 anos.

### CONTRACEPÇÃO

O estrogênio para fins contraceptivos encontra-se nas pílulas sob duas formas: combinado ou seqüencial.

Esquema:

Combinado (Lindiol, Neovlar, Evanor, . .) mantém durante 22 dias a associação estrogênio mais progesterona.  
Seqüencial: (Novulon S, Ovanon) nos seus

primeiros dias há somente atuação estrogênica, seguindo-se as demais pílulas de associação estrogênio mais progesterona. Os contraceptivos (combinado e seqüencial) exercem efeito antiovatatório e outros efeitos de antifertilidade, isto é, fazem com que o endométrio amadureça prematuramente ficando defasado da ovulação quando esta ocorre. Age também no muco cervical, tornando-o incompatível com a motilidade e vitalidade dos espermatozóides.

### DISMENORRÉIA

Na dismenorréia devida a útero hipoplásico, o emprego dos estrogênios é fundamental e deve ser administrado de preferência a longo prazo (1 ano no mínimo).

Esquema:

Benzoato de estradiol (Benzoginoestril) 5 mg — 1 amp IM no 10.º, 15.º e 20.º dia do ciclo menstrual.

### INDUÇÃO DA OVULAÇÃO

Estimulam a produção de LH pela hipófise, e assim a ovulação.

Esquema:

Benzoato de estradiol (Benzoginoestril) 5 mg — 1 amp IM no 10.º dia do ciclo; ou Etinilestradiol (Lynoral) 0,05 mg 1 cp/dia/5 dias a partir do 5.º dia do ciclo.

### ABORTAMENTO EVITÁVEL

No abortamento evitável os estrogênios só têm valor quando o abortamento é de natureza endócrina, ou seja, por insuficiência do corpo amarelo, que pode se mostrar sob três formas:

- 1.º) Insuficiência estrogênica;
- 2.º) Insuficiência luteínica;
- 3.º) Insuficiência estro-luteínica.

Como não sabemos qual dos três tipos de insuficiência está se manifestando

adotamos a associação estrogênio mais progesterona.

*Esquema:*

1.º) Quando há sangramento no primeiro trimestre:

Uma ampola IM de Valerianato de estradiol mais Caproato de 17 alfa hidroxí progesterona (Gestadinona) a cada 4 dias até cessar o sangramento. A paciente deverá ser examinada periodicamente para afastar a possibilidade de abortamento retido.

2.º) Abortamento habitual:

Inicia-se o tratamento profilático o mais precocemente possível. Após 15 dias de atraso menstrual e com pregnosticon positivo administra-se a terapêutica acima. O mesmo se diga para os casos de gestação em patologias endócrinas (síndrome de Stein-Leventhal, hiperplasia adeno-genital), onde o número de abortamentos é três vezes superior ao da população em geral; a administração de associações com estrogênios possibilita bom leito vascular uterino.

O tempo de administração é bastante variável, para melhor garantia no mínimo, até a metade do 4.º mês de gestação.

### **INDUÇÃO DO PARTO**

Sensibiliza a fibra uterina favorecendo a resposta da mesma à ocitocina.

*Esquema:*

Benzoato de estradiol (Benzoginoestril) 5 mg — 1 amp IM, 3 dias seguidos.

### **INIBIÇÃO DA LACTAÇÃO**

A finalidade do estrogênio é a de inibir a atuação da prolactina ao nível das mamas. Utiliza-se em fetos prematuros, feto morto ou ainda quando a paciente rejeita a amamentação.

*Esquema:*

Benzoato de estradiol — 5 mg — 1 amp IM/dia, 3 dias seguidos; ou, Valerianato de estradiol + enantato de testosterona + noretindrona (Ablacton) 1 amp

IM, se necessário repetir após 2 dias.

A paciente deverá ser orientada no sentido de que haja o enfaixamento das mamas e evitar a sucção.

### **HIRSUTISMO**

Os estrogênios inibem o crescimento dos pelos por três mecanismos:

1.º) Inibem a produção de gonadotrofinas, e conseqüentemente inibem indiretamente o ovário;

2.º) aumentam a quantidade de testosterona ligada à globulina plasmática;

3.º) atuando diretamente no metabolismo do folículo piloso.

Utilizam-se os estrogênios associados à progesterona para evitar efeitos colaterais sobre as mamas pois o tratamento deverá ser feito continuamente por 1 ou 2 anos.

### **ESQUEMA:**

Pílulas do tipo seqüencial ou do tipo combinado. A paciente deverá ser orientada para manter depilação constante com ceras depilatórias.

### **ACNE**

Os estrogênios são utilizados para compensar uma insuficiência estrogênica.

*Esquema:*

Pílulas administradas por 3 a 6 meses; ou Sulfato de estrona 1,25 mg — 1 cp/dia, 20 dias/mês; aplicação tópica com cremes de estrogênios conjugados (Premarin creme), os quais melhoram o trofismo da pele.

### **ALTERAÇÕES ANATÔMICAS DOS ÓRGÃOS GENITAIS**

Para normalização do trofismo dos órgãos.

### **HIPOPLASIA GENITAL**

Nas pacientes com hipoplasia a ação

dos estrogênios se faz sentir a longo prazo.

*Esquema:*

Benzoato de estradiol — 5 mg — 1 amp IM no 10.º, 15.º e 20.º dia do ciclo: ou ciclos artificiais com pilulas.

### VAGINITE INFANTIL

Por insuficiência estrogênica, na infância, há uma maior suscetibilidade aos agentes infecciosos.

*Esquema:*

Sulfato de estrona de 10 a 15 dias, associando-se antibióticos específicos. Não se deve ultrapassar 15 dias de tratamento.

### CRAUROSE E PRURIDO VULVAR

*Esquema:*

Utilizam-se cremes à base de estrogênios (Dienestrol, Premarin), associados a pomadas com corticóides, os quais melhoram o trofismo da pele e a sintomatologia. Dependendo da resposta, emprega-se sulfato de estrona — 1,25 mg, 1-2 ðg/dia/21 dias com intervalo de 10 dias.

### VAGINA SENIL

O hipoestrogenismo determina maior suscetibilidade da mucosa vaginal às infecções.

*Esquema:*

Cremes à base de estrogênios (Premarin, Hormocervix, Dienestrol).

### COLPOPLASTIAS

Após colpoplastias em mulheres no climatério ou pós-menopausa para que haja melhor trofismo do órgão, atuam como lubrificante, facilitam a epitelização do novo órgão e impedem a retração cicatricial.

*Esquema:*

Cremes à base de estrogênios, uma aplicação/dia, durante 30 dias.

### INCONTINÊNCIA URETRAL

Encontrada no climatério devida à hipotonicidade do trigono vesical por deficiência hormonal.

*Esquema:*

Estriol (Ovestrion) — 1 mg/dia, 3 semanas/mês, durante 6 a 12 meses.

### HIPOPLASIAS MAMÁRIAS

Determina fenômenos proliferativos na glândula mamária.

*Esquema:*

Etinilestradiol (Lynoral) — 0,05 mg/dia/20 dias, com início no 5.º dia do ciclo. Associa-se aplicação local com pomadas de estrogênios conjugados (Dienestrol).

### HEMOSTASIA

É possível conseguir a hemostasia mediante a administração de estrogênios.

*Esquema:*

Sulfato de estrona (Premarin) — 20 mg — 1 amp EV cada 6 ou 12 horas.

### CARCINOMA DE MAMA

Os estrogênios são utilizados no carcinoma metastático de mama a partir dos 55 anos, na tentativa de retardar o crescimento tumoral.

*Esquema:*

Valerianato de estradiol com caproato de 17 alfa hidroxí progesterona 1 gr.

### EFEITOS ADVERSOS

#### 1) LOCAIS

Intolerância gástrica, náuseas e vômitos, principalmente nos tratamentos longos e com estrogênios artificiais.

#### 2) GERAIS

a) Os preparados com elevado conteúdo estrogênico aumentam a predis-

- posição à trombose;
- b) hepatite colangiолítica;
- c) ação diabetogênica;
- d) aumento de peso;
- e) fechamento das cartilagens epifisárias;
- f) em doses elevadas inibem a hematopoiese.

### 3) SISTEMA REPRODUTOR

- a) Ação proliferativa: mamas — mastopatia cística; útero hiperplasia endometrial;
- b) na contracepção pode ser causa de esterilidade por anovulia persistente;
- c) inibição da ovulação quando se inicia a medicação no principio do ciclo e em doses elevadas;

- d) ação cancerígena tanto para o lado das mamas como do endométrio, não comprovada em doses fisiológicas na espécie humana.

### CONTRA-INDICAÇÕES

As principais contra-indicações da terapêutica estrogênica são:

- 1) Relativas à atividade proliferativa tanto na mama (displasia, fibroma e carcinoma), como no útero (mioma, endometriose e carcinoma do endométrio);
- 2) relativo aos efeitos hepáticos — hepatopatias agudas ou em convalescença;
- 3) antecedente de tromboembolia;
- 4) Diabetes mellitus;
- 5) em adolescentes: fechamento prematuro das cartilagens epifisárias;
- 6) no climatério quando os testes propeidêuticos revelam hiper-estrogenismo. ●

### BIBLIOGRAFIA

1. BASTOS, A. C. — Hormonioterapia em tocoginecologia, Estrogênios. Rev. Atual. Ginec. Obstet., 2:22, 1968.
2. BEATSON, G. T. — On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mammae. Lancet, 2:104, 1896.
3. DAVIS, M. E. — La fisiologia y tratamiento de la menopausia. In: Progresos en Obstetricia y Ginecologia, Ed. Marcus & Marcus, Barcelona, Espaxs Ed., 1970.
4. GORSKI, J.; DE ANGELO, A. B. & BARNES, A. — Control of gene expression: an early response to estrogen. In: Hormonal Steroids, Ed. James, V. H. T. & Martini, L., Amsterdam, Excerpta Medica, 1971.
5. HALBE, H. W. — Biosíntese dos estrogênios. Rev. Med., 49:226, 1965.
6. IZZO, V. M. — Emprego terapêutico dos estrogênios. In: Ginecologia Endócrina, Ed. Halbe, H. W., São Paulo, Berlimed, 1972.
7. KENNEDY, B. J. & NATHANSON, I. T. — Effects of intensive sex steroids hormone therapy in advanced breast cancer. J. Amer. Med. Ass. 152:1135, 1953.
8. KENNEDY, B. J. — Massive estrogen administration in premenopausal women with metastatic breast cancer. Cancer (Philad.), 15:641, 1962.
9. LAURITZEN, C. — Condição na paciente pré e pós-menopáusia in Envelhecimento e Estrogênios, Ed. Keed, P. A. V. & Lauritzen, C., 1ª Ed., Brasil, Medisa S.A., 1975.
10. LENY, J. J. & GREENBLATT, R. B. — Hirsutism in adolescent girls. — Ped. Clin. North Am., 19 (3):681, 1972.
11. MUELLER, G. C., HERRANEN, A. M. & JERVELL, K. F. — Studies on the mechanism of action of estrogen. Recent Progr. Hormone Res., 14:95, 1958.
12. PEARSON, O. H.; WEST, C. D.; HOLLANDER, V. & TREVES, N. — Evaluation of endocrine therapy for advanced breast cancer. In: Hormonal Steroids, Ed. James, V. H. T. & Martini, L., Amsterdam, Excerpta Medica, 1971.
13. PEARSON, C. H. & NARS, H. — Role of steroid hormones in the Pathogenesis and treatment of breast cancer. In: Hormonal Steroids, Ed. James, V. H. T. & Martini, L., Amsterdam, Excerpta Medica, 1971.
14. SASTRE, V. F. — Terapêutica hormonal. In: Tratado de Ginecologia, Ed. Font, S. D. y col., Barcelona, Salvat Ed. S. A., 1970.
15. STURGIS, S. H. — Dismenorrea primaria: Etiologia y tratamiento. In: Progresos de la Ginecologia, Ed. Sturgis y Taymor, Barcelona, Científico Médica Ed., 1971.
16. UFER, J. — Estrógenos. In: Hormonoterapia en Gineco Obstetricia — Fundamentos y Practica, Ed. Ufer, J., 3ª ed., España, Alhambra, S.A., 1972.
17. YGGE, J. KORSANBENGSTSEN, K. & NILSSON, L. — Changes in blood coagulation and fibrinolysis in women receiving oral contraceptives. Comparison treated and untreated women in a longitudinal study. Amer. J. Obster. Gynec. 104:87, 1969.



## TERAPÊUTICA PROGESTÍNICA

A progesterona é um esteróide fundamental para a concepção; é produto intermediário na biogênese de muitos hormônios esteróides incluindo estrogênios, androgênios e corticosteróides. Sob aspecto terapêutico tem como inconvenientes o custo, a curta duração do seu efeito e a inativação hepática quando ministrada por via oral. Esses inconvenientes determinaram a procura de substâncias afins mais econômicas, ativas pela via oral e de ação mais prolongada; assim, gradativamente surgiram os derivados sintéticos.

Tanto a progesterona como seus derivados sintéticos apresentam uma série de efeitos tanto no sistema reprodutor feminino, como no sistema neurendócrino reprodutor e nos efetores genitais. Além disso, tem efeito metabólico, principalmente sobre os estrógenos.

Das progestinas as mais empregadas são:

1.º) Progesterona;

2.º) Derivados diretos da progesterona: Capronato de 17-alfa-hidroxi-progesterona; Acetato de 6-alfa-metil-17-alfa-hidroxi-progesterona ou medroxiprogesterona;

3.º) Derivados da 19-nor-testosterona: 17-alfa-etinil-19-nor-testosterona ou noretindrona; 17-alfa-etinil-17-beta-hidroxi-estrenol ou noretinodrel; diacetato de 17-alfa-etinil-19-nor-testosterona ou etinodiol;

4.º) Derivados da 3-desoxi-19-nor-testosterona: Alil-strenol ou linestrenol.

### PRINCIPAIS AÇÕES

1.º) Ciclo gestatório — Ação gestativa — Manutenção da gestação por ação direta na fibra uterina.

2.º) Sistema neurendócrino reprodutor — Ação progestativa — Inibição da unidade hipotálamo-hipofisária, utilizado na contracepção hormonal.

3.º) Efeitos genitais — Ação progestativa — Modificação da ação estrogênica.

4.º) Efeito metabólico — Catabolismo estrogênico.

5.º) Efeito antiestrogênico — Competição a nível celular.

6.º) Outros efeitos esteróides — Ação estrogênica, ação androgênica, ação corticóide.

As principais ações da progesterona e

TABELA I - PRINCIPAIS AÇÕES DA PROGESTERONA E SEUS DERIVADOS SINTÉTICOS.

A Ç Õ E S	PROGES- TERONA	C17-OHP	MDP	NORETIN- DRONE	NORETI- NODREL	ETINO- DIOL	ALILES- TRENOL	LINES- TRENOL
INIBIÇÃO GONADOTRÓPICA	+	0	±	+	++	+	0	+
SECREÇÃO ENDOMETRIAL	++	++	+	++	+	++	+	+
ESTROGÊNICA	0	0	0	+	++	+	0	±
ANDROGÊNICA	0	0	+	+	0	+	0	±
CORTICÓIDE	0	0	0	0	0	±	0	0
TERMOGÊNICA	+	±	±	+	?	?	?	?
GESTATIVA	++	+++	+++	±	0	±	+++	0

C17-OHP - CAPROATO DE 17-ALFA-HIDROXI-PROGESTERONA.

MDP - MEDROXI-PROGESTERONA.

seus derivados estão esquematizadas na Tabela I.

### INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS DISTÚRBIOS MENSTRUAIS

As progestinas têm sido utilizadas amplamente em todos os modelos de disfunção menstrual.

**Hemorragia Uterina Disfuncional** — Na hemorragia disfuncional a terapêutica com progesterona pode ser utilizada isoladamente ou em associação com a estrogênica.

#### Esquema:

Noretindrona (Primolut-Nor) 20 a 30 mg/dia, durante 10 dias. Segue-se a hemorragia por privação que deverá ser considerada como início do próximo ciclo. No 15.º dia deste novo ciclo reinicia-se a terapêutica com noretindrona.

**Tensão Pré-Menstrual e Dismenorréia** — A progesterona melhora a sintomatologia; estas pacientes apresentam excesso na retenção de sódio e água, antes do período menstrual, por esta razão associa-se diuréticos orais e tranquilizantes.

#### Esquema:

Medroxiprogesterona (Farlutal) — 1 cp/dia, 10 dias por mês, a partir do 15.º dia.

O tratamento deve ser feito no mínimo por 6 meses.

**Climatério Precoce** — A progesterona é utilizada para contrabalançar os estrógenos.

#### Esquema:

Etinilestradiol 0,05 mg — 1 cp/dia, 20 dias e medroxiprogesterona (Farlutal) 5 mg — 1 cp/dia, 10 dias por mês, a partir do 15.º dia de um ciclo artificial.

**Disgenesia Gonádica** — Complementa o tratamento estrogênico.

#### Esquema:

Etinilestradiol (Lynoral) 0,05 mg — 1 ou 2 cp/dia, 20 dias por mês; nos 10 últimos dias medroxiprogesterona (Farlutal) 5 mg, 1 cp/dia.

**Endometriose** — A progesterona produz reação decidual nas áreas de endometriose melhorando a sintomatologia. O tratamento deve ser feito por período de tempo que varia entre 6 a 9 meses. Deve ser utilizada de modo contínuo, não cíclico, e de tal maneira que a paciente

fique em amenorréia durante os 6 ou 9 meses.

**Esquema:**

Noretindrona (Primolut-Nor) — 10 mg/dia, 9 meses. Caso a paciente menstrue a dose deverá ser aumentada para 20 a 30 mg/dia.

**Insuficiência Luteínica** — No modelo sub-lúteo, responsável por infertilidade, a terapêutica deve ser iniciada 2 dias após a elevação da curva térmica basal, em geral a partir do 18.º dia do ciclo.

**Esquema:**

Capronato de 17 alfa-hidroxiprogesterona (Primolut-Depot) — 1 amp IM, 250 mg, no 18.º dia do ciclo e repetir semanalmente. Caso haja atraso menstrual fazer o prognosticon após 15 dias.

Recomenda-se não utilizar progestinas de ação virilizante em virtude do risco de afetar o zigoto.

**Abortamento Habitual** — Nas pacientes com abortamento habitual, nas quais há deficiência de progesterona inicia-se a terapêutica antes da concepção e continua-se durante a gestação. Nestes casos os exames pélvicos e as provas de gravidez devem ser repetidas periodicamente para evitar a retenção de ovo morto.

**Esquema:**

Capronato de 17-alfa-hidroxiprogesterona (Primolut-Depot) — 250 mg — 1 amp IM por semana.

Caso haja também deficiência estrogênica usamos a associação de valerianato de estradiol + capronato de 17-alfa-hidroxiprogesterona (Gestadinona) — 1 amp IM por semana.

Outros esquemas com progesterona sem ação androgênica podem ser utilizados: Progesterona natural em solução oleosa (Progestina) — 1 amp, 25 mg IM, 2 a 3 vezes por semana.

Ou,

Alilestrenol (Orageston) — 10 a 15 mg por dia.

## PUBERDADE PRECOCE

A progesterona deve ser empregada

quando há iniciação prematura dos processos endócrinos normais e fisiológicos caracterizados pelo desenvolvimento mamário, aparecimento de menstruações e pilosidade púbica e axilar pela liberação prematura de gonadotrofinas hipofisárias e cujos fatores desencadeantes são desconhecidos.

O tratamento deve ser feito para prevenir o fechamento prematuro das cartilagens de conjugação. Controla-se a idade óssea, alcançada a estatura adequada, interrompe-se o tratamento.

**Esquema:**

Medroxiprogesterona (Depo-Provera) 100 a 150 mg IM cada 7 ou 14 dias.

## CARCINOMA DO ENDOMÉTRIO

No carcinoma do endométrio as progestinas têm lugar como coadjuvante da cirurgia e irradiação. São utilizadas:

- No estágio IV — quando há propagação para fora da pelve ou comprometimento das mucosas da bexiga ou do reto.
- Lesões recidivantes
- Protelar a cirurgia em pacientes com mau risco cirúrgico, mau estado geral, nas diabéticas, hipertensas e obesas (tríade que às vezes acompanha o carcinoma do endométrio);
- No pré-operatório — favorecem os planos de clivagem, e por involução local, por necrose, evitam a embolização de células carcinomatosas;
- Profilaxia em todos os estádios.

**Esquema:**

Medroxiprogesterona (Depo-provera):

100 mg/dia, durante 10 dias;

100 mg 3 vezes por semana, durante 2 semanas;

400-800 mg por mês.

Ou,

Capronato de gestonorona (Primostat):

400 mg por semana, durante 6 semanas;

200-400 mg por semana, indefinidamente.

O efeito se faz diretamente na célula carcinomatosa determinando alterações regressivas, necrose do tecido. A terapêutica é melhor nas metástases pulmo-

nares do que nas metástases pélvicas, e os tumores bem diferenciados respondem melhor do que os anaplásicos.

### **HIPERPLASIA ATÍPICA OU ADENOMATOSA DO ENDOMÉTRIO**

A hiperplasia adenomatosa é encontrada principalmente em mulheres nas quais a secreção estrogênica é constante, ou seja, quando não há formação de corpos lúteos e, portanto, não há secreção de progesterona. Com o emprego das progestinas há regressão das atípias por mecanismo local e também por ação central, pois atuam no eixo hipotálamo-hipofisário bloqueando a liberação de FSH, LH e, conseqüentemente, a formação contínua de estrógenos.

#### **Esquema:**

Medroxiprogesterona (Depo-Provera) — 30 mg/dia, 10 dias por mês, na 2.<sup>a</sup> fase do ciclo. O tratamento deve ser feito no mínimo durante 12 meses.

### **CARCINOMA DE MAMA**

A terapêutica combinada de estrogênios e progesterona se remonta a Landau e col. (1962). Os autores informam sobre a fibrose histologicamente comprovável dos nódulos tumorais nas mulheres com carcinoma de mama frente a ação do benzoato de estradiol e da progesterona.

A resposta benéfica observada é devida ou à modificação in vivo dos estrogênios pela ação da progesterona ou pela ação sinérgica específica da mistura de um estrogênio e uma progestina.

#### **Esquema:**

Valerianato de estradiol (Primogyna Depot) — 40 mg IM por semana.  
Medroxiprogesterona (Depo Provera) — 150 mg IM por semana.

### **DISPLASIA MAMÁRIA**

Nos processos displásicos da mama utilizam-se as progestinas com efeito antiestrogênico na segunda fase do ciclo menstrual.

#### **Esquema:**

Medroxiprogesterona (Farlutal — 5 mg ou Provera — 2,5 mg) — 1 comprimido por dia, 10 dias por mês, a partir do 15.<sup>o</sup> dia do ciclo.

O tratamento deve ser feito pelo período mínimo de 12 ciclos consecutivos.

### **GALACTORRÉIA**

Quando há secreção mamária persistente com ou sem antecedente de parto as progestinas são utilizadas. Antes de iniciar o tratamento afastar através de métodos propedêuticos adequados os tumores hipofisários.

#### **Esquema:**

Medroxiprogesterona (Provera 2,5 mg) — 1 comp. por dia, 10 dias por mês, a partir do 15.<sup>o</sup> dia do ciclo, no mínimo por 6 ciclos consecutivos.

### **CONTRACEPÇÃO**

As progestinas são utilizadas isoladamente em microdoses para contracepção ou, em combinação com os estrogênios (etinilestradiol ou mestranol com noretinodrel ou noretindrona). Além do efeito antiovatório exercem outros efeitos de antifertilidade, isto é, fazem com que o endométrio amadureça prematuramente ficando defasado da ovulação quando esta tem lugar; agem no muco cervical, deixando-o incompatível com a vitalidade e motilidade dos espermatozóides.

#### **Esquema:**

Método combinado — cada pílula contém estrogênio associado a progestina (Evanor, Neovlar, Novulon 0,5 etc.).

Método seqüencial — o estrogênio é utilizado isoladamente 14 ou 16 dias, seguido da combinação estrogênio-progestina (Novulon S, Ovanon etc.).

Progestina em microdoses — Noretindrona 0,35 mg/dia ininterruptamente. (Micronor).

### **HIRSUTISMO**

As progestinas têm sido utilizadas em

associação com os estrogênios. Diminuem o crescimento dos pelos por dois mecanismos:

- 1.º) Atuando na unidade hipotálamo — hipofisária com diminuição das gonadotrofinas;
- 2.º) deslocando andrógenos ativos da pele.

#### Esquema:

Pílulas anticoncepcionais de baixa dosagem (Evanor, Nordette, Microvlar etc.).

### EFEITOS ADVERSOS

Principalmente quando utilizamos doses elevadas; em pequenas doses são quase nulos. São eles:

- 1.º) Alterações do muco cervical (ectropion cervical);
- 2.º) alterações do epitélio vaginal, com ocorrência de Candidíase;
- 3.º) diminuição do fluxo menstrual;
- 4.º) hemorragia por deprivação hormonal;
- 5.º) amenorréias;
- 6.º) diminuição da função tireoidiana;
- 7.º) aumento dos fatores da coagulação;
- 8.º) alterações na glicemia dificultando a compensação do diabetes;
- 9.º) hirsutismo;
- 10.º) cloasma;
- 11.º) pruridos;
- 12.º) edema;
- 13.º) queda de cabelo;
- 14.º) pele oleosa;
- 15.º) acne;
- 16.º) náuseas;
- 17.º) aumento do apetite.

### CONTRA-INDICAÇÕES

As principais contra-indicações da terapêutica progestínica são:

- 1.º) Hepatopatias;
- 2.º) na gestação as progestinas com ação androgênica devem ser evitadas pelo risco de virilização de fetos do sexo feminino;
- 3.º) antecedentes de tromboembolias

### BIBLIOGRAFIA

1. BASTOS, A. C. — *Hormonioterapia em tocoginecologia — Gestagênios. Rev. Atual. Ginec. Obstet.*, 2: 29, 1968.
2. BRADBURY, J. T.; Brown, W. E. & Gray, L. H. — *Maintenance of the corpus luteum and physiologic actions of progesterone. Recent Progr. Hormone Res.* 5: 151, 1950.
3. CROWLEY, L. G. & MacDonald, I. — *Delalutin and estrogens for the treatment of advanced mammary cancer in postmenopausal women. Cancer*, 18: 436, 1965.
4. CUNHA, D. C. — *Principais aplicações das progestinas. Atual. Méd.*, agosto, 4, 1974.
5. FONSECA, A. M. da — *Emprego terapêutico das progestinas. In Ginecologia Endócrina 1972, Ed. Halbe, H. W.*, São Paulo, Berlimed, 1972.
6. HAHN, H. B.; Hayles, A. B. & ALBERT, A. — *Medroxyprogesterone and constitutional precocious puberty. Proc., Meet Mayo Clin.*, 39: 182, 1974.
7. KAISER, R. — *Tumores genitales y mamaros malignos. In Empleo de los Gestágenos em los Tumores de los Genitales Y de las Mamas, El. Kaiser, R.*, Barcelona, Alhambra Ed., 1973.
8. KISTNER, R. W. — *Aplicación terapêutica de los compuestos progestacionales en ginecologia. In Progresos en Obstetricia y Ginecologia, ed Marcus & Marcus, Barcelona.* 1: 455, 1970.
9. MALKASSIAN Jr., G. D.; Decker, D. G., Mussey, E. & Johnson, C. E. — *Progestagen treatment of recurrent endometrial carcinoma. Amer. J. Obstet. Gynec.*, 110 (1): 15, 1971.
10. VOKAER, R. — *La progesté- rone et les progestatifs de synthèse. Sem. Hôp. Paris*, 40: 2219, 1964.





# MIGRISTEN

medicamento que transforma  
a vida de quem sofre de enxaqueca.

Como preventivo:

1 comprimido, à noite, por semanas  
ou meses.

Nos sinais premonitórios:

2 comprimidos cada doze horas.

Nos acessos:

1 comprimido cada três horas.

**RHODIA**   
DIVISÃO FARMACÉUTICA

## CLOMIFÊNIO E CICLOFENIL

### I. INTRODUÇÃO

O tratamento da esterilidade e da infertilidade constitui um dos capítulos mais importantes da reprodução humana, pois, além de manipular com o distúrbio ovulatório propriamente dito, também se depara com uma extensa e intrincada problemática do casal que deseja e não consegue conceber sua prole.

Na última década surgiram duas drogas que abrem novas perspectivas na indução da ovulação e obtenção da gestação: o citrato de clomifene, utilizado pela primeira vez, com tal finalidade, por Greenblant, em 1961, e o ciclofenil, em 1965, com os trabalhos de Persson.

### II. CITRATO DE CLOMIFENE

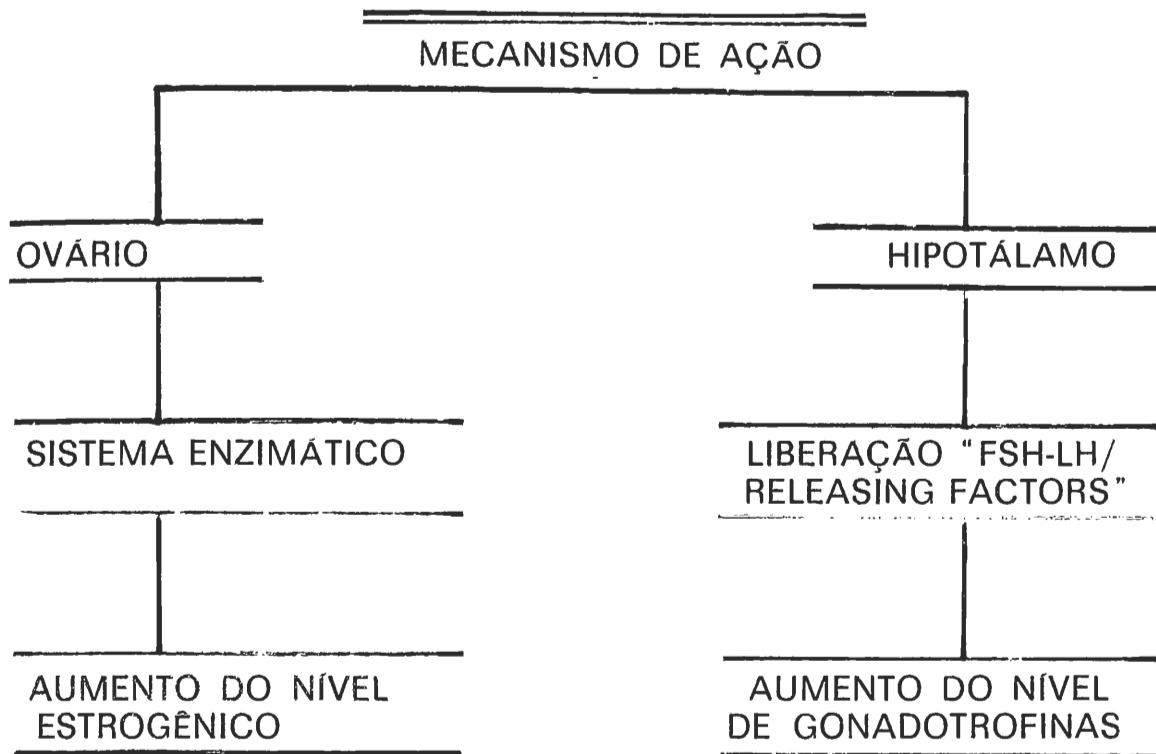
O citrato de clomifene é um agente não esteróide, ativo por via oral remotamente relacionado com dietilestilbestrol. Sua denominação química corresponde ao citrato dihidrogenado de 2-[p-(2-cloro-1,2-difenil-vinil)-fenoxi] trietilamino. É apresentado em drágeas de 50 mg, com denominação de CLOMID em nosso meio.

#### 1) Mecanismo de ação:

Apesar de não totalmente esclarecido o mecanismo de ação do citrato de clomifene na indução da ovulação, vários fatos parecem estabelecidos.

A semelhança estrutural com o dietilestilbestrol é, provavelmente, a chave do seu mecanismo de ação. Esta semelhança lhe permite ser captado pelos receptores hipotalâmicos sensíveis aos estrógenos (Speroff e col., 1975). Não sendo, entretanto, um verdadeiro estrógeno, a mensagem transmitida é falseada, deixando o hipotálamo de perceber o verdadeiro nível estrogênico endógeno circulante, ativando-se a retroação negativa entre as gonadotrofinas e os estrógenos, com o aumento dos níveis séricos de FSH/LH, estimulando o desenvolvimento do aparelho folicular ovariano. Na vigência da administração do citrato de clomifene existe um aumento das foliculotrofinas (FSH e LH), semelhante ao aumento do início de um ciclo menstrual normal, que ocorre ainda durante o período menstrual.

Existem autores (Tyler, 1960; Smith,



1966) que acreditam na ação direta da droga na esteroidogênese ovariana, agindo no "local" da 19-hidroxilase, levando a dehidroepiandrosterona até estrona e estradiol.

O citrato de clomifene não possui efeitos progestagênicos, androgênicos ou antiandrogênicos. Também não atua sobre a função tireoidiana ou adrenal.

Na espécie humana não há relato de efeito teratogênico da droga, evitando-se, evidentemente, seu uso durante a gestação. Em ratas e coelhas, dependendo da dose e do tempo de utilização, quando administrado no período da organogênese aumenta significativamente o número de malformações; em doses extremamente elevadas é letal.

Na literatura encontram-se referências à ação estrogênica do citrato de clomifene, melhorando "ondas de calor" e baixando o nível de gonadotrofinas em mulheres com hipoestrogenismo, e referências ao aumento e taxa dos estrógenos endógenos, como manutenção dos níveis gonadotróficos.

## 2) Indicações

O fenômeno ovulatório não inclui so-

mente a postura ovular, mas é formado por uma triade: desenvolvimento adequado do aparelho folicular ovariano na primeira fase do ciclo, culminando em um folículo de Graaf que efetua a postura ovular e se luteiniza a seguir, transformando-se em um corpo lúteo que possua um período de duração e de secreção hormonal que seja compatível com a fecundação, nidadação e desenvolvimento inicial da gestação.

.OVULAÇÃO = DESENVOLVIMENTO FOLICULAR + POSTURA OVULAR + CORPO LÚTEO SUFICIENTE

O fenômeno clínico da anovulia geralmente acompanha-se da falta de postura ovular e ausência da fase lútea do ciclo. Entretanto, a esterilidade ou infertilidade pode estar calcada em qualquer ponto da triade ovulatória.

O citrato de clomifene tem sua indicação principal nos ciclos anovulatórios, tentando-se desenvolver um aparelho folicular que precede a postura ovular e a formação de um corpo lúteo suficiente. As amenorréias secundárias, a síndrome de Stein-Leventhal, a amenorréia psicogê-

nica, a amenorréia pós-uso de contraceptivos orais, incluem-se nesses casos.

A insuficiência lútea também constitui indicação da droga, no sentido de iniciar-se a formação de um corpo lúteo suficiente na primeira fase do ciclo, ou seja, desenvolver-se devidamente o aparelho folicular ovariano. Os melhores resultados são obtidos quando o nível estrogênico é normal ou discretamente diminuído. A citologia esfoliativa hormonal seriada, a biópsia do endométrio, a dosagem urinária de estrógenos, e o estudo do muco cervical, podem-nos fornecer idéia sobre o estado estrogênico da paciente. Níveis estrogênicos baixos não contra-indicam o uso do citrato de clomifene, mas a margem de sucesso terapêutico é reduzida.

Nos quadros agudos da hemorragia uterina disfuncional o uso da droga não está indicado, podendo ser utilizada nos esquemas terapêuticos de manutenção, principalmente na vigência de quadros hemorrágicos disfuncionais com hiperplasia endometrial.

Quando o quadro clínico nos mostra falha primária da função hipofisária ou ovariana, evidentemente o emprego da droga resulta ineficaz, assim como quando a anovulia é de causa tireoidiana ou adrenal.

Nas pacientes com distúrbios hepáticos devemos evitar seu emprego, levando em consideração que a eliminação é feita através das vias biliares. Na presença de cistos ovarianos também não está indicado seu uso, pois existe tendência à formação de cistos tecafoliculares do ovário pelo simples emprego da droga. No sentido de controlar os efeitos ovarianos do citrato de clomifene temos o parâmetro clínico dor, e o exame periódico dos órgãos genitais internos, através do toque bimanual, antes do início de cada novo ciclo da medicação. Os quadros do abdômen agudo pélvico, geralmente frustos, são raros, principalmente nas dosagens recomendadas. A simples suspensão da medicação reconduz novamente o ovário às suas dimensões primitivas, com o desaparecimento das formações císticas.

### 3) Dosagem

Os esquemas de tratamento divergem de acordo com os diferentes autores. Em nosso meio, Nakamura (1972) preconiza a dose inicial de 100 mg diárias (2 drágeas de 50 mg) do 5.º ao 10.º dia do ciclo. Há pacientes, entretanto, que com esquema de 50 mg diários já mostram resposta favorável. O início da medicação pode ser transportado para o 2.º dia do ciclo, também por 5 dias. Nas amenorréias de longa duração, caso a menstruação não ocorra após 30 dias, um novo ciclo deve ser iniciado.

No uso do citrato de clomifene devem-se ter sempre presentes os seguintes preceitos:

- 1 Não ultrapassar a dose diária de 200 mg;
2. Não medicar por mais de 10 dias em cada ciclo;
3. Em um ciclo não exceder 1.000 mg;
4. O insucesso terapêutico aumenta, significativamente, após 6 meses de medicação.

Quando não só o ciclo ovulatório, que pode ser detectado pela temperatura basal, é a meta do tratamento, mas a gestação é o almejado, outras drogas podem ser administradas simultaneamente: estrógenos conjugados em baixas dosagens (0,3 mg/dia/20 dias) e progestagênios na segunda fase do ciclo a partir do 18.º dia. Estes esquemas têm por base abranger toda a tríade do fenômeno ovulação, no sentido de permitir não só a concepção, mas a nidação e o desenvolvimento do ovo nidado.

Entre as possíveis causas de fracasso no uso do citrato de clomifene devemos lembrar, ao lado do hipopituitarismo e da insuficiência ovariana já comentados, dosagens excessivamente baixas, síndrome de hiperestimulação repetida e fatores psicogênicos.

O aspecto macrocópico dos ovários, a laparoscopia ou a pneumopelvegrafia, parecem ter relação com o sucesso do tratamento. Ovários pequenos e retraídos

oferecem o pior resultado terapêutico. Os grandes ovários policísticos respondem melhor que ovários de tamanho normal e superfície externa lisa. Pacientes portadoras da síndrome de Stein-Leventhal que inicialmente não responderam ao uso da droga, o fazem melhor após a ooforectomia parcial bilateral.

#### 4) **Uso do citrato de clomifene na infertilidade masculina**

Juhgck e col. (1964), Thompson e col. (1965) e Pujol-Amat e col. (1967) procuraram verificar a eficiência da droga na espermatogênese humana. Registraram o aumento do número de espermatozoides, assim como a melhora da morfologia e mobilidade dos mesmos, sem, entretanto, resultados positivos no que tange a gestação.

### III. **CICLOFENIL**

O ciclofenil é um agente não esteróide, com estrutura química semelhante ao estilbeno e triethiphenol. Sua denominação química corresponde ao diacetato de 4,4'-(ciclohexilideno-metileno)-difenoil. É encontrado em comprimidos de 200 mg, com a denominação de FERTODUR, em nosso meio.

#### 1) **Mecanismo de ação**

O ciclofenil constitui-se em uma droga antiestrogênica que, agindo a nível hipotalâmico, permite a liberação do "releasing factor" FSH-LH, produzindo aumento das gonadotrofinas, principalmente do LH, levando ao fenômeno da ovulação.

As primeiras experimentações clínicas com a droga datam de 1965, por Persson, e, até hoje, muitas facetas do seu mecanismo de ação ainda permanecem obscuras. Em nosso meio, Nakamura e Pereira (1974) foram os primeiros autores a publicar seus resultados clínicos.

#### 2) **Indicações**

A principal indicação do ciclofenil é a

anovulia, podendo ser utilizada inclusive em pacientes com níveis estrôgenicos inferiores ao normal, com resultados terapêuticos positivos.

As perspectivas de sucesso são desfavoráveis quando nos deparamos com portadoras de hipopituitarismo, amenorréia primária ou secundária de longa duração. Nos casos de amenorréia pós-uso de anticoncepcionais orais, de curta duração, a resposta se torna mais favorável.

Os resultados clínicos que os diferentes autores apresentam em relação à obtenção da ovulação mostram percentagens significativamente superiores em relação a gestações. O tempo de tratamento influi de modo acentuado, melhorando estatisticamente o prognóstico após 3 meses de medicação.

Não existem, praticamente, referências a efeitos colaterais do produto, assim como contra-indica-se seu uso apenas nas portadoras de hepatopatias. Apesar de não demonstrado o efeito teratogênico na espécie humana, deve-se ter o cuidado de não administrá-lo na vigência de gestação.

#### 3) **Dosagem**

A dose preconizada é de 600 mg diários (3 comprimidos de 200 mg) ao dia, do 5.º ao 9.º dia do ciclo. O controle do resultado obtido pode ser realizado através da temperatura basal, muco cervical e, eventualmente, biópsia endometrial, a partir do 3.º ciclo, no final da fase lútea.

Pacientes com tratamentos anteriores insatisfatórios com diferentes indutores da ovulação (citrato de clomifene, estrógenos, gonadotrofinas), podem responder satisfatoriamente ao ciclofenil. Em 18 pacientes tratadas (Nakamura e col., 1974) por mais de 6 meses, obtiveram-se percentagens de 26% de gravidez e 52% de ciclos ovulatórios. Os resultados foram nitidamente superiores no segundo trimestre de tratamento em relação ao primeiro trimestre. A literatura mundial sobre o uso clínico do ciclofenil, escassa até o momento, mostra resultados bastante semelhantes (Persson, 1965; Hellinger e col..



1967; Hayashi e col., 1968; Cohn e col., 1968; Sato e col., 1969).

Evidentemente, o fato de o produto ter sido introduzido comercialmente no Brasil

em 1975, proporcionará novos ensaios clínicos, e maior experiência nacional sobre os seus benefícios no capítulo da reprodução humana.

## BIBLIOGRAFIA

COHEN, J. — Notes préliminaires sur le traitement des amenorrhées et des insuffisances luteales par le Bis (P-acetoxypheñil) cyclohexilene-methanol (F 6066) — Gynec. Obstr. (Paris) 66:1, 1967.

FERREIRA, C. A. & ZALMON, I. — Correção de distúrbios ovulatórios induzida pelo clomifene — Revista Ginec. Obst. 122:33, 1968.

FERRARI, A. N. & RUS-SOWCKY, M. — Indução da ovulação com citrato de clomifene — Rev. Ass. Med. Brasil, 16:321, 1970.

HELLINGA, G. & LANGEDJK, H. J. M. — Induction of menstruation and ovulation with Sexovit F 6066 — Acta. Endocr. Suppl. 119-222, 1967.

LIMA, G. R. — Funções e disfunções endócrinas em

Ginecologia e Obstetrícia, Ed. Manole, São Paulo, 1975.

LLUSIÀ, J. B. — Endocrinologia de la mujer, Ed. Científica — Medica, Barcelona, 1966.

NAKAMURA, M. S. — Emprego terapêutico do clomifene — In Ginecologia Endócrina — 1972, Ed. Halbe, H. W., Berlimed, São Paulo, 1972.

NAKAMURA, M. S. & PEREIRA, D. H. M. — Indução de ovulação pelo cyclohexil (estudo experimental) — Ed. Centro de Planejamento Familiar, 1974.

PERSSON, B. H. — Clinical effects of Bis (P-Acetoxyphenil) — ciclo hexylidenemethane (compound F 6066) in menstrual disorders — Acta. Soc. Med. Upsalien 70:71, 1965.

PERSSON, B. H. — Clinical effects of Bis (P-Acetoxyphenil) in menstrual disorders — Ibid 70, 1965.

SATO & col. — Induction of ovulation with Sexovid (Compound F 6066) and its mode of action — Fertil. Steril. 20:965, 1969.

SPEROFF, L.; GLASS, R. H. & KASE, N. G. — Endocrinology And Infertility, Ed. Willians & Wilkins C., Baltimore, 1975.

ZALMON, I.; CARVALHO, G. & FERREIRA, C. A. — Indução à ovulação por meio de uma nova droga: "Citrato de Clomifene" — O Hospital 67:1249, 1965.

ZARATE, A.; HERNANDEZ-AYUP, S. & RIOS-MONTEL, A. — Treatment of anovulation in the Stein-Leventhal syndrome. Analysis of 90 cases. Fertil. Steril. 22:188, 1971.



**"A FARMACIA MAIS COMPLETA E ANTIGA DO BRASIL"**

**FUNDADA EM 1858**

MANIPULAÇÃO DE RECEITAS

SAIS E PRODUTOS QUÍMICOS

PRODUTOS FARMACÊUTICOS

PLANTAS MEDICINAIS

FERFUMARIA

Rua São Bento, 220 — Tel.: 35-0414, 239-2157 — São Paulo





# Tetrex 500

(Fosfato complexo de tetraciclina)

uma constante de comodidade,  
eficácia e tolerância.

Uma cápsula cada 12 horas



LABORTERAPICA BRISTOL S.A. Ind. Quim. e Farm. - R. Carlos Gomes, 924 (Sto. Amaro) - S.P.



## AMENORRÉIA

1 CONCEITOS — Amenorréia (**A.**) significa ausência de menstruações entre a menarca e a menopausa. Quando a menarca não se instala até a idade de 16 anos, fala-se em menarca tardia, e após a idade de 18 anos, em amenorréia primária. Após a menarca, **A.** por mais de três ciclos é denominada **A.** secundária; quando o intervalo é menor, atraso menstrual. Quando os episódios de falha menstrual se repetem é usada a denominação espaniomenorréia ou oligomenorréia. Crip-tomenorréia é a presença de sangramento menstrual oculto, não exteriorizado em face de obstáculos no canal menstrual.

2. ETIOPATOGENIA — Menarca tardia e **A.** primária são incluídas no amadurecimento sexual tardio (AST); nessa condição falha o desenvolvimento morfo-funcional dos órgãos e tecidos ligados à reprodução, de acordo com a evolução somática etária da mulher (**tabela I**).

2.1 AMADURECIMENTO SEXUAL TARDIO — Pode ter origem endócrina ou não. No primeiro caso inclui-se o AST constitucional e a síndrome de Kallman. O tipo constitucional é uma condição onde os fenômenos puberais se desenvolvem len-

tamente, mas se completarão após prazo variável. A síndrome de Kallman é caracterizada pelo eunucoidismo hipogonadotrófico e anosmia. Ambas as condições apresentam insuficiência do hormônio de liberação das gonadotrofinas (GRH), relativa ou absoluta, respectivamente. A destruição da hipófise pelo craniofaringioma é uma das principais causas de hipopituitarismo primário de origem neoplásica na adolescência.

As condições interssexuais podem ocorrer sem ambigüidade genital (disgenesias gonádicas) ou apresentam quatro variantes: 1) sem malformações somáticas ou nanismo (d. g. pura); 2) sem malformações e com nanismo (síndrome de Roessle); 3) com malformações e nanismo (síndrome de Turner); com malformações e sem nanismo (síndrome de Bonnevie-Ullrich). O cariótipo, e conseqüentemente a cromatina sexual, são variáveis. A d.g. pura com cariótipo 46, XY é chamada de síndrome de Swyer. O cariótipo na síndrome de Turner é de 45, X na maioria dos casos. As d.g. têm gônadas em fita.

No hermafroditismo masculino são encontrados testículos. Na forma completa

(síndrome de Morris), resultado da insensibilidade dos receptores à testosterona, o fator de inibição de Müller é ativo e correspondido. O fenótipo é feminino, com mamas, ausência de pêlos, vulva bem formada, vagina em fundo cego, ausência de órgãos internos femininos, e os testículos são encontrados na prega inguinal ou nos grandes lábios. Nas formas incompletas (tabela I) os fenótipos resultam da associação de testículos com

função secretora mais ou menos conservada, o fator de inibição dos ductos de Müller mais ou menos ativo, e efeto-res mais ou menos responsivos. Na d.g. mista são encontradas gônadas em fita com rudimentos testiculares; o fenótipo apresenta masculinização variável. No h. verdadeiro há associação de testículos e ovários ou ovo-testes; o fenótipo resultante corresponde à mistura de caracteres sexuais, predominando a influência

**TABELA I — ETIOPATOGENIA DO AMADURECIMENTO SEXUAL TARDIO**

**I. Origem Endócrina**

**1. Insuficiência de GRH**

**Constitucional  
Encefalopatia  
S. Kallman**

**2. Hipofisária**

**Neoplasia  
Craniofaringioma**

**3. Ovariana**

**S. Savage (S. Klotz)**

**4. Condições Intersexuais**

**Sem Ambiguidade Genital**

**Disgenesia Gonádica Pura  
S. Roessle  
S. Turner  
S. Bonnevie-Ullrich**

**Com Ambiguidade Genital**

**Hermafroditismo masculino  
Forma completa (S. Morris)  
Formas incompletas  
(S. Lubs  
S. Gilbert-Dreyfus  
S. Reifenstein)  
Disgenesia Gonádica Mista  
Hermafroditismo verdadeiro  
Hermafroditismo feminino  
(Hiperplasia adrenal)**

**5. Não Específicas**

**Doença Metabólica  
(Tireopatia,  
Diabete Mérito)  
Doença Crônica  
(Hepatopatia,  
Nefropatia)  
Desnutrição**

**.II Origem Não Endócrina**

**1. Ginatresias**

**2. Tuberculose Genital**

do tecido sexual mais potente. No h. feminino existem ovários; a causa da masculinização é a presença de hiperandrogenismo de origem adrenal, devida a bloqueios biossintéticos.

A síndrome de Savage é caracterizada pelo eunucoidismo hipoestrogênico hiper-gonadotrópico, com ovários aparentemente normais, que não respondem ao sinal gonadotrófico. Uma variante dessa síndrome ou s. de Klotz se caracteriza por FSH normal.

As ginatresias constituem origem não endócrina do AST. São representadas principalmente pela agenesia uterina, agenesia vaginal, septo vaginal transversal e hímen imperfurado. A criptomenorréia com formação de hematometra é característica da última condição.

2.2. **A. SECUNDÁRIA** — Várias causas aqui referidas podem ser origem de AST e vice-versa. No entanto, como a **A. secundária** é mais freqüente, elas foram aqui incluídas e discutidas (**tabela II**).

Entre as causas específicas de origem endócrina, que atuam através dos mecanismos reguladores neurendócrinos têm-se as disfunções límbicas, representadas principalmente pela **A. psicogênica**, e as disfunções hipotalâmicas. O hipotálamo é o efector comum de ambas. Entre as últimas podem ser distinguidas as formas fisiológicas (adolescência e climatério); a forma constitucional, que se manifesta em geral por espaniomenorréia desde a menarca, sendo a função reprodutora caracterizada pelo grande espaçamento dos ciclos gástricos; e as de origem medicamentosa. Entre os medicamentos que podem atuar o hipotálamo provocando inibições interneuronais estão os contraceptivos orais e os tranqüilizantes. Afetando a hipófise encontra-se a doença de Sheehan ou necrose pituitária pós-parto, em geral com hipopituitarismo importante; e as neoplasias responsáveis pela acromegalia, doença de Cushing e a síndrome amenorréia-galactorréia (adenoma cromóforo). Reconhecem-se três síndromes importantes: Chiari-Frommel (associada à

gravidez), Argonz-Del Castillo (sem gravidez associada) e Forbes-Albright. As duas primeiras são de origem hipotalâmica; somente a última é hipofisária, devendo existir comprometimento neoplásico comprovado.

De origem ovariana tem-se a menopausa precoce, constitucional ou devida à castração. Fala-se em menopausa precoce quando esta ocorre antes da idade de 40 anos. **A. associada a hirsutismo** é característica dos ovários androgênicos ou, como querem alguns, ovários policísticos. Há dois tipos de ovários policísticos: tipo I, bilateralmente aumentados de volume, constituindo a síndrome de Stein-Leventhal; e o tipo II, de volume normal. Finalmente, uma causa mais rara são as neoplasias funcionantes, feminilizantes ou masculinizantes.

A origem adrenal está associada com hirsutismo. A hiperplasia virilizante adquirida, homóloga à congênita, mas de aparecimento pós-natal e sem as malformações genitais, exceto hipertrofia isolada do clítoris, entra no diagnóstico separativo dos ovários androgênicos do tipo II. As neoplasias benignas e malignas acarretam masculinização (carcinoma) ou síndrome de Cushing (adenoma). Esta última é caracterizada por obesidade troncular, estrias, hipertensão e hirsutismo.

A origem gestacional é representada pela **A. da gravidez**, do puerpério e da lactação.

Os esteróides sexuais podem interferir nos mecanismos reguladores hipotalâmicos ou atuar diretamente no efector endometrial.

Entre as **A. não específicas**, que atuam em vários níveis, desde os mecanismos reguladores até os efetores, estão as **A. metabólicas**, as doenças crônicas e a desnutrição (**tabela II**).

A síndrome de Asherman é classificada entre as **A. de origem não endócrina**; resulta de aderências intra-uterinas devidas a curetagem de útero puerperal. Outras causas também são encontradas nesse grupo: estenose cervical conseqüente a

cirurgia ou diatermocauterização excessiva do colo uterino; a histerectomia e a tuberculose genital.

**3. DIAGNÓSTICO — A.** é um sintoma, embora algumas doentes, senão a maioria, a encarem como uma doença. A anamnese e o exame físico deverão descobrir outros sintomas e sinais que permitam classificar a variedade etiopatogênica de acordo com as **tabelas I e II**. Os exames complementares relacionados na **tabela III** deverão ser solicitados na medida do necessário. É preciso dizer que o número de exames pedidos está na razão inversa do raciocínio clínico realizado.

**3.1 AMADURECIMENTO SEXUAL TARDIO (AST) —** A origem endócrina é verificada principalmente pela carência estrogênica (colpocitologia funcional, estrógenos urinários) e retardo da idade óssea (radiografia de mãos e punhos). No AST constitucional em geral somente falta a menarca, estando os demais caracteres e exames normais. A síndrome de Kallman e as neoplasias hipofisárias apresentam gonadotrofinas baixas. A prova de estimulação com o hormônio GRH determina pronta resposta hipofisária na primeira, mas não na última.

Na disgenesia gonádica, a laparoscopia e a pneumopelvigrafia demonstrarão as gônadas em fita, e o estudo citogenético poderá orientar a conduta terapêutica. Nos hermafroditismos, o diagnóstico diferencial é realizado pela avaliação morfológica dos órgãos genitais internos (vaginograma, colpovirgoscopia, laparoscopia); dosagem de 17-KS e pregnanetriol, aumentados na hiperplasia virilizante; estudo citogenético; biópsia das gônadas e respectivo estudo histológico.

Na síndrome de SAVAGE, a pneumopelvigrafia demonstra ovários aparentemente normais, com hipoestrogenismo e aumento das gonadotrofinas.

Nas ginatresias não há retardo da idade óssea nem sinais de carência estrogênica, sendo importante a avaliação morfológica dos órgãos genitais internos. A

presença de tumor no baixo ventre (hematometra) e de cólicas periódicas (criptomenorréia) é sugestiva de hímen imperfurado e de septo vaginal transverso.

**3.2. AMENORRÉIA SECUNDÁRIA — A.** psicogênica caracteriza-se pelo antecedente emocional; não há carência estrogênica exceto laboratorial e os órgãos genitais estão normais. Classicamente, a **A.** hipotalâmica apresenta LH baixo, estrógenos baixos, podendo o FSH estar normal; a história de ingestão de contraceptivos orais é importante. No Sheehan, as gonadotrofinas estão baixas, bem como os estrógenos; a estimulação pelo GRH não elicia resposta; além disso, os 17-OHCS e o  $T_4$  podem estar baixos. As neoplasias hipofisárias se diagnosticam pela radiografia do crânio, tomografia da sela túrcica e campimetria visual. Eventualmente há sinais de hipopituitarismo global, como na síndrome de Sheehan. A prolactina plasmática pode estar elevada, sendo sugestiva de tumor quando acima de 100 ng/ml. Em relação às síndromes **A.-galactorréia** é preciso acentuar que a persistência da secreção láctea exige o controle periódico das condições hipofisárias e do quiasma óptico a fim de surpreender precocemente uma neoplasia da região.

As causas ovarianas são diagnosticadas pela laparoscopia ou pneumopelvigrafia. Na menopausa precoce há ondas de calor, carência estrogênica marcada e ovários diminuídos de volume. A demonstração da maior atividade androgênica é condição fundamental nos ovários androgênicos. Os 17-KS estão aumentados acima de 14 mg/24 h, mas nem sempre acontece porque a testosterona, principal virilizante, é pouco metabolizada nessa via esteróide. Nesse caso, a dosagem de testosterona plasmática é essencial: acima de 0,8 ng/ml há aumento sugestivo. A prova de Jayle pode ser útil: nos ovários androgênicos há elevação de 50% ou mais na dosagem de 17-KS realizada no 8.º dia da prova. Na neoplasia feminilizante a atividade estrogênica é nor-



mal ou aumentada, e há tumor anexial. Na neoplasia virilizante há aumento de 17-KS e da testosterona, e tumor anexial. É preciso salientar que algumas A. hipotalâmicas ou psicogênicas são acompanhadas de cisto folicular ou lúteo do ovário, podendo simular tumor funcionante; no entanto, nesse caso, a atividade estrogênica pode estar baixa, e não há aumento da testosterona. Em caso de dúvida é essencial a laparoscopia para o diagnóstico diferencial.

Quando existe hirsutismo associado com ovários de volume normal, a elevação de 17-KS acima de 20 mg/24 h e de pregnanetriol acima de 2 mg/24 h fala a favor

da hiperplasia adrenal virilizante adquirida. Na síndrome de Cushing além dos sinais e sintomas sugestivos há elevação dos 17-OHCS acima de 10 mg/24 h. A avaliação da morfologia adrenal pelo retroperitônio é valiosa, bem como a realização das provas de Thorn e de Liddle para diferenciar a hiperplasia de neoplasia.

O imunodiagnóstico da gravidez deve ser solicitado em todos os casos sugestivos.

O diagnóstico das causas não específicas é realizado pelo exame clínico apurado e pelos exames pertinentes.

A história de abortamento e parto, so-

**TABELA II — ETIOPATOGENIA DA AMENORRÉIA SECUNDÁRIA**

**I. Origem Endócrina**

**1. Límbica**

**Encefalopatia  
Psicogênica**

**2. Hipotalâmica**

**Constitucional  
Fisiológica (Puberdade, Climatério)  
Medicamentosa**

**3. Hipofisária**

**Doença de Sheehan  
Neoplasia**

**4. Ovariana**

**Menopausa Precoce  
Ovários Androgênicos  
Neoplasia Funcionante**

**5. Córtex Adrenal**

**Hiperplasia Virilizante  
Neoplasia**

**6. Gestacional**

**Gravidez, Puerpério, Lactação**

**7. Ingestão de Esteróides Sexuais**

**8. Não Específicas**

**Doença Metabólica  
(Tireopatia,  
Diabete Mérito)**

**Doença Crônica  
(Hepatopatia,  
Nefropatia)**

**Desnutrição**

**II. Origem Não Endócrina**

**1. Síndrome de Asherman**

**2. Tuberculose Genital**

**3. Estenose Cervical**

**4. Histerectomia**

bretudo com manipulação intra-uterina, exige a exclusão da síndrome de Asherman pela histerossalpingeografia. Esse exame, bem como a laparoscopia, a curetagem de prova e exames gerais são utilizados para excluir a tuberculose genital (tabela III).

4. TRATAMENTO — O tratamento da A. não deve ser iniciado antes de esclarecer a sua causa.

4.1. AMADURECIMENTO SEXUAL TARDIO (AST) — A forma constitucional admite a sua aceleração mediante a administração de citrato de clomifênio (100 mg/dia/5 dias por 3-6 meses). A síndrome de Kallman é tratada por ciclos artificiais (etinil-estradiol 0,1 mg/dia/20 dias com intervalos de 10 dias entre as séries; medroxiprogesterona ou noretindrone 10 mg/dia/nos últimos 5 dias). Quando houver desejo de filhos recorrer ao GRH ou às gonadotrofinas humanas para induzir a ovulação.

Tumores hipofisários serão inicialmente tratados pelo neurologista. Posteriormente, na dependência da reserva hipofisária recorrer à terapêutica substitutiva, se necessário.

Na síndrome de Savage só há possibilidade de tratamento por ciclos artificiais, pois os ovários são refratários às gonadotrofinas. Na síndrome de Klotz é possível o tratamento com altas doses de gonadotrofinas.

Na disgenesia gonádica, o tratamento básico são ciclos artificiais. A gonadectomia é recomendada quando o cariótipo contiver o cromossoma Y, pois esses casos têm maior probabilidade de desenvolver tumor disgenético. Nos hermafroditismos masculinos a regra é a gonadectomia após a idade de 23 anos, a fim de permitir a completa diferenciação morfológica; essa gonadectomia é realizada como profilaxia do seminoma do testículo ectópico. Os critérios de Hauser regem a conduta a ser tomada nos casos de ambigüidade genital: 1) todo recém-nascido com genitália externa ambígua e cromatina sexual positiva deve ser considerado

como feminino, e educado como tal; 2) nos cromatina-negativos é conveniente a escolha do sexo masculino, a menos que a hipospádia seja muito grave e exista vulva, ou que o falo seja rudimentar; 3) na hipótese de genitais muito equívocos é preferível o sexo feminino para respeitar a sua intimidade; 4) independentemente do sexo cromatínico, o sexo escolhido deverá corresponder àquele que predominar nos genitais externos. A cirurgia no sentido feminino em geral consiste na locação subperitonal dos testículos, amputação do clítoris e ampliação do seio urogenital, ou neovagina, conforme o caso.

Na hiperplasia adrenal congênita, além da cirurgia corretiva, que deve ser realizada nas proximidades da puberdade normal, é necessária a administração de corticóides. Na insuficiência do cortisol dar prednisona (5-10 mg diários). Na forma com perda de sal utiliza-se a alfa-fluor-hidrocortisona (100-200 mg/dia).

Nas ginatresias, hímen imperfurado e septo vaginal transversal, a simples excisão é curativa. Na agenesia de vagina realiza-se a neovagina na época da adolescência. Lembrar da associação com malformações renais.

4.2. AMENORRÉIA SECUNDÁRIA — A A. psicogênica é conduzida pela psicoterapia e administração de clomifênio, droga de escolha na A. hipotalâmica. A doença de Sheehan se trata com corticóides, tiroxina e ciclos artificiais. Se houver desejo de filhos recorrer às gonadotrofinas humanas. A menopausa precoce deve, em princípio, ser tratada com ciclos artificiais até a idade de 45 anos. As menstruações podem ter efeito benéfico sob aspecto psicológico.

A síndrome de Stein-Leventhal tem como tratamento a ressecção em cunha dos ovários a fim de normalizar o seu tamanho. Os tumores funcionais devem ser excisados. Dada a sua alta percentagem de malignização, se não houver mais desejo de filhos, a conduta de escolha é a pan-histerectomia. A cirurgia radical deve ser praticada no caso de já

haver aquela complicação. No capítulo de disfunção menstrual são discutidas as possibilidades terapêuticas dos ovários policísticos.

Na hiperplasia adrenal virilizante adquirida bastará o tratamento corticóide, indefinidamente. Na síndrome de Cushing deverá ser realizada a exeresse do adenoma.

As causas não específicas serão encaminhadas ao clínico.

Na síndrome de Asherman a conduta

é o debridamento da cavidade uterina e a inserção do dispositivo intra-uterino de Lippes, que deverá permanecer por 3 ciclos. Na estenose cervical, a dilatação será seguida da inserção do d.i.u. com prolongamento cervical a fim de impedir a recidiva; a permanência do aparelho também será de 3 ciclos. Na tuberculose genital, o tratamento específico será seguido da inserção do d.i.u., como na síndrome de Asherman, embora o prognóstico seja bem mais reservado.

### TABELA III — EXAMES COMPLEMENTARES

#### 1. Secreção Estrogênica

Estrógenos urinários (30-60 mcg/24 hs)  
Colpocitologia Funcional  
(mínimo 15% eosinofilia)

#### 2. Secreção Androgênica

17-KS Urinários (4-14 mg/24 hs)  
Testosterona Plasmática (0,2-0,8 ng/ml)  
Testes de Thorn, Liddle e Jayle

#### 3. Secreção Adrenal

17-OHCS Urinários (4-10 mg/24 hs)  
Pregnanetriol Urinário (0,5-2 mg/24 hs)  
Testes de Thorn e Liddle

#### 4. Secreção Hipofisária

Gonadotrofinas Urinárias (5-27 UC/24 hs)  
FSH Plasmático (E-30 mUI/ml)  
LH Plasmático (5-20 mUI/ml)  
Prolactina Plasmática (10-20 ng/ml)  
Teste do GRH

#### 5. Outros exames

Imunodiagnóstico para gravidez  
Radiografia de mãos e punhos  
Radiografia de crânio  
Campimetria visual  
Laparoscopia  
Pneumopelvigrafia  
Biópsia de gônada  
Vaginograma  
Histerossalpingografia  
Curetagem de prova  
Estudo citogenético  
Retropneumoperitônio  
Tiroxina plasmática (T<sub>4</sub>)  
Captação I<sub>131</sub>

#### 6. Exames Gerais

Urina Tipo I  
Uréia sanguínea  
Proteínas plasmáticas  
Hemograma completo  
Provas de função hepática  
Glicemia  
Teste de tolerância à glicose  
Hemossedimentação  
Prova do P.P.D.  
Radiografia de pulmões

# O leite integral do bebê.

Depois do 1.º semestre, na alimentação seqüencial, normalmente é indicado o uso de um leite integral.

Nestogeno 2.º semestre é o leite integral do bebê e já vêm adicionados hidratos de carbono, 11 vitaminas e ferro, que vão garantir a continuidade de um perfeito desenvolvimento durante todo o 1.º ano de vida.

Prepara-se o Nestogeno 2.º semestre adicionando uma medida rasa de pó para cada 30 ml de água morna previamente fervida, ou mucilagem, quando indicada. **Nestlé**



## CIBERNÉTICA E REPRODUÇÃO

*Consideremos a massa de água contida em um copo como sendo um universo. Pingando uma gota de corante vermelho hidrossolúvel concentrado nessa água observamos dois fenômenos: a queda da gota para o fundo do copo deixando na sua trajetória um rastro avermelhado devido ao atrito molecular, e sua explosão contra o fundo. A seguir, ocorre o terceiro fenômeno, mais lento, constituído pela difusão das moléculas do corante na massa aquosa. Ao fim de um tempo toda a massa ou todo o universo se apresentará uniformemente tinto de vermelho.*

*Analisando os diferentes setores do universo logo após a introdução do corante (tempo  $t_1$ ), a probabilidade de que a concentração do corante seja a mesma em todos os setores, é mínima; ou seja, tende a 0. No entanto, essa probabilidade começa a aumentar após a explosão da gota contra o fundo do copo (tempo  $t_2$ ). A medida que o tempo se aproxima de  $t_x$ , ou seja, que o universo envelhece, aquela probabilidade aumenta até atingir  $p=1$  ( $t=t_x$ ).*

*Em outras palavras, o novo universo, água e corante, tende a passar de um es-*

*tado de mínima a outro de máxima probabilidade de que a concentração do corante seja a mesma em todos os setores.*

*No tempo  $t_1$ , e mesmo no tempo  $t_2$ , ainda havia uma certa organização no universo. Isto é, a gota caindo contra o fundo e explodindo. Mas, a seguir, os limites do vermelho começaram a desaparecer até que, dado  $t=t_x$ , havia apenas a massa amorfa de água vermelha. Ou seja, de um estado de organização passamos para um estado de desorganização ou caos.*

*Essa experiência exemplifica a teoria de Gibbs, segundo a qual a probabilidade de que todas as respostas sejam as mesmas em todo o universo aumenta à medida que esse universo envelhece. A medida dessa probabilidade denomina-se ENTROPIA. A tendência natural da entropia do universo é de aumentar com o tempo. No universo de Gibbs, portanto, a ordem é o menos provável, e o caos, o mais provável.*

*O sistema água-corante é um sistema aberto. Exceto o atrito molecular, nada impede que o corante e a água se misturem. E vencer o atrito é questão de tempo.*

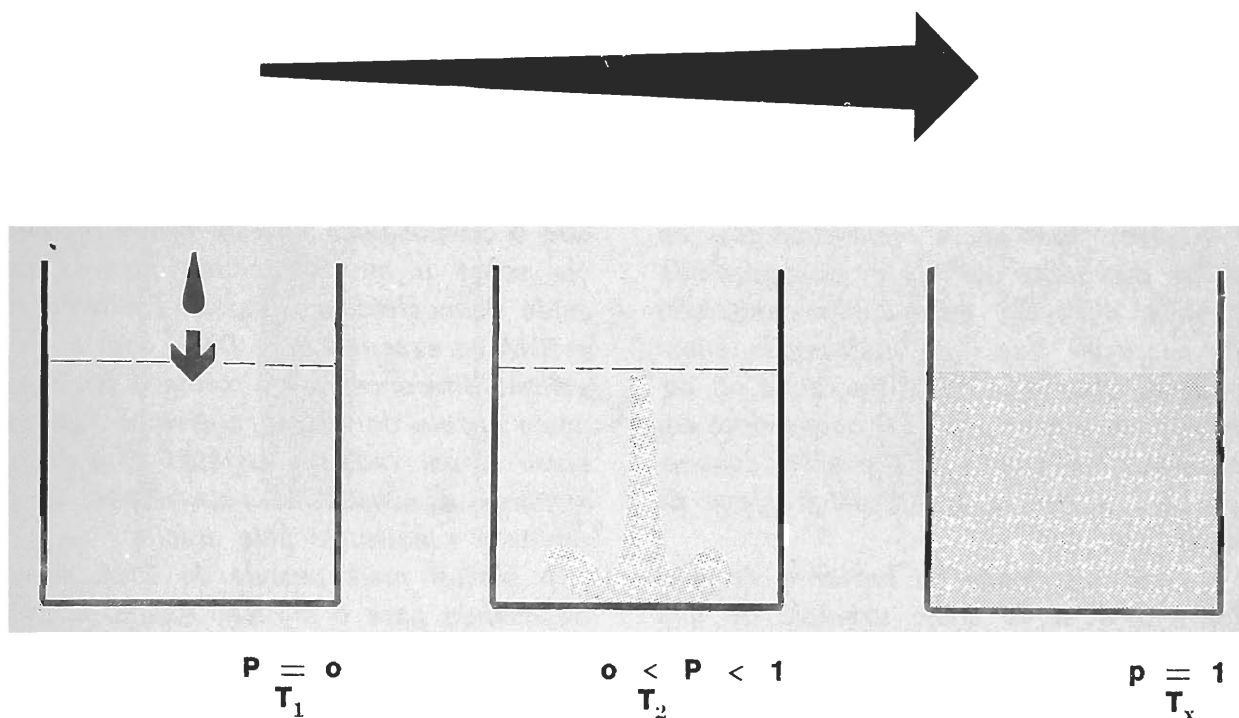


Fig. 1 — Entropia

Imaginemos agora que, antes de pingar o corante na água, se introduzisse verticalmente no copo um dispositivo com forma de haste. E que esse dispositivo impedisse às moléculas do corante a ultrapassagem de limites precisos situados ao redor da haste. Nesse caso o universo seria formado da massa de água cercada uma coluna de água vermelha, ao redor da haste. Enquanto durar a influência do dispositivo, a entropia do universo não sofrerá aumento. A luta contra o caos ou contra a ordem pode ser medida quanto à sua intensidade observando a interface coluna vermelha e água. As moléculas do corante lutando para ultrapassar e difundir; as moléculas de água para integrar e diluir.

O sistema água-corante-haste é um sistema fechado. O dispositivo permite ao corante apenas corar a água dentro de certos limites. Esses limites correspondem àqueles da coluna vermelha.

CIBERNÉTICA é a teoria da comunicação que deve haver entre as moléculas do corante e a haste do dispositivo, de modo a manter corada apenas a coluna

de água ao redor do mesmo. Essa definição corresponde àquela de Wiener: cibernética é a teoria da informação com uma finalidade precisa. Para acentuar as dificuldades naturais enfrentadas pelo cibernético, Wiener também definiu previamente a entropia de Gibbs. Não só no universo corante-água existe entropia, mas em todo o nosso universo. Há uma luta eterna entre duas tendências que se opõem: entropia e cibernética. A primeira, englobante e caotizante. A segunda, diferenciadora e organizadora.

A base da cibernética é o sistema fechado, também chamado de SISTEMA DE RETROAÇÃO ou de RETROALIMENTAÇÃO, traduções do inglês FEEDBACK.

Um exemplo que interessa à especialidade é o ciclo menstrual. Há um dispositivo que fornece uma informação para um receptor: a unidade hipotálamo-hipofisária-ovariana estimula o endométrio com estrógenos. Estes informam retroativamente a UHH do grau de estimulação fornecido. Quando é atingido um limite crítico, a informação é cortada. Então ocorre a menstruação. As falhas, em geral, ocorrem ao nível do regulador, a UHH.



Nesse caso, a secreção aumenta em excesso ou diminui em ómasia. Consequentemente, o endométrio sangra demais ou não sangra. A hemorragia ou a amenorréia endócrina são conseqüências do aumento da entropia do sistema.

A rigor, todo ciclo menstrual gira ao redor do limite crítico. O sistema não quer o chamado desempenho esperado da secreção, que é a proliferação endometrial. Quer a proliferação ótima ou desempenho eficaz, para que haja ordem em todos os fenômenos que levam à concepção bem sucedida, finalidade precípua do ciclo menstrual.

O exemplo acima foi bastante simplificado, mas serve como exemplo do que significa na definição de cibernética.

## 2. CARIÓTIPO

A vida é um sistema fechado. Individualmente, ela é limitada no tempo, mas não no sentido racial. Para continuar a existir ela deve ser reproduzível. Além disso, na sua eterna luta contra o caos ela deve ter a capacidade de transmitir as adaptações que teve necessidade de realizar para continuar sendo um sistema fechado.

Em 1953, Watson & Crick descobriram o modelo molecular exibido pelos ácidos nucleicos que preenchia a essência da vida: 1) capacidade de conter uma informação; 2) capacidade de reprodução; 3) capacidade de sofrer mutação.

A estrutura do ácido desoxirribonucleico assemelha-se a duas espirais que se enrolam ao redor de um eixo imaginário comum, como uma escada espiral cujas barras ligam os esteios.

As espirais são constituídas pela alternância regular de 2-desoxi-D-ribose ligada a um radical fosfato. As barras são pares de bases nitrogenadas: adenina, timina, citosina e guanina. Há dois pares existentes: AT GC, com quatro possibilidades especiais: AT, TA, GC e CG.

A unidade de informação genética é o CÓDON. Ele é constituído pela sucessão

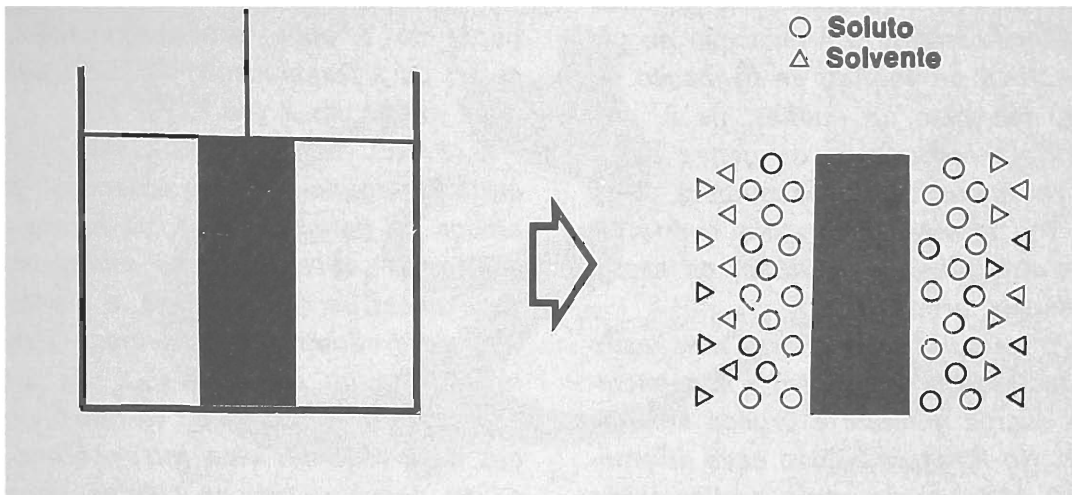
de 3 pares de bases adjacentes na molécula do DNA. A modificação da sucessão de pares ou simplesmente na alteração da possibilidade espacial dá origem a uma mutação.

Jacob & Monod verificaram em 1961 que o cromossoma exercia a sua influência sobre o meio ambiente através do ácido ribonucleico-mensageiro (m-RNA). O m-RNA se assemelha ao DNA, com as seguintes diferenças: 1) é formado por uma única cadeia de ácidos nucleicos ligados entre si por radicais fosfato; 2) a desoxirribose é substituída pela ribose; 3) a timina é substituída pela uracila.

A espiral mais pesada do DNA serve de modelo para o m-RNA. Assim, a uma sucessão de códons corresponde um único m-RNA.

O gen é definido como sendo um conjunto de códons que desempenham uma determinada função; esse conjunto também é chamado de CISTRON. Em geral, na produção de uma proteína cooperam vários genes, sob controle de um gen operador. O conjunto, gen operador e cistrons de estrutura, é denominado OPERON. Cada cistron determina um m-RNA; o gen operador determina a sequência de m-RNA para formar as respectivas enzimas necessárias à síntese de uma determinada proteína.

O sistema é fechado pelo aparecimento do gen regulador. Alguns autores denominam de operon o conjunto assim anteriormente denominado, incluindo o gen regulador. Esse gen produz uma substância denominada repressor (R). A função desse R é de inibir ou ativar o operon de acordo com as necessidades do sistema. Um exemplo é o desenvolvimento dos ductos de Wolff; outro, semelhante, é a proliferação endometrial. Ambos implicam na síntese proteica para hipertrofiar e hiperplasiar uma estrutura. No ducto de Wolff entra a testosterona e, no endométrio, o estrógeno. Em resumo, o hormônio devidamente modificado se combina com o R, formando o complexo RH. O RH ativa, ou melhor, de-reprime o operon até



**Fig. 2 — Cibernética**

então reprimido pelo R, e passa a comandar os cistrons estruturais, cada qual formando uma enzima, na seqüência necessária para formar proteínas necessárias ao desenvolvimento dos ductos de Wolff ou endométrio. Cessado o estímulo — caso do endométrio — ou a necessidade de desenvolvimento — caso do ducto de Wolff — o R volta a reprimir o operon.

O cariótipo é constituído por cromossomas. Cada cromossoma é composto de cromátides. As cromátides, por sua vez, são formadas de espirais duplas de DNA. Portanto, o cariótipo é constituído de uma infinidade de sistemas fechados, cuja resultante é o ser vivo com todas as suas capacidades básicas. O número de cromossomas é muito variável. Vai de 2 a muitas dezenas, exceto nos virus, cujas formas mais simples são constituídas por um só ácido nucleico. No ser humano é de 46.

### 3. SEXO GENÉTICO

O cariótipo permite a vida do indivíduo e da espécie. O dimorfismo sexual constitui um mecanismo cibernético que visa

a dar mais segurança ao cariótipo contra o aumento da entropia. Com efeito, sendo esse aumento a tendência natural do universo, ele também inclui os sistemas fechados nele contidos. O controle de um sistema fechado por outro sistema, e vice-versa, é uma garantia adicional.

Mesmo nas bactérias existe uma fase de dimorfismo celular, onde duas bactérias trocam informações genéticas, possivelmente para garantir a existência da espécie contra um ambiente sempre desfavorável. Daí a dúvida de Wiener, se no universo existem realmente sistemas hermeticamente fechados.

O homem tem o cariótipo 46,XY, e a mulher 46,XX. Logo no início do desenvolvimento do indivíduo se estabelece a diferenciação sexual. Na espécie humana, o ser masculino é o regulador, impondo através do gonossoma Y modificações no fenótipo básico feminino. A castração efetuada no início da formação das gônadas leva ao fenótipo feminino, qualquer a natureza do cariótipo. Nas aves ocorre o inverso: o ser feminino é o regulador, sendo o fenótipo masculino a estrutura básica.

No homem, 7 semanas após a fecundação os genes situados sobre o gonossoma Y e também sobre o X, pois ambos são necessários para a formação de gônadas perfeitas, induzirão a diferenciação da gônada primitiva no sentido da formação do testículo. No caso da mulher, na 8.ª semana após a fecundação os genes situados sobre ambos os gonossomas X induzirão a sua diferenciação para ovário. O testículo e o ovário constituem os caracteres sexuais primitivos.

Entre o segundo e o quarto mês após a fecundação haverá também a diferenciação dos ductos genitais e órgãos sexuais externos. No fenótipo básico essa diferenciação se efetuará de modo praticamente espontâneo. No homem, a diferenciação é condicionada pela secreção testicular. Essa diferenciação determina os caracteres sexuais primários.

O PAPEL DO GONOSSOMA Y — Com raras exceções não haverá a diferenciação testicular na ausência do gonossoma Y. O cariótipo 45,X dá o fenótipo básico, sem gônadas; isso significa também que o testículo não é simplesmente formado na ausência de dois gonossomas X. Mesmo com vários X, o Y guarda o seu papel de diferenciador masculino. O cariótipo 47,XXY ou 48,XXXY sempre terá testículos, embora azoospermicos. Essa azoospermia é uma defesa contra o aumento da entropia no sentido da desorganização do cariótipo racial.

O Y tem determinantes masculinos que predominam sobre os femininos do X. Ao descrever um cariótipo 46,XY<sub>qi</sub> ou seja, um gonossoma que somente tem dois braços longos e ausência dos braços curtos, e por isso chamado isocromossoma, Jacobs (1966) verificou que o fenótipo era básico ou feminino. Graças a essa observação se sabe que os genes responsáveis pela diferenciação masculina se localizam no braço curto do Y.

As exceções acima assinaladas dizem respeito ao cariótipo 46,XX com fenótipo masculino e gônadas testiculares azoospermicas. Como esse cariótipo foi encon-

trado na pele, sangue e testículos, foram aventadas várias hipóteses para explicar essa síndrome: cariótipo do tipo mosaico 46,XX/46,XY não detectado; 47,XXY com perda do Y após a diferenciação testicular; ou a translocação de um fragmento do Y sobre um X (46,XXY).

O PAPEL DO GONOSSOMA X — Há certa divergência quanto à necessidade de ambos os gonossomas X na formação do ovário. A observação de mulheres 45,X com menstruações normais, e mesmo férteis, determinou essas dúvidas. Com efeito, mesmo no embrião 45,X os ovários parecem normais no seu desenvolvimento até o 5.º mês de vida intra-uterina, após o que desaparecem as células germinativas, e as gônadas adquirem o aspecto em fita. Esses casos são de difícil explicação, pois mesmo a lyonização de um X, ou seja, a sua transformação em cromatina de Barr na 3.ª semana, bem antes da diferenciação ovariana, que ocorre na 8.ª semana, não significa a exclusão funcional. A interferência parcial do cromossoma heteropícnico no cariótipo foi muito bem documentada em vários casos.

Ao contrário do Y, os determinantes femininos estão localizados quer no braço curto, quer no braço longo. Gônadas em fita foram observadas em indivíduos 46,XX<sub>qi</sub> e 46,XX<sub>pi</sub>, isto é, nas isocromossomias para o braço longo e também naquelas para o braço curto do X. Os genes que controlam a estatura e previnem as anomalias somáticas do tipo turneria no se localizam no braço curto do X.

O CONDICIONAMENTO DA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL DOS DUCTOS GENITAIS E ÓRGÃOS GENITAIS EXTERNOS — As células germinativas não exercem papel na diferenciação sexual, pois a sua destruição apenas leva à esterilidade gonádica. Esse papel está reservado às células intersticiais, graças à produção de testosterona e de um chamado fator "X" ainda desconhecido.

De acordo com Ohno (1971) os operons masculinizantes e feminilizantes do fenótipo localizam-se no gonossoma X.



**Fig. 3 — Sistema fechado: ciclo menstrual**

No Y, apenas se encontra o gen regulador da masculinização. Nesse sentido, o gonossoma X funciona apenas como efetor no fenótipo masculino, e como efetor e regulador no fenótipo básico.

Influenciado pelo regulador, o operon masculinizante diferencia o testículo e as células intersticiais. Estas produzem testosterona, que determina dois efeitos: 1) de-repressão do operon do ducto de Wolff, também situado no X, no sentido da hipertrofia do ducto; 2) de-repressão do operon dos órgãos genitais externos, também localizados no X, com formação da bolsa escrotal, falo e uretra peniana. Além disso, os testículos determinam a regressão dos ductos de Müller, atuando pelo fator "X" em gen possivelmente localizado no gonossoma X. Enquanto que o processo de diferenciação masculina se inicia na 7.<sup>a</sup> semana, a regressão dos ductos müllerianos se processa no 3.<sup>o</sup> mês. Ao fim de 6 semanas está completada a diferenciação do feto masculino.

Tanto no cariótipo 46,XX como no 46,XY, as células germinativas atingem a gônada indiferenciada ao redor da 3.<sup>a</sup> se-

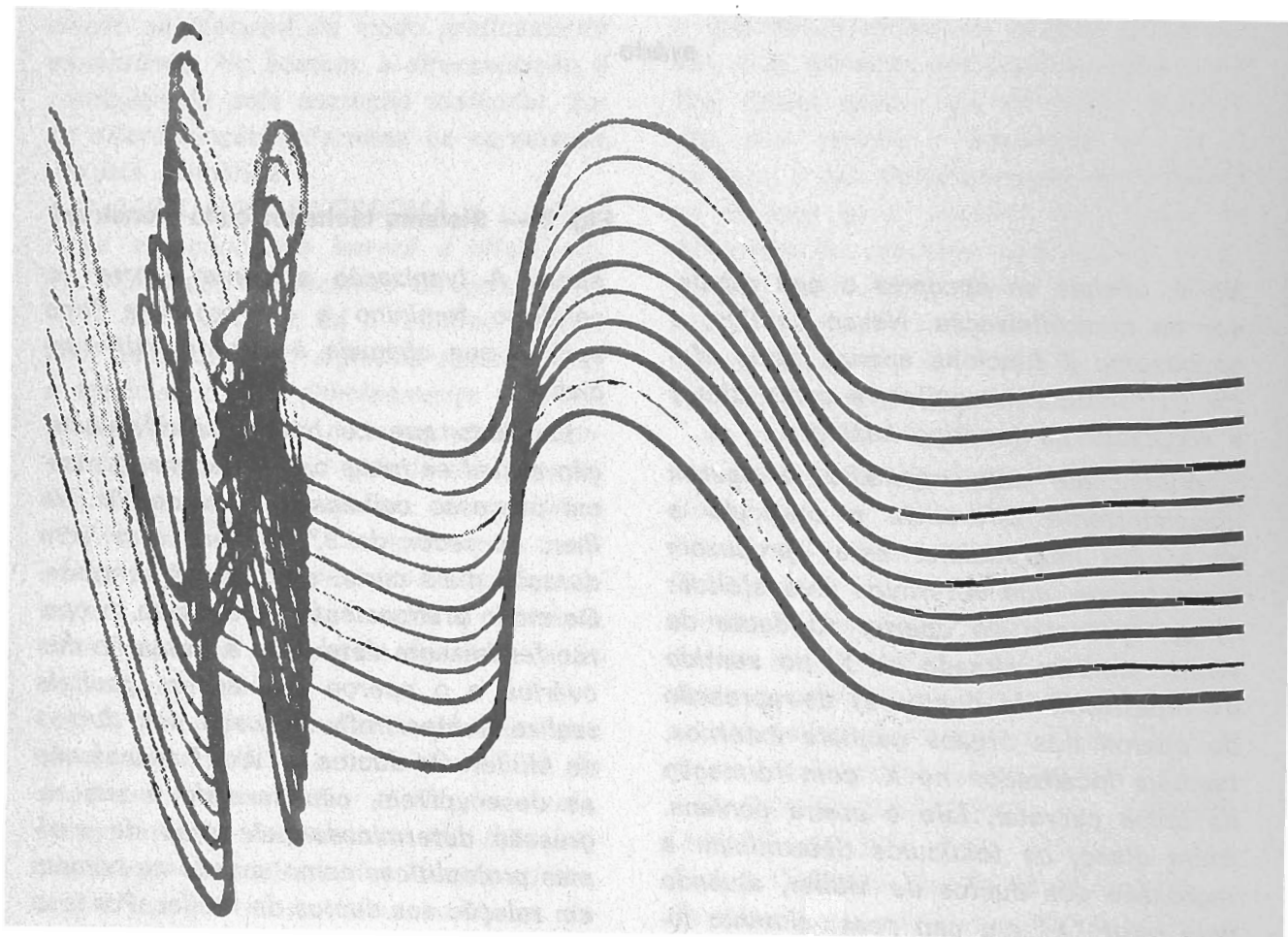
mana. A lyonização somente ocorre no cariótipo feminino e se processa logo após a sua chegada à gônada indiferenciada.

Enquanto que no homem a diferenciação sexual se inicia na 7.<sup>a</sup> semana, o mesmo processo começa mais tarde na mulher, ao redor da 8.<sup>a</sup> semana, mas com duração mais curta, cerca de 5 semanas. De modo praticamente espontâneo, o operon feminizante determina a formação dos ovários e o operon dos ductos genitais realiza a hipertrofia e fusão dos ductos de Müller. Os ductos de Wolff apenas não se desenvolvem, não havendo a sua regressão determinada pela ação de enzimas proteolíticas como sucede no homem em relação aos ductos de Müller. Por isso é muito freqüente o achado desses restos embrionários na mulher, principalmente como o órgão de Rosenmüller no mesosalpinge e o ducto de Gartner na parede da vagina e do colo uterino. A não de-repressão do operon responsável pela masculinização dos órgãos genitais externos determina o seu desenvolvimento feminino.

#### 4. CONCLUSÃO

No universo há duas tendências que se opõem: o caos e a ordem. Caos significa tendência à igualdades ou aumento da probabilidade de respostas iguais. A medida dessa probabilidade chama-se entropia. Quanto maior o caos, maior a entropia. A vida é uma manifestação de ordem. A vida só é possível estabelecendo-se um sistema energético fechado. A cibernética é a teoria que comanda a organização desse sistema. Logo, cibernética e

entropia são dois conceitos que se opõem. O cariótipo é o responsável direto pela manutenção da vida. Ao mesmo tempo, ele determina a qualidade da vida: o ser simples terá um cariótipo correspondentemente simples; o ser complexo, um cariótipo complexo. O sexo genético é uma qualidade do cariótipo que tende a adaptar e estabilizar a espécie no meio ambiente. Cada espécie tem dois sexos: um regula o outro, fornecendo uma garantia adicional para a manutenção da espécie.



# DIENPAX

ansiolítico  
tranquilizante





# Beminal\*

Garantia de uma  
terapêutica adequada  
de Fatores do  
Complexo B + Vitamina C

## 1 COMPRIMIDO DIÁRIO

é o suplemento indispensável dos portadores de

**HEPATOPATIAS • DIABETES MELLITUS  
PERTURBAÇÕES NEUROPSÍQUICAS  
DOENÇAS PARASITÁRIAS E INFECCIOSAS**

Apresentação — Frasco com 30 comprimidos revestidos





## DISGENESIA GONÁDICA

A primeira sistematização de pacientes classificadas como portadoras de disgenesia gonádica foi realizada por Turner, em 1938, descrevendo um grupo de jovens mulheres com amenorréia primária, infantilismo sexual, baixa estatura e malformações somáticas.

Descrições vagas já haviam sido feitas por Federman (1920-1930), que salientava a ausência congênita de ovários em determinado grupo de mulheres.

Em estudos posteriores, foi se observando uma grande variedade de mulheres que apresentavam gônadas em fitas.

Albright, em 1942, demonstrou que estas pacientes após a idade esperada da puberdade, eliminavam pela urina altos teores de gonadotrofinas hipofisárias, fato que responsabilizava a insuficiência gonadal como origem da síndrome, confirmado posteriormente pelo exame anátomo-patológico das gônadas que, microscopicamente, mostravam apenas tecido colágeno do tipo estroma ovariano, desprovidos de elementos germinativos. Excepcionalmente podemos encontrar raros folículos germinativos e, segundo Hauser, restos gonádicos do tipo células hilares,

são observados com maior freqüência.

Segundo Baramki, a disgenesia gonádica é conceituada como uma condição caracterizada por gônadas em fita, com ausência de células germinativas, e desenvolvimento dos órgãos genitais internos e externos no sentido feminino.

O termo disgenesia gonadal é a denominação mais atual, tendo sido anteriormente chamada de aplasia, agenésia ou disgenesia ovariana; essas denominações foram abandonadas, pois as gônadas em fitas não apresentavam características próprias do ovário.

As disgenesias gonadais são classificadas em cinco grandes grupos:

1. Disgenesia gonádica pura — quando apresentam gônadas em fita, estatura normal e ausência de malformações;
2. Síndrome de Turner — pacientes com pequena estatura, gônada em fita e presença de malformações somáticas;
3. Síndrome de Bonnevie-Ullrich — quando apresentam estatura normal, gônadas em fita e presença de malformações;
4. Síndrome de Roessle — pacientes com baixa estatura, gônadas em fita e ausência de malformações;

5. Disgenesia gonádica assimétrica — quando apresentam uma gônada em fita e, contralateralmente, gônada diferenciada precariamente; a estatura variável, bem como a presença ou não de malformações.

Bahner e col. descreveram paciente fértil, com baixa estatura, e cariótipo XO, demonstrando como fora dito anteriormente, a presença em caráter excepcional de elementos germinativos nas fitas.

## II. ETIOPATOGENIA

A etiopatogenia é compreendida em dois tópicos principais: a embriologia e a citogenética.

### 1 Embriologia

De grande importância foi a pesquisa de Jost, que demonstrou, pela remoção dos testículos de coelhos em vários estágios da gestação, sem interrompê-la, que ocorriam as seguintes influências na diferenciação genital:

1 — Castração antes do 19.º dia, mesmo com cariótipo masculino, ocorria a diferenciação feminina, desenvolvimento de útero, tubas, regressão dos ductos de Wolff e desenvolvimento dos genitais externos femininos.

2 — Castração no 21.º dia, época em que já ocorreu a maturação dos ductos de Wolff (vesícula seminal e deferente), não há regressão das estruturas, mas ocorre bloqueio da diferenciação posterior. Os genitais internos são masculinos e os genitais externos são femininos.

3 — Gonadectomia em fases mais tardias, quando já houve diferenciação dos genitais externos, o fenótipo será masculino.

4 — A remoção de ovários de embriões com cariótipo feminino não exerce influência alguma, há desenvolvimento normal dos ductos de Müller.

Com estas observações, ficou clara a influência do testículo fetal para a diferenciação masculina e inibição da dife-

renciação feminina dos ductos e primórdios dos genitais externos. Esta função testicular não pode ser considerada como endocrinológica, pois a hipofisectomia no 19.º dia não exerce influência nos genitais internos, porém, impede a masculinização externa. Esse fenômeno foi demonstrado pelas seguintes experiências: 1.º) A remoção unilateral do testículo promove desenvolvimento homolateral dos ductos de Müller, havendo porém, virilização externa.

2.º) A gonadectomia bilateral e a administração de testosterona exógena ocasiona evolução normal dos ductos de Wolff, mas não impede o desenvolvimento dos ductos de Müller.

3.º) Em cultura de tecidos, os ductos de Müller diferenciam-se no sentido feminino.

Conclui-se desses resultados:

1 O efeito da gônada embrionária é local, e mais do tipo indutor ou organizador do que hormonal; 2. Essa indução tem componentes separados: a estimulação dos ductos de Wolff e inibição dos ductos de Müller, sendo que a testosterona só consegue o primeiro efeito; 3. O desenvolvimento dos ductos de Müller provém de potencial próprio do crescimento dos primórdios genitais e não do efeito do estrógeno materno circulante.

Segundo Berger e col., o distúrbio em fases precoces da embriogênese, que poderia levar à diferenciação anômala das gônadas, poderia ser oriundo de agressão de natureza tóxica, viral ou mesmo de origem desconhecida, mas por esse mecanismo não se poderia explicar o caráter familiar de algumas disgenesias gonádicas.

### 2. Citogenética

É importante conhecermos o papel dos gonossomos Y e X. Assim, de trabalhos em animais e posteriormente comparados no homem, ficou demonstrada a necessidade do Y para a diferenciação masculina, de tal forma que na literatura ainda não foi descrito nenhum caso de testículo normal na ausência de gonossomo

Y. Mas isso não é tudo, visto que existem pacientes com diferenciação feminina portadoras de disgenesia gonádica e que poderia ser explicada por um Y defeituoso ou por um outro fator local que bloqueie a sua expressão.

Hoje sabe-se que o Y, além de controlar o desenvolvimento da gônada, é importante na manutenção da integridade somática. Como exemplo temos a alta incidência de abortos 45,X, e os elementos assim constituídos que sobrevivem, apresentam inúmeras anomalias somáticas.

A localização dos determinantes masculinos no Y parece ser no seu braço curto.

O gonossomo X tem situação diferente do Y. Conhecem-se cerca de 75 desordens ligadas ao X e, como não são conhecidas as perturbações ligadas ao Y, essas anomalias ligadas ao X são chamadas de ligadas ao sexo.

Devemos ter conhecimento da existência de genes dominantes e de genes recessivos; isto é importante, pois os estigmas de caráter dominante manifestam-se em dose genética única e afetam tanto homem como mulher; já os recessivos manifestam-se apenas em dose dupla, e a maioria deles apenas no homem.

A presença de um gonossomo X é indispensável para a viabilidade do indivíduo. Comparando com os achados da síndrome de Turner, tudo indica que, para o desenvolvimento do ovário normal, é necessária a presença de dois gonossomos X, visto serem as pacientes 45,X portadoras de gônadas em fitas. O braço curto do X exerce maior controle que o braço longo no crescimento e desenvolvimento de anomalias, mas são igualmente importantes no desenvolvimento dos ovários.

Lyon fez a hipótese de que em alguma época da vida fetal, cada célula na mulher, de maneira independente, ao acaso, e permanentemente, inativa um dos gonossomos X. Esse fenômeno, chamado de lyonização do cromossomo X, explica a ausência de consequência fenotípica

maior do segundo X.

Todavia, a hipótese de Lyon deve ser considerada com certas restrições, pois está demonstrado que o número de X é importante, visto serem diferentes os fenótipos nos indivíduos XY, XX, XXY e XXX.

O gonossomo X inativado apresenta-se como a cromatina sexual vista junto à membrana nuclear de células femininas, descrita por Barr em 1949, de grande importância no estudo genético.

De acordo com Federman, as anomalias cromossômicas que podem levar ao aparecimento de disgenesias gonádicas são:

- 1.º) Ausência do segundo cromossomo sexual, que pode ser oriundo da fertilização de um gameta haplóide por um gameta anormal, ou por perda de um cromossomo após a fertilização, durante as divisões mitóticas.

- 2.º) Deleção de parte do gonossomo, ou seja, ocorre perda de parte do cromossomo.

- 3.º) Translocações, que são as trocas de porções dos gonossomos para autosomos e vice-versa.

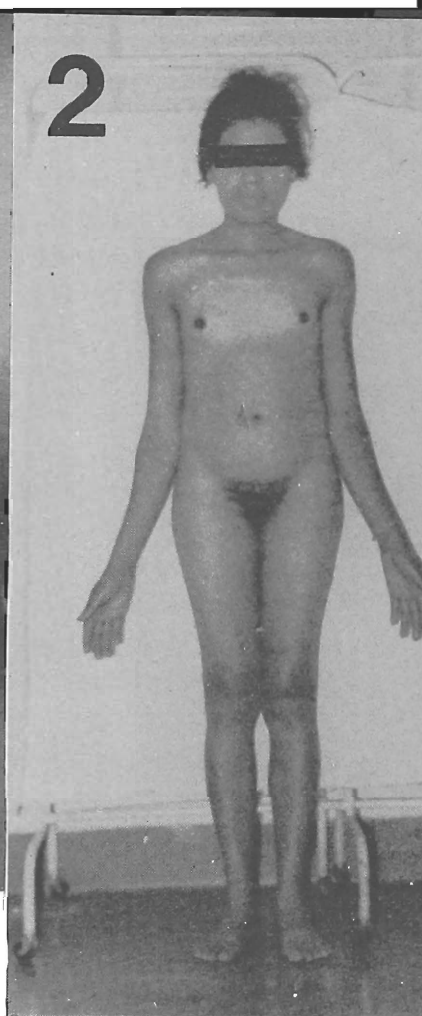
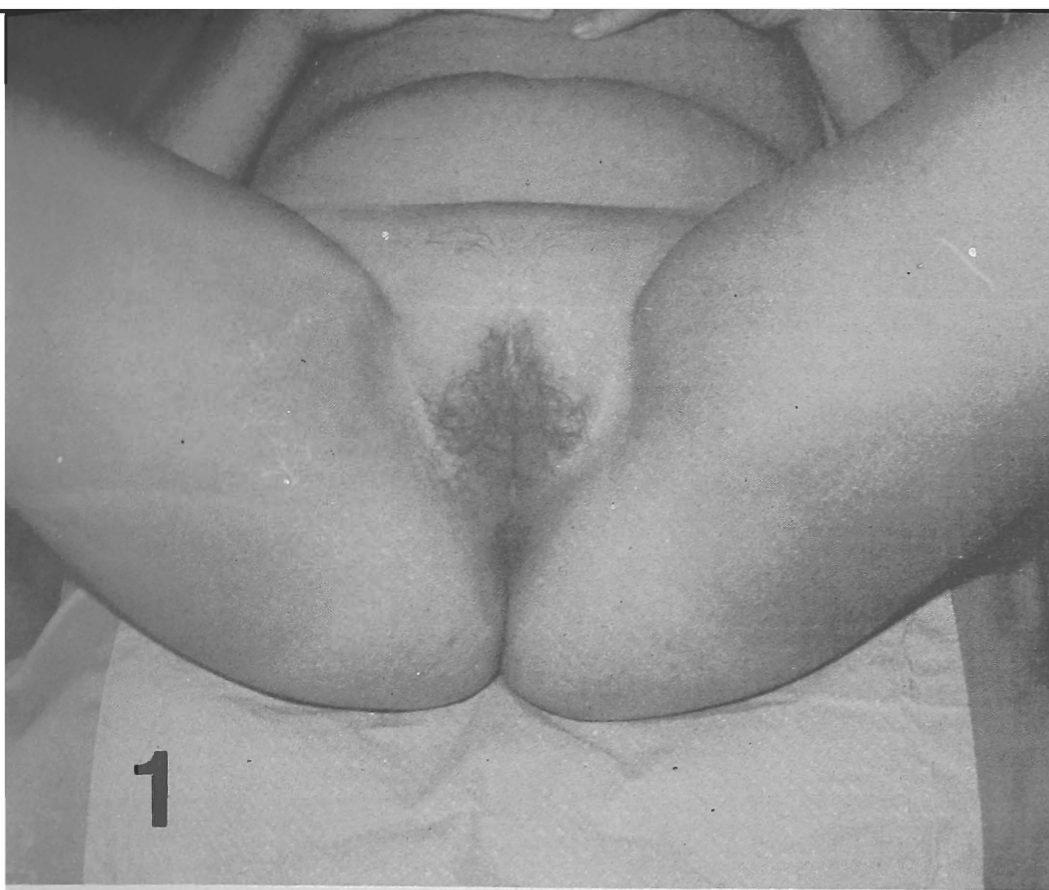
- 4.º) Isocromossomia, para o braço longo ou curto dos gonossomos — resultado de divisão anômala, onde o centrômero divide-se transversalmente, resultando cromossomos com dois braços idênticos.

- 5.º) Mosaicismo, que é a presença de duas ou mais linhagens celulares em um mesmo indivíduo; resulta provavelmente da perda na anáfase de um dos gonossomos ou também pela não disjunção na primeira divisão do zigoto XX ou XY.

De acordo com Berger e col., entre as anomalias gênicas seria freqüente a herança gênica autossômica ou ligada ao sexo. Kinch e col. acreditam ser a anomalia gênica esporádica mais freqüente.

### III. QUADRO CLÍNICO

Nas disgenesias gonádicas, a despeito das gônadas indiferenciadas, a diferenciação dos órgãos genitais externos e internos é feminina.

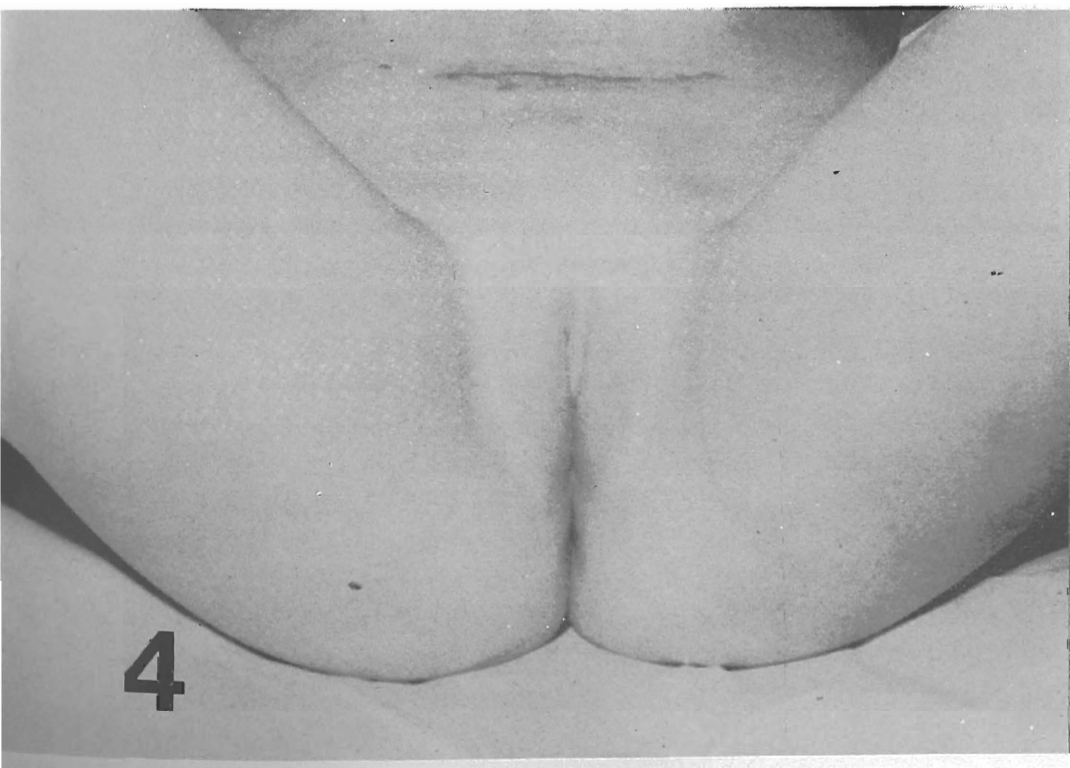
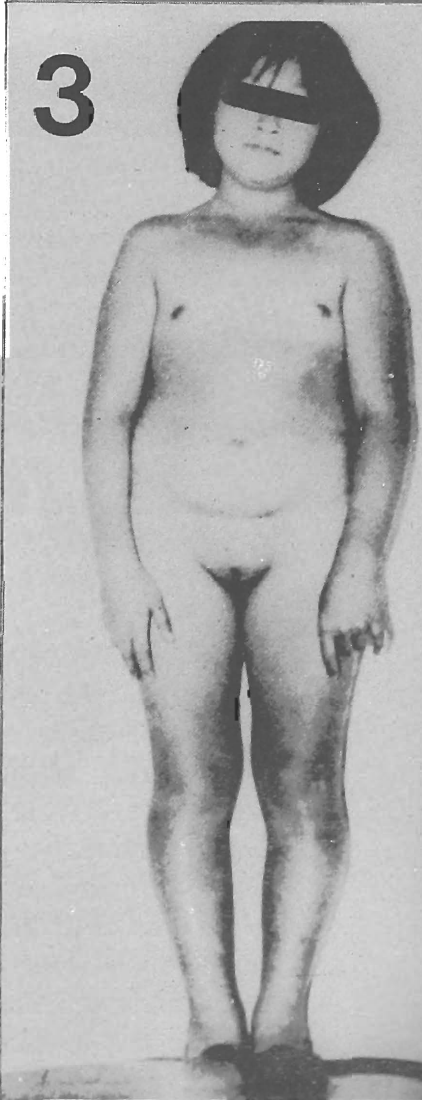


ig. 1 — Disgenesia gonádica. Genitais externos com virização

ig. 2 — Disgenesia gonádica. Fenótipo sem malformações

ig. 3 — Disgenesia gonádica. Fenótipo com malformações.

ig. 4 — Disgenesia gonádica. Aspecto dos genitais externos



Como vimos na introdução, existem quadros com ou sem malformações, bem como estatura normal ou pequena. Nos primeiros anos de vida, poderemos observar nas pacientes portadoras de síndrome de Turner e Bonnevie-Ullrich, anomalias como: linha de implantação baixa dos cabelos na nuca, membranas epicantais internas, pálate alto e arqueado e exuberância de pele cervical, chamada de pescoço alado.

A baixa estatura na síndrome de Turner e de Roessle pode ser observada na época do nascimento, mas salienta-se com o desenvolvimento no decorrer dos anos, sendo a estatura final quase sempre inferior a 1,45 m.

Na época da adolescência, independentemente do tipo de disgenesia gonadal, como foi classificada na introdução, todas apresentam sinais e sintomas comuns. Assim, na época esperada da puberdade, acontece amenorréia primária e a falta de sinais oriundos de efeitos estrogênicos. Excepcionalmente essas pacientes poderão menstruar esporadicamente, bem como desenvolverão mamas e pelos. A genitália externa e interna permanecem infantis. Nas disgenesias gonádicas puras, a estatura será normal ou eunucóide.

Em alguns casos poderemos observar a hipertrofia do clítoris e presença de pelos, sendo mais freqüentes nas disgenesias gonadais assimétricas e nas disgenéticas, onde se observa nas fitas elementos semelhantes às células de Leydig; Baramki sugere que esses sinais androgênicos poderiam advir de hiperfunção adrenai.

Comuns às síndromes de Turner e de Bonevie-Ullrich, são as malformações somáticas denominadas de hábito Turneriano e, entre estas, as mais freqüentes são: pescoço alado (64%), implantação baixa dos cabelos na nuca, rosto senil, cúbito valgo (60%), estenose aórtica (10%), hipertensão arterial (25%), tórax em escudo, anomalias renais, doença tireoideana autoimune (Hashimoto), diabetes, encurtamento do 4.º e 5.º metacarpiano e outras

menos freqüentes.

De acordo com o quadro clínico visto, podemos conceituar as disgenesias gonadais de forma mais ampla: são pacientes com fenótipo feminino, algumas vezes com sinais de virilização, suas gônadas são em fitas, a genitália externa e interna, bem como a diferenciação dos caracteres sexuais conservam as características infantis do tipo feminino, a estatura podendo ser normal ou baixa e, finalmente, apresentam ou não malformações somáticas.

#### IV DIAGNÓSTICO

A suspeita diagnóstica de disgenesia gonadal poderá ser feita nos primeiros anos de vida ou mesmo na infância, nas pacientes portadoras de anomalias somáticas, conhecidas como de hábito Turneriano, ou então na época esperada da puberdade, quando não acontecem as modificações previstas para esta fase.

Os antecedentes pessoais ou familiares na grande maioria das vezes não nos auxiliam na propedêutica.

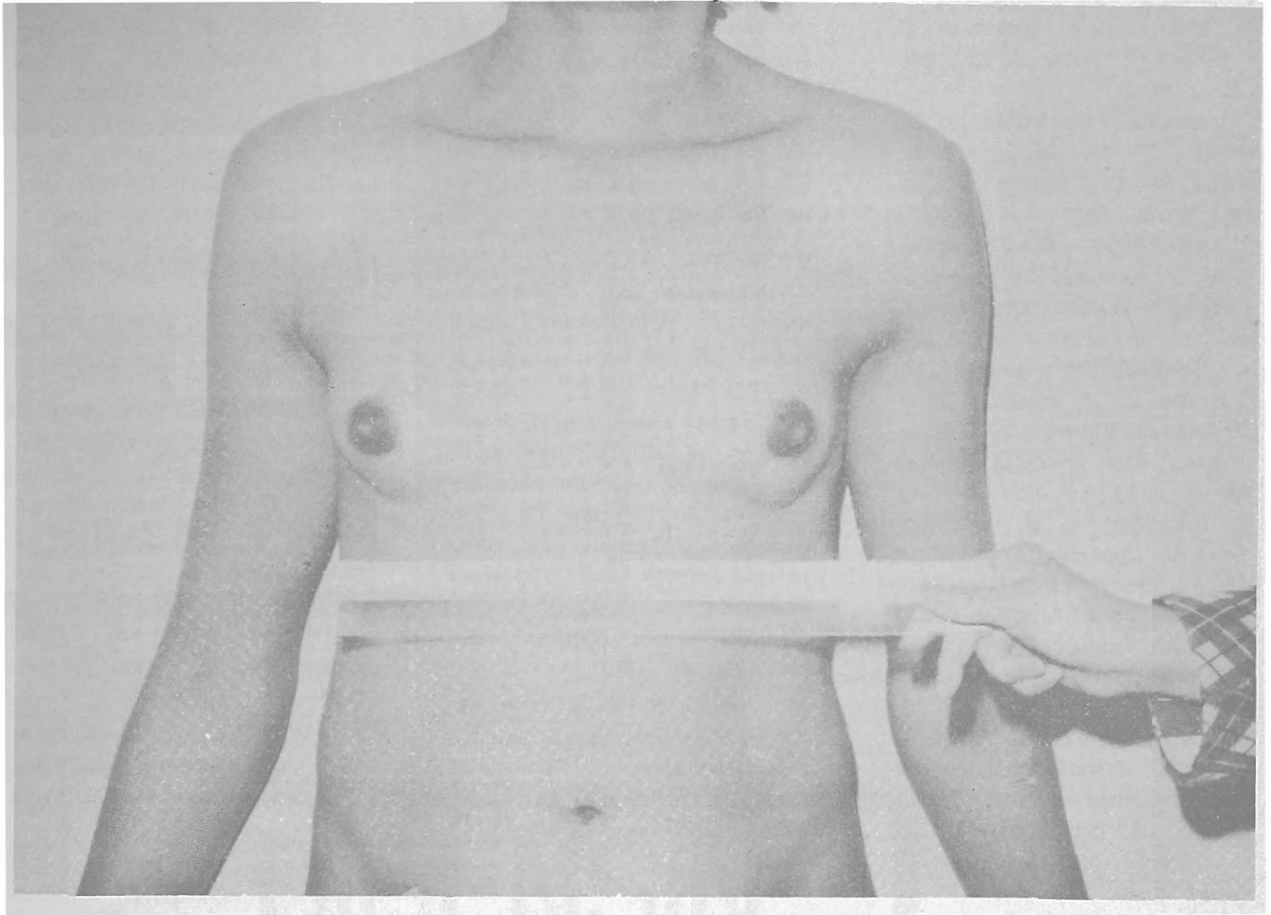
O diagnóstico definitivo será obtido com o auxílio de exames laboratoriais.

O estudo citogenético, constando de cromatina sexual e cariótipo leucocitário, nos mostrará pacientes cromatina negativa, cujo cariótipo poderá ser 45,X ou 46,XY, ou então cromatina positiva, com cariótipo 46,XX.

Alguns casos mostrarão percentagens duvidosas de cromatina sexual, que nos fará suspeitar de mosaicos, como: 45,X/46,XX, ou 46,XY/46,XX, ou outras linhagens.

Outro exame importante será a pneumopelvigrafia ou laparoscopia, que nos mostrará a presença de gônadas em fitas, ou gônada em fita, e, contralateralmente, uma gônada rudimentar. Nesses exames podemos ainda observar o acentuado infantilismo dos órgãos genitais internos e, particularmente na Laparoscopia, praticar a biópsia das gônadas.





**Fig. 5 — Disgenesia gonádica. Aspecto das mamas após tratamento**

Raios X de mãos e punhos são importantes para compararmos a idade óssea com a cronológica.

As gonadotrofinas hipofisárias, como foi descrito anteriormente, costumam apresentar-se em níveis elevados após a época da puberdade.

Exames que podem ser realizados, não sendo indispensáveis, são: citologia funcional e dosagem de estrógenos e 17-KS, que mostram níveis baixos.

#### **V. TRATAMENTO**

A terapia das disgenesias gonádicas fundamenta-se em apoio psicológico, orientando a paciente quanto às suas restrições e valorizando as suas possibilidades.

O tratamento hormonal é utilizado para conseguir-se o desenvolvimento dos caracteres sexuais, bem como ocasionar menstruações por privação hormonal. Uti-

liza-se de início ciclos de 21 dias com etinil-estradiol 0,1 mg diárias, até conseguir-se bom desenvolvimento, época em que se adicionará 10 mg diárias de medroxiprogesterona, nos últimos 10 dias do ciclo artificial, para prevenir-se hiperestimulação estrogênica.

Nas pacientes com pequena estatura, tentou-se usar hormônios de crescimento, porém não surtiu resultados satisfatórios.

A gonadectomia é uma polêmica. Ferman é favorável à extirpação das gônadas em pacientes que possuam Y no seu cariótipo. Baramki refere dúvidas a tal conduta.

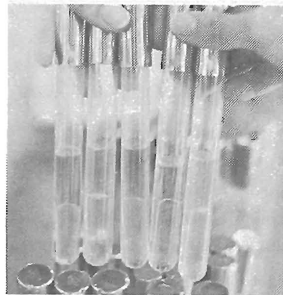
Em nosso serviço preconizamos a gonadectomia bilateral, visto serem desprovidas de funcionamento endócrino e apresentarem tendência a degeneração em 7 a 9% dos casos, independentemente de haver Y ou não no cariótipo.

## BIBLIOGRAFIA

1. ALBRIGHT, F.; Smith, P. H. & Fraser, R. *Amer. J. Sc.*, 204: 625, 1942.
2. BAHNER, F.; Schwartz, C.; Harden, D. G.; Jacobs, P. A.; Hiens, H. A. & Walter, K. *Lancet*, 2: 100, 1960.
3. BARTALOS, M. & Baramkl, T. A. — *Medical Cytogenetics*. Baltimore, *Willams and Wilkins*, 1967.
4. BERGER, R.; Binoux, M.; Chassan, E. & Léjeune, J. — *Dysgénese Gonádica pure familiale*. *Ann. Endocrin. (Paris)*, 33: 35, 1972.
5. BAGNOLI, V. R. — *Estudo da Ação Estrogênica na Mama de Pacientes com Disgenesia Gonádica Pura*. Tese — F.M.U. S.P., São Paulo, 1973.
6. BAGNOLI, V. R.; Fonseca, A. M. da; Santinho, M. J. B.; Halbe, H. W.; Clauset, R. M. B.; Vieira, C. & Gallucci, J. — *Disgenesia Gonádica Pura, Variação XY*. Apresentação de Quatro Novos Casos, Revisão da Literatura; Etiologia e Conduta. *Mat. e Inf.*, 32 (3): 291, 1973.
7. BAGNOLI, V. R. & Halbe, H. W. — *Disgenesia Gonádica*. In *Ginecologia Endócrina*. São Paulo. *Berlmed*, 1973.
8. BAGNOLI, V. R. & Vieira, C. — *Tratamento dos Estados Intersexuais*. *Ginecologia Atual*, Agosto: 32, 1974.
9. FEDERMAN, D. D. — *Abnormal Sexual Development*. Philadelphia, W. B. Saunders, 1967.
10. JOST, A. — *Recherches Sur le Controle Hormonal de L'Organogenèse Sexuelle du Lapin et Remarques Sur Certaines Malformations de L'Appareil Génital Humain*. *Gynecol. Obstet.*, 49: 44, 1950.
11. JONES, H. W. & Scott, W. J. — *Hermafroditismo, Anomalias Genitais y Transtornos Endócrinos Afines*. Barcelona, Labor, 1975.
12. KINCH, R. A. H.; Plunkett, E. R.; Smouth, M. S. & Carr, D. H. — *Primary Ovarian Failure*. A *Clinical Pathological and Cytogenetic Study*. *Amer. J. Obst. Gynec.*, 91: 630, 1963.
13. LYON, M. F. — *Amer. J. Hum. Genet.*, 14: 135, 1962.
14. MONEY, J. — *Problemas Intersexuais*. *Textbook of Gynecologic Endocrinology*. New York, Harper & Row, 1973.
15. RODRIGUES De Lima G. — *Funções e disfunções Endócrinas em Ginecologia e Obstetrícia*, II. São Paulo, Manole, 1975.
16. TURNER, H. H. — *A Syndrome of Infantilism, Congenital Webbed Neck, and Cubitus Valgus*. *Endocrinology*, 23: 566, 1938.
17. WARKANY, J. — *Congenital Malformations*. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1971.

## Poluição é doença. E tem cura.

Essa doença chamada poluição tem cura. E seu remédio é tecnologia de saneamento ambiental. Um remédio que a Cetesb fabrica e receita diariamente. O trabalho da Cetesb é estudar, pesquisar e indicar a melhor maneira de afastar as criaturas humanas de tudo o que esteja sujo, poluído ou contaminado. Hoje, a Cetesb é a maior empresa latino-americana desenvolvendo tecnologia de saneamento ambiental. O ar, o solo e a água estão sob constante vigilância da Cetesb em suas múltiplas atividades de saneamento. Eis alguns dos serviços que a Cetesb lhe oferece, mesmo que seu projeto ainda esteja em fase de planejamento: controle de qualidade do meio ambiente; controle de qualidade de materiais e equipamentos destinados ao saneamento ambiental, por meio de acompanhamento na fábrica, inspeções e ensaios; assistência técnica especializada em exames de projetos, supervisão de serviços e obras, operação e manutenção de sistemas operacionais; treinamento e aperfeiçoamento de pessoal especializado. Você pode utilizar todo o conhecimento da Cetesb em saneamento ambiental. É só nos escrever ou nos visitar.



### Cetesb

Cia. Estadual de Tecnologia de Saneamento Básico e de Defesa do Meio Ambiente  
Av. Prof. Frederico Hermann Jr., 345 - Tel.: 210-1100 -  
Telex: 22-22246 - CEP 05459 - SP

FERNANDO MAURO PIRES ROCHA

CRM 4667 CFF 005288448

OPERAÇÕES - MOLÉSTIAS DAS SENHORAS - VARIZES

CONSULTÓRIOS:

MANHÃ:

HOSPITAL E MAT. ALVORADA

Rua Botafogo, 438 - Fone: 240-4103

Pronto Socorro ALVORADA

Av. Ibirapuera, 1954 - Tels. 70-0000 - 70-0944

TARDE:

Av. Santo Amaro, 502 (Sobrado) - das 13 às 18 horas

Telefone: 282-2104

RESIDÊNCIA:

Rua Jaques Felix, 545 - Telefone: 240-8672

Vila Nova Conceição

# DEBEN-AP

medicação  
antiemética



# DIGENSIN

perturbações  
digestivas



# EMS

expectorante



EMS - INDÚSTRIA  
FARMACÉUTICA LTDA.  
Rua Com. C. Mário Gardano, 450  
S. Bernardo do Campo S. Paulo

## AMBIGÜIDADE GENITAL

### INTRODUÇÃO

Conceitua-se como portador de ambigüidade genital, também chamado intersexuado, a qualquer indivíduo em que há discordância de um ou mais determinantes da diferenciação sexual (1,2).

Atualmente consideramos cinco determinantes sexuais: determinante genético, gonadal, genitais internos, genitais externos e dos caracteres sexuais terciários, que foram descritos no artigo de "anatomia e fisiologia da diferenciação sexual".

A ambigüidade genital é dividida em quatro grandes grupos (6):

- 1.º) *Hermafroditismo disgenético* — que não comentaremos, visto ter sido assunto de artigo prévio sobre as "disgenesias gonadais";
- 2.º) *hermafroditismo feminino*;
- 3.º) *hermafroditismo masculino*;
- 4.º) *Hermafroditismo verdadeiro*.

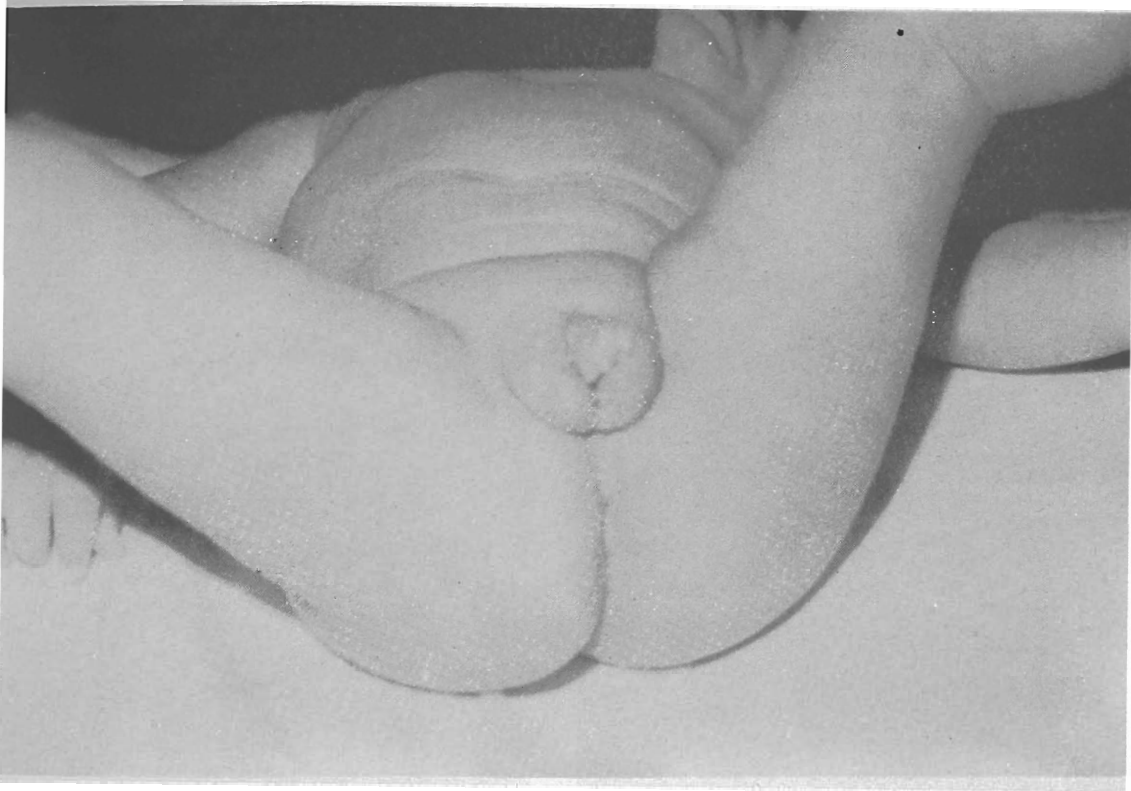
No decorrer deste artigo, descreveremos de maneira sucinta o quadro clínico, a etiopatogenia e o diagnóstico de cada síndrome, ficando o tratamento para discussão conjunta no final do artigo.

### A — Hermafroditismo feminino (2, 3, 7)

Constitui um grupo de pacientes com fenótipo feminino virilizado, virilização que poderá ser apresentada desde hipertrofia de clitóris isolada até falo rudimentar, fusão das pregas lábio-escrotais e presença de pelos sexuais do tipo androgênico, sendo, contudo, as gônadas sempre ovários.

As pacientes poderão apresentar amenorréia primária ou menstruem normalmente, dependendo da origem da síndrome; idêntico raciocínio é válido para a fertilidade.

A etiopatogenia do hermafroditismo feminino pode ser idiopática, quando não houver uma causa aparente para a virilização; iatrogênica, quando a virilização ocorrer por drogas androgênicas ingeridas pela gestante; tumores virilizantes maternos, quando a gestante for portadora de tumores produtores de substâncias androgênicas (2). Finalmente, pela hiperplasia congênita das adrenais, oriunda provavelmente de herança gênica recessiva, ocasionando baixa produção de corticóides pelas adrenais e, conseqüentemente, produzindo altos teores de esteróides andro-



**FIG. 1: GENITAIS EXTERNOS COM AMBIGÜIDADE (IDADE INFANTIL)**

gênicos, pelo estímulo excessivo do ACTH (3,4,7).

O diagnóstico deve ser orientado pela história, antecedentes pessoais e familiares, bem como exame físico minucioso. Porém, alguns exames complementares são importantes para o diagnóstico final: o estudo citogenético revelará cromatina positiva e cariótipo leucocitário 56,XX em todas as pacientes portadoras de hermafroditismo feminino.

A pneumopelviografia ou laparoscopia mostrarão útero e ovários de aspecto normal.

A citologia funcional, bem como as dosagens hormonais, serão normais, exceto nas hiperplasias adrenais, onde os 17 KS e 17 OHCS estarão elevados; e os estrógenos e citologia funcional revelarão hipoestrogenismo.

Quando houver dúvidas, devemos praticar a biópsia das gônadas.

#### **B — Hermafroditismo masculino (2, 3, 4)**

Esse grupo de pacientes é constituído por indivíduos que podem apresentar fe-

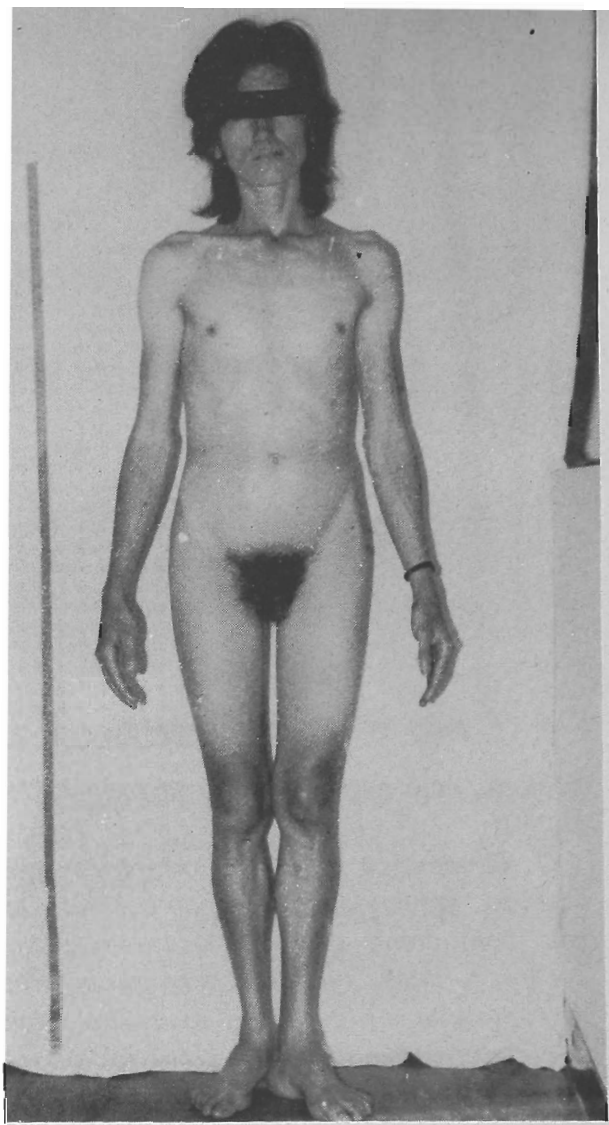
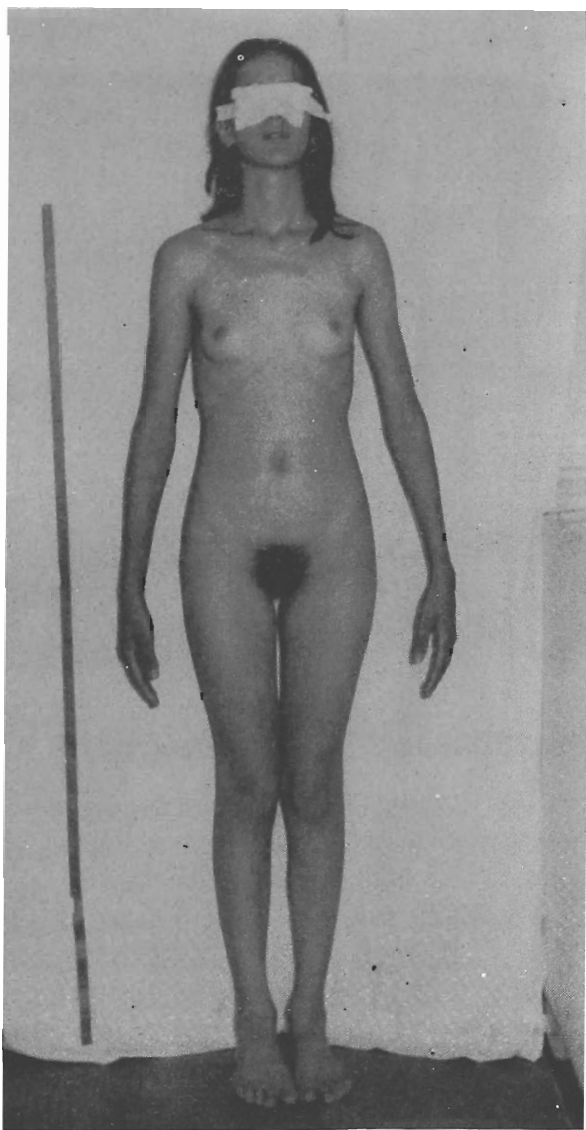
nótipo feminino ou fenótipo masculino com virilização incompleta, porém as gônadas são sempre testículos.

Classificam-se em 4 sub-grupos (3):

1.º) Síndrome de Morris — quando o fenótipo for feminino, houver ausência de pelos sexuais, bem como de órgãos genitais internos e a vagina geralmente terminando em fundo cego. Os testículos estarão situados na cavidade abdominal ou em hérnias inguinais.

2.º) Síndrome de Lubs — apresentam fenótipo feminino, presença de pelos sexuais, os genitais internos costumam estar ausentes ou como rudimentos Wolffianos e a vagina terminando em fundo cego. Os testículos, via de regra, ocupam as pregas lábio-escrotais.

3.º) Síndrome de Gilbert-Dreyfus — o fenótipo tende mais para o lado masculino, embora possa haver desenvolvimento de mamas. Nota-se pelos sexuais e falo pequeno com hipospádia perineal. As pregas lábio-escrotais podem estar fundidas e geralmente abrigam o testículo. Internamente podemos observar desenvolvimento dos derivados Wolffianos.



**FIG. 2: PACIENTES PORTADORES DE AMBIGÜIDADE GENITAL ASPECTO DO FENÓTIPO.**

A etiopatogenia dessas três síndromes é sugestiva de herança gênica recessiva, ocasionando insensibilidade dos receptores periféricos aos androgênios, pois a histologia desses testículos revela normalidade das estruturas, apenas a espermatogênese será ocasional na síndrome de Lubs e Gilbert-Dreyfus (3).

4.º) Síndrome de Reifenstein — este 4.º grupo de hermafroditas masculinos difere dos demais pelos seguintes aspectos: o fenótipo é sempre masculino, o desenvolvimento de mamas constitui evento ocasional, os órgãos genitais externos ca-

racterizam-se por falo desenvolvido, porém o meato uretral é sempre hipospádico, a bolsa escrotal geralmente é bem formada, abrigando os testículos. Internamente apresentam desenvolvimento Wolffiano normal, apenas persistindo freqüentemente utrículo prostático bem desenvolvido.

A etiopatogenia também é sugestiva de herança gênica, porém diferindo das três síndromes anteriores pelo testículo, que na síndrome de Reifenstein apresenta hialinização dos túbulos, sendo que nas zonas onde estas alterações são discretas ou ausentes, podemos observar sinais de



espermatogênese.

O diagnóstico dos hermafroditismos masculinos, deve ser orientado pela anamnese, exame físico e complementado com a propedêutica auxiliar: nas quatro síndromes a cromatina é negativa e o cariótipo 46,XY, confirmando a hipótese de anomalia gênica.

As dosagens hormonais como estrogênios, metabólitos androgênicos e gonadotrofinas, costumam apresentar níveis normais para o sexo masculino.

Finalmente, será útil para o diagnóstico definitivo, comprovarmos por meio de biópsia a histologia da gônada em questão.

### C — Hermafroditismo Verdadeiro

(2, 3, 4, 7)

A característica desta síndrome é a presença em um mesmo indivíduo de gônadas masculinas e femininas.

O fenótipo é variável, mas o que chama atenção nesta síndrome é o acentuado dimorfismo genital.

Na genitália externa observa-se com grande freqüência a presença de falo com hípospádia. As pregas lábio-escrotais podem estar fundidas quase completamente ou permanecerem separadas, entre elas observando-se intróito vaginal. Também é comum observar-se em um dos lados gônada criptorquídica.

Na adolescência tem-se freqüentemente o desenvolvimento de mamas e crescimento de pelos sexuais; excepcionalmente serão observadas menstruações e mais raramente ainda espermatogênese.

Internamente, observa-se em quase todos os casos desenvolvimento uterino, porém, os demais ductos diferenciam-se de acordo com a gônada adjacente, ou seja, do lado testicular derivados Wolffianos e do lado ovariano derivados Müllerianos. As gônadas podem apresentar-se com testículo de um lado e contralateralmente ovário, testículo e ovário dos dois lados, ovotestes (presença de tecido ovariano e testicular na mesma gônada) e muitas outras combinações.

A etiopatogenia mais aceita é a presença de mosaicos nesses indivíduos (5), porém, outras teorias como a translocação de gens masculinizantes do cromossomo Y para o X são explicados como responsáveis pela síndrome (2,3).

No diagnóstico, além da anamnese e exame físico, devemos realizar o estudo genético, onde a cromatina sexual mostra-se positiva ou em percentagens intermediárias na grande maioria dos casos. O cariótipo leucocitário revela freqüentemente mosaicos ou linhagem 46,XX; a linhagem 46,XY isolada é excepcional.

As dosagens hormonais não apresentam valores definidos e não são fundamentais para o diagnóstico.

O diagnóstico final definitivo de hermafroditismo verdadeiro será feito pela biópsia da gônada, que mostrará presença de estruturas ovarianas e testiculares em um mesmo indivíduo.

### TRATAMENTO

A terapia dos estados intersexuais é norteada por princípios gerais que se orientam nas normas descritas por Hauser, esses princípios são (1,2).

- 1.º) O diagnóstico de estado intersexual deve ser preciso e precoce;
- 2.º) estabelecido o diagnóstico, a escolha do sexo deverá ser imediata e tomadas as providências legais;
- 3.º) todas as medidas possíveis deverão ser tomadas para promover a melhor diferenciação desse indivíduo no sexo escolhido;
- 4.º) nos casos dúbios, será prudente optar-se para o sexo feminino, pois as possibilidades terapêuticas serão mais favoráveis;
- 5.º) o sexo de criação do indivíduo deve ser preservado, apenas excepcionalmente poderá ser mudado.

Obedecendo-se essas normas teremos a terapia cirúrgica que visará extirpar os órgãos não condizentes com o sexo do indivíduo e reconstruir ou mesmo construir as estruturas necessárias para o desempenho sexual (1,6).

A terapia cirúrgica deverá ser complementada com terapia hormonal, empregando-se derivados estrogênicos, androgênicos e progesterônicos, de acordo com a opção sexual (1,6).

Será fundamental na terapêutica dos portadores de ambigüidade genital o apoio psicológico não só ao indivíduo afetado (1,6), como também a seus familiares.

## BIBLIOGRAFIA

1. BAGNOLI, V. R. & VIEIRA, C. — Tratamento dos estados intersexuais. *Atualidades Médicas*, agosto: 32, 1974.
2. DE LUCA, L. A. Fisiopatologia da Intersexualidade. In: HALBE, H. W. *Ginecologia Endócrina*, 191. São Paulo. Berlimed, 1972.
3. FEDERMAN, D. D. — *Abnormal Sexual Development*. Philadelphia. W. B. Saunders, 1967.
4. GOLD, J. J. — *Endocrinologia Ginecológica*. Buenos Aires. Al Ateneo, 1970.
5. MILLER, O. J. — The Sex Chromosome anomalies. In: Marcus & Marcus, *Advances in Gynecology*. W. & W. Baltimore, 1967.
6. MONEY, J. — *Problemas Intersexuales. Textbook of Gynecologic Endocrinology*, 161. New York. Harper & Row, 1973.
7. RODRIGUES DE LIMA, G. *Funções e Disfunções Endócrinas em Ginecologia e Obstetrícia*, LI. São Paulo. Manole, 1976.

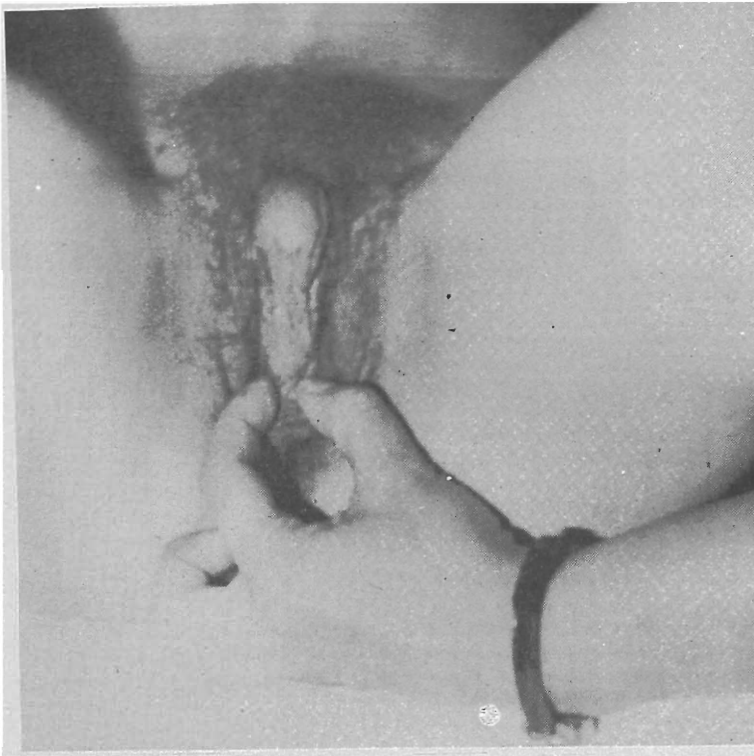


FIG. 3: GENITAIS EXTERNOS COM AMBIGÜIDADE (IDADE ADULTA)

## ANATOMIA E FISIOLOGIA DO SISTEMA UROGENITAL

Até o 21.º dia do desenvolvimento embrionário, encontramos o embrião completamente coberto por ectoderma e intestino primitivo (endoderma) que, nessa fase, apresenta um mesentério que o fixa à parede posterior da cavidade corpórea (celoma). O revestimento da cavidade celomática se origina do mesênquima, e entre o endoderma e o ectoderma encontramos o mesoderma.

De cada lado da raiz do mesentério se encontra uma massa celular intermediária de mesoderma e é de uma parte dessa massa que vai se originar a prega urogenital, que se estenderá da região cervical até a região caudal do embrião e onde se desenvolverão as gônadas.

Como veremos a seguir, todos os órgãos do sistema genito-urinário, exceto a vulva, bexiga e uretra originar-se-ão do mesoderma.

O desenvolvimento dos vários sistemas ocorre por vezes simultaneamente mas, para facilidade de compreensão, consideraremos separadamente o desenvolvimento das gônadas, dos condutos genitais, mesentérios, ligamentos e órgãos genitais externos.

### 1 GÔNADAS

As células germinativas provavelmente originam-se nas primeiras três semanas no endoderma do saco vitelino, próximo ao alantóide, migrando ativamente por pseudópodos através do mesênquima do mesentério dorsal do intestino posterior, até atingirem as pregas urogenitais que, como vimos, resultam de proliferação do mesoderma.

Embora não demonstrado, é possível que tanto a migração dos gonócitos como a sua função estimuladora sobre as gônadas estejam condicionadas à sua constituição genética. Independentemente da origem dos cordões sexuais, sua diferenciação em folículos ovarianos ou túbulos seminíferos depende da ação de substâncias indutoras produzidas pelas células germinativas.

Em embriões de sete semanas encontramos gônadas indiferenciadas, constituídas por proliferações do epitélio celomático ricas em gonócitos, chamadas de cordões sexuais e que se comunicam com proliferações celulares de origem mesonéfrica. A partir de então, essa gônada se diferenciará em testículo o oovário

## 1.1. TESTÍCULO

No embrião masculino, por volta da sexta semana, os cordões sexuais vão se fundindo com os túbulos de origem mesonéfrica para formar a rete testes e o epidídimo, desembocando o último no ducto de Wolff.

A porção periférica dos cordões sexuais transforma-se nos túbulos seminíferos. O desenvolvimento do testículo acontece na zona medular da prega urogenital, atrofiando-se e condensando-se a zona cortical, que fica desprovida de elementos germinativos, (pois migram para a profundidade) e transforma-se na túnica albugínea.

Na oitava semana observa-se o aparecimento de células de Leydig entre os túbulos em desenvolvimento, momento em que o testículo passa a desempenhar importante função na diferenciação dos ductos e genitália externa.

O remanescente do epitélio celomático constitui no testículo adulto a túnica vaginal.

## 1.2. OVÁRIO

Ocorrendo o desenvolvimento na zona cortical da prega urogenital, vamos observar a fragmentação dos cordões sexuais para formar os folículos primordiais. Os cordões medulares e a tete ovarii atrofiam-se e os seus resquícios aglomeram-se na zona hilar do ovário adulto. Por volta da 12.<sup>a</sup> semana poderemos observar no ovário células de Leydig. No terceiro ou quarto mês a porção cortical sofre nova onda de proliferação, ao mesmo tempo em que os elementos medulares começam a regredir, fazendo com que no hilo do ovário adulto persistam células conjuntivas, células de Leydig e túbulos mesonéfricos.

Ainda que, originariamente, as oogônias sejam em número limitado, elas se proliferam rapidamente, apresentando cerca de 7 milhões de oócitos por volta de 22 semanas. Posteriormente cessa a di-

visão celular, ao mesmo tempo em que prolifera o estroma, época em que são destruídos muitos oócitos, de forma que, ao nascer, o ovário apresenta 2 milhões de oócitos primários em dictiose.

Após termos visto a formação das gônadas é importante conhecermos experimentos realizados por Jost (1947), nos quais demonstrou que, castrando-se embriões de animais antes do desenvolvimento das gônadas, o desenvolvimento dos ductos genitais e genitália externa se fazia sempre para o lado feminino independentemente do sexo cromossômico, demonstrando, assim, a importante ação do testículo embrionário e fetal.

Esse fenômeno passou a ser chamado efeito Jost e é fundamental para a diferenciação sexual.

## 2. DUCTOS GENITAIS

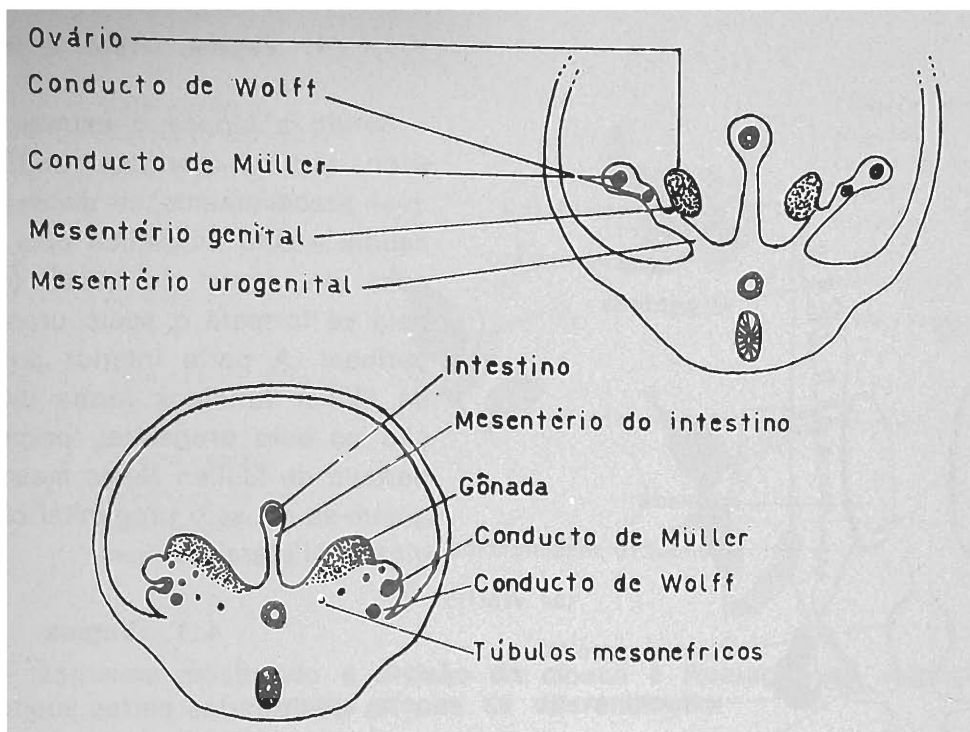
### 2.1 Ductos de Wolff

Os ductos de Wolff originam-se do sistema de Wolff, que se desenvolve lateralmente à gonada primitiva, sendo constituído por três túbulos: pronefros, mesonefros e matanefros.

O pronefros aparece por volta da terceira semana e se desenvolve para baixo até unir-se à cloaca (extremidade caudal do intestino primitivo). Seus túbulos desaparecem quase que totalmente por volta da quinta semana, sendo seus remanescentes na mulher adulta a hidátide de Morgagni e túbulos de Kobelt. No homem ele persiste para entrar na formação do ducto de Wolff, abastecendo assim o mesonefros.

O mesonefros constitui o segundo sistema de túbulos, que aparece por volta da quarta semana e degenera na sétima semana; alguns dos seus túbulos caudais persistem como condutos eferentes e rete testes no homem. Na mulher, os seus vestígios são os paroóforos (órgão de Rosenmuller).

O terceiro sistema de túbulos, metanefros, surge na quinta semana e se diferencia em córtex e medula renal.



**Fig. 1 — Corte transversal do tronco de embrião de 4 a 5 semanas mostrando a diferenciação das gônadas genitais internos.**

Assim, os ductos de Wolff ou mesonefricos originam-se do pronefros e mesonefros, que se desenvolvem na parede celômica posterior, na prega urogenital, até unir-se à cloaca na sua parte anterior, transformando-se no seio urogenital no local em que se separa do intestino caudal.

No homem, o ducto de Wolff desenvolve-se e forma o conduto deferente e epidídimo, que irá conectar-se ao testículo pelos conductos eferentes e rete testes. De uma excrecência sua origina-se a vesícula seminal.

Na mulher, os ductos de Wolff começam a atrofiar por volta da oitava ou nona semana, persistindo como conductos de Gartner.

Em ambos os sexos, dos ductos de Wolff origina-se o botão ureteral que formará o ureter, a pelvis e cálices do rim, parte da bexiga e a uretra.

## 2.2. Ductos de Müller

Chamados também de paramesonéfricos, aparecem por volta da quinta a sexta semana, lateralmente aos ductos de Wolff na prega urogenital, na porção cra-

nial, crescendo para baixo e para diante, até unirem-se na linha mediana, posteriormente ao seio urogenital.

No homem, os conductos de Müller degeneram-se rapidamente por volta da 12.<sup>a</sup> semana, permanecendo na fase adulta como utrículo prostático e apêndice testicular. Na mulher, vão se desenvolvendo, originando-se das porções craniais que permanecem separadas, às trompas de Falópio. Da porção que se funde vai se originar o útero (início da fusão na sétima ou oitava semana e finda por volta da décima semana), pela perda das paredes adjacentes. Ainda dessa região, originar-se-á os 2/3 superiores da vagina, que se diferenciará do colo uterino por volta da 20.<sup>a</sup> semana.

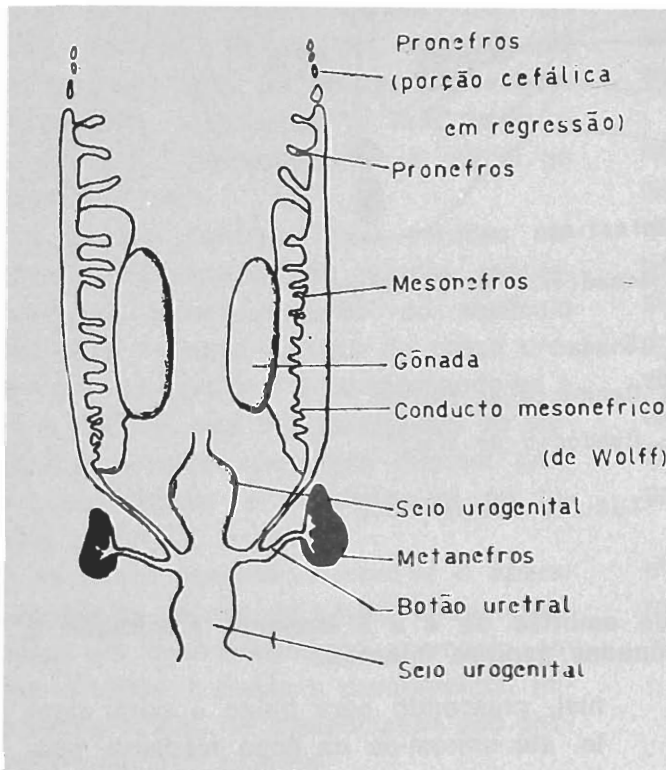
As glândulas endometriais e cervicais primitivas sofrem ação de hormônios placentários.

## 3. Mesentérios e ligamentos

Acompanhando o desenvolvimento das gônadas e ductos genitais, desenvolve-se o mesentério urogenital que fixa essas estruturas na parede posterior da cavidade celomática, formando posteriormente o ligamento largo.



## 4. Vagina, Uretra e Bexiga



**Fig. 2 — Esquema do sistema urogenital de embrião de 6 semanas.**

A porção que acompanha as gônadas origina o mesentério genital e, posteriormente, o mesoovário.

A porção do mesentério urogenital situada fora do mesentério genital e que contém os ductos de Wolff, Müller e restos de mesonefros e pronefros é chamada de mesosalpinx. Parte da prega genital se desenvolve para baixo da parede celômica e, dirigindo-se para a região anterior, transforma-se na parede abdominal inferior, sendo chamada de gubernaculum ou ligamento genital, com importante função na descida das gônadas, principalmente no homem. Este ligamento, na mulher, comunica-se com os ductos de Müller, dividindo-se posteriormente em duas partes; a inferior origina o ligamento redondo e a superior, o ligamento úteroovário.

Os ligamentos largos originam-se dos mesentérios urogenitais, quando da descida final dos ductos de Müller e gônadas (7.º ao 9.º mês).

Sendo a cloaca o extremo inferior do saco vitelino (origem endodérmica) a qual precocemente se divide no intestino caudal e seio urogenital pela desembocadura do ducto de Wolff (mesoderma), dela se formará o septo uretral e corpo perineal. A parte inferior dos ductos de Müller fundidos forma uma invaginação no seio urogenital, originando o tubérculo de Müller. Neste mesmo local originam-se do seio urogenital os bulbos vaginais bilaterais.

### 4.1. Vagina

As três quartas partes superiores da vagina originam-se dos ductos de Müller e a parte inferior desenvolve-se a partir dos bulbos vaginais e seio urogenital (21 semanas).

A membrana himenal parece ser oriunda da ruptura incompleta da fusão entre os bulbos vaginais e o seio urogenital.

### 4.2. Uretra

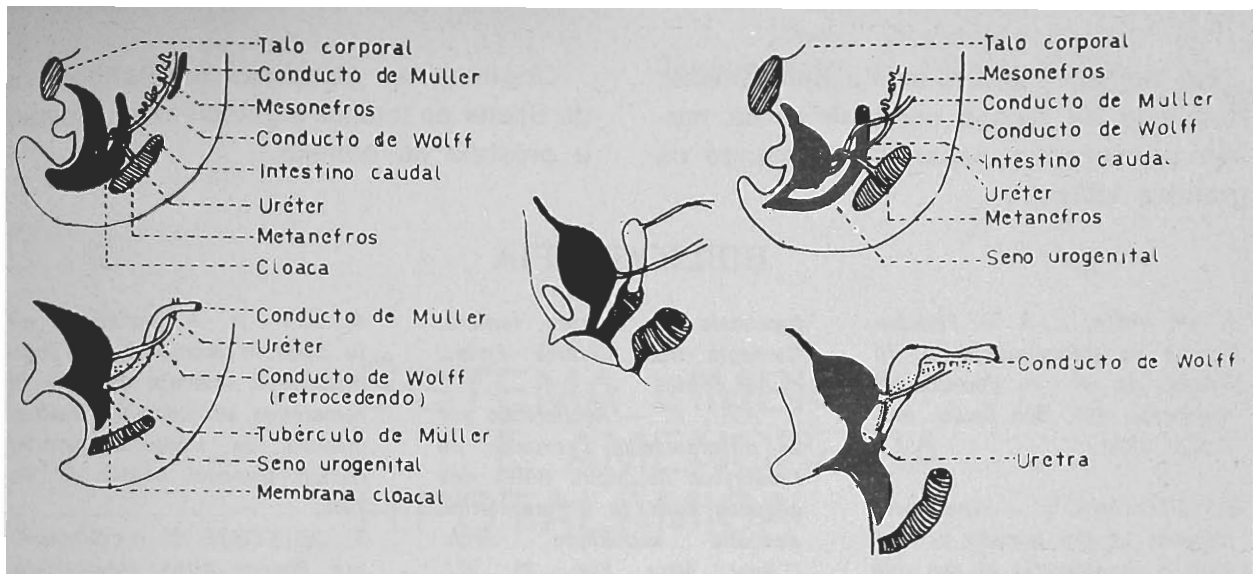
A uretra provém do seio urogenital, da porção situada acima do tubérculo de Müller, da parte situada abaixo deste tubérculo origina-se o vestibulo vulvar.

### 4.3. Bexiga

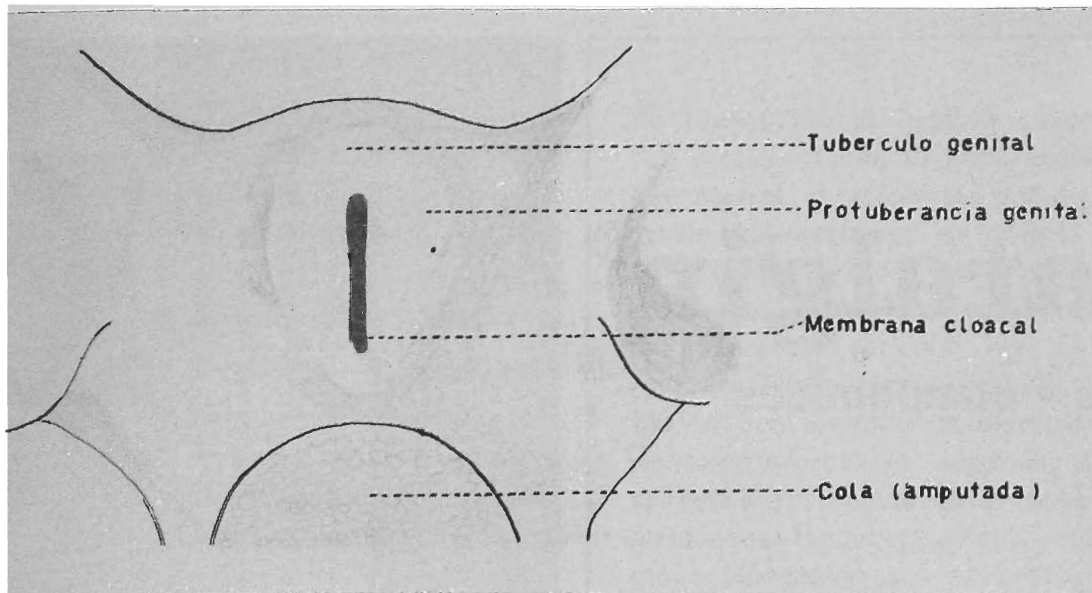
A bexiga forma-se da porção superior do seio urogenital, que inicialmente possui um divertículo que irá regredir, originando o uraco.

## 5. Órgãos Genitais Externos e Glândulas Anexas

Em um embrião de quatro semanas vamos observar o tubérculo genital, que se origina da fusão de dois espessamentos mesodérmicos; dele partem duas protuberâncias genitais (uma de cada lado) que deslizam para trás. Entre estas protuberâncias situa-se a membrana cloacal, de



**Fig. 3 — Esquema mostrando a divisão da cloaca e formação da vagina nas diferentes etapas da diferenciação.**



**Fig. 4 — Aspecto dos genitais externos indiferenciados de embrião de 4 a 5 semanas.**

origem ectodérmica na porção externa e endodérmica na porção interna.

O septo uroretal, descrito anteriormente, cresce para baixo, separando o seio urogenital do reto e a membrana cloacal em porções retal e urogenital.

Ao redor da sexta semana as membranas urogenital e anal rompem-se para formar o vestíbulo e a parte inferior da uretra, de forma que, em torno da oitava a nona semana, encontramos órgãos genitais externos idênticos, constituídos pelo tubérculo genital e fenda urogenital, que é delimitada internamente pelas pregas

uretrais e mais externamente pelas tumefações lábioescrotales.

#### 5.1. Tubérculo Genital

No homem, o tubérculo se desenvolve, sendo chamado de falo e, posteriormente, pênis, e na mulher, o mesmo não se desenvolve e permanecerá como clítoris.

#### 5.2. Pregas Genitais

No homem, as pregas genitais fundem-se na linha média e formam a base da uretra peniana; na mulher, elas permanecem separadas e formam os pequenos lábios.

### 5.3. Tumefações lábioescrotais

No homem, fundem-se na linha média, formando as bolsas escrotais e na mulher permanecem separadas formando os grandes lábios.

### 5.4. Excrecências do seio urogenital

Originam as glândulas de Bartholin e de Skene na mulher e glândulas de Couper e próstata no homem.

## BIBLIOGRAFIA

1. DE LUCA, L. A. — *Fisiopatologia da intersexualidade*. In HALBE, H. W. — *Ginecologia endócrina*, 191. São Paulo. Berlimed. 1972.

2. GILLMANN, J. — *The development of the gonads in man with a consideration of the role of fetal endocrines and the his-*

*togenesis of ovarian tumors*. *Carnegie Inst. Contrib. Embr.*, 32: 81, 1948.

3. JOST, A. — *Recherches sur la differentiation sexuelle de l'embryon de lapin. Roles des gonades dans la differentiation sexuelle somatique*. *Arch. D'Anat. Micr. Exp.*, 36: 271, 1947.

4. JOST, A. — *Recherches sur le controle hormonal de l'organogenèse sexuelle du lapin et remarques sur certaines malformations de l'appareil genital human*. *Gynecol. obstet.* 49: 44, 1950.

5. JEFFCOATE, N. — *Ginecologia*. Buenos Aires, Intermédica, 1971.

# Baralgin®

gotas • comprimidos

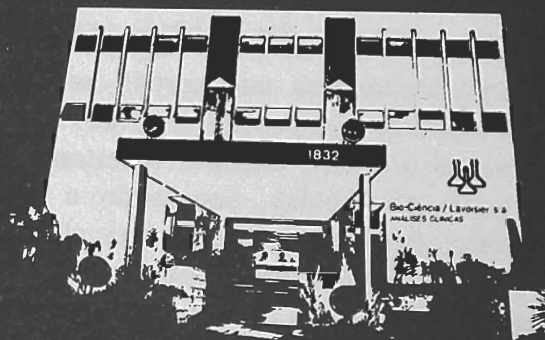
## elimina cólicas

Hoechst



BC: 09

por você,  
pelos seus,  
noite afora...



Bio-Ciência / Lavoisier s.a.  
ANÁLISES CLÍNICAS

Av. Angélica, 1832 - CEP 01228 - S. Paulo

Fone: (011) 256-1111 - PABX

## SISTEMA LÍMBICO E AMENORRÉIA HIPOTALÂMICA

### 1. SISTEMA LÍMBICO E HIPOTÁLAMICO

*É do conhecimento de todos que o hipotálamo mantém relações funcionais com a hipófise e com o restante do sistema endócrino. Essas relações são feitas numa primeira etapa através da secreção de neuro-hormônios pelo hipotálamo. Numa segunda etapa, essa secreção é armazenada na eminência mediana de onde é liberada e levada à "para distalis" da hipófise através do sistema porta-hipofisário.*

*No entanto, a função hipotalâmica não é autônoma, pois o estado funcional do hipotálamo é inseparável do padrão de atividade do restante do sistema nervoso, em particular do padrão de funcionamento do sistema límbico. Para compreender o funcionamento da unidade hipotálamo-hipofisária é necessário entender o modo de funcionamento do sistema límbico, isto é, como o sistema límbico analisa e integra o comportamento do indivíduo.*

*Considerando o hipotálamo situado numa posição central, o sistema límbico é constituído de duas porções fundamentais: 1) uma porção localizada abaixo*

*do hipotálamo ou porção caudal; 2) outra, situada acima do hipotálamo ou porção rostral. A porção caudal é o sistema analisador-integrador de primeira ordem, na nomenclatura de Nauta, e sob aspecto anatômico constituído principalmente pela substância reticular do mesencéfalo (porção límbico-mesencefálica). A porção rostral que engloba os sistemas analisador-integradores de segunda e terceira ordem, é anatomicamente constituída por formações filogeneticamente antigas, como o hipocampo e a amígdala; e formações filogeneticamente mais recentes, como determinadas porções do neo-córtex.*

*As duas porções do sistema límbico, caudal e rostral, estão anatômica e funcionalmente inter-relacionadas entre si e com o hipotálamo. Assim, o hipotálamo está integrado sob os aspectos anatômico e funcional no sistema límbico.*

### 2. FUNÇÃO DO SISTEMA LÍMBICO

*Considerando o controle que o hipotálamo exerce sobre as funções tróficas hipofisárias e sobre as funções neurovegetativas em geral, é fácil compreender a importância moduladora que o hipotá-*

lamo exerce sobre a homeostase do organismo. Todavia, o hipotálamo não é independentes sob aspecto funcional. Estando integrado anatômica e funcionalmente com o sistema límbico, o hipotálamo funciona em sentido amplo como um reostato integrador de impulsos (proprioceptivos e viscerosceptivos), que são analisados pelo sistema límbico.

O sistema límbico deve ser compreendido como um sistema analisador multisensorial conectado em série. Como tal, comporta funções que controlam padrões complexos de comportamento que servem à conservação da espécie e à conservação do indivíduo. Tais formas de comportamento englobam atitudes de alerta, de focalização da atenção, ajustamentos viscerais, metabólicos e endócrinos, dirigidos no sentido fuga, luta, procura de alimentos e comportamento sexual.

O circuito amigdaliano engloba as funções de preservação do indivíduo, na medida em que envolve mecanismos para a obtenção e assimilação de alimentos. O circuito septal, relacionado com o hipocampo e giro fornicato, está mais relacionado com funções concernentes à preservação da espécie. Neste sentido amplo, podemos conceber que o eixo hipotálamo-hipofisário constitui uma via final comum, integradora de grande número de influxos de natureza variada. Podemos, então, compreender seu papel numa função importantíssima: a estabilidade do comportamento temporal, isto é, a continuidade e a perseverança no comportamento do indivíduo.

Tal mecanismo se manifesta no plano sensorial por "sentimentos vitais" (conforto versus desconforto, fome versus saciedade), que no plano externo, se exprimem sob a forma de comportamento emocional, afetivo. Portanto, os mecanismos funcionais hipotalâmicos, endócrinos e viscerais, integrados pelo sistema límbico, parecem situados no núcleo de um circuito nervoso que exhibe três características fundamentais:

- 1) Capacidade de análise multisensorial de natureza simples;
- 2) Capacidade de integrar complexas formas de comportamento animal;
- 3) Capacidade de desenvolver mecanismos motivacionais.

Nesse sentido, o aparecimento de neo-córtex aprimorou o equipamento analisador-integrador do animal, aumentando suas faculdades no sentido epicrítico, isto é, incrementando a capacidade de captar e elaborar, de maneira mais detalhada, as percepções isomorfas do ambiente.

As funções desempenhadas pelo neo-córtex permitem o amalgamento de percepções, que se combinam cada vez mais, em conceitos e, estes, em formas complexas e altamente mutáveis do comportamento. Assim, a função analisadora-integradora do neo-córtex pode ser classificada como sendo, em essência, "antecipadora a longo prazo", isto é, permite ao animal prever ameaças ou oportunidades para si e para a espécie com o seu cortejo de ajustamentos e preparativos ergotrópicos, hormônios e viscerais. Esses ajustamentos e preparativos variam, com grande versatilidade, de acordo com a natureza e intensidade das modificações ambientais ou da ameaça prevista. Assim, podem ter significado biológico, tais como expectativas de alimentação, de violência física ou, como acontece na sociedade humana em que há elevado grau de cultura, podem tomar formas altamente simbólicas. Nesse sentido, podemos compreender que tais sistemas analisador-integradores, funcionam harmonicamente por apresentarem uma organização anatômica em série.

### 3. REALIDADE PSÍQUICA

Na sociedade humana, em que o nível cultural é elevado, a ligação funcional hipocampo-neo-córtex é extremamente importante na patologia psicossomática. O hipocampo elabora de maneira grosseira as informações, sendo primitivo demais

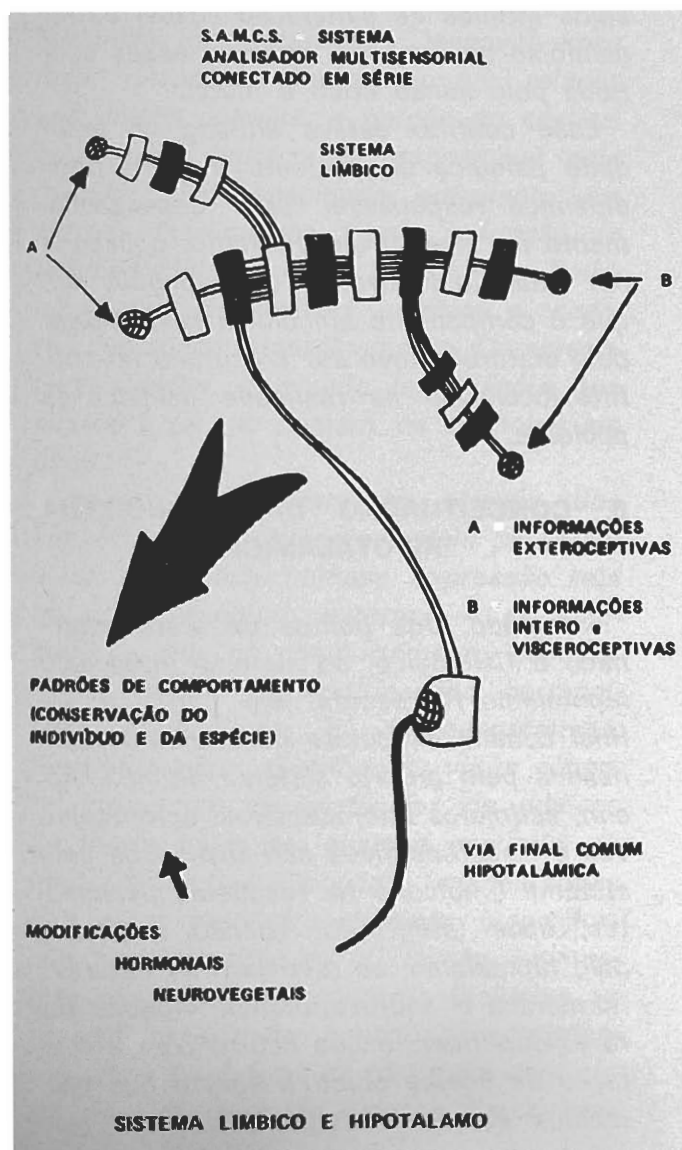


para analisar a linguagem. Entretanto, ele é capaz de grande participação num tipo não verbal de simbolismo. Esse fato é muito importante, pois que tal simbolismo afeta a vida emocional do indivíduo. Assim, por exemplo, ele é incapaz de conceber a cor vermelha em termos de uma palavra de oito letras ou como sendo uma onda de luz com determinado comprimento de onda, como faz o neo-córtex. Mas ele é capaz de associar, simbolicamente a cor vermelha com coisas, tais como sangue, agressividade, luta, flor, etc.

Em termos gerais, poderíamos dizer que a medida que o indivíduo vai se desenvolvendo emocional, psíquica e fisicamente, ele vai vivenciando experiências relacionadas com a preservação da espécie ou com a preservação de sua própria vida. Essas experiências são integradas inclu-

sive com associações simbólicas e são preservadas num patrimônio mnemônico sob responsabilidade do hipocampo. Tal patrimônio mnemônico será sempre evocado quando o indivíduo enfrenta determinado estímulo. Esse patrimônio mnemônico determinará o padrão de reatividade do indivíduo em face desses estímulos, que poderão estar no ambiente em que vive ou, no âmago de sua realidade psíquica.

Consequentemente o indivíduo reagirá de acordo com um modelo acumulado em sua memória, como se fora um verdadeiro clichê! Neste sentido, o "sentir" é de importância primordial no desenvolvimento psíquico e emocional. As experiências emocionais vivenciadas durante a infância marcarão o padrão de reatividade do adulto. Assim, por exemplo, a maioria das preocupações infantis está associada com a alimentação e com o fato de ser alimentado. Durante o desenvolvimento da criança, o ato de ser alimentado simboliza ser amado, ser cuidado. O reverso, isto é, não ser alimentado, simboliza ressentimento, insegurança, ódio. Desenvolvendo-se e adquirindo outras funções, a criança associará, necessariamente tais sensações orais e viscerais com a visão, audição, estímulos genitais, etc. Por melhor que seja o ambiente em que se desenvolve, em que há satisfação de necessidades alimentares, uma voz recriminadora ou um olhar rejeitador, partidos da mãe, podem associar-se na formação hipocampal a funções viscerais e orais. Dessa forma, podem desencadear-se estímulos que percorrem o restante do sistema límbico, via hipotálamo, repercutindo como reações homeostáticas próprias do sentimento de medo ou de agressão. Assim, sentimentos de ódio, rejeição e raiva podem refletir-se através das associações reflexas referidas nos hábitos alimentares de uma criança e podem ser responsáveis por grande voracidade alimentar ou, ao contrário, anorexia acentuada. É o caso freqüentemente observado em indivíduos que após violenta briga



sentem necessidade compulsiva de se alimentarem caninamente.

#### 4. CONFLITO INTRAPSÍQUICO

Na sociedade humana, em que os mais variados sentimentos vitais levam às mais variadas emoções, o simbolismo é particularmente importante, expressando o que ocorre na realidade psíquica do indivíduo ou seja, conflito intrapsíquico, base dinâmica dos processos psicossomáticos.

Isto permite compreender o paradoxo que freqüentemente nos impressiona: a existência de pacientes que alcançam padrões superiores de desenvolvimento intelectual e, paralelamente, mostram evidências de que sua vida emocional se encontra emperrada em níveis arcaicos como, por exemplo, no nível oral.

#### 5. APLICAÇÃO PRÁTICA

Em fisiopatologia da reprodução, os sentimentos vitais que se exteriorizam como emoções, têm grande importância como fatores etiológicos primários e como corroboradores fisiopatológicos de afecções dependentes de outras etiologias. Quando as perturbações são primariamente emocionais, devemos levar em consideração o conflito que ocorre na realidade psíquica da paciente e não o que sucede na sua realidade externa. O exemplo que se segue é bastante ilustrativo.

Caso — Adolescente de 19 anos de idade, morando em São Paulo há 5 meses. Veio do interior, onde morava com os pais, para residir com irmã casada e para cuidar de sua sobrinha (única filha dessa irmã). Há 4 meses apresenta amenorréia. Antes desse episódio, as menstruações eram normais, desde a menarca aos 13 anos. O exame físico e os exames complementares mostraram-se normais. Em face da história e dos exames, suspeitou-se de etiologia emocional (amenorréia psicogênica).

O interrogatório minucioso, realizado em várias consultas, revelou que a paciente apresentava-se em grande conflito interior. O cunhado e a irmã diariamente saíam para o trabalho, mas o primeiro constantemente voltava só, a fim de seduzi-la. A paciente resistiu às tentativas e veio à consulta. Após essas revelações aconselhamos que voltasse junto a seus pais, no interior.

Passado algum tempo, após a sua volta à cidade natal, retornou ao ambulatório informando que as menstruações haviam normalizado.

No caso relatado podemos verificar:

- a) O conflito aparente, isto é, a tentativa de sedução pelo cunhado, conflito esse situado na realidade externa da paciente;
- b) O conflito intrapsíquico, isto é, os desejos íntimos de satisfação sexual entregando-se ao cunhado, desejos esses contidos pelo senso ético e moral.

Esse conflito estava situado na realidade psíquica da paciente e foi o fator dinâmico responsável pelo desencadeamento de amenorréia. Portanto, o caso é um exemplo ilustrativo de situações em que o componente emocional responsável pelo distúrbio deve ser procurado no conflito localizado na realidade psíquica da paciente.

#### 6. CONCEITUAÇÃO DA AMENORRÉIA HIPOTALÂMICA

Integrado, dos pontos de vista anatômico e fisiológico, no sistema límbico, o hipotálamo representa, em parte, a via final comum executora de estímulos analisados pelo próprio sistema límbico. Assim, estímulos interoceptivos, exteroceptivos e viscerceptivos são analisados pelo sistema límbico e as respostas pertinentes, após integração, quando mediadas pelo hipotálamo, se revestem de natureza harmônica e neurovegetativa. Apenas para exemplificar: o que ocorre com a ovulação da coelha objetiva bem o que afirmamos acima — estímulo vaginal, pelo

coito, chega ao sistema límbico através da via nervosa ascendente, onde é analisado, integrado e, a resposta — liberação hormonal necessária à ovulação — é mediada pelo hipotálamo inicialmente e, secundariamente, pela hipófise anterior.

Nos mamíferos em geral, avultam de importância os sentidos, em geral, e, em particular, os sentidos especiais tais como visão, audição e olfação. Exemplos significativos são de todos conhecidos.

No homem, provavelmente por imperativo de necessidades adaptativas à civilização, ocorreram dois fenômenos: de um lado, diminuição da importância de tais sentidos — ou será, apenas, pouco conhecida? e, de outro lado, o aumento, desmesurado, de estímulos de outras naturezas. Em consequência, no homem, houve necessidade de grande aumento na capacidade de analisar e de integrar tal avalanche de estímulos. Desenvolveu-se nele, desproporcionalmente em relação aos outros animais, a porção no cortical do sistema límbico — responsável pelo “pensar”. Tal capacidade, entretanto, está, necessariamente, ligada à função de porções mais arcaicas do sistema límbico — as duas porções, arcaicas e recentes, funcionam sinergicamente. Compreende-se, assim, a grande importância que passou a ter, no homem, os símbolos em geral.

Direta e indiretamente através dos símbolos, os sentimentos vitais passaram a ter, na espécie humana, expressão seja no comportamento externo — as emoções — seja no comportamento homeostático, interno — modificações hormonais, metabólicas e neurovegetativas. Exemplificando: sentimentos vitais concomitantes com circunstâncias de ameaça de morte iminente levam à angústia, ao medo e às modificações homeostáticas tais como hiperadrenalinemia, hiperglicemia, hipersecreção de ACTH, etc. As mesmas reações podem ocorrer, inclusive de mesma intensidade, quando os sentimentos vitais se defrontam não mais com circunstâncias reais de ameaça física, mas

com circunstâncias simbólicas tais como a simples visão de sangue ou da projeção cinematográfica de cenas de violência. A análise e a integração dos estímulos de quaisquer naturezas, determinam, por parte do sistema límbico, respostas que têm três sentidos distintos: conservação do indivíduo, preservação da espécie e padronização das reações homeostáticas. Tais sentidos, em geral e em particular, têm importância fundamental na manutenção das relações recíprocas entre as secreções hormonais, isto é, no “feed-back” hormonal.

O “feed-back” pode ser dividido, esquematicamente, em longo e curto. Longo, quando interessa às relações do hormônio trófico hipofisário com a secreção correspondente da glândula alvo; curto, quando interessa às relações do hormônio trófico hipofisário com o correspondente neuro-hormônio hipotalâmico liberador. Tanto um, como o outro, podem ser divididos em diretos e indiretos. Diretos, quando estão em jogo apenas as secreções hormonais; indiretos quando as secreções hormonais se relacionam através do sistema nervoso central. Diretos e indiretos podem, por sua vez, ser divididos em duas modalidades: positivos — ao aumento de uma secreção correspondente aumento proporcional da secreção hormonal correspondente, alvo ou trófica — e, negativos — ao aumento de uma secreção correspondente diminuição da secreção hormonal correspondente.

É de ver-se, portanto, que o relacionamento é muito complexo e que, nele, grande quantidade de estímulos influi e que são integrados justamente pelo sistema límbico, em geral, e pelo hipotálamo, em particular. Tal integração se faz obedecendo ao sentido de padronização homeostática — sobretudo realizado pela porção nesencefálica do sistema límbico — que, em cada momento e em cada circunstância, as relações entre as secreções hormonais estão em particular equilíbrio, em determinado padrão. É de fácil compreensão que, em função da ver-

\* 2 JAN 1980

satilidade de estímulos a ser integrado, as relações entre os hormônios sejam, igualmente, versáteis, mas sempre em equilíbrio entre si.

Tais conceitos permitem compreender porque há mulheres que têm ciclos ovulatórios com secreções hormonais consideradas baixas ou, igualmente, porque há mulheres que tem ciclos anovulatórios concomitantes com secreções hormonais consideradas normais.

Em 1943, Klinefelter, Albright e Griswold procuraram padronizar um método biológico para dosagem de gonadotropinas urinárias. Fiéis aos esquemas fisiopatológicos aceitos na época, procuraram, para a colheita de urina, mulheres que presumivelmente deveriam ter taxas altas de gonadotropinas urinárias — mulheres com hipogonadismo hipergonadotrópico. Dentre elas, surpresos, encontraram algumas que tinham níveis urinários baixos de estrógeno e níveis "normais" de gonadotropinas. Não ficaram, entretanto, perplexos, pois acreditaram que seu método de dosagem era bom. Conceituaram, então, a amenorréia hipotalâmica: falta de menstruação em mulheres que apresentam, concomitantemente, níveis urinários normais de gonadotropina, portanto, hipogonadismo normogonadotrópico.

Tal conceito perdurou por muito tempo em endocrinologia. Em 1962, Rakoff reformulou, ampliando, a conceituação de amenorréia hipotalâmica — falta de menstruações, aguda ou crônica, em mulheres nas quais não se encontram quaisquer evidências, pelos meios propedêuticos os mais refinados possíveis, de atuação de processos patológicos de etiologia conhecida e nas quais, ainda se encontravam evidências convincentes de atuação concomitante de fatores emocionais. Portanto, na conceituação de Rakoff há um componente negativo — exclusão de outras etiologias conhecidas — e um componente positivo — evidências, convincentes, de presença atuante de componente emo-

cional. Do ponto de vista fisiopatológico, estabeleceu que a amenorréia hipotalâmica é mediada por diferentes mecanismos e que os níveis hormonais variam espontaneamente, seja no sentido de exacerbação, seja no sentido da remissão. Assim, na amenorréia hipotalâmica, do ponto de vista fisiopatológico, o padrão hormonal não só é variado de paciente para paciente como, ainda, na mesma paciente pode variar de acordo com circunstâncias e estímulos vários.

Na sua casuística, Rakoff encontrou os seguintes padrões hormonais:

1. Estrógenos baixos e gonadotropinas baixas;
2. Estrógenos baixos e gonadotropinas normais;
3. Estrógenos baixos e gonadotropinas altas;
4. Estrógenos normais e gonadotropinas normais.

Assim, o bloqueio funcional pode estar na hipófise, no ovário e, finalmente, no próprio endométrio, sempre através de perturbação do sistema límbico, via hipotálamo. É de ver-se, portanto, que, do ponto de vista fisiopatológico, a característica fundamental dos distúrbios que ocorrem nestas mulheres, é a versatilidade das perturbações funcionais. Isto nos permite compreender fenômenos clínicos que se associam freqüentemente ao conjunto sindrômico. São exemplos, facilmente constatáveis a presença de galactorréias, de obesidade, de emaciação, etc.

Se tivermos em mente que a grande diversidade de sentimentos vitais traz emoções as mais variadas possíveis, nas quais o aspecto simbólico toma importância muito grande, verificaremos que a amenorréia hipotalâmica é muito freqüente talvez a mais freqüente dentre as amenorréias.

## ASSINATURAS

Durante o ano de 1977 serão publicados seis números da REVISTA DE MEDICINA, em tiragem bimestral. Se você estiver interessado em adquiri-los, basta preencher o cartão abaixo e enviá-lo junto com uma ordem de pagamento ou cheque nominal em nome do DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DO CENTRO ACADÊMICO OSWALDO CRUZ no valor de Cr\$ 72,00 (setenta e dois cruzeiros) à Av. Dr Arnaldo, 455, subsolo — Departamento Científico — São Paulo — Capital. Caso você se interesse por outros números da R.M. deste ano, ou de anos anteriores, basta escrever para o mesmo endereço, aos cuidados do Secretário da Revista.

NOME: \_\_\_\_\_

Médico  — Residente  — Acadêmico

Especialidade: \_\_\_\_\_ CRM N.o: \_\_\_\_\_

Formado pela: \_\_\_\_\_ Em: \_\_\_\_\_

Cursando: \_\_\_\_\_ Ano — Faculdade: \_\_\_\_\_

Residência 1.o  2.o  3.o

End.: \_\_\_\_\_ N.o \_\_\_\_\_

Caixa Postal: \_\_\_\_\_ CEP.: \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_

Cheque  Ord. de pagamento

DATA: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura





## PRÊMIO “OSWALDO CRUZ”

O Departamento Científico do Centro Acadêmico “Oswaldo Cruz” regozija-se em comunicar aos colegas acadêmicos de Medicina a outorga do Prêmio “Oswaldo Cruz” (POC) que, pela décima vez consecutiva, está sendo gentilmente patrocinado por Laboratil — Indústria Farmacêutica S/A.

O Prêmio “Oswaldo Cruz” foi instituído em 1956, pela então diretoria do Departamento Científico, com o intuito de incentivar e premiar a dedicação à pesquisa, durante o curso de graduação dos acadêmicos de Medicina do País.

O valor dos trabalhos premiados, nestes anos, realça a importância da continuidade deste Prêmio. Tomamos, como exemplo, o trabalho de repercussão internacional e vencedor em 1974, intitulado “Emprego do Teste de Inibição da Migração de Leucócitos no Diagnóstico da Rejeição de Transplantes Renais”, de autoria de Dan L. Waitzberg, Shalom Kalnicki, Sidney Glina e Thomas Szego, realizado no Departamento de Técnica Cirúrgica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, de responsabilidade do prof. dr. Ernesto Lima Gonçalves e publicado na edição de julho desta revista.

Convidamos todos os colegas a participarem do Prêmio “Oswaldo Cruz” a fim de que se torne cada vez mais concorrido, numa evolução dinâmica e propulsiva, como a do próprio conhecimento humano.

MARKUS MAX HOFSTETTER  
diretor do Prêmio “Oswaldo Cruz”

---

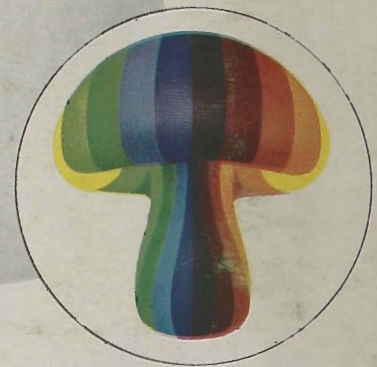


# CANDIDÍASE VAGINAL

“Cura micológica efetiva,  
alívio imediato dos sintomas e  
restauração do pH vaginal.”

## Gyno-Daktarin\*

(MICONAZOLE)



Johnson & Johnson

DIVISÃO FARMACÉUTICA

## ORIENTAÇÕES PARA O USO

Esta é uma cópia digital de um documento (ou parte dele) que pertence a um dos acervos que fazem parte da Biblioteca Digital de Obras Raras e Especiais da USP. Trata-se de uma referência a um documento original. Neste sentido, procuramos manter a integridade e a autenticidade da fonte, não realizando alterações no ambiente digital – com exceção de ajustes de cor, contraste e definição.

**1. Você apenas deve utilizar esta obra para fins não comerciais.** Os livros, textos e imagens que publicamos na Biblioteca Digital de Obras Raras e Especiais da USP são de domínio público, no entanto, é proibido o uso comercial das nossas imagens.

**2. Atribuição.** Quando utilizar este documento em outro contexto, você deve dar crédito ao autor (ou autores), à Biblioteca Digital de Obras Raras e Especiais da USP e ao acervo original, da forma como aparece na ficha catalográfica (metadados) do repositório digital. Pedimos que você não republique este conteúdo na rede mundial de computadores (internet) sem a nossa expressa autorização.

**3. Direitos do autor.** No Brasil, os direitos do autor são regulados pela Lei n.º 9.610, de 19 de Fevereiro de 1998. Os direitos do autor estão também respaldados na Convenção de Berna, de 1971. Sabemos das dificuldades existentes para a verificação se uma obra realmente encontra-se em domínio público. Neste sentido, se você acreditar que algum documento publicado na Biblioteca Digital de Obras Raras e Especiais da USP esteja violando direitos autorais de tradução, versão, exibição, reprodução ou quaisquer outros, solicitamos que nos informe imediatamente ([dtsibi@usp.br](mailto:dtsibi@usp.br)).