



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
NÚCLEO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA  
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**MENILSON MENEZES**

**AVALIAÇÃO DO CLIMATÉRIO NAS MULHERES  
COM DEFICIÊNCIA ISOLADA DO HORMÔNIO DE  
CRESCIMENTO EM ITABAIANINHA-SE**

**ARACAJU  
2006**

**MENILSON MENEZES**

**AVALIAÇÃO DO CLIMATÉRIO NAS MULHERES  
COM DEFICIÊNCIA ISOLADA DO HORMÔNIO DE  
CRESCIMENTO EM ITABAIANINHA-SE**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe, para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

**Área de Concentração:** Estudos Clínicos e Laboratoriais em Saúde

**ORIENTADOR: PROF. DR. MANUEL HERMÍNIO DE AGUIAR OLIVEIRA**

**ARACAJU  
2006**

**Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca da Saúde/UFS**

Menezes, Menilson

M543a Avaliação do climatério nas mulheres com deficiência isolada do hormônio de crescimento em Itabaianinha - SE / Menilson Menezes. -- Aracaju, 2006.  
100f.

Orientador: Prof. Dr. Manuel Hermínio de Aguiar Oliveira.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa, Núcleo de Pós-Graduação e Pesquisa em Medicina.

1. Climatério 2. Deficiência isolada do hormônio de crescimento (DIGH) 3. IGF-I 4. Menopausa 5. Endocrinologia 6. Ginecologia I. Título

CDU 612.662.9:577.175.6 (813.7 Itabaianinha)

## DEDICATÓRIA

A Deus, supremo arquiteto do universo, fonte geradora da existência, espelho da minha alma e do meu existir, as graças obtida em todas as etapas da minha vida.

Aos anões de Itabaianinha-SE, citação magna de relevância, por serem indivíduos seletos, amáveis, tolerantes e plenos de compreensão, que fizeram com a exposição voluntária das suas vidas, a riqueza de mais uma pesquisa em favor do progresso da ciência.

Aos meus avós (in memoriam), irmãos, cunhados e sobrinhos, pela grandeza dos seus corações, amizade, atenção e apoio que sempre tive nos momentos que precisei.

Ao meu pai, Milton Menezes (saudosa memória) e à minha mãe Zélia Oliveira Menezes, responsáveis pela minha existência, orgulho da minha caminhada ética profissional, meus verdadeiros mestres da vida.

À minha esposa Edenilde do Amaral Costa Menezes, meus três filhos, Daniela, Manoela e Menilson Filho, pilares incentivadores e incansáveis companheiros de todas as horas, alicerce familiar, propósitos maiores do ciclo da minha vida.

À toda minha família e aos meus verdadeiros amigos, pelo respeito, incentivo e lealdade que sempre recebi.

*As pessoas entram na nossa vida por acaso, mais não é  
por acaso que elas permanecem.*

*Lílian Tomet*

## AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao Dr. Manuel Hermínio de Aguiar Oliveira, meu orientador.

Dizer-lhe que o ensinar é um dom, mas a importância deste ato é imensurável, sobretudo porque aquele que aprende transforma-se de pedra bruta em uma pedra polida, refletindo a luz do saber, uma fluorescência emanada por aquele que tinha o conhecimento. O professor Manuel Hermínio é uma das luzes universitárias comprometido com o ensino, pesquisa e extensão, constituindo em campo magnético com energia da ciência, o que fez atrair-me para sua orientação científica. A sua paciência, experiência e ensinamentos, aliados aos seus conhecimentos específicos da Endocrinologia, foram da maior importância para que eu aplicasse nos achados científicos da minha pesquisa. Portanto, quero pontuar manifestar meus agradecimentos pela sua dimensão e equivalência para o conhecimento científico.

A Dr<sup>a</sup>. Ângela Maria da Silva, Diretora do Hospital Universitário da UFS.

A grandeza da pessoa não é medida pelo conhecimento pessoal, mas por gestos, atitudes e sabedoria, despojados de egoísmo, aberta a ajudar e servir ao crescimento de outrem. A professora Ângela foi aquela que me estimulou, lutou como uma líder universitária aos meus propósitos de pesquisa e ofereceu um espaço na orientação científica. Ao seu gesto de humanidade, a sua atitude do olhar para ciência e o seu saber científico, cumpre-me fazer uma referência de gratidão e agradecimento, projéteis verdadeiros da minha alma.

Ao Dr. Valdinaldo Aragão de Melo,

Como dizia um filósofo chinês, uma caminhada de 1000 km começa com um passo. O meu primeiro passo para o mestrado foi dado quando necessitei de orientação para o pré-projeto de Mestre em Ciências da Saúde. Para isso, extrai do professor Valdinaldo Aragão a sua experiência e subtraí o seu tempo para sedimentos da minha pesquisa, contribuindo sobremaneira para minha seleção ao mestrado. Portanto, ao cruzar a fita de chegada do mestrado, registro os meus profundos agradecimentos.

*Corrente contínua do saber: ensinar e aprender,  
elos do conhecimento.*

*Menilson Menezes*

## AGRADECIMENTOS GERAIS

A todos os professores que fazem o Mestrado da Ciência da Saúde, referencia aos ensinamentos e espírito científico manifestados.

Aos meus colegas do mestrado por que estivemos juntos com os mesmos objetivos, irmanados com os mesmos sonhos, convivência de ajuda mútua que não será esquecida.

Ao Dr. José Augusto Soares Barreto Filho, não só pelo cuidado administrativo com a Pós-graduação, como também pelo seu fino trato com os mestrandos e principalmente pela sua contribuição científica dispensada a minha pesquisa.

Ao Dr. Roberto Salvatori, pesquisador notável do Hospital John Hopkins, Baltimore nos USA, pelos seus comentários, orientações e incentivos para publicação dos achados da nossa pesquisa.

À Dra Luciana Nóbrega, ultra-sonografista do Hospital Universitário, que ofereceu seus conhecimentos nos laudos e realização dos exames de ultra-sonografia.

Ao Dr. Atilano Godinho, responsável pelo Setor de Imagem do Hospital Universitário, que contribuiu principalmente na realização e nos laudos dos exames de mamografia.

À Dra. Edla do Amaral Costa Cruz, minha cunhada, a sua ajuda prestimosa e precisão na descrição dos laudos dos exames de colpocitologia oncótica.

Ao Dr. João Sabino Pinho Neto (UFP) os seus ensinamentos, análises e orientações que contribuíram sobremaneira para o nosso trabalho.

Ao Dr. Carlos Umberto Pereira por ter aceitado pertencer à banca examinadora da apresentação da minha qualificação do Mestrado, que com sua correção e zelo contribuiu para minha dissertação.

Às alunas do curso de medicina Catarine, Joara e Tábita pela participação e apoio nos atendimentos médicos por ocasião da pesquisa.

À Rossana (coordenadora) e Ivanilde (secretária) do “Projeto Conseqüência da deficiência isolada e vitalícia do GH - Anãos de Itabaianinha-se”, sempre prontas para colaborar.

À Martha Suzana Nunes, Bruna Brito e Jolinda Melo, funcionárias da Pós-graduação, pela presteza em me atender com simpatia e desvelo, constituindo-se na ponte de apoio administrativo.

À bibliotecária Márcia Rosário a ajuda na solicitação da literatura médica, nos livros, periódicos e biblioteca on-line, referenciais da minha pesquisa.

À Josefa de Jesus (Zelina), vereadora do município de Itabaianinha-SE, à Jussara (funcionária de apoio da Fundação SESP) responsáveis pela viabilização e pelo deslocamento das anãs às Unidades de Saúde, onde nós fazíamos os atendimentos médicos, tanto na cidade de Itabaianinha como em Aracaju.

Aos funcionários Edinalva Silva, Gilson Soares, Wellington Barros, Jaciane Almeida, todos do Hospital Universitário, pelo apoio e viabilização para o atendimento médico nas dependências desse hospital.

*Ninguém constrói sozinho uma pesquisa.  
Esta dissertação se deve também a todos vocês.  
O meu muito obrigado.*

***Prof. Menilson Menezes***

## **AGRADECIMENTO ÀS INSTITUIÇÕES DE PESQUISA**

A Universidade Federal de Sergipe e o Hospital Universitário da UFS

À Universidade John Hopkins, Baltimore no USA.

À Fundação de Apoio a Pesquisa de Sergipe (FAPESSE).

Ao Posto da Fundação de Saúde Pública de Itabaianinha-SE (SESP).

*“O Universo é eco das nossas ações e pensamentos”*

***Chico Xavier***

# **ESSÊNCIA DO TRABALHO CIENTÍFICO**

**Pressuposto do ideal**

**Caminho da construção**

**Sacrifício do esforço**

**Análise do estudo**

**Pondera a razão**

**Eterniza a verdade**

**Prof. Menilson Menezes**

***O Meu Mestrado :***

***Desbravar de Experiência***

*Acordei meu espírito científico;*

*Observei diferenças e demonstrei consideraração;*

*Encontrei velhas amizades com os mesmos objetivos;*

*Abri caminhos para novos amigos;*

*Levei tudo a sério e ultrapassei meus próprios limites;*

*Superei a convivência da pesquisa com assistência médica;*

*Tornei especial momentos que me pareceram simples;*

*Vislumbrei que o horizonte da pesquisa é uma grande  
descoberta*

***Mestrando Menilson Menezes***

## RESUMO

O impacto da deficiência isolada do hormônio de crescimento na fisiologia e na apresentação clínica do climatério não é conhecido. O climatério em indivíduos normais apresenta alteração do perfil hormonal, principalmente elevação do FSH e diminuição do estradiol, caracterizando um estado hipergonadotrófico e hipoestrogênico, decorrência da diminuição folicular ovariana. A deficiência isolada do hormônio de crescimento tem como pressuposto a limitação do crescimento linear, mas, sobretudo leva diminuição acentuada do fator de crescimento semelhantes à insulina (IGFI) e como consequência promove alteração no metabolismo muscular, ósseo, da gordura, do hidrato de carbono e do índice de massa corpórea. O nosso objetivo é avaliar a intensidade da sintomatologia do climatério, as alterações hormonais, metabólicas e identificar morbidade própria deste período. Foi realizado um estudo de corte transversal em dois grupos. O grupo 1 com 7 indivíduos com deficiência isolada do hormônio de crescimento da cidade de Itabaianinha-SE, homocigotos para mutação do receptor do hormônio de crescimento (GHRH-R) e o grupo 2 com 13 indivíduos com GH normal. Todos com idade dos 40 aos 65 anos e FSH acima de 20mUI/ml. Foram utilizados ficha clínica, índice de menopausa de Kupperman, dosagem sérica de FSH, LH, Prolactina, estradiol, colesterol total, LDL, HDL, triglicerídeos e glicemia. Colpocitologia oncológica e exames de imagem como ultra-sonografia pélvica, mamografia e ultra-som mamário. Análise estatística através de teste de comparação de hipóteses utilizando programa estatístico SPSS versão 12. Para comparação das médias das variáveis, T-Student, Mann-Whitney e teste de frequência  $\chi^2$ . O valor do  $p < 0,05$  foi estatisticamente significativo. Os resultados apresentaram os dados antropométricos, como peso e altura, DIGH (36,41 kg  $\pm$  7,29 e 117 cm  $\pm$  4,08) e controle (62,26kg  $\pm$  11,42 e 154,12 cm  $\pm$  6,38) com  $p < 0,05$  e a pressão sistólica foi discretamente elevada no DIGH e controle (131,43  $\pm$  19,52 e 129,23  $\pm$  12,56) embora não significativa. Índice de Kupperman no grupo DIGH e controle (13,20  $\pm$  9,30 e 16,00  $\pm$  10,50) intensidade leve. Nos sintomas climatéricos a proporção insônia nos grupos DIGH e controle (57% e 46%) com  $p = 0,053$ . Os aspectos reprodutivos no grupo DIGH e controle apresentaram a idade da menarca (17 anos e 13 anos com  $p < 0,05$ ), a idade da primeira relação sexual (28 anos e 19 anos com  $p = 0,065$ ), número de gestação (2 e 5 gestações com  $p < 0,05$ ), número de parto (2 e 5 partos com  $p < 0,05$ ). O perfil hormonal típico do climatério, apenas a prolactina nos grupos DIGH e controle (3,90 ng  $\pm$  1,90 e 6,60 ng  $\pm$  3,26)  $p < 0,05$  foi significativa. No perfil metabólico a glicemia nos grupos DIGH e controle (105,90mg/dl  $\pm$  13,40 e 91,43mg/dl  $\pm$  13,18) com  $p < 0,05$ , sendo o grupo DIGH parcialmente disglucêmico. O volume do útero no grupo DIGH e controle (42,30 cm<sup>3</sup>  $\pm$  9,78 e 88,68 cm<sup>3</sup>  $\pm$  63,13) embora volume normais, o grupo DIGH apresentou volume no limite inferior de normalidade com  $p < 0,05$ . No grupo DIGH e controle o volume endometrial (0,64 cm  $\pm$  0,14 e 0,67cm  $\pm$  0,30) e o volume dos ovários (3,13 cm<sup>3</sup>  $\pm$  1,52 e 4,00 cm<sup>3</sup>  $\pm$  2,85) não foram significativos. A mamografia no grupo DIGH 85,2% BI-RADS 1 mamas normais e no grupo controle foi de 69,24%. A colpocitologia oncológica no grupo DIGH apresentou processo inflamatório 42,9% e no grupo controle 61,5%. Conclusão: o climatério de portadoras de DIGH não apresentou diferenças nos aspectos clínicos e no perfil hormonal. Entretanto, a morbidade no grupo DIGH foi de caráter benigno como cisto mamário, vaginite, tendência à hipertensão leve e disglucemia.

**Palavras-chaves:** Climatério; deficiência do hormônio do crescimento; IGF-I; menopausa; endocrinologia; ginecologia.

## ABSTRACT

The impact of isolated growth hormone deficiency (IGHD) in physiology and clinical presentation of climateric it's not known. Climateric state in normal persons, presents hormonal profile alteration, principally increase in FSH and estradiol decrease, characterizing a hypergonadotrophic and hypoestrogenic state, due to the ovarian follicular decrease. IGHD limits linear growth, but overcoat to accented diminution of insuline like growth factor (IGF1) and consequently promote alteration in muscle, bone, fat, glucosis metabolism and corporal mass index. Our objectives are evaluating intensity of climateric symptoms, hormonal alterations, and metabolic alterations and identify morbidity on this period. It was realized transversal cut study in two groups. Goup 1 with 7 persons with isolated growth hormone deficiency in Itabaianinha-SE city , homozygots to growth hormone receptor's mutation. Group 2, with 13 persons with normal growth hormone. All persons with age between 40 and 65 years old and FSH above 20mUI/ml. It was utilized clinical card, Kupperman's menopause index, blood dosage of FSH, LH, prolactin, estradiol, total cholesterol, LDL, HDL, triglycerides and glycemia. Oncotic colpocytology and image exams like pelvic ultra-sound, mammography and mammary ultra-sound. Statistical analyses were provided by hypotheses comparation utilizing SPSS software, version 12. To comparate variables media, T-Student, Mann-Witney and frequency test  $\chi^2$  was utilized, with  $p < 0.05$ . Results presented antropometric data, like weight and high, IGHD ( $36.41\text{kg} \pm 7.29$  and  $117\text{cm} \pm 4.08$ ) and control ( $62.26\text{kg} \pm 11.42$  and  $154.12\text{cm} \pm 6.38$ ) with  $p < 0.05$ . Kupperman's menopause index in IGHD and control groups had small intensity ( $13.20 \pm 9.30$  and  $16.00 \pm 10.50$ ). In climateric symptoms proportion of insomnia in IGHD and control groups (57% and 46%) with  $p = 0.053$ . Reproductive aspects in IGHD and control groups presented, in menarche age (17 and 13 years old, with  $p < 0.05$ ), first sexual relationship age (28 and 19 years old, with  $p = 0.065$ ), gestation number (2 and 5, with  $p < 0.05$ ). Hormonal profile characteristic for climateric, just prolactin in IGHD and control groups ( $3.90\text{ng} \pm 1.90$  and  $6.60\text{ng} \pm 3.26$ )  $p < 0.05$ . On metabolic profile, glycemia in IGHD and control groups ( $105.90\text{mg/dl} \pm 13.40$  and  $91.43\text{mg/dl} \pm 13.18$ ) with  $p < 0.05$ , showing IGHD group biologically being the group probally disglycemic. Uterus volume in IGHD and control groups ( $42.30\text{cm}^3 \pm 9.78$  and  $88.68\text{cm}^3 \pm 63.13$ ) were normal, but IGHD group presented this volume in mininum limit of normality. In IGHD and control groups, endometrial volume ( $0.64\text{cm} \pm 0.14$  and  $0.67\text{cm} \pm 0.30$ ) and ovary volume ( $3.13\text{cm}^3 \pm 1.52$  and  $4.00\text{cm}^3 \pm 2.85$ ) had not significance. Mammography in IGHD group 85,2% BI-RADS 1 normal breast and 61.5% in control group. Oncotic colpocytology in IGHD group presented inflammatory process 42.9% and in control group 61.5%. Conclusion: Climateric in IGHD patients had not presented differences in clinical aspects and hormonal profile. However, morbidity in IGHD group was benign with breast cysts, vaginal inflammation, tendency to a small hypertension and disglycemia.

**Key- Words:** Climateric; growth hormone deficiency; IGFI; menopause; endocrinology; gynaecology

## SIGLAS E ABREVIACOES

<b>A</b> .....	Adenina
<b>DAC</b> .....	Doença Arterial Coronariana
<b>DCV</b> .....	Doença Cardiovascular
<b>DGH</b> .....	Deficincia do Hormônio do Crescimento
<b>DGH-A</b> .....	Deficincia do Hormônio do Crescimento em adultos
<b>DIGH</b> .....	Deficincia Isolada do Hormnio do Crescimento
<b>DNA</b> .....	cido Desoxirribonuclico
<b>EDPa/i</b> .....	Desvio padrão altura/idade
<b>FEBRASGO</b> ..	Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrcia
<b>FSH</b> .....	Hormnio Folculo Estimulante
<b>G</b> .....	Guanina
<b>GH</b> .....	Hormnio do Crescimento
<b>GHR</b> .....	Receptor do Hormnio do Crescimento
<b>GHRH</b> .....	Hormnio Regulador do Hormnio do Crescimento
<b>GHRH-R</b> .....	Receptor Especfico do Hormnio Regulador do Hormnio do Crescimento
<b>GnRH</b> .....	Fator Liberador do Hormnio gonadrotrofico
<b>HDL</b> .....	Lipoproteina de alto peso molecular
<b>IGFs</b> .....	Insulin Like Growth Factors
<b>IGF-I</b> .....	Insulin Like Growth Factor I
<b>IGFBPs</b> .....	Proteinas carreadoras do IGF
<b>IGF-IR</b> .....	Receptor do IGF
<b>IMC</b> .....	ndice de Massa Corpórea
<b>INCA</b> .....	Instituto Nacional do Câncer

**IVS1** ..... Intron I

**Kda**..... Kilodalton

**LDL** ..... Lipoproteína de Baixo Peso Molecular

**LH**..... Hormônio Luteinizante

**OMS**..... Organização Mundial de Saúde

**PAI-1** ..... Ativador do Plasminogênio

**RNA** ..... Ácido Ribonucléico

**SM** ..... Somatomedina

**SRIF** ..... Somatostatina

**SNC**..... Sistema Nervoso Central

**TNF** ..... Fator de Necrose Tumoral

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Eixo de regulação intrínseca GHRH – GH – IGF.....	<b>31</b>
<b>Figura 2.</b> Receptor GHRH.....	<b>34</b>
<b>Figura 3.</b> Brasil, Sergipe, Itabaianinha.....	<b>46</b>

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1.</b> Principais Sintomas do Climatério.....	<b>21</b>
<b>Quadro 2.</b> Sintomas agudos ou curto prazo.....	<b>21</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Parâmetros clínicos e laboratoriais do Climatério.....	<b>55</b>
<b>Tabela 2.</b> Grupos x Fase do climatério.....	<b>56</b>
<b>Tabela 3.</b> Dados antropométricos, composição corporal e pressão arterial.....	<b>56</b>
<b>Tabela 4.</b> Grupos x Intensidade do Índice de Kupperman.....	<b>57</b>
<b>Tabela 5.</b> Grupos x Totalização do Índice de Kupperman .....	<b>57</b>
<b>Tabela 6.</b> Sintomas climatéricos do índice de Kupperman x grupos.....	<b>58</b>
<b>Tabela 7.</b> Grupos x antecedentes sexuais.....	<b>59</b>
<b>Tabela 8.</b> Grupos x aspectos reprodutivos.....	<b>60</b>
<b>Tabela 9.</b> Grupo x Perfil hormonal.....	<b>61</b>
<b>Tabela 10.</b> Grupos x perfil metabólico.....	<b>62</b>
<b>Tabela 11.</b> Grupos x Dimensão do útero e do ovário pela ultra-sonografia.....	<b>63</b>
<b>Tabela 12.</b> Grupos x Imaginologia da mama.....	<b>64</b>
<b>Tabela 13.</b> Grupos x Avaliação oncótica uterina.....	<b>65</b>

# SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>18</b>
1.1 Climatério.....	18
1.1.1 Marco Conceitual.....	18
1.1.2 Sinais e Sintomas do Climatério.....	19
1.1.3 Hormonologia no Climatério.....	26
1.2 Hormônio de Crescimento.....	28
1.2.1 Sistema do fator de Crescimento Semelhante à Insulina (IGFs).....	32
1.2.2 Deficiência do Hormônio de Crescimento.....	33
1.3 Climatério e Hormônio de Crescimento.....	37
1.4 Avaliação Complementar do Climatério.....	38
<b>2 JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>43</b>
<b>3 OBJETIVOS.....</b>	<b>44</b>
3.1 Geral.....	44
3.2 Específicos.....	44
<b>4 METODOLOGIA E CASUÍSTICA.....</b>	<b>45</b>
4.1 Metodologia e Tipo de Estudo.....	45
4.2 Período da Pesquisa.....	45
4.3 Local da Pesquisa.....	45
4.4 População de Estudo.....	46
4.5 Amostra.....	47
4.5.1 Seleção dos indivíduos para o período do climatério.....	48
4.6 Coleta de Dados.....	48
4.7 Avaliação Clínica.....	49
4.8 Antropometria.....	50
4.9 Dosagem Hormonal e Bioquímica.....	51
4.10 Ultra-sonografia do Útero e Ovários.....	52
4.11 Mamografia e Ultra-sonografia Mamária.....	52
4.12 Colpocitologia Oncótica.....	53
4.13 Análise e Interpretação dos Dados.....	53
4.14 Consideração Ética.....	54

<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>55</b>
<b>6. DISCUSSÃO.....</b>	<b>66</b>
<b>7 CONCLUSÕES.....</b>	<b>79</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>80</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>88</b>

# **1 INTRODUÇÃO**

## **1.1 CLIMATÉRIO**

### **1.1.1 Marco Conceitual**

O climatério, no ciclo da vida da mulher, constitui-se no período de transição da fase reprodutiva para não reprodutiva, isto é, da maturidade sexual para a senilidade, com conseqüências sistêmicas e potencialmente patológicas (BOSSEMEYER, 1999). A Organização Mundial de Saúde (OMS) indica didaticamente que o climatério situa-se dos 40 aos 65 anos, embora os seus limites inicial e final não sejam bem definidos, pois em torno dos 30 anos pode-se iniciar discretas alterações hormonais. Também se pode, em 35% das mulheres dos 56 aos 75 anos de idade, encontrar ainda proliferação de células estromais, algumas luteinizadas, indicando atividades enzimáticas ovarianas (MANUAL DE ORIENTAÇÃO DO CLIMATÉRIO - FEBRASGO, 2004).

Conceitualmente o climatério, segundo Jazmann (1973), está dividido em pré, peri e pós-menopausa, conceito esse também adotado pela OMS. A pré-menopausa inicia-se por volta dos 35 aos 40 anos de idade e é caracterizada por ciclos menstruais normais ou alterada, apresentando diminuição da fertilidade. A perimenopausa constitui-se no período que vai de 2 anos antes da última menstruação até um ano após, conhecido como período de transição menopausal. A pós-menopausa inicia-se um ano após a última menstruação, sendo classificada em precoce, que dura os cinco primeiros anos e tardia durante todo o período posterior.

O climatério também é definido em duas fases baseadas na história menstrual no último ano, sendo considerado pré-menopausa se os ciclos menstruais estiveram mantidos e

pós-menopausa se havia amenorréia espontânea por um período igual ou superior a 12 meses consecutivos (DE LORENZI, 2005).

O climatério é o fenômeno fisiológico onde ocorre esgotamento dos folículos ovarianos em todas as mulheres de meia idade em consequência da queda progressiva de estradiol, terminando com a interrupção gradativa dos ciclos menstruais (menopausa) e com o aparecimento dos sintomas característicos (BOSSEMEYER, 1999). A síndrome climatérica caracteriza-se por alterações metabólicas, atróficas e clínicas (LIMA; BARACAT; WEHBA, 1995).

A importância do climatério é vista sob vários aspectos como o clínico, hormonal, metabólico e emocional, podendo perturbar a mulher no seu bem estar geral. Nessa fase, ocorrerão danos à integridade anatômica e funcional de vários órgãos e sistemas entre os quais o geniturinário, o sistema nervoso, o cardiovascular, o aparelho digestivo e o ósseo. O climatério na atualidade é considerado um problema de saúde pública devido às consequências patológicas para os sistemas osteomuscular, cardiovascular e sistema nervoso central (SNC) (VANDILO; GONZÁLEZ, 1992).

### **1.1.2 Sinais e Sintomas do Climatério**

No climatério o estado de hipoestrogenismo está associado a fatores culturais, sociodemográficos e psicológicos e promove a sintomatologia específica própria deste período. Justificando essa hipótese, pesquisa realizada com mulheres climatéricas residentes em Campinas, município do Estado de São Paulo, observou alta prevalência dos sintomas psicológicos, cuja prevalência e intensidade não se correlacionaram com o estado de menopausa. As causas de menopausa natural nos diversos países não são tão claras. Acredita-se que os fatores socioeconômicos estejam indiretamente envolvidos por meio da

educação, nutrição e estado de saúde (PEDRO et al., 2002). O mesmo estudo revelou que, com exceção da atrofia urogenital e das ondas de calor, os sintomas de natureza somática como a irritabilidade e a maior labilidade emocional parecem ser influenciados principalmente por fatores psicossociais. Liao e Hunter (1999) afirmaram que a grande maioria das mulheres, culturalmente, pode trazer dúvidas e preocupações sobre a menopausa, podendo gerar ansiedade e apreensão, expressando atitudes negativas frente ao climatério. Segundo Stepke (1998), nas culturas ocidentais, a juventude feminina e a beleza são excessivamente valorizadas. Por esse motivo, a menopausa freqüentemente é percebida de forma negativa, estando associada ao envelhecimento e à proximidade da morte, sendo que entre os orientais a valorização feminina está relacionada à sabedoria e experiência de vida e os sintomas do climatério tendem a ser menos intensos ou mesmo não existem.

O trabalho de Hunter (1992) orientou para a diferenciação natural da sintomatologia e do estado depressivo, porque a depressão pode estar relacionada ao medo de envelhecer, inutilidade e carência afetiva.

Malcarie et al. (2002) afirmaram que as atitudes ou crenças femininas influenciam a intensidade da sintomatologia do período menopausal. Groeneveld et al. (1993) observaram atitudes negativas em relação à menopausa que se associava à piora da sintomatologia do climatério.

Com referência ao tempo de vida, se observa que em torno dos 35 aos 45 anos de idade, as alterações endócrinas promovem irregularidades dos ciclos menstruais, maiores ou menores fluxos nas menstruações, diminuindo ou aumentando os intervalos dos ciclos menstruais, indicando o fim da vida reprodutiva. Em verdade, é a partir dos 30 anos que se podem iniciar essas alterações endócrinas, embora ainda não se observe nenhuma sintomatologia clínica (MANUAL DE ORIENTAÇÃO DO CLIMATÉRIO – FEBRASGO, 2004).

A sintomatologia do climatério tem como pilares as modificações do comportamento, distúrbios neurovegetativos, metabólicos e atroficas (Quadro 1).

**Quadro 1** – Principais sintomas do climatério

<b>Alteração do comportamento</b>	<b>Sintomas neurológicos</b>	<b>Alteração metabólica e atrofica</b>
Irritabilidade	Ondas de calor	Atrofia urogenital
Ansiedade	Sudorese	Atrofia Cutânea
Depressão	Palpitações	Osteoporose
Nervosismo	Cefaléia	Aterosclerose
Insônia	Tontura	Artralgia
Diminuição libido	Opressão	Mialgia
Amnésia	Zumbido	Neuralgia
Fadiga mental	Hipertensão arterial	Obesidade
Melancolia		

Souza-Ferreira, Wheba e Fernandes (2000)

A universalidade dos sintomas climatéricos é dividida em curto, médio e longo prazo. As manifestações em curto prazo são de natureza aguda, que por sua vez entrelaçam sintomatologia neurovegetativa ou vaso motor e as neuropsíquicas (Quadro 2).

**Quadro 2** – Sintomas agudos ou curto prazo

<b>Neurovegetativos</b>	<b>Neuropsíquicos</b>
Onda de calor	Labilidade emocional
Sudorese	Nervosismo
Palpitação	Irritabilidade
Parestesia	Depressão
Cefaléia	Diminuição da libido
Vagina seca	Falta de concentração
Insônia	Perda de confiança
Vertigem	Dificuldade de tomar decisões

Reis et al. (2000)

A instabilidade vaso motor evidencia as ondas de calor, também chamado de fogachos, o sinal mais tradicional do estado hipoestrogênico, denunciando falência ovariana (MONAR, 1975). Algumas teorias tentam explicar as ondas de calor embora duas pareçam

fazer melhor entendimento. Uma se baseia no centro termo regulador intracerebral que compara a temperatura corporal com a temperatura central, criando o mecanismo de vaso dilatação periférica, eliminando o calor, causando os fogachos (TATARYN et al., 1981), onde os neurotransmissores produzidos pelo SNC como as endofinas e catecolaminas principalmente a noradrenalina estão relacionados ao nível de estrógenos. A outra teoria indica que as ondas de calor teriam por mecanismo a ação adrenérgica, cujos receptores localizam nas terminações nervosas pré-sinápticas e que, quando estimuladas, diminuem a produção de adrenalina (FREEDMAN; WOODWARD; SABHARVAL, 1990). As ondas de calor são de origem central, com aumento significativo dos níveis de opióides, sincrônicos ao pico de hormônio luteinizante (LH), como também observa alteração dos metabólitos de catecolaminas, resultando instabilidade vaso motor.

Algumas mulheres podem apresentar ondas de calor mesmo ainda menstruando (HUNTER, 1992), o que foi explicado por Sukwatana et al. (1991), onde afirmava que essas mulheres possuíam o sistema termo regulador mais instável. Hunter (1992), observando as ondas de calor das mulheres inglesas, encontrou sua freqüência em torno de 55% e nas mulheres dos Estados Unidos 78%. No ano de 2001, Avis et al. (2001) demonstraram que nas mulheres afro-americanas predominavam os sintomas vaso motores.

A duração das ondas de calor tem um tempo médio de dois anos e desaparece espontaneamente e gradativamente. Apenas em um quarto das mulheres elas perduram por mais de cinco anos e estes sintomas climatéricos de maneira excepcional são referidos com queixas ainda por volta da sétima ou oitava década (MAKLINLAY; JEFFERYS, 1974).

A sintomatologia neuropsíquica determinada pelo desequilíbrio no campo psicológico por alteração emocional, relaciona-se com menor intensidade ao hipoestrogenismo. Observações feitas pela neurofisiologia dão conta da ação dos estrógenos no cérebro, mais especificamente em áreas das emoções, atribuindo a correlação dos

estrogênios com enzimas que sintetizam e catabolizam os neurotransmissores cerebrais, regulando a produção de adrenalina, noradrenalina, serotonina, prostaglandina, cujas deficiências desencadeiam sintomas como nervosismo, ansiedade, depressão, irritabilidade e diminuição de memória (SHERWIN, 1994).

Pólo-Kantola et al. (1998) evidenciaram que a prevalência dos sintomas somáticos e psicológicos distorce a percepção do sono. A importância da insônia é que a alteração do sono tem como consequência mais instabilidade, irritabilidade e mais isolamento social. A insônia ligada aos fogachos causa maior irritabilidade e pode levar à estafa física e mental. A qualidade do sono piora no climatério e há grandes desconhecimentos das regras básicas de higiene do sono entre as mulheres (SOUZA; ALLDRIGHI; LORENZO-FILHO, 2005).

A sintomatologia evidenciada em médio prazo surge depois de transcorridos em média de 3 a 5 anos da menopausa, principalmente localizada no aparelho geniturinário onde se estabelecem alterações atroficas, ressaltando que o sistema urinário e genital tem a mesma origem embriológica (mesodérmica), portanto, são possuidores de iguais receptores para acoplamento estrogênico e, quando diminuídos, aparecem as infecções urinárias, incontinência urinária de esforço e urgência miccional (JOSIF; BKASSI, 1984). Por outro lado, a deficiência estrogênica promove atrofia genital, diminui o trofismo, a elasticidade e a lubrificação vaginal, conseqüentemente causando dor às relações sexuais denominadas de dispareunia, podendo se associar as outras sintomas genitais como prurido vulvar, queimação vulvovaginal, secura, corrimento e sangramento vaginal. Nas mulheres hispânicas evidenciam-se mais as palpitações, perda de urina e secura vaginal (GOLD et al., 2000). Em seu trabalho sobre Síndrome do climatério: Inquérito populacional, Pedro et al. (2002) encontraram 27,4% de incontinência urinária em mulheres na faixa etária de 45 aos 60 anos de idade.

Com o evolover do tempo, surge sintomatologia de longo prazo que se estabelece após a primeira década da menopausa, principalmente as alterações cardiovasculares e a osteoporose (MULLER, 1992).

O estado de hipoestrogenismo altera o metabolismo das gorduras e em consequência promove mais obesidade, sendo a distribuição de gordura corporal com tendência ao acúmulo abdominal, caracterizando assim o padrão andróide da mulher no período de climatério (LIMA-JUNIOR et al., 2000). Ainda permanece incerto se a maior tendência do ganho ponderal entre as mulheres climatéricas é decorrente do hipoestrogenismo progressivo que caracteriza esta fase ou se estaria relacionada ao estilo de vida de cada mulher (TREMALTIERES; POVILLE; RIBOTE, 1996).

Das enfermidades cardiovasculares, as patologias isquêmicas são as mais incidentes (NOTELOVITZ et al., 1983). A redução de estrógeno altera o sistema cardiovascular de duas maneiras: direta e indireta. O hipoestrogenismo modifica o metabolismo das gorduras fazendo com que haja aumento do colesterol total e da lipoproteína de baixa densidade (LDL), como também causa diminuição da lipoproteína de alta densidade (HDL); essas transformações têm ligações indiretas com enfermidades coronarianas (STEIN, 1987). O hipoestrogenismo altera o perfil lipídico clássico associado com obesidade central que inclui: colesterol total e o LDL-colesterol aumentado, fração HDL diminuída, alteração do metabolismo dos carboidratos, piora os níveis de tolerância à glicose, (SCHEIDEGGER; JAMES; DELAFONTAINE, 2000), aumento da resistência periférica à insulina (GOMEZ et al., 2003) e aumento de diabetes (SANDHU et al., 2002).

Diretamente no sistema cardiovascular, os estrógenos têm ação vasodilatadora por vários mecanismos, por influxo de íons potássio ou antagonismo do cálcio, com efeito mio relaxante e ação direta endotelial ligada ao óxido nítrico. O hipoestrogenismo promove

uma diminuição dos fenômenos da vasodilatação vascular como conseqüente redução do fluxo arterial periférico.

A alteração encontrada no sistema ósseo como a artralgia, evidenciada com dores articulares, constitui em achado muito freqüente para idade climatérica e está ligado ao envelhecimento fisiológico que promove desgaste articular (SLAVEN; LEE, 1997).

Albrigh e Smith (1970) foram os primeiros a relacionar a osteoporose com carência estrogênica ou pós-menopausa, embora a osteoporose tenha causa genética e interferência de fatores ambientais, como nutrição, exercício físico e estilo de vida. O estrogênio inibe o estímulo de reabsorção óssea no processo de remodelação do osso, sendo o risco de fratura a conseqüência mais importante da diminuição da massa óssea. As principais fraturas decorrentes da osteoporose são de quadril, coluna vertebral e punho.

A sintomatologia do climatério deve se estender aos aspectos sexuais e reprodutivos. Oliveira, Joaquim e Medeiros (2002) encontraram uma média de gestação  $5,5 \pm 3,3$ , idade da menarca de  $13,3 \pm 3,4$  anos, 5% não tiveram filhos e 7% mais de 10 partos. O hipoestrogenismo como efeito significativo envolvendo idade e função sexual relaciona a atrofia da mucosa e diminuição da secreção vaginal causando desconforto nas relações sexuais, embora o interesse motivacional libidinoso e orgástico sofra poucas mudanças, devido mais ao envelhecimento e fatores psicossociais do que às alterações hormonais (LOPES; MARINHO; CABRAL, 2000). Nos Estados Unidos, Utian e Schiff (1994) encontraram taxas de 31% de mudança na vida sexual das mulheres no Climatério. O padrão sexual é construído desde a infância até a senilidade, relacionado com aspectos culturais, religiosos, psicológicos e sociais. É importante a identificação do histórico pessoal familiar, início da primeira menstruação, ciclos menstruais, antecedentes sexuais, obstétricos e a menopausa. Frich e Revelle (1970) afirmaram que a menarca tem relação com o peso da adolescente. Os aspectos reprodutivos no climatério observam um declínio da fertilidade a

partir dos 30 anos e está relacionado aos fatores ovarianos (O'CONNOR; HOLMAN; WOOD, 1998).

### **1.1.3 Hormonologia no Climatério**

Acima dos 35 anos de idade as alterações do ciclo menstrual e a diminuição da fertilidade são indicadores do período climatérico. Essas alterações são desencadeadas pelo aumento do hormônio folículo estimulante (FSH), ficando mais significativo quando atinge níveis acima de 20 mUI/ml. Por volta da faixa etária dos 35 aos 40 anos se estabelece o período de pré-menopausa, onde o estradiol permanece ainda com bom nível sanguíneo. A diminuição da população de fólculo ovariano determina a redução dos níveis de inibina, elevando em conseqüência, o nível de FSH. A elevação do FSH e a diminuição da inibina correspondem às primeiras manifestações do envelhecimento reprodutivo. O FSH constitui a avaliação indireta da inibina (SPEROFF; GLASS; KASE, 1996). A hiperestimulação folicular desencadeada pelo FSH pode promover ovulação mais precoce e insuficiente (SHERMAN, 1987).

Clinicamente, aparece uma sintomatologia que caracteriza bem a fase de transição menopausal principalmente os fogachos e a irregularidade do ciclo menstrual (BURGUER, 1996). Quando os níveis de FSH atingem 40 mUI/ml, 50% das pacientes entram em amenorréia. Na perimenopausa evidencia-se progressivamente um quadro clínico de anovulação, embora 40% das mulheres possa ovular, mas com significativa insuficiência lútea. A menopausa só ocorre na faixa etária dos 40 aos 55 anos de idade quando cessa por completo o desenvolvimento folicular, com produção baixa de estrógeno em torno de 40 pg/ml e, quando os níveis decaem para 13 pg/ml, a sintomatologia é suficiente para realizar o diagnóstico clínico do climatério (SPEROFF; GLASS; KASE, 1996).

O hipostrogenismo é prejudicial ao funcionamento do SNC e a outros eventos associados ao processo de envelhecimento (MULLER, 1998). A riqueza de sintoma do período climatérico decorre do binômio carência estrogênica e envelhecimento, como também do estilo de vida, o qual permite à mulher enfrentar as adversidades mantendo adequadamente o equilíbrio emocional, físico e social. Leidy, Canali e Callahan (1998) não encontrou diferenças entre os sintomas climatérios.

Os neuropeptídeos englobam todos os peptídeos biologicamente ativos produzindo neurohormônio, cuja liberação ocorre por estímulos elétricos. A ação do neurohormônio em alguns receptores pós-glanglionares e modulando receptores clássicos ou no espaço intracelular funciona como hormônio apócrino ou age nas células-alvos de órgãos distantes como hormônio endócrino (LATTI; HAUTMANN; PACONESI, 1955).

As gonadotrofinas FSH e LH são glicoproteínas produzidas por células gonadotróficas da adenohipófise. Possuem duas subunidades  $\alpha$  e  $\beta$ . A subunidade  $\alpha$  é comum tanto ao FSH quanto ao LH, como também ao hormônio tireoideano (TSH), isto é, possuem a mesma seqüência de aminoácidos. A subunidade  $\beta$  é o que o diferenciam das gonadotrofinas (GUERRA, 1994).

A liberação das gonadotrofinas é determinada pelo fator liberador de gonadotrofina (GnRH), que é um neuropeptídeo hipotalâmico. A liberação dos fatores de liberação hipotalâmico e gonadotrofinas é realizada de forma tônica e pulsátil, com vida média do GnRH de 3 a 4 horas. Os estrógenos fazem o retro controle do GnRH, aumentando os pulsos ao mesmo tempo, agindo sinergicamente com a hipófise, sensibilizando as células gonadotróficas para ação do GnRH e a progesterona, que por sua vez diminui os pulsos de GnRH. Portanto, o estrogênio apresenta três ações: síntese, ativação e sensibilização ao GnRH (YEN, 1986).

## **1.2 HORMÔNIO DE CRESCIMENTO**

O crescimento das pessoas é variável durante as diversas etapas alcançadas pelo desenvolvimento linear sendo que, os dois primeiros anos de vida extra-uterina, correspondem ao período de adaptação, apresentam-se com velocidade de crescimento acelerado. Deste período até à adolescência o crescimento é estável e, após a puberdade, volta a sofrer nova aceleração, diminuindo-a ao atingir a maturação óssea, estabelecendo a estatura final dos indivíduos (CLAYTON; GILL, 2001).

Na avaliação do crescimento deve-se ter como referencial a herança genética e caracteres raciais para que se realize a comparação entre os membros da família, principalmente com seus pais. O cálculo da estatura familiar é feito em torno de + ou - 2DP para sexo e idade cronológica, atribuído mais ou menos 10 cm da estrutura alvo-familiar (ROSENFELD; COHEN, 2002). O processo de crescimento é regulado por muitos fatores. Além do hormônio de crescimento (GH), atuam os fatores, nutricionais, psicológicos, sociais e integridade física.

O GH é um peptídeo de 198 aminoácidos com duas ligações internas (peso molecular de 22 KDa), sintetizado e secretado pelas células somatotróficas da hipófise anterior, representando a metade das células desta glândula (ARON; FINDLING; TYREL, 2001), com ação direta no crescimento somático. Segundo Rosenfeld e Cohen (2002), esta produção de GH totaliza 75% na circulação. As outras formas circulantes de GH correspondem a uma molécula com menos de 20 Kda, após ter sofrido uma pequena divisão resultante da perda de 32-46 aminoácidos, quantificada em 5 a 10% de GH e sob a forma desaminada ou N-acetilada em torno de 15 a 20%.

A constituição genética do GH humano é formada por um agrupamento de cinco genes situados em uma cadeia de 78 kd no braço longo do cromossomo 17, sendo composto de 4 introns e 5 exon (CLAYTON; GILL, 2001).

A produção do GH é realizada por pulsos durante as 24 horas do dia, principalmente no período noturno na III e IV fase do sono, com meia vida de 20 minutos. A concentração de GH é variável com a idade, sendo a massa e os pulsos de GH aumentados na adolescência, diminuindo na vida adulta em nível dos valores da infância, declinando progressivamente até a senilidade. A secreção de GH decorre da ação de três controles a nível hipotalâmico realizados pelo fator de liberação do hormônio de crescimento (GHRH), somatostatina (SRIF) e o Ghrelin (ROSENFELD; COHEN, 2002). A SRIF promove a amplitude e o pico da secreção sem, contudo, alterar a biossíntese do GH. Entretanto, o GHRH atua através de receptor específico, agregando-se à proteína G (GHRH-R), estimulando a transcrição gênica e, conseqüentemente, a produção de GH. A sua secreção é o resultado da ação antagonista do GHRH constituído de 40 a 44 aminoácidos, produzido pelo núcleo arqueado e ventro medial do hipotálamo e da (SRIF), mas também é modulada por vários fatores devido a estímulos como hipoglicemia, hormônios tireoideanos, glicocorticóides e esteróides gonadais (UNDERWOOD; VAN, 1992). Fatores estressantes (químicos, físicos e psicológicos), hipoglicemia, pirogênico e hiperestrogenismo podem aumentar a secreção de GH, enquanto que a hiperglicemia, a elevação de ácidos graxos e o hipo e hipertireoidismo exercem efeito contrário. Agentes agonistas dopaminérgicos,  $\alpha$ -adrenérgico, serotinérgico e antagonista  $\beta$ -adrenérgico também estimulam a liberação do GH; já os antagonistas dopaminérgicos e agonistas  $\beta$ -adrenérgico diminuem a sua secreção (ARON; FINDLING; TYREL, 2001).

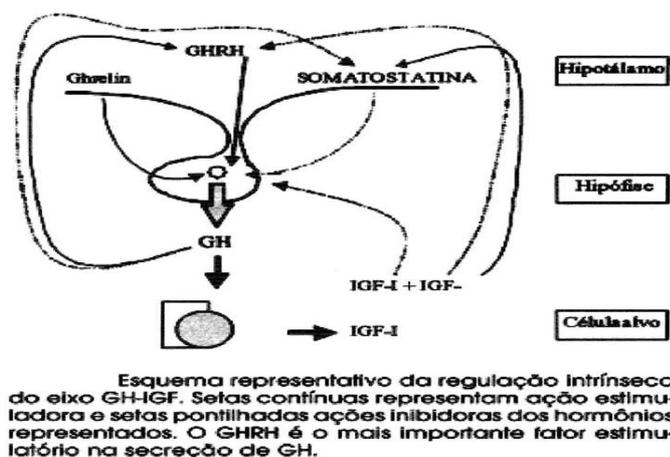
Após ser liberado pelos somatotrofos, metade do GH circula na corrente sanguínea junto a uma proteína de alta afinidade de ligação, a GHBP, cuja estrutura

representa a parte extracelular do receptor do GH. A função primária é a promoção do crescimento linear, onde o GH atua diretamente nos receptores da cartilagem de conjugação dos ossos longos e indiretamente através do estímulo à produção hepática e tecidual do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-I), maior responsável pelos seus efeitos biológicos (ANDREASEN et al., 1996).

Mais recentemente, um outro receptor pertencente à família dos receptores que acoplam proteína G, diferente do receptor GHRH e capaz de mediar o estímulo para secreção de GH, foi identificado e sequenciado. Através deste receptor atuam diversos hexapeptídeos sintéticos (GH releasing peptides ou GHRPs) e substâncias sintéticas não protéicas (GH secretagogos, GHS), desenvolvidas nas últimas décadas com capacidade de estimular o GH. O Ghrelin, peptídeo de 28 aminoácidos encontrado nas células do estômago e hipotálamo e outros tecidos, mostrou ser o ligante natural deste receptor constituindo, ao lado do GHRH e da somatostatina, o tripé hipotalâmico da secreção do GH (ROSINKA et al., 2002).

O sistema de retro alimentação negativo, exercido tanto pelo GH em circuito de alça curta, quanto pelo IGFs, em circuito de alça longa, é considerado um fator determinante na regulação da síntese e secreção de GH, regulando as concentrações de GHRH e somatostatina ou atuando diretamente nas células hipofisárias (CLAYTON; GILL, 2001).

(Figura 1)



**Figura 1** Eixo de regulação intrínseca GHRH -GH - IGF

Aguiar-Oliveira, Martinelli e Custódio (1995).

Para que o GH possa exercer sua ação, é necessária a presença de um receptor específico denominado de GHR, pertencente à família dos receptores de citocinas, cujo gene está situado no braço curto do cromossomo 5. No homem, após a clivagem extracelular do GHR, dá origem a uma proteína de 55KDa que possui alta afinidade e especificidade para aderir ao GH nomeada de GHBP (ROSENFELD; COHEN, 2002). A atuação do GH é realizada em todo organismo através de diferenciação celular específica, portanto a sua ação não é diretamente nas células alvo. O GH promove efeitos metabólicos específicos, apresentando-se como hormônio anabólico, lipolítico, antidiurético e antagônico à insulina, envolvido na manutenção corporal, regulação do metabolismo lipídico, deposição óssea, crescimento da massa muscular e controle da pressão arterial (THORNER et al., 1994).

### **1.2.1 Sistema do Fator de Crescimento Semelhante à Insulina (IGFs)**

Os IGFs correspondem aos fatores de crescimento. São compostos de cadeias peptídicas com estrutura semelhante à insulina, cujas atividades são manifestadas sobre o metabolismo intermediário, proliferação, crescimento e diferenciação celular (JONES; CLEMMONS, 1995). Os mecanismos dos IGFs são parácrinos ou autócrinos constituindo-se em mediadores de crescimento (ARGENTE et al., 1993). Ao IGF-I atribui-se também a função de crescimento endócrino, sendo preponderante na circulação sistêmica. É produzida praticamente pela maioria dos tecidos e órgãos do organismo, sendo sua secreção realizada à medida da necessidade não tendo armazenamento em qualquer órgão específico. Sua maior concentração é na corrente sanguínea e sua principal fonte de produção é o fígado. A baixa estatura é o sinal clínico de maior relevância da deficiência absoluta ou relativa do eixo GH-IGFs. Achados bioquímicos podem fazer diagnóstico laboratorial desta alteração do crescimento, através da dosagem sanguínea do IGF-I, correspondente a -2DP, muito embora valores normais possam não excluir totalmente o diagnóstico da deficiência do hormônio de crescimento (DGH). A dosagem sérica do GH através de estímulo farmacológico pode trazer dificuldades técnicas, embora possa ser solicitada para determinar alteração do eixo GH-IGF em situação particular como na deficiência isolada do hormônio de crescimento, como a encontrada nos anões de Itabaianinha - SE devido à mutação IVS1+1-G-----A (AGUIAR-OLIVEIRA, 1998).

Segundo Thissen, Ketelslegers e Underwood (1994) as IGFs nomeadas de IGF-I e IGF-II, apresentam-se com estrutura química semelhante à insulina, com cadeias polipeptídicas simples de 7,5 KDa, formadas por 67 a 70 aminoácidos, respectivamente. O transporte circulatório é feito por meio de proteínas de ligação (IGFBPs), nomeadas de 1 a 6. A maior concentração circulatória é atribuída às IGFBPs de 1 a 4. Relacionando a afinidade aos receptores periféricos entre insulina e IGFs, 40% das vezes a afinidade é semelhante para

vários tipos de células, sendo que nos fibroblastos, condrócitos e osteoblastos há maior concentração dos IGF-I

Nas mamas o GH, ao estimular a produção de IGF-1, tem um papel no controle do crescimento e na diferenciação da estrutura glandular (THRAILKILL et al., 1990). O baixo nível de IGF-I presente nas mulheres com DGH de Itabaianinha - SE, poderia reduzir a relação parênquima e adiposidade nas mamas, com um possível efeito protetor para a doença nodular mamária. Uma ação estimulante do IGF-I pode contribuir para o crescimento e a diferenciação do endométrio (BLUMENFELD; TURNER, 1996), mostrando necessidade de avaliação do endométrio das mulheres climatéricas com DGH com níveis baixos de IGF-I.

### **1.2.2 Deficiência do Hormônio de Crescimento**

O conceito dado à baixa estatura na infância é quando a criança apresenta estatura abaixo de 2 desvio padrão ou percentil 3 de uma população de curva de crescimento de Tanner, Goldstein e Whitehouse (1970). As duas causas que mais influenciam o crescimento são genéticas e hormonais. As outras etiologias estão relacionadas a defeitos do sistema GH-IGFs, produzindo deficiência absoluta ou relativa dos IGFs. Vários são os Genes que determinam o crescimento e a altura final dos indivíduos, estabelecendo as características métricas definitivas. Borges-Osório e Robinson (1993) referiam que os distúrbios cromossômicos que alteram a estatura possuem frequência baixa e associam-se aos retardos mentais e às mal-formações congênitas. Rimoin (1973) afirmava que as alterações genéticas ligadas à secreção e à ação do hormônio de crescimento humano tinham como consequência a baixa estatura. As causas hormonais equivalem às deficiências absolutas ou relativas de IGF-I, que estão ligadas às causas genéticas da deficiência isolada do GH (DIGH) ou a outros hormônios do hipotálamo e hipófise, da resistência genética do GH e da deficiência ou

resistência do IGF-I. As causas genéticas mais frequentes de deficiência isolada do hormônio de crescimento são mutações no gene do GH (GH1) no cromossomo 17q23 (BURMAN; RITZEN; LIDGREN, 2001) ou no gene do receptor do GHRH no cromossomo 7 p14 (ZENGER et al., 1997).

A deficiência isolada do hormônio de crescimento (DIGH) dos anões é causada pela mutação do IVSI+1G→A no receptor de GHRH.. O receptor do GHRH pertencem à família dos receptores transmembrânicos acoplados à proteína G e possuem 7 domíneos, sendo uma porção amino-terminal extra celular e outra carboxi-terminal intra celular. A Figura 2 mostra o receptor GHRH e as mutações nele descritas.

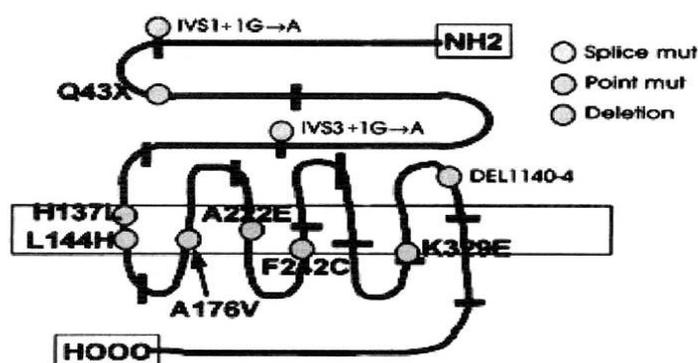


Figura 2. Receptor Transmembrânico (GHRH)

Salvatore et al, 1999

Os anões de Itabaianinha têm alto índice de consangüinidade, derivação genética familiar singular, devido a uma interação genético-ambiental motivada por grande isolamento geográfico (SOUZA, 1997). Esses anões são homocigotos para uma mutação tipo splicing no início do intron 1 no gene do receptor do GHRH, com substituição de uma guanina por uma adenina. Essa mutação impede a formação de RNA mensageiro do GHRH-R, abolindo completamente sua expressão. A ligação do GHRH ao GHRH-R na superfície do somatotrofo leva a um aumento da atividade da adenilciclase, síntese do AMPc, ativação da via proteína

cinase A, causando proliferação celular e secreção do GH. A mutação do GHRH-R constitui uma deficiência genética isolada e grave do GH (SALVATORI et al., 1999).

Além de atuar no crescimento ósseo e dos tecidos moles, o GH participa do controle de processos fisiológicos como o metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas, manutenção da força e massa muscular e composição corporal (FROESCH et al., 1995). O GHRH é um dos principais fatores para normalidade do sono profundo não associado aos movimentos oculares rápidos (NREMS) (OBAL; KRUEGER, 2004). Salvatori et al. (2002) afirmaram que este modelo homogêneo de deficiência genética isolada e grave do hormônio de crescimento permite estudar a ação do GH sobre o crescimento linear, suas ações metabólicas, sua interação com vários reguladores metabólicos (aminoácidos, glicose ácidos graxos livres) e hormônio como leptina (GILL et al., 1997), gherelin (PENALVA et al., 2002), importantes para o estabelecimento adequado do tamanho (altura e peso) e composição corporal dos indivíduos (DIEGUEZ; CASANUEVA, 1995). Toogood et al. (1996), estudando indivíduos com deficiência do hormônio de crescimento, encontraram que as diferenças de massas magras e gordas iniciavam a partir da 5ª década. O Índice de Massa Corpórea (IMC) foi utilizado como índice de adiposidade, Kopelman (1994) e Zafari e Pfaffenzell (2003).

Devido à ação anti-natriurética, lipolítica e anabólica do GH, os adultos com deficiência do hormônio do crescimento (DGH) apresentam uma síndrome clínica caracterizada por alterações na composição corporal, evidenciadas por redução da massa magra e da densidade mineral óssea e aumento da massa gorda, com predomínio da adiposidade abdominal, o que colabora para o aparecimento de resistência insulínica, além de redução da água corporal total e aumento dos níveis de Leptina (ROSENT; BENGTSSON, 1990). As alterações no perfil lipídico abrangem fatores relacionados a risco para aterosclerose: aumento do colesterol total, triglicérides, LDL, apolipoproteína B e redução da HDL (JOHANSSON et al., 1993). Além disso, apresentam aumento do fibrinogênio e da

atividade do inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1), denotando propensão à aterogênese, principalmente na DGH de longa data como a iniciada na infância (PFEIFER et al., 1999). Outro ponto relevante é o fato da gordura de distribuição abdominal estar associada com maior morbi-mortalidade cardiovascular.

Foi descrito o maior grupo até o momento de indivíduos com DGH no mundo, num total de 105 afetados por uma mutação homozigótica recessiva tipo splice na posição 5 no início do íntron 1 (IVS1+1G→A) no GHRHR, resultando na produção de um receptor completamente truncado (SALVATORI et al., 2001), o que leva a uma deficiência severa de GH. Esse grupo constitui uma população ideal para definir com precisão as conseqüências metabólicas e cardiovasculares não tratadas em adultos.

A DGH tem sido associada também ao aumento da espessura das camadas íntima e média das carótidas, um indicador precoce da doença aterosclerótica (PFEIFER et al., 1999). Entretanto, outros estudos não confirmaram tal aumento (SACCA; CITTADINI; FAZIO, 1994). Além disso, a função cardíaca também está alterada em pacientes com DGH. Foram demonstradas através de estudos ecocardiográficos, redução da massa do ventrículo esquerdo e da contratilidade miocárdica, com redução da distensibilidade arterial e conseqüente aumento da resistência vascular periférica, o que implica tendência à hipertensão arterial (GIBNEY et al., 1999).

Uma sustentação adicional à existência da síndrome da DGH veio de estudos que mostraram melhoria da maioria das alterações descritas com terapia do GH. Um estudo feito a dez anos com 21 adultos com DGH, 11 dos quais receberam a terapia do GH e 10 não, mostrou que o tratamento em longo prazo do GH aumentou a massa magra do corpo, reduziu a espessura da íntima e média da carótida e foi associado com um perfil menos aterogênico do lipídio sanguíneo sem causar nenhuma mudança na glicose, insulina ou proteína C (JOHANSSON et al., 1996). Além disso, a terapia do GH em adultos com DGH tem

mostrado aumento da densidade óssea (COLAO et al., 2001), redução do colesterol total e do LDL, redução da homocisteína sérica, redução do fibrinogênio do plasma, redução da massa gorda abdominal, aumento da massa magra, redução da espessura da íntima e média da carótida, melhora a fração de ejeção ventricular esquerda e a duração e a capacidade de exercício, e melhora do sentido do bem estar (ATTANASIO et al., 2002). O trabalho de Oliveira (2005) concluiu que a deficiência genética, vitalícia, severa e isolada do eixo GH-IGF-I pode contrabalançar os efeitos pro-ateroscleróticos esperados pelo perfil metabólico e hemodinâmico desta população.

### **1.3 CLIMATÉRIO E HORMÔNIO DE CRESCIMENTO**

No Climatério demonstrou-se que, com tratamento de reposição hormonal (TRH) por período curto, aumentam-se os níveis baixos do hormônio de crescimento, embora um mecanismo exato não esteja estabelecido. Tem-se documentado que o estrogênio sensibiliza os somatotofos na síntese e liberação do hormônio de crescimento (VANDILO; GONZÁLEZ, 1992). O TRH em longo prazo também aumenta o hormônio de crescimento com relação ao pré-tratamento, não importando a via de administração, oral ou transdérmica. Demonstraram que a deficiência não está na hipófise e sim no hipotálamo por deficiência do hormônio liberador do hormônio de crescimento (GHRH), provavelmente pelo envelhecimento do sistema nervoso e do hipoestrogenismo (SHAH et al., 2000).

Nosso grupo estudou recentemente 16 indivíduos adultos afetados e 31 controles de ambos os gêneros, sendo avaliadas medidas antropométricas, composição corporal, lipidograma, concentração de IGF-1, pressão arterial e frequência cardíaca. Os resultados

encontrados demonstram que os pacientes de Itabaianinha-SE apresentam redução de massa magra, maior porcentagem de massa gorda, obesidade central, percentual inferior de água corporal total, aumento do colesterol total e do LDL-colesterol e pressão arterial sistólica elevada sem sinais de hipertrofia ventricular esquerda, sugerindo um risco cardiovascular aumentado nesses pacientes (BARRETO-FILHO et al., 2002), semelhante ao encontrado por Krajden e Urbanet (2004).

Se, por um lado, as alterações na composição corporal e perfil lipídico dos indivíduos com DGH acarretam um maior risco cardiovascular, o climatério e a pós-menopausa, por sua vez, associam-se a uma maior incidência de doença arterial coronariana e mortes por causas cardiovasculares (BRACCO; KAYATH; FERNANDES, 2003). Mulheres na pós-menopausa apresentam risco duas vezes maior de insuficiência coronariana em comparação com mulheres na pré-menopausa e a doença cardiovascular é a principal causa de morte em mulheres na pós-menopausa. O estrógeno endógeno, produzido durante a menacme, teria efeito cardio-protetor (KRAJDEN; URBANET, 2004), uma vez que tem ação anti-aterosclerótica, efeito anti-arrítmico, modulando a fisiologia cardíaca, além de alterar o perfil lipídico com a diminuição do LDL e colesterol total e com o aumento do HDL e triglicérides (RUAN; NEWMAN; KLEINBERG, 1992).

Importante frisar que até o momento da revisão bibliográfica não se encontrou nenhum tema semelhante ao “Climatério em Portadora de Deficiência Isolada do Hormônio de Crescimento”.

#### **1.4 AVALIAÇÃO COMPLEMENTAR DO CLIMATÉRIO**

O diagnóstico do climatério é essencialmente clínico, salvo em algumas circunstâncias, principalmente no período de perimenopausa com distúrbios menstruais.

Experimentando dúvidas quanto ao seu diagnóstico ou quando da realização de trabalho científico, pode-se lançar mão de exames complementares. A dosagem do FSH é o melhor marcador indireto da falência gonadal, embora LH, Prolactina e estradiol também possuam seus níveis característicos no período do climatério. A partir dos 35 aos 40 anos de idade a dosagem sanguínea do FSH com valores acima de 10 a 15 mUI/ml já indica reserva folicular comprometida e acima de 20 mUI/ml estabelece quadro clínico predominante de anovulação, que pode também ser comprovado com teste dinâmico de Navot, Rosenwarks e Margalioth (1987). Em rigor, todo e qualquer exame pode nortear uma solicitação no climatério desde que os aspectos clínicos os determinem.

A avaliação rotineira no climatério tem como base a investigação da sintomatologia e a prevenção de patologia cardiovascular, osteoporose, enfermidade ginecológica e doença do aparelho urinário. A avaliação clínica através da anamnese e exame físico ginecológico compõem etapa diagnóstica importante para instituir os principais dados da evolução temporal desses indivíduos, como também os achados dos exames complementares. Os antecedentes sexuais, ginecológicos e obstétricos são explicitadores da vida sexual e reprodutiva dos indivíduos. Os exames mais solicitados são bioquímicos, exames de imagem de órgãos pélvico e mamário e exame de prevenção de câncer ginecológico.

O ultra-som (US) constitui-se em método propedêutico ideal para avaliação da região do abdômen superior e cavidade pélvica, não apresentando efeitos colaterais, podendo ser realizado quantas vezes forem necessárias. É de baixo custo, inócuo, acessível e proporciona análise imediata das imagens pélvicas. Oliveira et al. (2005) avaliou indivíduos com DIGH por meio de ultra-som abdominal e encontrou os órgãos abdominais normais, sendo que o rim possui limite inferior de normalidade, parecendo que os diversos órgãos têm uma responsividade diferente ao IGF-I. Há um consenso sobre a real importância da ultra-

sonografia no rastreamento de patologias endometriais através da medida da espessura do eco endometrial. Fleischer et al. (1997) referenda o US como o método de escolha para avaliação endometrial, definindo o parâmetro de 6 mm para espessura de todo endométrio no período climatérico. US transvaginal é o melhor método de rastreamento de patologia endometrial. A avaliação do endométrio pelo US se faz necessária na descoberta de espessamento endometrial que pode representar quadro histológico de hiperplasia ou Ca de endométrio ou identificar se o endométrio está atrófico, menor que 5 mm (WIKLAND; GRANBERG; KARLSSON, 1993), isentando processo patológico maligno. Dubblins e Subba (1999) advertiram que, mesmo no endométrio atrófico, em 5% dos casos pode incidir câncer endometrial. Segundo Instituto Nacional do Câncer (INCA) o câncer do endométrio no Brasil ocupa o terceiro lugar entre os tumores malignos perdendo em frequência para o câncer de mama e o câncer de colo uterino e assume o sexto lugar em relação a todos os tumores da mulher. O câncer do endométrio nos países desenvolvidos representa o primeiro lugar dos tumores malignos femininos enquanto que o câncer de colo uterino é o mais freqüente nas nações subdesenvolvidas. Portanto, é uma premissa a solicitação do exame de prevenção de tumores malignos ginecológicos.

A avaliação ovariana no estado menopausal se faz necessária na busca do diagnóstico o mais precoce possível de alteração do ovário, uma vez que os tumores malignos só são descobertos em estágios adiantados com prognósticos de morbi-mortalidade muito elevados. Na pós-menopausa o ovário tem o seu tamanho significativamente reduzido em consequência do esgotamento folicular e das alterações involutivas como esclerose arteriolar, fibrose cortical e redução do fluxo sanguíneo. Apesar disso, os ovários não se tornam inativos e desempenham importante papel na homeostase da mulher pós-menopausa. Em até 35% de mulheres entre 56 a 70 anos de idade, tem-se encontrado proliferação de células estromais, sendo algumas delas luteinizadas, o que indica atividade enzimática (NICOSIA, 1986).

A mamografia, por sua vez, permite estudo da morfologia mamária, tendo papel fundamental na detecção precoce do câncer de mama (SALVATORI et al., 2002), principalmente na detecção de câncer não palpável. A mamografia obedece à classificação de acordo com as categorias de Breast Imaging Reporting and Data System American College of Radiology (BI-RADS). Categoria 0: inconclusivo com característica de benignidade. Categoria 1: achados negativos. Categoria 2: achados benignos. Categoria 3: achados provavelmente benignos. Categoria 4: lesões suspeitas de malignidade. Categoria 5: alta probabilidade de malignidade. Categoria 6: lesão diagnosticada como maligna.

Ferreira et al. (2004) afirmaram que a densidade da mama relaciona-se aos indivíduos de menor peso, menor idade de menopausa, menor  $< 30 \text{ kg/m}^2$  e maiores níveis de FSH. O câncer de mama representa o tumor maligno mais freqüente na mulher e até o momento a sua etiologia é desconhecida, embora a genética tenha relacionado alteração de alguns genes na sua carcinogênese. A mutação genética da mama é o fator etiológico da maioria dos casos de câncer de mama (KEY; VERSALO; BANK, 2001).

O diagnóstico precoce é de fundamental importância no que diz respeito ao tratamento adequado ou mesmo curativo. A procura do câncer de mama inicial deve ser feita em indivíduo assintomático, constituindo a principal indicação, que para isso deve utilizar a mamografia de alta resolução. O exame mamográfico deve ser realizado de rotina em toda mulher acima de 35 anos de idade com possibilidade de diagnosticar precocemente CA de mama. Dos 35 aos 39 anos realiza-se mamografia de base; dos 40 a 49 anos mamografia de 2 em 2 anos; acima de 50 anos de idade, 1 mamografia anual. A mamografia bem conduzida associada à magnificação de imagem nos achados imprecisos identifica alterações do epitélio mamário como nódulos, microcalcificações simétricas ou assimétricas, distorção da sua arquitetura e área de maiores densidades, facilitando assim diagnóstico de neoplasia maligna ainda no estado subclínico em até 30% dos casos. Esse exame tem-se revelado um bom método

de diagnóstico, conseguindo identificar tumores com menos de um centímetro de profundidade e às vezes *in situ*, condição ímpar no tratamento e, como consequência, melhor sobrevida e redução da morbimortalidade. A US mamária se constitui num bom parâmetro para a diferenciação de tumorações císticas ou sólidas (COELHO-JUNIOR; SILVA, 2000).

A incidência de neoplasias malignas está aumentada em toda esfera do aparelho genital feminino nesta etapa da vida da mulher, por isso, há necessidade de sua investigação. O exame citológico solicitado de rotina é o teste de Papanicolau ou colpocitologia oncótica. Este exame deve ser realizado anualmente. Nas pacientes de baixo risco, pode ser feito com intervalo de 3 a 5 anos após dois exames negativos, dependente da decisão do médico e da paciente. Exigi-se uma obediência rigorosa do intervalo anual na consecução do exame nas pacientes de alto risco, aquelas de múltiplos parceiros, atividade sexual precoce e AIDS. Após terapia de lesão de colo uterino pré-invasiva, intervalo de 4 a 6 meses durante dois anos e a partir de então anualmente. Após tratamento de doença invasiva do colo uterino, intervalo de 3 em 3 meses durante 2 anos e a partir de então semestralmente.

## **2 JUSTIFICATIVA**

A questão que se coloca diz respeito ao impacto do climatério em paciente portadora de deficiência do hormônio de crescimento englobando seus aspectos, clínicos, hormonais, metabólicos e nas morbidades associadas.

Assim, o presente trabalho buscará oferecer à comunidade científica provavelmente um estudo pioneiro em população específica, por ser portadora de DIGH.

## **3 OBJETIVOS**

### **3.1 GERAL**

Avaliar o climatério em mulheres com deficiência isolada do hormônio do crescimento.

### **3.2 ESPECÍFICOS**

- Avaliar a intensidade da sintomatologia no climatério DIGH.
- Avaliar o perfil hormonal no climatério com DIGH.
- Avaliar o perfil metabólico no climatério com DIGH.
- Avaliar morbidades associada ao climatério com DIGH.

## **4 METODOLOGIA E CASUÍSTICA**

### **4.1 METODOLOGIA E TIPO DE ESTUDO**

Foi realizado um estudo de corte transversal, comparando dois grupos: grupo 1 – indivíduos portadores de DIGH decorrente da mutação de gene do receptor do GHRH; grupo 2 – indivíduos normais, residente na mesma comunidade. Os indivíduos tanto do grupo 1 e grupo 2 estavam no período de climatério.

### **4.2 PERÍODO DA PESQUISA**

Estudo realizado no período de março de 2004 a fevereiro de 2006.

### **4.3 LOCAL DA PESQUISA**

O estudo foi realizado no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe. Os indivíduos selecionados foram transportados do município de Itabaianinha, no Estado de Sergipe, para o Hospital Universitário através de um carro fretado. Os pacientes saíam de casa por volta das 6 horas e chegavam ao Hospital por volta das 8 horas da manhã. Em dias selecionados, realizamos atendimentos médicos e coletas de sangue na cidade de Itabaianinha-SE, nas dependências do Posto de Saúde da Fundação SESP (Serviço de Saúde Pública).

#### 4.4 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população do estudo faz parte de uma coorte de indivíduos com DIGH e compreendeu indivíduos do gênero feminino que estavam no período do climatério com idade de 40 a 65 anos, residentes na cidade em Itabaianinha-SE e seus arredores. Os indivíduos homozigotos são portadores de deficiência isolada do hormônio de crescimento (DIGH) sem tratamento e o grupo controle é de indivíduos normais do município de Itabaianinha-SE. A cidade de Itabaianinha é um município localizado no centro-sul do Estado de Sergipe. Possui cerca de 35.000 habitantes e área territorial de 522 km<sup>2</sup> de extensão, distando 154 km da capital do Estado, a cidade de Aracaju. A região norte do município inclui a sede municipal (19.821) habitantes e o aglomerado de Carretéis com 11 arredores, com uma população de 1.067 indivíduos, onde nasceram 92,4% dos afetados e os ancestrais dos remanescentes. Estes indivíduos possuem pelo menos pais ou avós no povoado dos Carretéis e arredores (AGUIAR-OLIVEIRA, 1998). Embora oriundos do meio rural, a maior parte dos anões está em fase de urbanização.

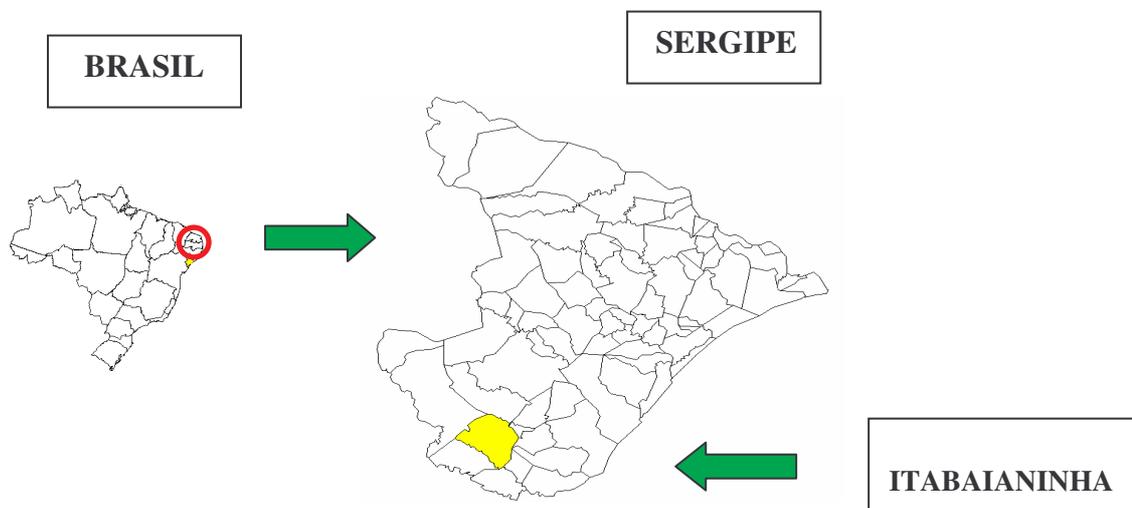


Figura 3. Brasil, Sergipe, Itabaianinha.

Esta população está fenotipicamente cadastrada por estudo genético de todos os indivíduos e perfazem 8 gerações, registrados em heredograma e presença de deficiência isolada do hormônio de crescimento. Todos os indivíduos com o fenótipo supracitado foram investigados quanto à presença da mutação já conhecida do gene do receptor do GHRH. O DNA foi obtido por meio do esfregaço de células da mucosa bucal, realizando a seguir eletroforese em gel com gradiente de desnaturação (DGGE). A análise do DNA foi realizada pelo Dr. Roberto Salvatori no The Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore MD 21287, Endocrine Sciens Rearch Group Departament of Medicine, Estados Unidos da América.

#### **4.5 AMOSTRA**

A amostra foi acidental, não probabilística, composta por indivíduos portadores de DIGH, homozigotos afetados e portadores heterozigotos. Tal amostra foi dividida em dois grupos:

Grupo 1: Foram selecionados 7 indivíduos portadores da DIGH de Itabaianinha-SE, diagnosticada pelas suas características fenotípica e genotípica. Esses indivíduos, homozigotos para a mutação do GHRH-R, apresentam as seguintes características fenotípicas: baixa estatura com desvio-padrão altura/idade (EDPa/i) menor que  $-2$ , fronte ampla, órbitas rasas, fâcies de boneco ou “anjo querubim” (desproporção entre calvário e os ossos da face), pele precocemente enrugada, voz com timbre alto e agudo e obesidade truncal (SALVATORI et al., 1999; SOUZA, 1997).

Grupo 2 – Controle: Foram selecionados 13 indivíduos normais do mesmo gênero, da mesma região, mesma faixa etária e todos no período climatérico.

#### **4.5.1 Seleção dos indivíduos para o período de climatério**

Utilizamos os seguintes parâmetros clínicos e laboratoriais:

- a) Idade dos 40 aos 65 anos;
- b) Nível sérico do hormônio FSH acima de 20 mUI/ ml;
- c) Clínico: possuir um dos principais sintomas de hipoestrogenismo, fogachos ou alteração do ciclo menstrual.
- d) Alteração dos ciclos menstruais no último ano: atrasos menstruais, oligomenorréia, hipermenorréia, menorragia, hipermenorragia e amenorréia;

Na seleção dos indivíduos, foram excluídos do protocolo:

- a) Indivíduos com idade inferior aos 40 anos ou acima dos 65 anos;
- b) Indivíduos que referiam tratamento prévio com hormônio do crescimento GH;
- c) Indivíduo que referiam tratamento de reposição hormonal;
- d) Indivíduo com níveis sanguíneo de FSH abaixo 20 mUI/ml

#### **4.6 COLETA DE DADOS**

A coleta de dados foi realizada através de assistência médico-ambulatorial-laboratorial nas dependências do Hospital Universitário. A inclusão das pacientes foi por consentimento informado baseado no Código de Ética Médica Internacional e leis vigentes no Brasil e, portanto, qualquer participante poderia retirar-se do estudo no momento que desejasse com liberdade total.

Todos os indivíduos foram submetidos à avaliação antropométrica com verificação de peso, altura, índice de massa corpórea (IMC), pressão arterial sistólica e diastólica; avaliação da intensidade dos sintomas climatéricos pelo índice de Kupperman; avaliação dos aspectos sexuais; avaliação dos aspectos reprodutivos; avaliação do volume uterino, endometrial e dos ovários direito e esquerdo através da ultra-sonografia (US) abdominal e ou transvaginal; avaliação das mamas com a mamografia e US mamária; dosagem séricas de FSH, LH, prolactina, estradiol, colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL, triglicerídeos, glicemia, hemograma e sumário de urina.

#### **4.7 AVALIAÇÃO CLÍNICA**

O exame clínico foi dividido especificamente em uma anamnese, exame físico e aplicação de questionário padronizado. A ficha clínica utilizada foi a padronizada pela Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia e o questionário padronizado foi o Índice de Kupperman para mulher no climatério. A anamnese construída com interrogatório para idade, cor (brancos e não brancos), estado marital (solteira, casada, viúva, divorciada e companheira) (HUNTER, 1992). Como também as variáveis representativas, antecedentes ginecológicos: menarca, ciclos menstruais e menopausa; antecedentes sexuais: início de vida sexual, vida sexual ativa, dispareunia, sinusorragia, libido, orgasmo. Antecedentes obstétricos: número de gestação, paridade, tipo de parto (normal ou cesárea) e amamentação. Ainda as variáveis relacionadas com IMC, o qual é avaliado segundo os critérios propostos por Kopelman (1994). Ao índice de massa corporal é aplicado a fórmula  $IMC = \text{peso(kg)} / \text{altura(m}^2\text{)}$ , sendo determinado como normal (18,5 a 24,9 kg/m<sup>2</sup>), sobrepeso (25 a 29,9 kg/m<sup>2</sup>) e obesidade (> 30 kg/m<sup>2</sup>) (ZAFARI; PFAFFENZELL, 2003). Os atendimentos médicos previamente marcados foram realizados unicamente pelo pesquisador no Ambulatório do Hospital

Universitário e no Posto de Saúde da Fundação de Serviço Público (SESP), do município de Itabaianinha-SE.

O climatério foi definido em duas fases, baseado na história menstrual no último ano, sendo considerado pré-menopausa se os ciclos menstruais estavam mantidos e pós-menopausa se havia amenorréia espontânea por um período igual ou superior a 12 meses consecutivos (DE LORENZI, 2005).

Para a avaliação da quantidade ou intensidade da sintomatologia do climatério, selecionamos o Índice de Kupperman, o qual expressa de forma numérica a intensidade da sintomatologia. Este índice constitui-se no instrumento utilizado para a avaliação clínica do climatério, envolvendo 11 sintomas ou queixas, tais como: sintomas vaso motores (4-8-12), parestesia, insônia, nervosismo (2-4-6), melancolia, vertigem, fraqueza, artralgia/mialgia, cefaléia, palpitações e formigamento (1-2-3), aos quais são atribuídas diferentes pontuações, segundo sua intensidade e prevalência em leve, moderado e intenso. Os escores finais correspondem à soma total, sendo classificados em leve até 19 pontos, moderados de 20 a 35 pontos e intenso maior que 35 pontos. Assim, quanto maior a pontuação, maior será a intensidade da sintomatologia.

#### **4.8 ANTROPOMETRIA**

Os dados antropométricos foram obtidos através de metodologia padronizada e realizados pelos pesquisadores. Foi aferido peso (kg) utilizando balança da marca comercial Felizola com indivíduos usando apenas um avental e roupas íntimas. A altura (cm) foi verificada com antropômetro vertical fixo. A técnica consistiu em posicionar o indivíduo de pés descalços sobre a plataforma, com calcanhares juntos, nádegas e ombros em contato com

o eixo vertical do instrumento e membros superiores relaxados, em extensão ao longo do corpo. O pesquisador exerceu uma leve pressão para cima no processo mastóide mantendo a face posicionada de modo que a visão se mantivesse no plano horizontal, com comissura externa do olho e meato auditivo neste plano. A leitura da medida foi feita no final da expiração. Calculado o escore de desvio-padrão da altura para a idade (EDP a/i) de cada indivíduo de ambos os grupos, utilizando-se os dados do NCHS – *National Center of Health Statistics*. O índice de massa corpórea foi calculado por meio da fórmula ( $IMC = \text{Peso}/(\text{Altura})^2 - \text{kg}/\text{m}^2$ ).

#### 4.9 DOSAGEM HORMONAL E BIOQUÍMICA

As dosagens hormonais foram obtidas através de amostra sanguínea única, matinal, em jejum. Os hormônios hipofisário e ovariano foram dosados pelo método imunofluorético, incluindo hormônio folículo estimulante (FSH, mUI/ml), hormônio luteinizante (LH, mUI/ml), prolactina (ng/ml) e estradiol (pg/ml) feminino. Os resultados foram expressos em concentrações séricas nas unidades correspondentes. O IGF-1 foi dosado pelo método imunoradiométrico, com dupla extração com etanol e ácido clorídrico (IRMA, Diagnostic Systems Laboratories, Inc, Webster, TX). O método apresenta sensibilidade de 0,8 ng/ml e foi realizado quando da pesquisa de seleção da população com DIGH por Aguiar-Oliveira et al. (1999). As dosagens bioquímicas foram de glicemia (Glicose Oxidase) mg/dl; colesterol total (método enzimático colorimétrico) mg/dl; HDL-Colesterol mg/dl-lipoproteína de alta densidade, separado, usado o método de ácido phosphotungstênio / magnésio; triglicérides – medido pelo teste enzimático colorimétrico; O LDL-Colesterol, lipoproteína de baixa densidade foi calculado indiretamente pela fórmula de Friedwald (BETTERIDGE;

MORREL, 1998). As dosagens hormonais e bioquímicas foram realizadas no Laboratório do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe.

#### **4.10 ULTRA-SONOGRAFIA DO ÚTERO E OVÁRIOS**

O exame de ultra-sonografia (US) foi realizado com aparelho de alta resolução, Medison – AS 6000C Digital Color MT. O recurso ultrasonográfico é usado para visualização da pelve como um todo, informando a anatomia e a relação dos órgãos abdominais e pélvicos entre si, definindo detalhamento, contornos, dimensão, conteúdo dos órgãos e outras estruturas. Foram utilizadas as duas vias: a via abdominal e a transvaginal. A via abdominal foi usada quando os indivíduos eram virgens e necessitou de repleção vesical para distinção da bexiga e os órgãos pélvicos. A via de eleição foi a transvaginal, pois rastreiam melhor a cavidade pélvica, os aspectos anatômicos normais, patologias benigna e maligna, sendo superior ao exame físico na avaliação dos ovários, mesmo em menopausa (GRANBERG; WIKLAND, 1988).

#### **4.11 MAMOGRAFIA E ULTRA-SONOGRAFIA MAMÁRIA**

A mamografia foi realizada por meio do mamógrafo Medicor – Median HFG, uma única vez em cada indivíduo, sendo baseada nas orientações das Sociedades Brasileiras de Mastologia, Colégio Brasileiro de Radiologia e Federação Brasileira de Obstetrícia e Ginecologia, que determinam os critérios técnicos para realização da mamografia na população em geral, baseando-se nos achados mamográficos segundo as categorias de BI-RADS. A mamografia de alta resolução é composta com filtros rhodio e alumínio e, anodo de rhodio. A ultra-sonografia (US) mamária também foi realizada para cada indivíduo com

finalidade complementar da avaliação mamográfica, principalmente na distinção de tumorações císticas ou sólidas. Os exames de ultra-som e mamografia foram realizados no Serviço de Imaginologia do Hospital Universitário da UFS.

#### **4.12 COLPOCITOLOGIA ONCÓTICA**

Por ocasião do exame físico ginecológico, após a colocação do espelho vaginal, realizava-se a colheita ou esfregaço colpocitológico, de maneira tríplice, removendo o raspado do fundo de saco vaginal posterior-lateral, ectocervix e endocervix, usando-se para isso a espátula de Ayres e escova de coleta cervical. Os esfregaços obedeceram aos critérios recomendados pelo Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia, para solicitação do exame de papanicolau na população em geral que deve ser feito a partir dos 18 anos de idade ou após o início das relações sexuais, independente da idade da paciente. As lâminas foram fixadas em álcool absoluto e enviadas ao serviço de anátomo-patologia, onde foram submetidas à fixação e leitura e, posteriormente, à confecção dos laudos colpocitológicos.

#### **4.13 ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DOS DADOS**

Os dados foram apresentados na forma de representação escrita, tabelas e gráficos. Utilizou-se média aritmética e desvio padrão para variáveis numéricas e frequência para variáveis qualitativas.

A análise dos dados foi realizada através de testes estatísticos para comparação das hipóteses, utilizando o programa SPSS versão 12 (Statistic Program for Social Sciences). Para comparação de médias das variáveis, utiliza o Teste T de Student, Mann-Whitney e teste de frequência  $\chi^2$ . O nível de significância considerado foi valor de  $p < 0,05$ .

#### **4.14 CONSIDERAÇÃO ÉTICA**

O trabalho foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe. Antes da inclusão de qualquer indivíduo, foi feito esclarecimento acerca da metodologia da pesquisa, dos objetivos e riscos e, em seguida, assinado o Termo de Consentimento que era de fácil e simples compreensão, livre e esclarecido, podendo o indivíduo se retirar do estudo no momento que o desejasse.

## 5. RESULTADOS CLIMATÉRIO EM DIGH

Os dados obtidos nesta pesquisa são apresentados em tabelas e gráficos e, as variáveis numéricas foram expressas em valores absolutos, média aritmética, desvio padrão e forma descritiva.

**Tabela 1.** Parâmetros clínicos e laboratoriais do Climatério

Grupos	Idade (Anos)	Ciclo Menstrual Menacne	Ciclo Menstrual Perimenopausa	Sintoma Principal Hipostrogenismo (Alteração menstrual ou fogacho)	Fase do Climatério	FSH (mUI/ml)
DIHGH	48	Menorragia	Oligomenorreia	Fogachos	Pré-menopausa	52
DIHGH	47	Eumenorreico	Menorragia	Fogachos	Pré-menopausa	21
DIHGH	65	Menorragia	Oligomenorreia	Fogachos	Pós-menopausa	110
DIHGH	49	Eumenorreico	Oligomenorragia	Amenorréia	Pós-menopausa	54
DIHGH	52	Eumenorreico	Oligomenorreia	Fogachos	Pós-menopausa	103
DIHGH	65	Eumenorreico	Hipermenorreia	Fogachos	Pós-menopausa	25
DIHGH	65	Eumenorreico	Hipermenorreia	Amenorréia	Pós-menopausa	26
Controle	52	Eumenorreico	Oligomenorreia	Oligomenorréia	Pré-menopausa	34
Controle	49	Eumenorreico	Oligomenorragia	Oligomenorréia	Pré-menopausa	27
Controle	51	Eumenorreico	Menorragia	Oligomenorréia	Pré-menopausa	52
Controle	57	Eumenorreico	Oligomenorreia	Amenorréia	Pós-menopausa	68
Controle	49	Eumenorreico	Oligomenorragia	Oligomenorréia	Pré-menopausa	38
Controle	44	Eumenorreico	Menorragia	Fogachos	Pré-menopausa	22
Controle	53	Eumenorreico	Polimenorréia	Amenorréia	Pós-menopausa	62
Controle	57	Eumenorreico	eumenorréia	Amenorréia	Pós-menopausa	84
Controle	65	Eumenorreico	eumenorréia	Amenorréia	Pós-menopausa	80
Controle	53	Eumenorreico	Oligomenorragia	Fogachos	Pós-menopausa	110
Controle	58	Eumenorreico	Hipermenorreia	Fogachos	Pós-menopausa	69
Controle	55	Eumenorreico	Menorragia	Fogachos	Pós-menopausa	108
controle	50	eumenorreico	Hipermenorreia	Fogachos	Pré-menopausa	38

Utilizamos associações de parâmetros clínicos como idade, ciclo menstrual, ciclo perimenopausa e sintoma principal de hipostrogenismo e laboratoriais (FSH), para incluir as mulheres no período de climatério (Tabela 1).

**Tabela 2.** Grupos x fase do climatério

grupos	fase do climatério		p
	pré-menopausa	pós-menopausa	
DIHGH	28,6%	<b>71,4%</b>	0,444
Controle	46,2%	<b>53,8%</b>	

A fase da pós-menopausa predominou no grupo DIGH (71,4%) como também no grupo controle (53,8%), sem significância estatística (Tabela 2).

**Tabela 3.** Dados antropométricos, composição corporal e pressão arterial

Variáveis	DIGH	Controle	p
Idade(anos)	55,86 ± 8,69	53,31 ± 5,25	0,497
Peso(kg)	36,41 ± 7,29	62,26 ± 11,42	<b>0,000<sup>a</sup></b>
Altura(cm)	117,43 ± 4,08	154,12 ± 6,38	<b>0,000<sup>a</sup></b>
IMC(altura/kg <sup>2</sup> )	26,55 ± 5,83	26,31 ± 4,90	0,926
PA sistólica (mmHg)	131,43 ± 19,52	129,23 ± 12,56	0,794
PAdiastólica (mmHg)	84,29 ± 20,70	83,85 ± 5,06	0,958

<sup>a</sup> p < 0,05 em comparação aos grupos.

O grupo 1 (DIGH) apresentou idade média de 55,86 anos ± 8,69, altura de 117,43 cm ± 4,08, peso 36,41 kg ± 7,29. O grupo 2 (controle) demonstrou média de idade 53,31 anos ± 5,25, altura 154,12 cm ± 6,38, peso 62,26 kg ± 11,42. Houve diferença significativa para o peso e a altura e não houve diferença significativa em relação a idade, pressão diastólica, sistólica e IMC (Tabela 3).

**Tabela 4.** Grupos x Intensidade do Índice de Kupperman

Grupo	Índice de Kupperman			p
	leve (0 a 19)	moderado (20 a 35)	intenso (> 35)	
DIHGH	<b>71,4%</b>	28,6%	0,0%	0,621
Controle	<b>76,9%</b>	15,4%	7,7%	

Kupperman no grupo DIGH apresentou um quadro de intensidade leve, 71,4%, como também no grupo controle 76,9%, sem apresentar diferença estatística. (Tabela 4).

**Tabela 5.** Grupos x Totalização do Índice de Kupperman

Variáveis	DIGH	Controle	p
Índice de Kupperman Total (pontos)	13,17 ± 9,28	16,00 ± 10,50	0,575

O Índice de Kupperman no grupo DIGH (13,17 ± 9,28) e no grupo controle (16,00 ± 10,50) não foi estatisticamente significativa (Tabela 5).

**Tabela 6.** Sintomas climatéricos do índice de Kupperman x grupos

Variáveis	(n) %		p
	DIGH	controle	
Fogachos	(5) 71,5	(5) 38,5	0,910
Parestesia	(2) 28,6	(7) 53,9	0,355
Insônia	(4) 57,0	(6) 46,0	0,053
Nervosismo	(4) 57,0	(12) 92,5	0,350
Melancolia	(3) 42,9	(5) 38,5	0,491
Fraqueza	(3) 42,9	(6) 46,0	0,890
Artralgia e Mialgia	(4) 57,0	(6) 46,0	0,728
Cefaléia	(2) 28,5	(9) 69,2	1,000
Palpitação	(3) 42,9	(6) 46,0	0,248
Formigamento	(3) 42,0	(7) 53,9	0,301

Não houve diferença significativa entre as proporções dos sintomas climatéricos do índice de Kupperman entre os grupos DIGH e controle. Entretanto, em se tratando do sintoma insônia (57,0% e 46,0%), houve tendência a ser significativa ( $p = 0,053$ ) (Tabela 6).

**Tabela 7.** Grupos x antecedentes sexuais

variáveis		grupo		p
		DIHGH	Controle	
Dispareunia	sim	(0) 0%	(3) 23,1%	0,239
	não	(5) 100,0%	(10) 76,9%	
Sinusorragia	sim	(0) 0%	(1) 7,7%	0,523
	não	(5) 100,0%	(12) 92,3%	
Libido	sim	(6) 85,7%	(11) 84,6%	0,948
	não	(1) 14,3%	(2) 15,4%	
Orgasmo	sim	(5) 100%	(9) 69,2%	0,160
	não	(0) 0%	(4) 30,8%	

O grupo DIGH não apresentou nenhum caso de dor e nem sangramento às relações sexuais, enquanto que o estímulo sexual estava presente em 85,7% e o orgasmo em 100%. No grupo controle 7,7% referiu sinusorragia, 23,1% relatou dispareunia, 84,6% apresentou libido e 69,2% mostrou orgasmo. Não houve significância estatística em nenhuma das variáveis dos antecedentes sexuais. (Tabela 7).

**Tabela 8.** Grupos x Aspectos reprodutivos

Variáveis	DIGH	Controle	p
Idade da menarca (anos)	17,57 ± 2,23	13,62 ± 1,33	<b>0,000<sup>a</sup></b>
Idade da menopausa (anos)	52,20 ± 4,21	48,25 ± 3,06	0,075
Início de vida sexual (anos)	28,20 ± 13,14	19,69 ± 5,60	<b>0,065</b>
Número de gestações	2,00 ± 0,00	5,50 ± 3,50	<b>0,005<sup>a</sup></b>
Número de partos	1,75 ± 0,50	4,67 ± 2,90	<b>0,006<sup>a</sup></b>
Tempo de amamentação(dia)	145,25 ± 186,04	402,75 ± 581,88	0,201

<sup>a</sup> p < 0,05 em comparação aos grupos.

A idade da menarca no grupo DIGH (17,57 ± 2,23) e no grupo controle (13,62 ± 1,33) foi estatisticamente significativa com p < 0,0001. A idade da menopausa no grupo DIGH (52,20 ± 4,21) e no grupo controle (48,25 ± 3,06) não foi significativa. A idade de início da vida sexual entre os grupos DIGH e controle (28,20 ± 13,14 e 19,69 ± 5,60) apresentou uma tendência estatisticamente significativa. O número de gestações no grupo DIGH (2,00 ± 0,00) e no grupo controle (5,5 ± 3,50) foi significativa. O número de partos no grupo DIGH (1,75 ± 0,50) e no grupo controle (4,67 ± 2,90) foi significantes. O tempo de amamentação no grupo DIGH (145,25 ± 186,04) e no grupo controle (402,75 ± 581,88) não foi significativo (Tabela 8).

**Tabela 9.** Grupos x Perfil Hormonal

Variáveis	DIGH	Controle	p
Hormônio folículo estimulante (mUI/ml)	55,91 ± 37,01	52,76 ± 27,25	0,830
Hormônio luteinizante (mUI/ml)	32,09 ± 22,19	23,32 ± 14,91	0,304
Prolactina (ng/ml)	3,86 ± 1,91	6,58 ± 3,26	<b>0,030<sup>a</sup></b>
Estradiol (pg/ml)	24,89 ± 20,29	49,13 ± 38,22	0,080

<sup>a</sup> p < 0,05 em comparação aos grupos.

O hormônio folículo estimulante apresentou média 55,91 ± 37,01 e 52,76 ± 27,25 nos grupos DIGH e controle, respectivamente, não sendo significantes. A prolactina no grupo DIGH foi de 3,86 ± 1,91 e no grupo controle 6,58 ± 3,26 tendo significância estatística (Tabela 9).

**Tabela 10.** Grupos x Perfil Metabólico

Variáveis (mg/dl)	DIGH	Controle	p
Colesterol total	216,29 ± 38,94	207,02 ± 60,00	0,682
Colesterol HDL	41,86 ± 6,49	57,99 ± 49,63	0,270
Colesterol LDL	142,86 ± 35,32	132,85 ± 44,26	0,589
Triglicerídeo	152,29 ± 79,84	169,62 ± 72,71	0,629
Glicemia	105,86 ± 13,38	91,43 ± 13,17	<b>0,032<sup>a</sup></b>

<sup>a</sup> p < 0,05 em comparação aos grupos.

Em relação ao perfil lipídico nos grupos DIGH e controle, o colesterol total foi de 216,29 ± 38,94 e 207,02 ± 59,99, o HDL (41,86 ± 6,49 e 57,99 ± 49,63), o LDL (142,86 ± 35,32 e 132,85 ± 44,26) não foram significantes (p > 0,05). A glicemia, por sua vez, foi de 105,86 ± 13,38 no grupo DIGH e 91,43 ± 13,17 no grupo controle. O resultado foi estatisticamente significativo (p < 0,05) (Tabela 10).

**Tabela 11.** Grupos x Dimensão do útero e do ovário pela ultra-sonografia

Variáveis (cm <sup>3</sup> )	DIGH	Controle	p
Volume uterino	42,26 ± 9,78	88,68 ± 63,13	<b>0,022<sup>a</sup></b>
Volume endométrio	0,64 ± 0,14	0,68 ± 0,30	0,732
Volume ovário D	3,13 ± 1,52	3,93 ± 2,86	0,435
Volume ovário E	3,49 ± 2,34	4,61 ± 2,62	0,344

<sup>a</sup> p < 0,05 em comparação aos grupos.

O volume do útero no grupo DIGH foi de 42,26 ± 9,78 e no grupo controle foi de (88,68 ± 63,13), sendo que a diferença foi significativa (p < 0,05). O endométrio nos grupos DIGH e controle (0,64 ± 0,14 e 0,68 ± 0,30) não foram significantes. O ovário direito apresentou no grupo DIGH um volume de 3,13 ± 1,52 e no grupo controle foi de 3,93 ± 2,86. No ovário esquerdo o volume encontrado no grupo DIGH (3,49 ± 2,34) sendo que no grupo controle foi de 4,61 ± 2,62. Os resultados não apresentaram diferença estatisticamente significativa (Tabela 11).

**Tabela 12.** Grupos x Imaginologia da mama

Grupos	Densidade mamária	US mamário	Mamografia simples	
			BIRADS 1	BIRADS 2
DIHGH	Densa	Cisto	-	<b>1 (14,8%)</b>
	Lipossubstituída	Normal	<b>6 (85,2%)</b>	-
Controle	Densa	Cisto	-	<b>1 (7,7%)</b>
		DBFM	-	<b>2 (15,4%)</b>
	Lipossubstituída	Normal	<b>9 (69,24%)</b>	-
		Cisto	<b>1 (7,7%)</b>	-

As mamas no grupo DIGH, avaliadas pela mamografia foram consideradas normais em 85,2%, lipossubstituídas (BIRADS 1). Apenas em um caso 14,8% foi observada mama densa (BIRADS 2), que através da ultra-sonografia mostrou um caso de cisto mamário. No grupo controle, 69,24% das mamas tinha um parênquima lipossubstituído (BIRADS 1), sendo que nas mamas densas 23,1% a ultra-sonografia mamária mostrou um caso cisto mamário (7,7%) e dois casos de DBMF (15,4%) (Tabela 12).

**Tabela 13.** Grupos x Avaliação oncótica uterina

Grupos	colpocitologia oncótica		p
	Normal	Inflamatória	
DIHGH	57,1%	<b>42,9%</b>	0,423
Controle	38,5%	<b>61,5%</b>	

No grupo DIGH a colpocitologia oncótica demonstrou normalidade em 57,1% e em 42,9% foram observadas alterações inflamatórias. Entretanto, no grupo controle os resultados foram considerados normais em 38,5% e alterações inflamatórias em 61,5%, estatisticamente não significante. (Tabela 13).

## 6 DISCUSSÃO

O trabalho avaliou o climatério em mulheres com deficiência isolada do hormônio de crescimento (DIGH), procurando identificar os aspectos clínicos, laboratoriais, imagens pélvicas e mamárias e morbidades associadas. População específica, todas com marcada deficiência isolada do hormônio de crescimento (GH), tem a mutação IVS1+ G----A no gene do receptor do GHRH. Os indivíduos com DIGH foram bastante estudados pelo Serviço de Endocrinologia da Universidade Federal de Sergipe por diferentes pesquisadores (AGUIAR OLIVEIRA et al., 1998; BARRETO FILHO et al., 2002; OLIVEIRA et al., 2003; OLIVEIRA, 2005; SALVATORI et al., 1999, 2001, 2002).

Esta população com DIGH constitui o maior grupo já descrito de deficiência isolada do hormônio de crescimento (GH) no mundo, sem apresentar outras deficiências hipofisárias. Este modelo homogêneo de deficiência genética isolada e grave do hormônio de crescimento permite estudar a ação do GH sobre o crescimento linear, suas ações metabólicas, sua interação com vários reguladores, aminoácidos, glicose, ácidos graxos livres e hormônio. A comunidade de Itabaianinha-SE talvez seja a única oportunidade de se averiguar as conseqüências da deficiência isolada e vitalícia do hormônio de crescimento.

A população com DIGH apresentou sintomatologia climatérica com sintomas e sinais variados, níveis hormonais alterados, algumas alterações nos achados de imagens do aparelho genital, das mamas e da colpocitologia oncótica. Para aferir melhor os resultados, comparamos o grupo afetado com um grupo controle com GH normal, pareado em faixa etária e gênero, da mesma região, com característica semelhante, no que diz respeito a condição ambiental, cultural e psicológica.

O grupo 1 (portadores de DIGH) foi composto de 7 indivíduos, homozigotos, todos do gênero feminino, de cor branca, com idade média de 55,86 anos  $\pm$  8,69, altura de

117,43 cm  $\pm$  4,07, peso 36,41 kg  $\pm$  7,29. O grupo controle foi formado por 13 indivíduos, todos do gênero feminino, cor branca em 84,61%, com média de idade 53,31 anos  $\pm$  5,25, altura 154,12 cm  $\pm$  6,38, peso 62,26 kg  $\pm$  11,42, sendo estatisticamente significante o peso e altura com  $p < 0,05$ , não havendo diferença significativa em relação a idade, IMC, pressão diastólica e sistólica (Tabela 2). Os indivíduos com DIGH apresentaram peso e altura bastante reduzidos em relação ao grupo controle, semelhante aos trabalhos de Salvatori et al. (1999). A pressão arterial sistólica no grupo de DIGH e controle (131mmHg  $\pm$  19.52 e 129mmHg  $\pm$  12,56), respectivamente, são níveis pressóricos biologicamente significantes, com tendência à hipertensão leve, o que também foi observado por Laron (1982) (resistência ao GH - Síndrome de Laron) e Barreto-Filho et al. (2002).

Correlacionando os dois grupos, foi encontrado um índice de massa corpórea (IMC) em torno de 26 kg/m<sup>2</sup> que corresponde a um pequeno sobrepeso, não havendo diferenças significativas (Tabela 3). De Lorenzi et al. (2005) encontraram em 63,5% de mulheres climatéricas com IMC acima de 25 kg/m<sup>2</sup>. O índice de massa corpórea feminina, de modo geral, pode atingir seus maiores valores entre 50 e 59 anos de idade, sugerindo que as diferenças de massas magras e gordas iniciam a partir da 5<sup>a</sup> década. Em mulheres no climatério, a gordura corporal tem tendência ao acúmulo abdominal, apresentando padrão andróide, embora o ganho ponderal na mulher no climatério não esteja bem definido: se pelo hipoestrogenismo ou devido ao estilo de vida (TREMALLIERES; POVILLE; RIBOTE, 1996). Os trabalhos de Barreto-Filho et al. (2002) encontraram maior percentagem de massa gorda e menor percentagem de massa magra na população de DIGH. Em 1999, Barreto et al em 1999, avaliando crianças e adolescentes também com DIGH, encontrou significativa redução de massa magra na composição corporal.

O reconhecimento do período climatérico é eminentemente clínico embora neste trabalho de pesquisa utilizemos vários parâmetros envolvendo idade (40 aos 65 anos),

alteração dos ciclos menstruais na perimenopausa, as principais sintomatologias hipoestrogênicas como irregularidade menstrual e fogachos (BUERGUER, 1996) e os níveis de FSH acima de 20 mUI/ml pela quimiluminescência, significando diminuição da reserva folicular (NAVOT; ROSENWAKS; MARGALIOH, 1987). No grupo DIGH a faixa etária variou de 47 a 65 anos de idade e no grupo controle de 44 a 65 anos, respectivamente. A sintomatologia principal hipoestrogênica de transição da menopausa, no grupo DIGH e controle foram os fogachos e a irregularidade menstrual. Os achados de alterações menstruais mais verificados em nossa pesquisa foram oligomenorréia, menorragia, hipermenorréia e amenorréia por mais de 1 ano, sendo esta última encontrada em pós-menopausa. Os níveis FSH no grupo DIGH variaram de um mínimo de 21 mUI/ml ao máximo de 110 mUI/ml e no grupo controle de 22 a 110 mUI/ml, respectivamente (Tabela 1). Todos os indivíduos estavam no climatério, clínico e laboratorial, sinteticamente identificado em duas fases, pré e pós-menopausa, baseando-se na história menstrual do último ano: caso tivesse ainda menstruação, estaria na pré-menopausa e se estava ausente há mais de um ano, situava-se na pós-menopausa (DE LORENZI, 2005). No grupo DIGH, 28,5% dos indivíduos encontravam-se na pré-menopausa e 71,5% na pós-menopausa. Já no grupo controle, 46,2% estava na pré-menopausa e 53,8% na pós-menopausa (Tabela 2).

As mulheres climatéricas de Itabaianinha-SE, com baixa escolaridade, residentes em região de pouco desenvolvimento, acostumadas às coisas simples da cidade do interior, apresentavam uma visão negativa do período climatérico, com preocupação e dúvidas, como se fosse uma fase de doença, colocando-se apreensivas e perguntando o que fazer para tratar sua menopausa, semelhante ao que observou Liao e Hunter (1999) nas culturas ocidentais. Os aspectos culturais do ocidente em que a juventude feminina e a beleza são excessivamente valorizadas, a menopausa freqüentemente é percebida de forma negativa, estando associada ao envelhecimento e à proximidade da morte. Entretanto, entre os orientais, a valorização

feminina está relacionada à sabedoria e à experiência de vida; conseqüentemente os sintomas do climatério tendem a ser menos intensos ou mesmo não existem (STEPKE, 1998).

Speroff, Glass e Kase (1996) afirmaram que cerca de 60 a 80 % das mulheres referem algum tipo de sintomatologia no climatério, a maioria atribuída ao estado de hipoestrogenismo. A intensidade da sintomatologia climatérica encontrada segundo o índice de Kupperman, tanto no grupo DIGH como no controle, foi de intensidade leve sem significância estatística (Tabela 5). A frequência dos casos leve no grupo DIGH foi 71,4% e no controle de 76,9% (Tabela 4), diferente dos achados De Lorenzi et al. (2005) em que a intensidade leve foi de 28%. Proporcionalmente os sintomas de fogachos, parestesia, nervosismo, melancolia, fraqueza, artalgia/mialgia, cefaléia, palpitação e formigamento nos dois grupos não tiveram significância estatística, apenas o sintoma insônia obteve tendência significativa com  $p = 0,053$  (Tabela 6). Ressaltando que cada paciente apresentou mais de um sintoma, sendo os mais frequentes no DIGH fogacho, insônia, nervosismo e artalgia/mialgia com predomínio dos fogachos de 71,5% (Tabela 6). No grupo controle foi observado nervosismo, cefaléia, parestesia e formigamento, com predomínio do nervosismo 92,5% (Tabela 6). A prevalência e a intensidade de achado psicológico podem não estar relacionadas com o estado de menopausa, podendo ser atribuída a desordens psicossociais, envelhecimento, inutilidade e carência afetiva (HUNTER, 1992). Os fenômenos vasomotores estão mais associados às alterações hormonais. Comparando dois grupos de população, um hospitalar e outro de base populacional, Leidy, Canali e Callahan (1998) não encontraram diferenças entre os sintomas climatérios.

A onda de calor (fogachos) foi referida no grupo DIGH em 71,50% dos indivíduos e no controle 38,50% (Tabela 6), sendo o percentual do grupo DIGH acima do encontrado entre as inglesas (55%) e pouco abaixo das mulheres dos Estados Unidos (78%) (HUNTER, 1992). Os resultados encontrados foram similares ao trabalho de Avis et al.

(2001), que demonstraram que em mulheres afro-americanas predominavam os sintomas vaso motores, ressaltando-se que no grupo controle do nosso estudo foi abaixo desses achados. Algumas mulheres que ainda menstruavam referiam ondas de calor, o que foi observado por Hunter (1992) e explicado por Sukwatana (1991), quando dizem que algumas mulheres possuem o sistema termo regulador menos estável. As ondas de calor são de origem central, com aumento significativo dos níveis de opióides, sincrônicos ao pico de LH, resultando instabilidade vaso motora (FREEDMAN; WOODWARD; SABHARVAL, 1990). Com relação aos níveis sanguíneos de LH, não houve diferença significativa entre os grupos (Tabela 9) e não se pode relacionar ao momento das ondas de calor, haja vista que a coleta de sangue não foi sincrônica à sintomatologia.

A queixa de insônia obteve uma frequência no grupo DIGH de 57% e no grupo controle de 46% (Tabela 6). O trabalho de Souza, Alldrighi e Lorenzo-Filho (2005) demonstrou que a qualidade do sono em mulheres paulistana obtida de dados subjetivos era ruim em 29% e que os sintomas vasomotores tinham relações estatísticas. Os animais com defeito do GHRH como nosso modelo, apresentaram uma redução do sono não acoplado aos movimentos oculares rápidos (NREMS), o que não é revertido pela administração de GH (OBAL; KRUEGER, 2004). A insônia dos nossos indivíduos pode estar associada à ausência da atividade do GHRH, haja vista que o padrão hormonal típico do climatério não tem diferença significativa. A insônia ligada aos fogachos tem como consequência mais instabilidade, irritabilidade e mais isolamento social e podem levar à estafa física e mental. A prevalência dos sintomas somáticos e psicológicos distorce a percepção do sono (PÓLO-KANTOLA et al., 1998).

A melancolia no DIGH ocorreu em 42,90% e controle em 38,50%, percentuais inferiores aos encontrados por De Lorenzi et al. (2005) que foi de 73,2%. Sintomas estes que têm tendência a se associarem aos estados mórbidos inter-relacionados com queixas físicas e

emocionais (Tabela 6). A sintomatologia de vertigem não ocorreu em nenhum dos grupos (Tabela 5).

A frequência de artralgia no grupo DIGH foi de 57% e no grupo controle foi de 46% (Tabela 5). Já De Lorenzi et al. (2005) encontraram 77,5%. A artralgia é uma queixa clínica que pode ser consequência do envelhecimento fisiológico promovendo desgaste articular (SLAVEN; LEE, 1997).

O sintoma fraqueza no grupo DIGH (42,90%) e no controle (46%) ocorreram mesmo com todos os indivíduos apresentando mucosas normocoradas e com o quadro laboratorial hemático de normocromia (Anexo 9).

Através dos antecedentes sexuais foi relatada atividade sexual no grupo DIGH (71,42%) e no grupo controle (92,30%) (Anexo 2). O início da vida sexual no grupo DIGH foi com a idade média de 28 anos, tendo uma idade mínima de 19 e máxima de 50 anos e no grupo controle foi com 19 anos, tendo como idade mínima de 13 e máxima de 35 anos sendo, portanto, significativo com  $p < 0,05$  (Tabela 8). No grupo DIGH todas as mulheres que tinham atividade sexual referiram orgasmo, apenas uma (14,3%) queixou-se de diminuição da libido e nenhuma referiu dor ou sangramento às relações sexuais. No grupo controle o orgasmo estava presente em 69,3%, dor a relação sexual (dispareunia) em 23%, diminuição da libido em 15,4% e sangramento à relação sexual (sinusorragia) em 7,7% (Tabela 7). O bom comportamento sexual do grupo DIGH foi melhor que o grupo controle, sendo que este estava acima ao encontrado na literatura. Utian e Schiff (1994) encontraram taxas de 31% de mudança na vida sexual das mulheres no Climatério. Essa plenitude orgástica sexual apresentada pelo grupo DIGH pode ser atribuída ao pequeno número de indivíduos pesquisados. As determinantes sexuais até o momento não estão bem definidas porque vários fatores podem influenciar a sexualidade das mulheres como o hormonal, o psicológico e o social. O nosso grupo de estudo, realizando pesquisa sobre a sexualidade na população de

DIGH, aponta como dados preliminares satisfação com a sexualidade, onde a prática sexual é satisfatória e que seus companheiros não têm do que reclamar. Mesmo as que são casadas com homens com estatura normal não apresentam nenhum grau de insatisfação na sexualidade. Apenas 1 das entrevistadas (mais de 60 anos) diz não querer mais sexo “já estou velha demais para isso”. Este fato vem corroborar que a população de DIGH, quando da realização do exame físico ginecológico, demonstrava uma integridade funcional e anatômica dos órgãos genitais, apresentando dimensões normais no limite inferior de normalidade.

Os aspectos reprodutivos incluídos foram períodos da menarca, menopausa, início da primeira relação sexual, número de gestação, número de partos e tempo de amamentação. A menarca no grupo DIGH ocorreu na média de 17 anos de idade e no grupo controle aos 13 anos. Esses achados demonstram uma menarca tardia para o grupo DIGH, enquanto que no grupo controle a menarca foi semelhante ao encontrado na literatura dos 12 aos 15 anos de idade com média de 13,2 anos (OLIVEIRA; JOAQUIM; MEDEIRO, 2002), sendo significativo entre os dois grupos, com o  $p < 0,001$  (Tabela 8). Podemos interpretar, segundo os estudos de Frich e Revelle (1970) que, para atingir a menarca seja necessário um peso crítico em torno de 45 kg e também a necessidade de um acúmulo energético para o indivíduo do gênero feminino despertar o seu ciclo reprodutivo. Trabalho realizado em Botucatu-SP demonstrou que 43% das meninas manifestaram sua menarca aos 12 anos de idade e 75% aos 13 anos, com média de peso encontrada de 44 kg e 47 kg, respectivamente. A deficiência severa do GH conduz a acentuada modificação da composição corporal o que implica na redução de massa magra e aumento das pregas centrais sobre as periféricas, que pode predispor à obesidade truncal (BARRETO et al, 1999). Portanto, a deficiência do hormônio de crescimento comprometendo peso e altura no grupo DIGH justifica o aparecimento de menarca tardia, o que demonstra que não devemos tão somente esperar menarca para faixa etária dos 12 aos 15 anos e sim relacioná-la a outros fatores principalmente o peso. O grupo

controle, por sua vez, não apresentando deficiência de GH, teve um aumento equilibrado dos dados antropométricos e um ganho de tecido adiposo de forma harmônica que, por conseguinte, manifestou a menstruação em torno dos 13 anos de idade, dentro da faixa de idade esperada. A menopausa, entretanto, não houve diferença significativa entre os grupos. No grupo DIGH a menopausa aconteceu em média aos 52 anos de idade e no grupo controle em torno de 48 anos, observando uma discreta tendência a diferença significativa e biológica, embora estejam dentro da faixa etária de normalidade dos 48 aos 53 anos de idade (MANUAL DA FEBRASGO, 2004) e estar bem próxima ao encontrado por Oliveira, Joaquim e Medeiro (2002), que foi em média de 50 anos para mulheres sem deficiência do hormônio de crescimento. Pedro et al. (2002) referiram a média da idade da menopausa nos países ocidentais industrializados como a Grã-Bretanha que foi de 50,2 anos, na Holanda, 51,5 anos, nos Estados Unidos 51,1 anos e por meio de outro estudo de corte transversal em sete países asiáticos a faixa média de idade da menopausa foi de 51,1 anos e nos Emirados Árabes Unidos apresentou uma média de 47,3 anos. A idade da menopausa não mudou ao longo do tempo. Na idade antiga relatos de Aristóteles e Hipócrates dão conta de que a manifestação da menopausa era verificada por ocasião da 4ª década. Na idade média ocorria em torno dos 50 anos de idade, muito próximo da faixa etária do século XXI dos diversos países desenvolvidos, semelhante ao encontrado em nossa pesquisa.

O grupo DIGH apresentou um número baixo de gestação e de parto e uma menopausa em média ocorrida aos 52 anos de idade, enquanto que o grupo controle demonstrou um grande número de gestação e de parto com média de menopausa aos 48 anos de idade. No grupo DIGH o número de gestação e partos foi em média de duas e no grupo controle número de gestação foi 5 e de parto 4, semelhante ao encontrado por Oliveira, Joaquim e Medeiro (2002). O trabalho de Maklinlay e Jefferys (1985) associou a grande paridade à menopausa tardia e a nuliparidade à menopausa precoce, entretanto não foi

observada esta correlação no nosso estudo. A menarca, o número de gestação e parto demonstrou diferença significativa com  $p < 0,05$  (Tabela 8).

Comparando o perfil hormonal aos dois grupos, não se observou diferença estatística nos níveis hormonais do FSH, LH, estradiol. Entretanto, se encontrou os níveis de prolactina com significância estatística o  $p < 0,05$ . No grupo DIGH e controle os níveis de FSH, LH e estradiol indicaram valores normais para indivíduos do climatério. A prolactina por sua vez no grupo DIGH, apresentou biologicamente com a média no limite inferior de normalidade (Tabela 8). Esses achados podem estar associados à importante hipoplasia hipofisária que o mesmo apresenta. Neste caso, a redução do somatotrofos poderia estar associada a uma redução das células galactotróficas hipofisária (OLIVEIRA et al., 2003). Por outro lado, a secreção noturna de prolactina está associada à ação do GHRH e Ghrelin (SCHUSSLER et al., 2006). Como os nossos indivíduos DIGH, apresentam ausência de ação do GHRH, podem resultar na redução de prolactina. Ao se aproximar da menopausa há uma acentuada diminuição do estradiol mesmo que haja eventualmente ciclos ovulatórios. Após a menopausa o nível de estrógeno permanece baixo (METCALF; DONALD; LEVESEY, 1981). Os níveis de estradiol abaixo de 40 pg/ml predominaram nas mulheres pós-menopausa tanto no grupo DIGH (66,7%) como no grupo controle (87,5%), correspondendo ao que se encontra na literatura (Tabela 9)

Ao avaliar o perfil metabólico, comparando os dois grupos DIGH e controle, observou-se que entre os níveis hemáticos de colesterol total, HDL, LDL e triglicerídeos não houve diferença estatística significativa, apenas a glicemia demonstrou significância estatística com  $p < 0,05$  (Tabela 11). Quando analisamos os valores biológicos no grupo DIGH os valores de colesterol total, LDL possuem tendência à hipercolesterolemia. Em um trabalho desenvolvido por nosso grupo de pesquisa da UFS, Barreto-Filho et al. (2002) apresentaram fatores de risco para doença cardiovascular como: pressão arterial sistólica elevada,

dislipidemia, obesidade central e aumento da massa gorda, não sendo encontrada pressão arterial sistêmica elevada porque os pacientes uma vez diagnosticados foram tratados. Os indivíduos desta população possuem níveis séricos elevados de colesterol total e LDL, com HDL e triglicérides normais. Isto difere do perfil lipídico clássico associado à obesidade central que inclui: HDL baixo e triglicéride colesterol total e LDL elevados (JOHANSSON et al., 1993). Uma observação interessante é que no grupo DIGH de Itabaianinha-SE a aterosclerose é adiada no seu aparecimento. Outro trabalho do nosso grupo concluiu que a deficiência genética, vitalícia, severa e isolada do eixo GH-IGF-I pode contrabalançar os efeitos pró-ateroscleróticos esperados pelo perfil metabólico e hemodinâmico desta população. Acredita-se que o impacto vascular de níveis baixíssimos de IGF-I durante toda a vida, como nos pacientes com DIGH de Itabaianinha, seja diferente da redução dos níveis de IGF-I a partir de valores normais como na DIGH de início na idade adulta descrita por Oliveira (2005). A modificação do metabolismo das gorduras indiretamente promove coronariopatia (STEIN, 1983). A glicemia nos grupos DIGH e controle estatisticamente foi significativa com  $p < 0,05$ , sendo que os níveis sanguíneos clinicamente tiveram tendência à disglucemia. O estado de hipoestrogenismo pode alterar também o metabolismo dos carboidratos, com piora dos níveis de tolerância à glicose (SCHEIDEGGER; JAMES; DELAFONTAINE, 2000), aumento da resistência periférica à insulina (GOMEZ et al., 2003) e aumento da incidência de diabetes (SANDHU et al., 2002).

Temporalmente à médio prazo, foram infreqüentes as queixas de sintomatologia urinária e de sintomas genitais. O grupo controle em 23% relatou dispareunia e no grupo DIGH nenhum dos indivíduos queixou-se de dor às relações sexuais. A dispareunia e secura vaginal poderiam ser interpretadas como queixa indireta da atrofia do epitélio vaginal. Apenas um caso no grupo DIGH apresentou urgência miccional com ardor à micção. Os achados de dispareunia e urgência miccional são relacionados ao estado de hipoestrogenismo. Josif et al.

(1984) afirmaram que a frequência das alterações geniturinárias está em torno de 30 a 40% em mulheres acima de 55 anos de idade. Um inquérito populacional realizado por Pedro et al. (2002) em Síndrome do climatério encontrou 27,4% de incontinência urinária em mulheres na faixa etária de 45 aos 60 anos de idade. Neste mesmo trabalho registrou-se que nas mulheres hispânicas predominam mais as palpitações, perda de urina e secreta vaginal. A ausência de infecção urinária e de incontinência urinária nos grupos estudados pode ser explicada pelo número pequeno de casos avaliados.

A ultra-sonografia uterina tanto no grupo DIGH como no grupo controle, demonstrou volume do útero normal, embora o volume uterino no grupo DIGH tivesse dimensões inferiores em relação ao grupo controle, isto é, limites inferiores de normalidades, com diferença significativa  $p < 0,05$  (Tabela 12), semelhante ao encontrado por (OLIVEIRA et al., 2005). Na avaliação do endométrio não houve diferença significativa entre os dois grupos, sendo espessura endometrial média de  $0,64 \text{ cm} \pm 0,14$  no DIGH e  $0,68 \text{ cm} \pm 0,30$  no controle, semelhante ao encontrado por Fleischer et al. (1997), onde a espessura endometrial foi em torno de 0,6 cm. Ressalte-se que nos grupos não foi encontrado nenhum caso de hiperplasia ou câncer do endométrio e, das patologias benignas, foi encontrado mioma uterino, sendo um caso no grupo DIGH e três casos no grupo controle. Wikland, Granberg e Karlsson (1993) afirmaram que endométrio atrófico menor que 0,5 cm isenta de processo patológico maligno. Dubblins e Subba (1999) advertiram que mesmo endométrio atrófico em 5% dos casos pode incidir câncer endometrial.

Quanto ao volume ovariano direito e esquerdo também não houve diferença significativa, tanto no grupo DIGH e como no grupo controle, sendo que essas dimensões do volume ovariano, tanto direito como esquerdo, estavam dentro do limite de normalidade para mulher no climatério, em torno de  $3 \text{ cm}^3$ . O volume ovariano após a menopausa tem o seu

tamanho significativamente reduzido, podendo ter função diminuta até a sétima década de vida (NICOSIA, 1986).

Encontramos no grupo DIGH, 85,2% de mamas normais com imagem mamográfica lipossustituída, apenas um caso de mama densa (14,8%) que correspondeu na ultra-sonografia mamária imagem de cisto. No grupo controle, mamas normais lipossustituídas (69,5%), mamas densas em (23,1%) que na ultra-sonografia encontrou imagem de cisto e doença benigna funcional da mama. A densidade mamográfica é um forte fator de risco para Ca de mama que é associado aos níveis de GH e IGF-I (MULHALL et al., 2005). Não foi encontrado através da mamografia entre os grupos nenhum caso de suspeita de doença maligna, embora o câncer de mama represente o tumor maligno mais freqüente na mulher, possivelmente pelo pequeno número de casos estudados ou devido a deficiência do IGF1 nos indivíduos do grupo DIGH, onde há menor ação proliferativa tecidual. Key, Versalo e Bank (2001) afirmaram que a etiologia do câncer de mama é desconhecida, embora a mutação genética da mama seja o fator etiológico da maioria dos casos. A neoplasia maligna da mama, ainda no estado subclínico poderia ser diagnosticado por meio da mamografia em até 30% dos casos.

O exame de colpocitologia oncótica no grupo DIGH apresentou resultado normal (57,1%) e processo inflamatório (42,9%) e no grupo controle normal (38,85%) e processo inflamatório de (61,5%). Nenhum caso de patologia pré-maligna ou maligna foi encontrado, atribuindo-se também ao pequeno número de indivíduos examinados e a uma menor proliferação tecidual por deficiência de IGF1. No Brasil, o câncer de colo uterino representa 15% de todos os tumores malignos em mulheres.

Os anões de Itabaianinha constituem-se em importante interação genética ambiental da codificação do genoma humano, laboratório a céu aberto ao alcance da Biologia Molecular. Revendo a literatura nacional ou internacional, provavelmente não existe nenhum

estudo semelhante, o que fica implícita a necessidade de novos estudos com maior casuística para o tema.

A perspectiva de novos estudos nos indivíduos com DIGH que será no sentido de completar a avaliação reprodutiva global, avaliar a qualidade de vida, a qualidade do sono e a densidade mineral óssea.

## **7 CONCLUSÕES**

- O climatério de portadora de DIGH não apresentou diferença nos aspectos clínicos e no perfil hormonal, entretanto o perfil metabólico apresentou tendência a disglícemia e a morbidade encontrada foi de caráter benigno como cisto mamário, vaginite, um pequeno mioma uterino e hipertensão leve.
  
- Alguns aspectos parecem distintos no DIGH de Itabaianinha-SE como a menarca tardia, menor paridade, menor volume uterino, maior frequência de insônia e redução dos níveis de prolactina.

## REFERÊNCIAS

- AGUIAR OLIVEIRA, M. H.; MARTINELLI, J. R. C. E.; CUSTODIO, R. J. Baixa estatura e alta estatura. In: RODRIGUES, A.R. et al. **Neuroendocrinologia Básica e Aplicada**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 1. ed. 1995. p. 390-410.
- AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. The GH releasing hormone receptor deficient family from Itabaianinha, Brazil. In: **International Scientific Meeting**. 4<sup>th</sup>. Oregon: International Scientific Meeting, 1998. p. 173-180.
- AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. Effect of severe growth hormone (GH) deficiency due to a mutation in the GH-releasing hormone receptor on insuline-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins, and ternary complex formation throughout life. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 81, p. 4118-4126, 1999.
- ALBRIGTH, F.B.E.; SMITH, P.H. Postmenopausal osteoporosis. **Trans Assoc Am Phys**, v.55, p. 298, 1970.
- ANDREASEN, T. et al. Growth hormone-releasing substances. In: RANKE, M. B.; CHRISTIANSEN, J. S. The complexity of Endocrine Systems. Interactions of Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factor and Growth Hormone-Releasing Peptides. **J & J Verlag**, v. 1, p. 22, Mannheim, Germany, 1996.
- ARGENTE, D.C. et al. Normative data insulin-like GROWTH FACTORS (IGFs), IGF-binding protein in healthy Spanish Pediatric population age and sex-related changes. **J. Clin. Endocrinol. Metabol.** v.776, p. 1522-1528, 1993.
- ARON, D.C.; FINDLING, J.W.; TYREL, B. Hypothalamus and Pituitary. In: **Basic and Clinical Endocrinology**. 6. ed. Lange medical books, 2001. p.100-162.
- ATTANASIO, A. F. et al. Human growth hormone replacement in adult hypopituitary patients: long-term effects on body composition and lipid status-3-year results from the hypoCCS database. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 87, p. 1600, 2002.
- AVIS, N.E. et al. Is there a Menopausal Syndrome? Menopausal status and symptoms across racial / ethnic groups. **Soc.Sci Med**, v. 52, p. 345-356, 2001.
- BARRETO-FILHO, J. A. et al. Familial Isolated Growth Hormone Deficiency is associated with increased systolic blood pressure, central obesity, and dyslipidemia. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 87, n. 5, p. 2018-2023, 2002.
- BARRETO, E. S. A. et al. FERUM leptin and body composition in children with familial GH deficiency (GHD) due to a mutation in the growth hormone-releasing hormone (GHRH) receptor. **Clin Endocrinol**, v. 51, n. 5, p. 559-564, 1999.

BETTERIDGE, D.J.; MORREL, J.M. **Clinician' guide to lipids and coronary heart disease**. 1. ed. London: Chapman & Hall Medical, 1998.

BLUMENFELD, M. L.; TURNER, L. P. Role of transvaginal sonography in the evaluation of endometrial hyperplasia and cancer. **Clin Obstet Gynecol**, v. 39, p 641-655, 1996.

BORGES-OSORIO, M.R.; ROBINSON, W.M. **Genética Humana**. Ed. Univ. do Rio Grande do Sul. Porto Alegre: Artes Médicas. 1993

BOSSEMEYER, R. Aspectos gerais do climatério. In: FERNANDES, C.E.; NILSON, N.R.; WHEBA, S. editores. **Climatério feminino: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento**. São Paulo: Lemos Editorial, 1999. p.17-33.

BRACCO, L. O.; KAYATH, M. J.; FERNANDES, C. E. Terapia de reposição hormonal e eventos cardiovasculares em mulheres na pós-menopausa. **Reprodução e Climatério**, v.18, p.87-92, 2003.

BURGUER, H.G. The endocrinology of the menopause. **Maturitas**, v. 23, p. 129-136, 1996.

BURMAN, P.; RITZEN, E.M.; LIDGREN, A.C. Endocrine dysfunction. In: PRADER, W. syndrome: a review with a special reference to GH. **Endocr Rev**, v.22, p. 787-789, 2001.

CLAYTON, P.E.; GILL, M.S. Normal Growth and its endocrinol control. In: BROOK, C.G.D.; HINDMARSH, P.C. (ed). **Clinical Pediatric Endocrinology**. 4. ed. Oxford Blackkkwell Science Ltda. 2001. p 95-114.

COLAO, A. et al. Improved cardiovascular risk factors and cardiac performance after 12 months of growth hormone (GH) replacement in young adult patients with GH deficiency. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 86, p. 1874, 2001.

COELHO-JUNIOR, J. L; SILVA, SMH. Mamografia e Ultra-sonografia mamária. In: MARINHO, R. **Climatério**. 2. ed. Editora MEDSI. 2000. p. 253-263.

DE LORENZI, D. R. S. Et al. Prevalência de sobrepeso e obesidade no climatério. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 27, n. 8, p. 479-484, ago. 2005.

DIEGUEZ, C.; CASANUEVA, F.F. Influence of metabolic substrates and obesity on growth secretion. **Trends Endocrinol Metab**, v. 6, p. 55-59, 1995.

DUBBLINS, P.A.; SUBBA, B. Screening for gynecological malignancy. **Seminars in ultrasound CT and MRI**, v. 20, n.4, p.231-238, Aug. 1999.

FERREIRA, R. et al. Fatores associados a densidade mamária de mulheres na pós-menopausa. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet**, v. 26, p. 45-52, jan/fev. 2004.

FLEISHER, A.C. et al. Special imaging procedure in gynecology. In: **Clinical Gynecologic Imaging**. Phyladelphia, PA: Lippincortt, 1997. p. 315-325.

FREEDMAN, R.R.; WOODWARD, S.; SABHARVAL, S.C. Adrenergic mechanism in menopausal hot flushes. **Obstet Gynecol**, v.76, n.4, p.573-578, 1990.

FRICH, R; REVELLE R. Height and weight at menarche and hypotesis of critical boddy weights and adolescent events. **Science**, v.169, p. 397-399, 1970

FROESCH, E. R. et al. Action of insulin-like growth factors. **Annu Rev Physiol**, v. 47, p. 443-467, 1995.

GIBNEY, J. et al. The effects of 10 years of recombinant human growth hormone (GH) in adultGH-deficient patients. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 84, p. 2596, 1999.

GILL, M.S. et al. Relationship between growth hormone GH status, serum leptin and body composition in health and GH deficient enderly subjects. **Clin Endocrinol**, v. 47, p. 161-167, 1997.

GOLD, E.B. et al. Relation of dermography and lifestyle fatoes simttions in multiracial ethenic population woman 40 -50 years of age. **Am J Epidemiol**, v.152, p.463-475, 2000.

GOMEZ, J.M. et al. Interactions between serum leptim, the insulin-like growth factor-1, and sex, age, anthropometric and body composition variables in a healthy population randomly selected. **Clin Endocrinol**, v. 58, p. 213-219, 2003..

GRANBERG, S.; WIKLAND, M. Acomparasion between ultrssound and ginecologic examination for detection of anlarged ovaries in a group of women at risk for ovarian carcinoma. **J. Utrasound Med**, v. 7, p. 59-64, 1988.

GROENEVELD, E.P. et al. Relattionship between attitude toward menopause, well-being and medical attention among woman aged 45-60 year. **Maturitas**, v. 17, p. 77-88, 1993.

GUERRA, D. M. M. Retroação Hormonal, Feedback Hipotálamo/Hipófise/Ovário. In: FONSECA, A.M. et al. (eds). **Fisiologia menstrual**. São Paulo: Atheneu, 1994. p. 21-27.

HOLT, A. Influence of natural menopause on health complaints: prospective study of healthy Norwegian women. **Maturitas**, v.14, p. 127-134, 1992.

HUNTER, M. The south-east. England longitudinal study of the climacteric and posmenopause. **Maturitas**, v.14, p.117-126, 1992.

JASZMANN, L. Epidemiology of climacteric and post-climateric complaints. In : VAN KEEP, P.A.; LAURITIZEN, C. (eds). **Ageing and estrogens**. **Front Hormone Res**. 2. ed. Basel: Karger, 1973. p. 22-34.

JOHANSSON, J. O. et al. Cardiovascular risk factors in adults patients with growth hormone deficiency. **Acta Endocrinol**, v. 129, p. 195-200, 1993.

JOHANNSSON, G. et al. Two years of growth hormone (GH) treatment increases bone mineral content and density in hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 81, p. 2685, 1996.

JONES, J. I.; CLEMMONS, D. R. Insulin-like growth factors and their binding proteins biological actions. **End Rev**, v.16, p. 3-34, 1995.

JOSIF, C.; BKASSI, Z. Prevalence genito-urinary symptoms in the late menopause. **Acts Gynecol Scand**, v.63, p. 257, 1984.

KEY, T.J.; VERKSALO, P.K.; BANK, E. Epidemiology breast cancer. **Lancet Oncol**, v.2, p. 133-140, 2001.

KOPELMAN, P.G. Investigation of Obesity. **Clin Endocrinol** (Oxford), v.41, p.703-708, 1994.

KRAJDEN, K.; URBANET, Z. Doença Cardiovascular na Pós-Menopausa (Parte II). **Femina**, v.32, n. 2, p. 153-160, 2004.

KUPPERMAN, H.S.; WETCHER, S.B.S.; BLATT, M.H.G. Contemporary therapy of the menopausal syndrome. **J. Amer. Med. Ass.**, 171:1603-1627, 1959.

LARON, Z. Somatomedin, insulin, growth hormone and growth: a review. **Isr. Med Sci**, v.18, p. 823-829, 1982.

LATTI, T.; HAUTMANN, G.; PACONESI, E. Neuropeptides in skin. **J Am Acad Dermatol**, v. 33, p.482-496, 1995.

LEIDY, L.E.; CANALI, C.; CALLAHAN, W.E. Reconsidering the assumption that clinical population are nonrepresentative for studies of menopause: initial inquiries. In: 9<sup>o</sup> Annual Meeting of North American Menopause Society, 1998. EUA. **Anais...** EUA, 1998.

LIAO, K.R.Y.; HUNTER, M.C. Preparação para a menopausa, avaliação da expectativa de uma intervenção educativa de saúde na mulher de meia idade. **Maturitas** (ed. brasileira), v.1, p.59-67, 1999.

LIMA, G. R.; BARACAT, E.C.; WEHBA S. Climatério: terapêutica. In: LIMA, G. R.; BARACAT E.C. **Ginecologia Endócrina**. 1. ed. Atheneu. 1995.

LIMA-JUNIOR, J.Q.T. et al. Variação do índice de massa corporal em usuária de terapia de reposição hormonal. **Rev Brasileira Ginecologia e Obstetrícia**, v. 22, n.4, p. 229-233, 2000.

LOPES, G.P.; MARINHO, R.; CABRAL, R. Sexualidade no climatério. In: **Climatério**. 2.ed. Editora MEDISI, 2000. p.107-112.

MAKLINLAY, S.M.; JEFFERYS, M. The menopausal syndrome. **Br J Prev Soc Med**, v.28, p.108, 1974.

MALCARIE, J.N. et al. Symptoms at pre and postmenopause in rural and urban women from three states of Mexico. **Maturitas**, v.43, p.11-19, 2002.

MANUAL DE ORIENTAÇÃO CLIMATÉRIO. Comissão Nacional Especializada de Climatério da FEBRASGO. **Aspectos Clínicos e Endocrinológicos**. 2004. p.15-27.

METCALF, M.G.; DONALD, R.A.; LEVESEY, J.H. Pituitary-ovarian function normal women during the menopause transition. **Clin Endocrinol**, v. 14, p.245, 1981.

MONAR, G.W. Body Temperature during menopausal hot flashes. **J Appl**, v.38, p. 449-503, 1975.

MULHALL, C. et al. Pituitary growth hormone and growth hormone-releasing hormone receptor genes and association with mamographic measure and serum growth hormone. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.**, v.14, p. 2648-2654, Nov. 2005.

MULLER, E. Alternative to estrogen for menopausal symptoms. **Clin Obstet Gynecol**, v.34, n.4, p.883-893, 1992.

MULLER, M.M. Estrogen the ovary and neurotransmitters, factor associate with aging. **Exp Gerontol**, v 33, p.729-757, 1998.

NAVOT, D.; ROSENWAKS, Z.; MARGALIOTH, E.J. Prognostic assesment of female fecundity. **Lancet**, v. 26, p. 445-447, 1987.

NICOSIA, S.V. Ovarian changes through the life cycle. In: MASTROIANE, L.; OAULSEN, C.A. (eds.). **The Climateric**. New York: Plenum Press, 1986. 179p.

NOTELOVITZ, M. Lipids and proteinin women after oophorectomy and the response to estrogen therapy. **Br J Obstet Gynecol**, v.90, p.171-177, 1983.

OBAL, F. Jr.; KRUEGER, J.M. GHRH and sleep. **Sleep Med Rev**, v. 8, n. 5, p. 367-377, Oct. 2004.

O'CONNOR, K.A.; HOLMAN, D.J.; WOOD, J.W. Declinng fecundity and ovarian ogeing in natural fertility populations. **Maturitas**, v. 30, p. 127-136, 1998.

OLIVEIRA, C.R.P. et al. Avaliação Ultrassonográfica Abdominal nos Indivíduos com DIGH por Mutação no Receptor do GHRH. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE ATUALIZAÇÃO EM ENDOCROLOGIA E METABOLISMO, 2005. Aracaju-SE. **Anais...** jul. 2005. Aracaju – SE.

OLIVEIRA, H A. et al. Magnetic resonance imaging study of pituitary morphology in subjects homozygous and heterozygous for a null mutation of the GHRH receptor gene. **Eur J Endocrinol**, v. 148, p. 427-432, 2003.

OLIVEIRA, J L M. **Conseqüência da Deficiência Isolada e Vitalícia do Hormônio de Crescimento Sobre a Isquemia Miocárdica e Aterosclerose Carotídea**. 2005. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, Sergipe, 2005.

OLIVEIRA, V.N.; JOAQUIM, G.; MEDEIRO, S.F. Aspectos reprodutivos de mulheres climatéricas do Programa de Saúde da Família de Cuiabá. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet**, v. 24, n. 7, p. 441-446, ago. 2002.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Report of a WHO Scientific Group Research on the menopause**. Geneva. 1981 (WHO Technical Report series 670).

PEDRO, A. O. et al. Síndrome do climatério: Inquérito população domiciliar em Campinas, SP. **Rev. Saúde Pública**, v. 36, p. 484-490, 2002.

PENALVA, A. et al. Avances in endocrinology and eye diseases. **Bristol. Bioscientifica Ltda**, p. 195-207, 2002.

PFEIFER, M. et al. Growth hormone (GH) treatment reverses early atherosclerotic changes in GH-deficient adults. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 84, p. 453, 1999.

PÓLO-KANTOLA, P. et al. Climateric symptoms and sleep quality. **Obstet Gynecol**, v. 94, p.219-224, 1998.

REIS, M.R. et al. Semiologia do climatério. In: **Tratado de Ginecologia e Obstetrícia da FEBRASGO**. v.1. Ed . Revinter, 2000. p.659-666

RIMOIN, D.L. Genetic defects of growth hormone the HGH molecule's aminoacid Sequence. In: MCKUSIK, V. A.; BORN, R. K. (eds). **Medical Genetic**. Ed. Hospital Praticce Plubshers. Co. Inc, 1973.

ROSENFELD, R.G.; COHEN, P. Disorders growth hormone/insuli-growth factor secretion and action, In: SPERLIN, M.A.(ed). **Pediatric Endocrinology**. 2. ed. Phyladelphia Saunders, 2002. p. 211-288.

ROSENT, T.; BENGTSSON, B.A. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. **Lancet**, v. 336, p. 285-288, 1990.

ROSINKA, M. et al. Gherelin-a new endogenous growth hormone secretagogue. **Physiol Res**, v.51, p. 435-441, 2002.

RUAN, W.; NEWMAN, C. B.; KLEINBERG, D. L. Intact and amino-terminally shortened forms of insulin-like growth facto 1 induce mamary gland differentiation and development. **Pro Nalt Acad Sci USA**, v. 89, p. 10872-10876, 1992.

SACCA, L.; CITTADINI, A; FAZIO, S. Growth hormone and the Heart. **Endocrine Reviews**, v. 15, p. 5, 1994.

SALVATORI, R. et al. Familial dwarfism due to a novel mutation in the growth hormone-releasing hormone receptor gene. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 84, p. 917-923, 1999.

SALVATORI, R. et al. Three new mutations in the gene for the growth hormone (GH)-releasing hormone receptor in familial isolated GH deficiency type IB. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 86, p. 273-279, 2001.

SALVATORI, R. et al. Detection of recurring mutation in the human growth hormone-releasing hormone receptor gene. **Clin Endocrinol**, v. 57, p. 77-80, 2002.

SANDHU, M.S. et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and developement of glucose intolerance: a prospective observational study. **Lancet**, v. 359, p. 1740-1745, 2002.

SCHEIDEGGER, K.J.; JAMES, R.W.; DELAFONTAINE, P. Differential effects of low density lipoproteins on insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-I receptor expression in vascular smooth muscle cells. **J Biol Chem**, v. 275, p. 26864-26869, 2000.

SCHUSSLER, P. et al. Nocturnal ghrelin, ACTH, GH and cortisol secretion after sleep deprivation in humans. **Rev Psychoneuroendocrinology**, v. 28, June 2006.

SHAH, N. et al. Oral estradiol administration modulates continuous intravenous growth hormone (GH)-releasing peptide-2GH secretion in postmenopausal women. **J Clin Endocrinol Metab**, v.85, p. 27-33, 2000.

SHERMAN, B.M. Endocrinol and menopause alteration. In: MISHEL, J.R.; DANIEL, R. **Menopause physiology and pharmacology** p.41, 1987.

SHERWIN, B.B. Impact of the changing hormonal milieu on Psychological functioning. In: LOBO, R.A.(ed). **Treatment of the postmenopausal woman**. New York: Raven Press, 1994. p. 119-127.

SLAVEN, L.; LEE, C. Mood and symptoms reporting among middle-age women: the relationship between menopause status, hormone replacement therapy and exercise participation. **Heath Psychol**, v. 82, p.652-660, 1997.

SOUZA, A H O. **Estudo Genético das Crianças de Carretéis**: deficiência familiar isolada do hormônio do crescimento Itabaianinha-Sergipe. Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança), Universidade Federal de Sergipe, Sergipe, 1997.

SOUZA, C.L.; ALLDRIGHI, J.M.; LORENZO-FILHO, G. Qualidade do sono em mulheres paulistana climatéricas. **Rev. Assoc. Med. Bras**, v.51, n.3, p.1-13 São Paulo, maio/jun. 2005.

SOUZA FERREIRA, J. A.; WHEBA, S.; FERNANDES, C.E. Consequência do hipoestrogenismo pós-menopáusic. In: **Tratado de Ginecologia da FEBRASGO**, Revinter. v. I, p.655-657, 2000.

SPEROFF, L.; GLASS, R. H.; KASE, N. G. **Clinical Gynecologic, Endocrinology and infertility**. 5. ed. Baltimore: Willians & Willians. 1996. p. 134-55.

STEIN, J.H. **Alteraciones de los lipidos e de las lipoproteinas**. Medicina Interna 2. Ed. Salvat, Tomo II, 1987. p. 2117-2134.

STEPKE, F. L. Las ciencias sociales como discurso de la salud reproductiva. El exemplo del climatérico femenino. **Cad Salud Publica**, v.14, supl 1, p. 131-134, 1998.

SUKWATANA, P. et al. Menopausal Symptoms among that: women in Bankoc. **Maturitas**, v. 13, p. 217- 228, 1991.

TANNER, J.M.; GOLDSTEIN, H.; WHITEHOUSE, R.H. Standardsfor Children'sheight at ages2-9 years allowing for heights of parents. **Arch Dis Child**, v.45, p.755-762, 1970.

TATARYN, I.V. et al. Objective techniques for the assesment of menopausal hot flushes. **Obstet Gynecol**, v.57, p.340-344, 1981.

THISSEN, J.P.; KETELSLEGGERS, J.M.; UNDERWOOD, L.E Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. **Endocrine Review**, v.13, n.1, p. 80-101, 1994.

THORNER, M. O. et al. The anterior pituitary gland. In: WILSON, J.D.; FOSTER, D.W. (eds). **Textbook of Endocrinology**. 8. ed. p. 221-310. Philadelphia: W.B. Saunders CO, 1992. 4th edition- USA: Lange Medical Publishers,1994.

THRAILKILL, K. M.; CLEOMMONS, D. R.; BUSBY W. H. et al. Differential regulation of insulin-like growth factor binding protein secretion from human decidual cells by IGF-1, insulin, and relaxin. **J Clin Invest**, v. 86, p. 878-883, 1990.

TOOGOOD, A.A. et al. Body composition growth hormone deficient adults over the age of 60 years. **Clin Endocrinol**, v. 45, p. 399-405, 1996.

TREMALTIERES, F.A.; POVILLE, J.M.; RIBOTE, C.A. Relative influence of age and menopause or total and regional body composition changer in pos-menopausal women. **AM J Obstet Gynecol**, v.175, n.61, p 594-600, 1996.

UNDERWOOD, L. E.; VAN, W. Y. K. J. J. Normal and aberrant growth. In: WILSON J. D., FOSTER, D. W. (eds). **Textbook of Endocrinology**. 8.ed. W.B. Saunders CO, Philadelphia, 1992. p. 1079-1138.

UTIAN, W.H.; SCHIFF, I. North American Menopause Society. Gallup Survey on women's knowledge information sources and attitudes to menopause and hormone replament therapy. **Menopause**, v.1 , p. 39-48, 1994.

VANDILO, B.M.; GONZÁLEZ, B.D. Indicações y contraindicaciones del tratamiento en la perimenopausia. **Rev Med Int Mex**, v.8, p. 148, 1992.

WIKLAND, M.; GRANBERG, S.; KARLSSON, B. Replacing diagnostic curettage by vaginal ultrassound. **Eur Obstet Ginecol Reprod Biol**, v. 49, n.1-2, p. 35-38, 1993.

YEN, S.S.C. The human menstrual ciclo, in Reproductive endocrinology. **Phyladelfia**: W.B.Saunders Co, p. 200-236, 1986.

ZAFARI, D.; PFAFFENZELLER, A. Assistência nutricional do climatério. In: ALMEIDA, A.B.R. **Editor reavaliando o climatério, enfoque atual multidisciplinar**. São Paulo: Atheneu, 2003. p. 367-381.

ZENGER, F. et al. Small as fetus and short as child: from endogenous to exogenous growth hormone. **J. Clin. Endocr. Metab**, v.82, n.7, p. 2021-2026, 1997.

## **ANEXOS**

## ANEXO 1

grupo	Peso kg	estado civil	Idade anos	Altura cm	IMC kg/m <sup>2</sup>	PA sistólica mmHg	PA diastólica mmHg
DIHGH	38	solteira	48	124	24,71	160	120
DIHGH	42	solteira	47	115	31,75	120	70
DIHGH	42	companheira estável	65	116	31,21	140	80
DIHGH	36	solteira	49	112	28,69	120	70
DIHGH	20,9	solteira	52	120	14,51	100	60
DIHGH	40	solteira	65	120	27,77	140	100
DIHGH	36	casada	65	115	27,22	140	90
controle	44,2	solteira	52	158	17,7	120	80
controle	56,5	casada	49	142	28,02	140	90
controle	52	viuva	51	147	24,06	120	80
controle	58	casada	57	152	25,26	130	80
controle	64,2	solteira	49	150	28,53	110	80
controle	54	solteira	44	154	22,76	110	80
controle	66	casada	53	155	27,47	130	80
controle	80	casada	57	158	32,12	130	80
controle	62	casada	65	169	21,75	140	90
controle	65	casada	53	157	26,62	120	80
controle	60	casada	58	156	24,69	140	90
controle	59,5	casada	55	153	25,41	150	90
controle	88	casada	50	153	37,6	140	90

## ANEXO 2

Início de vida sexual	Dispareunia	Sinusorragia	Libido	Orgasmo
19	não	não	sim	sim
.	.	.	sim	.
31	não	não	sim	sim
22	não	não	sim	sim
.	.	.	não	.
50	não	não	sim	sim
19	não	não	sim	sim
18	não	não	sim	sim
21	não	não	sim	não
23	não	não	sim	sim
16	não	não	sim	sim
22	não	não	sim	sim
18	sim	sim	sim	sim
16	não	não	não	não
35	não	não	sim	sim
14	não	não	sim	sim
21	não	não	sim	sim
22	sim	não	sim	não
17	sim	não	sim	sim
13	não	não	não	não

## ANEXO 3

grupo	Menarca Idade	Menopausa Idade	Gestação n°	Parto n°	Amamentação (dias)
DIHGH	15	.	2	2	11
DIHGH	16	46	.	.	.
DIHGH	17	52	2	2	420
DIHGH	18	.	2	2	90
DIHGH	22	51	.	.	.
DIHGH	18	57	.	.	.
DIHGH	17	55	2	1	60
controle	14	.	.	.	.
controle	12	.	3	3	180
controle	15	.	6	6	3
controle	13	53	3	3	180
controle	13	.	3	2	180
controle	13	.	2	2	720
controle	16	49	14	10	2160
controle	14	45	3	3	360
controle	12	44	6	4	360
controle	12	51	7	7	180
controle	15	49	5	3	90
controle	15	46	10	10	180
controle	13	49	4	3	240

## ANEXO 4

grupo	Kuperman intensidade	Kuperman total
DIHGH	moderado	20
DIHGH	moderado	27
DIHGH	leve	18
DIHGH	leve	1
DIHGH	leve	14
DIHGH	leve	14
DIHGH	leve	5
controle	leve	13
controle	leve	4
controle	leve	3
controle	leve	13
controle	leve	12
controle	intenso	43
controle	leve	9
controle	leve	14
controle	leve	11
controle	leve	11
controle	moderado	24
controle	moderado	29
controle	leve	18

## ANEXO 5

grupo	fogachos	parestesia	insônia	nervosismo	melancolia	vertigem
DIHGH	moderado	.	moderado	.	.	.
DIHGH	moderado	moderado	leve	intenso	moderado	.
DIHGH	leve	.	leve	leve	moderado	.
DIHGH	.	.	.	.	.	.
DIHGH	intenso	.	.	leve	.	.
DIHGH	leve	leve	moderado	.	.	.
DIHGH	.	.	.	leve	intenso	.
controle	.	.	moderado	intenso	moderado	.
controle	.	.	.	leve	.	.
controle	.	.	.	leve	.	.
controle	.	leve	intenso	leve	.	.
controle	.	.	.	intenso	.	.
controle	intenso	intenso	intenso	intenso	intenso	.
controle	.	intenso	.	leve	.	.
controle	.	moderado	.	moderado	moderado	.
controle	.	leve	moderado	.	.	.
controle	leve	.	.	Moderado	.	.
controle	leve	moderado	moderado	Intenso	leve	.
controle	intenso	.	moderado	Intenso	moderado	.
controle	leve	intenso	.	Leve	.	.

## ANEXO 6

grupo	fraqueza	artralgia/mialgia	cefaléia	palpitações	formigamento
DIHGH	moderado	moderado	moderado	moderado	moderado
DIHGH	moderado	moderado	.	.	leve
DIHGH	leve	intenso	.	leve	intenso
DIHGH	.	.	leve	.	.
DIHGH	.	.	.	.	.
DIHGH	.	leve	.	intenso	.
DIHGH	.	.	.	.	.
controle	intenso	.	.	.	leve
controle	.	.	.	moderado	.
controle	.	.	leve	.	.
controle	leve	.	moderado	.	.
controle	leve	intenso	moderado	.	.
controle	intenso	.	intenso	leve	intenso
controle	leve	.	.	.	.
controle	.	moderado	leve	leve	leve
controle	.	intenso	leve	.	leve
controle	.	moderado	leve	.	.
controle	.	leve	moderado	leve	leve
controle	moderado	.	.	moderado	leve
controle	.	moderado	leve	leve	moderado

## ANEXO 7

grupo	FSH	mUI/ml	LH	mUI/ml	Prolactina nanog/ml	Estradiol pg/ml
DIHGH	52		28,2		2,19	29,9
DIHGH	21		5,3		6,98	66
DIHGH	110		46,6		2,24	6,6
DIHGH	54		30,8		2,15	25,1
DIHGH	103		73		5,75	6,22
DIHGH	25		14,9		4,17	23,9
DIHGH	26		25,8		3,51	16,5
controle	34		11,1		10,1	64,27
controle	27		5,14		10,1	80,8
controle	52		7,67		4,09	142
controle	68		39,5		3,8	5,89
controle	38		45,9		5,49	74,2
controle	22		46,2		7,19	66,2
controle	62		20,07		1,67	9,42
controle	84		28,4		6	23,8
controle	80		29,4		5	18,5
controle	110		30,2		11	37,8
controle	69		23,6		12	22,6
controle	108		79		3,29	18,8
controle	38		30,17		5,79	28,8

## ANEXO 8

grupo	colesterol total mg/dl	HDL mg/dl	LDL mg/dl	Triglicerídeos mg/dl	Glicemia mg/dl
DIHGH	271	49	196	131	93
DIHGH	181	42	121	88	94
DIHGH	265	50	187	136	118
DIHGH	202	37	119	318	119
DIHGH	220	45	135	78	89
DIHGH	170	33	103	171	118
DIHGH	205	37	139	144	110
controle	215	56	131	136	101
controle	269	67	160	206	109
controle	178	34	83	303	93
controle	188	29	139	98	75
controle	221	47	137	194	78
controle	220	48	152	96	113
controle	165	42	97	130	99
controle	198	47	121	150	105
controle	264	38	169	300	84
controle	180	45	120	74	79
controle	212	49	146	85	85
controle	317	42	232	213	75
controle	218	37,91	144,06	164	92,58

## ANEXO 9

grupo	Hemáceas milhões	Hemoglobina g/%	Hematócrito %	Leucócitos mm <sup>3</sup>
DIHGH	4,8	14,9	43,9	5600
DIHGH	4,32	13	36	5800
DIHGH	4,98	10,9	35,2	5430
DIHGH	4,5	12	40	8600
DIHGH	3,8	11,2	33	6400
DIHGH	4,5	13,3	45	10600
DIHGH	4,8	12,8	43	8600
controle	4,92	14,6	44	8420
controle	4,98	10,9	35,2	5430
controle	4,64	14,1	41	8600
controle	4,48	12,6	40	4700
controle	5,05	15,1	44	8800
controle	4,23	13,5	39	9460
controle	4,5	12,7	44	6600
controle	4,5	12	39	8600
controle	4,6	13	42	6400
controle	4,64	13,9	41	6800
controle	4,68	14,5	43,7	8200
controle	4,11	12,7	38	6700
controle	4,3	12,8	39	7600

## ANEXO 10

grupo	volume útero cm <sup>3</sup>	volume endométrio cm	volume ovário direito cm <sup>3</sup>	volume ovário esquerdo cm <sup>3</sup>
DIHGH	48,1	0,43	1,9	1,3
DIHGH	54,7	0,73	6,4	1,1
DIHGH	44,1	0,67	2,3	6,9
DIHGH	24,5	0,85	2,6	1,3
DIHGH	47,3	0,66	3,5	5,2
DIHGH	41,12	0,65	2,68	3,4
DIHGH	36	0,5	2,52	5,2
controle	42,13	0,49	2,78	3,5
controle	72,9	0,67	2,5	8,7
controle	52,2	0,58	6,3	8,7
controle	267,3	1,12	10,4	5
controle	120	1,02	4,1	3,9
controle	50,2	0,84	1,4	7,2
controle	41	0,5	1,1	1,7
controle	120	1,02	4,1	3,9
controle	132	0,7	4,7	7
controle	28,6	0,1	.	.
controle	76,5	0,95	6,7	3,2
controle	60	0,5	.	3,5
controle	90	0,3	3,1	3,6

## ANEXO 11

grupo	Mamografia	densidade mamária	ultrason mamário	colpocitologia oncótica
DIHGH	BIRADS 1	liposubstituída	Normal	inflamatória
DIHGH	BIRADS 1	liposubstituída	Normal	normal
DIHGH	BIRADS 1	liposubstituída	Normal	normal
DIHGH	BIRADS 1	liposubstituída	Normal	inflamatória
DIHGH	BIRADS 2	densa	Cisto	inflamatória
DIHGH	BIRADS 1	liposubstituída	Normal	normal
DIHGH	BIRADS 1	liposubstituída	Normal	normal
controle	BIRADS 2	densa	Cisto	normal
controle	BIRADS 1	liposubstituída	Normal	inflamatória
controle	BIRADS 1	liposubstituída	Normal	inflamatória
controle	BIRADS 1	liposubstituída	Normal	normal
controle	BIRADS 1	liposubstituída	Normal	inflamatória
controle	BIRADS 1	liposubstituída	Normal	normal
controle	BIRADS 1	liposubstituída	Normal	inflamatória
controle	BIRADS 1	liposubstituída	Normal	inflamatória
controle	BIRADS 2	densa	DBFM	inflamatória
controle	BIRADS 1	liposubstituída	Cisto	inflamatória
controle	BIRADS 2	densa	DBFM	inflamatória
controle	BIRADS 1	liposubstituída	Normal	normal
controle	BIRADS 2	liposubstituída	Cisto	normal

## **ANEXO 12**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Venho solicitar à senhora participação no projeto de pesquisa, cuja finalidade é verificar se o climatério (menopausa) é diferente nas mulheres anãs do município de Itabaianinha-SE em relação a esta comunidade.

O projeto consta de um atendimento médico em que envolve coleta de sangue com uma seringa de 20 ml, que causa pequena dor local e um exame de lâmina (preventivo) que pode causar pequeno incômodo na vagina, comum a qualquer exame ginecológico de rotina. Ainda será submetida a exame de ultra-sonografia que não causa desconforto e de mamografia que promove dor nas mamas de caráter suportável.

Todos os exames serão realizados pelo mesmo pesquisador ginecologista e por outro médico radiologista.

Não haverá custos para as senhoras quanto à realização dos exames. Exame com alteração será comunicado e orientado o tratamento.

Sua participação é voluntária, podendo a qualquer momento se retirar do projeto, sem prejuízo do atendimento médico - hospitalar.

Todos os dados ficaram sob a responsabilidade do pesquisador, observado o sigilo médico, devendo ser publicados sem a identificação no final do trabalho.

Aracaju, de 2004

Assinatura do participante: \_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador: \_\_\_\_\_