

AARÃO MENDES PINTO - NETO

FUNÇÃO OVARIANA DEPOIS DO ABORTO INDUZIDO ATRAVÉS DO
USO DO ANTI-HORMÔNIO RU-486 ASSOCIADO A UM ANÁLOGO DE
PROSTAGLANDINA

Orientador : Prof. Dr. Anibal Faúndes
Co-orientador: Prof. Dr. Rúben S. Padron Duran

Tese de Doutorado apresentada à
Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas

Campinas - São Paulo

1992

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

UNIDADE	BC
N.º CHAMADA	P658f
V.	
T.	18613
F.	261193
C	D ☒
PREC.	C.R. 100.000,00
DATA	30/01/93
N.º CPD	

CM-JD037505-3

FICHA CATALOGRAFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA CENTRAL - UNICAMP

Pinto-Neto, Aarao Mendes
P658f Funcao ovariana depois do aborto induzido atraves do uso do anti-hormonio Ru-486 associado a um analogo de prostaglandina / Aarao Mendes Pinto-Neto. -- Campinas, SP : [s.n.], 1992.
Orientadores : Anibal Faundes, Ruben S. Padron Duran.
Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciencias Medicas.
1. Ovarios - Fisiologia. 2. Aborto induzido. 3. Mifepristone. I. Faundes, Anibal. II. Duran, Ruben S. Padron. III. Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciencias Medicas. IV. Titulo.
20. CDD -612.62
-618.88
-615.6

Indices para Catalogo Sistemático

1. Ovarios - Fisiologia 612.62
2. Aborto induzido 618.88
3. Mifepristone 615.6

ESTE ESTUDO FOI REALIZADO COM FINANCIAMENTO
DO PROGRAMA ESPECIAL EM REPRODUÇÃO HUMANA DA
ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE.

AGRADECIMENTOS
Meus mais sinceros agradecimentos para:

Prof. Dr. Anibal Faúndes, orientador deste trabalho

Prof. Dr. Aloísio José Bedone

Profa. Dra. Angélica de Fátima Assunção Braga

Sr. Dário Aparecido da Silva

Profa. Dra. Ellen Elizabeth Hardy

Srta. Isabel Gardenal de Arruda

Prof. José Benedito Pinto Antunes

Prof. Dr. José Carlos Gama da Silva

Sr. Josemar Rodrigues de Andrade

Dr. José Roberto Erbolato Gabiatti

Dra. Lúcia Helena Simões Costa Paiva

Prof. Dr. Luis Guillermo Bahamondes

Srta. Márcia Marini

Prof. Dr. Manoel García Dominguez

Sra. Neusa de Oliveira Bonfante

Prof. Dr. Rúben S. Duran Padron

Sr. Sérgio Arnaldo Vera Schneider

Sra. Sueli Antonia Atibaia Chaves

Os Professores do INEN - Havana, Cuba

Centro de Pesquisas e Controle das Doenças Materno-Infantis de
Campinas - CEMICAMP

Instituto Nacional de Endocrinologia e Metabolismo de Cuba - INEN

ÍNDICE

	Página
Resumo	
Summary	
1. Introdução	01
2. Objetivos	24
3. Casuística e métodos	25
3.1. Seleção de pacientes	25
3.2. Critérios de inclusão	26
3.3. Critérios de exclusão	27
3.4. Aleatorização dos sujeitos	28
3.5. Descrição dos medicamentos	29
3.6. Procedimento de admissão	30
3.7. Seguimento dos sujeitos	30
3.8. Avaliação do tratamento	31
3.9. Recuperação da função Ovariana	32
3.10. Processamento das amostras sngüíneas	32
3.11. Técnicas de radioimunoanalises	33
3.12. Análises estatísticas	33

4.	Resultados	34
4.1.	Caracterização das pacientes	34
4.2.	Resultado do tratamento abortivo	34
4.3.	Intervalo desde o aborto até a primeira menstruação . .	40
4.4.	Níveis plasmáticos de hCG e duração do primeiro ciclo menstrual	40
4.5.	Níveis plasmáticos médios de gonadotrofina coriônica, hormônio luteinizante e folículo estimulante depois do aborto	42
4.6.	Caracterização do primeiro ciclo menstrual pós-aborto . .	44
4.6.1.	Pacientes com o primeiro ciclo menstrual pós-aborto anovulatório	44
4.6.2.	Pacientes com o primeiro ciclo menstrual pós-aborto provavelmente ovulatório.	49
4.6.3.	Pacientes com primeiro ciclo menstrual pós-aborto compatível com persistência de corpo lúteo gravídico . .	59
4.6.4.	Comparação das concentrações plasmáticas médias de estradiol e progesterona no primeiro ciclo menstrual pós-aborto e em mulheres com menstruações regulares . . .	59
5.	Discussão	63
6.	Conclusões	79
7.	Referências bibliográficas	81
8.	Bibliografia consultada	93

ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS UTILIZADOS

A	Aborto
ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico
cm	Centímetros
cols.	Colaboradores
DIU	Dispositivo Intra-Uterino
DP	Desvio-Padrão
E ₂	Estradiol
FSH	Hormônio Folículo Estimulante
g/l	Gramas por litro
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofinas
hCG	Gonadotrofina coriônica humana
HRP	Human Reproduction Program
INEM	Instituto Nacional de Endocrinologia e Metabolismo
kg	Quilogramas
LH	Hormônio Luteinizante
LUF	Folículo Luteinizado não-roto
M	Menstruação
m	Meses
mg	Miligramas
ml	Mililitros
mm	Milímetros
mmHg	Milímetros de mercúrio
MUI/ml	Miliunidades Internacionais por mililitro
N	Número de casos
nmol/l	Nanomoles por litro

OMS	Organização Mundial da Saúde
P	Progesterona
p	Valor de significância estatística
pmol/l	Picomoles por litro
Post pg	Após a administração de prostaglandina
Post RU-486	Após a administração dos comprimidos de RU-486
PRL	Prolactina
r	Fator de correlação para a regressão logística
RIA	Radioimunensaio
RNA	Ácido ribonucleico
RU-486	Mifepristone
t	Teste t de Student
TSH	Hormônio tireotrófico
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
UI/l	Unidades Internacionais por litro
ZK-98734	Liloprostone
ZK-98299	Onopristone
WHO	World Health Organization
%	Porcentagem

RESUMO

Dezoito mulheres, atendidas no Hospital Gineco-Obstétrico "América Arias", Havana - Cuba, solicitaram interrupção legal da gravidez e elegeram como método abortivo o RU-486 associado a um análogo de prostaglandina (gemeprost).

O seguimento das pacientes começou 48 horas após a ingestão do RU-486, e, a partir deste dia, se coletou sangue de duas a três vezes por semana, até a data da primeira menstruação espontânea referida pela mulher. Quantificaram-se, através de radioimunensaio, os níveis plasmáticos de gonadotrofina coriônica, hormônio luteinizante, hormônio folículo estimulante, estradiol e progesterona em todo o primeiro ciclo pós-aborto. Treze pacientes concluíram o estudo.

As análises hormonais foram realizadas nos Laboratórios do Instituto Nacional de Endocrinologia de Cuba, utilizando os reativos e a metodologia oferecidos pelo Programa Especial de Reprodução Humana da Organização Mundial da Saúde.

Os resultados demonstraram que ocorre a recuperação da função ovariana no primeiro ciclo menstrual após o aborto, observando-se padrão hormonal sugestivo de ovulação em 61,5% dos casos, porém com características ovulatórias distintas ao observado em mulheres cubanas férteis que menstruavam ciclicamente. Apesar destas diferenças, houve concordância com as observações da literatura após o aborto induzido através dos métodos tradicionais, e reafirmou-se a necessidade de orientação anticoncepcional no período pós-aborto imediato.

SUMMARY

Eighteen women assisted at the maternity and gynecological hospital "América Arias", and who requested interruption of pregnancy through use of RU-846 associated with a prostaglandin E₁ analog (Gemeprost), agreed to participate in this study.

The follow-up of patients started 48 hours after ingestion of RU-846. Blood samples were collected two or three times a week, until the first spontaneous menstruation after abortion. Radioimmunoassay for chorionic gonadotropin, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, estradiol and progesterone plasma levels were carried out in all the samples. Thirteen patients completed the study.

Hormonal analyses were carried out at the laboratory of the National Institute of Endocrinology, using reagents and methodology offered by the Special Programme of Human Reproduction of the World Health Organization.

Results showed that the ovarian function recovered during the first menstrual cycle post-abortion, with a hormonal pattern suggesting ovulation in 61,5% of the cases, but with characteristics suggesting ovulatory dysfunction, in comparison with the patterns observed in fertile Cuban women who have regular menstrual cycles. Our results did not deviate much from the medical literature on recovery of ovarian function after abortion, induced through traditional methods. The need for contraceptive orientation in the immediate postpartum period, is stressed.

1. INTRODUÇÃO

Para o controle da função ovariana cíclica é necessário o equilíbrio e a interação de inúmeros fatores. De importância fundamental alinham-se o sistema nervoso central, o hipotálamo, a hipófise anterior. Em geral, os estímulos do meio interno ou externo são captados por sensores aferentes do sistema nervoso central e retransmitidos através de sinapses aos neurônios hipotalâmicos. Estes últimos processam e transformam o impulso neural em neuro-hormônios hipofisiotróficos que regulam a produção de gonadotrofinas na hipófise anterior. Os hormônios pituitários, liberados em ritmo adequado, alcançam os ovários, promovendo o desenvolvimento e a maturação folicular. Como consequência, os esteróides ovarianos proporcionam variações cíclicas no tecido endometrial, caracterizando padrões histológicos característicos das diferentes etapas do ciclo menstrual (JEFFCOATE & HUTCHINSON, 1978; TOGNOTTI, 1988).

O hormônio liberador de gonadotrofinas, GnRH, é transportado através dos axônios terminais na região da eminência média, sendo, em seguida, lançado no sistema porta para alcançar a hipótese anterior. Este neuro-hormônio liga-se a um receptor de membrana específico, localizado no gonadotrofo, e, através de mecanismo envolvendo o íon cálcio, estimula a liberação gonadotrófica (CONN e cols., 1981).

Após a elucidação da estrutura do GnRH como decapeptídeo e sua síntese realizada, foi demonstrada que a sua liberação se faz em pulsos rápidos e rítmicos, sobrepostos ao nível basal de secreção contínua (SCHALLY, ARIMURA, KATIN, 1971; SANTEN & BARDIN, 1973, BEDONE, 1985).

A periodicidade dos pulsos de GnRH é de, aproximadamente, noventa minutos em quase todas as fases do ciclo menstrual, exceto na fase lútea média e tardia, onde decresce para cada três a quatro horas. A magnitude dos pulsos de LH possui elevações discretas na fase folicular, sendo radicalmente aumentado no meio do ciclo. É provável que estas modificações sejam reflexo do retrocontrole exercido pelo estradiol produzido no folículo pré-ovulatório. Os pulsos com intervalos maiores na fase lútea média e tardia são, provavelmente, determinados pelos altos níveis de progesterona circulante. As flutuações pulsáteis do FSH ainda se encontram menos esclarecidas (FUTTERWEIT, 1985).

Segundo YEN (1986), a célula hipofisária gonadotrófica apresenta dois compartimentos em relação ao LH: um de liberação imediata e outro que requer estímulo continuado para síntese e reserva. A partir desses princípios, as células gonadotróficas apresentam-se como células-alvos, e, o GnRH e o estradiol, como seus controladores imediatos.

JAFFE e KEYE (1974) verificaram que a resposta hipofisária ao GnRH depende da concentração e duração dos níveis de estradiol circulantes. Quando exposto a níveis crescentes de estradiol, de maneira similar à observada na fase folicular tardia, a hipófise responde ao estímulo do GnRH com um padrão prolongado e elevado de liberação. Contrariamente, níveis baixos de estradiol ou períodos curtos de exposição no período pré-ovulatório perturbam a sensibilidade hipofisária ao GnRH. Uma vez sintetizados e secretados, LH, FSH e PRL ganham a corrente circulatória para agir principalmente sobre os ovários.

A secreção de LH é essencialmente caracterizada por seu pico no meio do ciclo, enquanto a secreção de FSH caracteriza-se por aumento na fase folicular inicial, pico no meio do ciclo, nadir na fase lútea inicial e média, e elevação na fase lútea tardia. O nível de LH, durante o meio da fase folicular, é significativamente maior e de menor duração do que a fase lútea tardia. Os picos de LH e FSH no meio do ciclo são coincidentes, embora de intensidades diferentes. Enquanto o FSH aumenta aproximadamente duas vezes, o LH aumenta oito vezes em relação aos seus níveis basais. O nível de FSH na fase folicular também é significativamente maior do que no meio da fase lútea, onde são encontrados seus menores valores. Durante os últimos dias do ciclo, há aumento rápido de FSH e aumento discreto de LH (HALBE, 1981).

O ovário humano é uma estrutura complexa onde múltiplos compartimentos interagem na produção de esteróides sexuais, culminando com a liberação do óócito maduro, após o estímulo cíclico das gonadotrofinas.

As células da granulosa possuem a capacidade de sintetizar as três classes de esteróides, produzindo significativamente mais estrógenos que androgênios ou progesterona. O sistema de aromatização atua convertendo androgênios em estrogênios. Essa aromatização é induzida e ativada pelo FSH. Os receptores hormonais e os esteróides contidos no interior do folículo também representam papel importante. Os androgênios produzidos nas células da teca, sob o estímulo do LH, servem de substrato à aromatização induzida pelo FSH nas células da granulosa. Este processo é chamado de teoria das duas células (HILLIER, KNAZEK, ROSS, 1977; McNATTY e cols., 1979; HILLIER, REICHERT, VAN HALL, 1981).

Ao mesmo tempo que o estrogênio exerce ação positiva dentro do folículo em maturação, sua retroalimentação negativa, em relação à liberação de FSH ao nível hipotalâmico e hipofisário, prejudica o desenvolvimento de outros folículos. Esta inter-relação deve exercer papel preponderante no mecanismo de seleção do folículo destinado à rotura pelo qual habitualmente apenas um folículo chegará a ovular em cada ciclo menstrual (ZELEZNIK, 1981; FRITZ & SPEROFF, 1982).

Apesar da presença constante de PRL no líquido folicular, seu papel no ciclo ovulatório normal ainda não está plenamente estabelecido. Porém, sua presença em níveis elevados, pode propiciar fenômenos inibidores na unidade folicular (WANG, HSULH, ERICKSOM, 1979).

Uma vez atingido determinado nível de concentração de estrogênio, tem início a liberação de LH, que produz luteinização das células da granulosa, resultando na produção de progesterona (Di ZEREGA e cols., 1980).

MARCH e cols. (1979 e 1981) sugeriram que, na mulher, a elevação pré-ovulatória da progesterona exerceria ação facilitadora na retroalimentação positiva dos estrogênios, sendo importante na indução do pico do FSH no meio do ciclo.

Após a ovulação, a parede do folículo torna-se irregular e o seu centro é preenchido com sangue e linfa. As células luteínicas são derivadas principalmente das células da granulosa, que aumentam de volume, acumulando lipídeos e pigmentos, produzindo grandes quantidades de progesterona, estrogênios e androgênios. As células da teca luteinizadas podem diferenciar-se da teca circunjacente e do estroma, para fazer parte do corpo lúteo. A vida média e a capacidade de esteroidogênese do corpo lúteo são dependentes da secreção tônica e contínua de LH durante

a segunda metade do ciclo (MOUDGAL, McDONALD, GREEP, 1972; PETERS e cols., 1975).

A função lútea eficiente depende do desenvolvimento folicular pré-ovulatório adequado. A sensibilidade do corpo lúteo aos estímulos de LH torna-se progressivamente menor com o transcorrer da segunda fase do ciclo menstrual. Tal fenômeno pode ser explicado, pelo menos em parte, através da ação estrogênica que, provavelmente, diminui o número de receptores de LH (Di ZEREGA & HODGEN, 1981).

Se não ocorre a gravidez, o decréscimo na produção de estrogênios e fundamentalmente de progesterona, atingindo determinado nível crítico, sobrevém à menstruação. Ao contrário quando ocorre a gravidez, a gonadotrofina coriônica, secretada pelo trofoblasto, prolonga a função lútea até que a unidade fetoplacentária se torne funcionante, o que acontece entre oito e dez semanas de gestação (KARSCH e cols., 1973; CSAPO & PULKKINEN, 1978).

A decidualização do endométrio, a resposta contráctil diminuída do miométrio a agentes excitatórios e o fechamento do colo uterino são os efeitos mais importantes da progesterona para a manutenção da gravidez (BAULIEU, 1989b).

O tecido corial sintetiza grandes quantidades de progesterona, estrona e estradiol e secreta esses hormônios esteróides tanto na circulação materna como fetal. O curso normal da gravidez depende da quantidade absoluta e relativa desses hormônios (MISHELL e cols., 1973; TULCHINSKY & RYAN, 1980).

Os esteróides produzidos pela placenta são derivados dos precursores existentes, tanto da circulação materna como fetal: a progesterona do colesterol, o estradiol e a estrona do sulfato de deidroepiandrosterona, e o estriol é derivado do sulfato de 16-hidroxi-deidro-epiandrosterona (FUCHS & KLOPPER, 1971).

A progesterona pode ser produzida na ausência tanto da hipófise como das adrenais maternas. Também os ovários não são necessários, após a sétima ou oitava semana de gestação, para manter os níveis de progesterona. A administração de ACTH ou cortisol a mulheres com gestação a termo não influencia os níveis plasmáticos de progesterona, definindo o papel do colesterol como matéria-prima para a síntese de progesterona (FUCHS & KHOPPER, 1971).

Além dos hormônios esteróides, a placenta secreta hormônios polipeptídeos e muitas classes de proteínas. Esses hormônios proteicos são compostos por cadeias polipeptídicas muito semelhantes aos hormônios hipofisários, tanto na sua função biológica quanto na sua composição de aminoácidos. O mecanismo

regulador para produção dos hormônios proteicos placentários aparentemente não é controlado por um mecanismo de feedback negativo, o que é característico da produção hormonal pela hipófise e hipotálamo. Como consequência, os níveis plasmáticos maternos de tais hormônios são extremamente altos, quando comparados aos hormônios hipofisários, e mudanças nos seus níveis plasmáticos são primariamente relacionadas ao estágio da gravidez e, conseqüentemente, ao desenvolvimento placentário (GIVENS, 1981).

Dentre esses hormônios proteicos, a gonadotrofina coriônica humana (hCG) é sintetizada pelas membranas dos ribossomos, e a síntese de suas cadeias alfa e beta é controlada por RNA-mensageiros distintos. A concentração de hCG aumenta rapidamente durante as primeiras semanas da gravidez, atingindo níveis de 10.000mUI/ml ao final do primeiro trimestre, quando inicia o declínio lento, sendo que, ao final do segundo trimestre, atinge concentrações próximas a 10% dos níveis máximos de início da gestação (WENTZ, 1981).

Os hormônios hipofisários maternos, durante a gravidez, podem estar suprimidos ou estimulados. Os níveis plasmáticos de ACTH e TSH não aumentam significativamente durante a gravidez. Entretanto, os níveis plasmáticos de FSH e LH estão baixos, e, mesmo após o estímulo com LHRH, não produzem respostas significativas. A redução da secreção das gonadotrofinas no organismo materno reflete o feedback negativo dos estrógenos e da

progesterona liberados inicialmente pelo corpo lúteo e posteriormente pela unidade fetoplacentária (MIYAKE e cols., 1977; RUBINSTEIN e cols., 1978; KHATTAB & JEQUIER, 1979).

Os níveis plasmáticos de prolactina aumentam durante a gravidez. Ocorre hipertrofia fisiológica da hipófise, devido à hiperplasia e à hipertrofia dos lactotrofos. O endométrio também sintetiza e libera prolactina durante a fase lútea do ciclo menstrual, e a decídua é responsável pela síntese e liberação de prolactina no líquido amniótico (RIGG, LEIN, YEN, 1977).

A literatura é muito extensa e rica em detalhes sobre a endocrinologia do ciclo menstrual e da gravidez inicial, porém é escassa em relação à recuperação da função ovariana depois da interrupção de uma gravidez normal, apesar de no mundo ocorrer entre 36 e 53 milhões de interrupções da gravidez anualmente, e aproximadamente a metade desses procedimentos são realizados em condições de risco. A realização do aborto é responsável por até 50% das causas de mortalidade materna no mundo, a maioria das quais em países em desenvolvimento (MAHLER, 1987; HENSHAW, 1990; WHO, 1990a).

Devido a esses números e aos danos à saúde que acarreta a interrupção de uma gravidez não desejada, é responsabilidade dos investigadores avaliar as conseqüências de sua realização, particularmente quando novas técnicas aparecem com a

perspectiva de reduzir os riscos de enfermidades e mortes relacionadas com a interrupção da gravidez.

HALLET, em 1954, foi o primeiro investigador que avaliou o endométrio no primeiro mês após o aborto e que observou transformações compatíveis com ciclos ovulatórios em 77% das mulheres estudadas.

Em 1972, BOYD e HOLMSTROM estudaram o endométrio obtido através de biópsias realizadas no primeiro ou segundo dia da primeira menstruação espontânea após aborto induzido no primeiro trimestre e estimaram o dia da ovulação diminuindo 14 dias ao primeiro dia desta menstruação. Observaram que 85% das pacientes ovularam neste primeiro ciclo e que o tempo médio entre o aborto e a primeira ovulação foi de 22 dias, com variabilidade de dez a 72 dias.

A histologia endometrial ao final do primeiro ciclo pós-aborto também foi estudada por REYNIACK e cols., em 1975, porém, ao contrário dos outros investigadores, somente encontraram morfologia compatível com ovulação em 1/3 das mulheres.

NAKAJIMA e cols., em 1991, compararam as transformações endometriais ocorridas no primeiro e no segundo ciclo menstrual pós-aborto espontâneo. Concluíram que no primeiro ciclo 66% das biópsias apresentaram alguma anormalidade. No segundo

ciclo a histologia endometrial foi compatível com insuficiência lútea em 20% dos casos. De uma maneira geral, observaram que 45% dos dois primeiros ciclos pós-aborto apresentaram histologia endometrial anormal, sendo as anormalidades mais freqüentes no primeiro ciclo.

Os níveis dos hormônios reprodutivos no primeiro ciclo pós-aborto também têm sido pouco avaliados até o momento. HOLMDAHL, JOHANSSON, WILE, em 1971, quantificaram os níveis de progesterona e gonadotrofina coriônica no plasma de 17 mulheres durante os três primeiros dias pós-aborto. Estes autores observaram que os níveis de progesterona caíram mais rapidamente em mulheres que estavam grávidas de 12 a 16 semanas que em mulheres com gestações iniciais. Sugeriram que a síntese de progesterona pelo ovário termina antes de 12 semanas de gestação.

SAUNDERS e KELSO, em 1974, também estudaram os níveis de progesterona plasmática durante os seis primeiros dias após aborto induzido em 20 mulheres grávidas de oito a 20 semanas. Observaram que os níveis diminuíram rapidamente nas primeiras 24 horas, com uma diminuição gradual posterior, sendo quase normais ao final do sexto dia. Observaram, ainda, uma diminuição mais rápida depois da interrupção de gravidezes de segundo trimestre, reafirmando o observado por HOLMDAHL e cols., em 1971.

PASTORFILDE e cols., em 1974, relataram que a gonadotrofina coriônica humana é detectável através de radioimunensaio até 27 dias depois da aspiração uterina para interrupção da gravidez. MARRS e cols., em 1979, observaram que o tempo necessário para o desaparecimento da gonadotrofina coriônica humana, depois do aborto realizado até 12 semanas de gravidez, foi, em média, de $37,5 \pm 5,1$ dias.

LÄHTEENMÄKI e LUUKKAINEN, em 1978, foram os primeiros a publicar informações detalhadas sobre os eventos hormonais que seguem a um aborto induzido. Avaliaram 18 pacientes com coleta de sangue duas ou três vezes por semana, até a data da primeira menstruação espontânea referida pela paciente, detectando 83% de ciclos ovulatórios neste primeiro mês após o aborto. LÄHTEENMÄKI, no mesmo ano, e utilizando as mesmas pacientes, avaliou a função hipofisária e concluiu que ela se restabeleceu dentro de quatro a nove dias após o aborto e que quantidades consideráveis de gonadotrofina coriônica permaneceram detectáveis no plasma de um mínimo de 23 e um máximo de 40 dias depois do aborto.

As diferenças do padrão hormonal no primeiro ciclo pós-aborto, utilizando dois métodos de interrupção da gravidez, foram estudadas por BLAZAR e cols., em 1980. Avaliaram 15 mulheres, distribuídas em dois grupos: sete que receberam tratamento prévio à aspiração uterina, com supositórios vaginais de prostaglandinas

por 12 horas, e oito que se submeteram só à aspiração uterina. As mulheres que receberam tratamento com prostaglandina tiveram uma queda mais rápida dos níveis de progesterona sangüínea em comparação às que se submeteram somente à aspiração e, em geral, apresentaram ciclo menstrual mais fisiológico que as demais. Estas 15 mulheres avaliadas apresentaram características endócrinas distintas das mulheres com ciclos regulares. As principais diferenças observadas foram elevações leves e rápidas nos níveis de progesterona e hormônio folículo estimulante durante a fase proliferativa de ciclo. Caracterizaram este primeiro ciclo menstrual pós-aborto como ovulatório em 97% das mulheres.

CAMERON e BAIRD, em estudo publicado em 1988, compararam a recuperação da ovulação depois de abortos induzidos com análogos de prostaglandinas e aspiração uterina. A ovulação ocorreu em 91% dos casos: aos 29 (26 a 37) e 24 (16 a 32) dias em pacientes que utilizaram aspiração uterina e prostaglandinas, respectivamente.

A partir de 1980 foi introduzida uma nova técnica de interrupção da gravidez, através do uso de hormônios sintéticos, antagonistas da progesterona. Atualmente existem pelo menos três compostos com essa atividade. São conhecidos pelas siglas RU-486, ZK-98299 e ZK-98734 (PURI & VAN LOOK, 1991).

Os anti-hormônios, no aspecto conceitual, são compostos que evitam o efeito biológico de um hormônio, bloqueando o receptor celular para o mesmo. Em uma forma ideal devem possuir as seguintes características: alta especificidade, alta afinidade e/ou lenta velocidade de dissociação e ausência de toda atividade agonista, ou seja, capacidade de comportar-se como antagonista puro. Nenhum dos anti-hormônios disponíveis até o momento apresentam todas essas características (VAN LOOK, 1988).

A análise bioquímica da estrutura da progesterona demonstra que este esteróide tem uma estrutura plana. Ao contrário, os esteróides antiprogesterona são moléculas não-planas, com uma cadeia hidrofóbica na posição 11 do anel esteróide. Estes compostos derivam do progestágeno noretindrona, amplamente utilizado em fórmulas contraceptivas hormonais (HEALY, 1990).

É muito difícil separar a afinidade destes compostos para os receptores de progesterona de um lado e para os receptores de glicocorticóides de outro. Até o momento, sabe-se que nenhum dos três são antagonistas puros. Os estudos farmacológicos estão melhor caracterizados para o RU-486. Este composto une-se aos receptores de progesterona cinco vezes mais avidamente que a própria progesterona. Também une-se aos receptores de glicocorticóides com uma afinidade três vezes maior que a dexametasona. Ao contrário, une-se aos receptores de andrógenos somente com 1/4 da afinidade que possui a testosterona, e praticamente não tem afinidade para os

receptores de estrógenos e mineralocorticóides (BAULIEU & SEGAL, 1984; PHILIBERT, DERAEDT, TEUSTCH, 1990).

A bioatividade do RU-486 em humanos é de 30% a 65% da dose administrada, absorvendo-se 85% do esteróide quando se é administrado por via oral. Depois da absorção, une-se avidamente com a albumina, tendo como resultado uma vida média prolongada de aproximadamente 12 horas, depois de administrada por via endovenosa, e 24 horas depois da administração oral, com um metabolismo lento. O RU-486 é metabolizado por oxidação, sendo o principal metabólico o RU-42633, o qual também se apresenta com atividade antiprogesterona e antiglicocorticóide. Os metabólicos dimetilados (RU-42633), assim como os acetilados, formam-se no fígado e excretam-se na bile. Mais de 90% destes metabólicos são excretados pelas fezes (DERAEDT, 1985).

Os anti-hormônios, especificamente os compostos antiprogesterona, representam um grupo de substâncias muito promissoras no controle da fertilidade humana. As células gonadotróficas hipofisárias, o endométrio e/ou a decídua são os órgãos primários de sua ação. O efeito inibitório, na liberação de gonadotrofinas, sugere a possibilidade de uso como método contraceptivo, alterando a foliculogênese, a ovulação e a manutenção do corpo lúteo. O tratamento com medicamento antiprogesterona, durante a fase folicular inicial do ciclo, usualmente interrompe a foliculogênese. Os níveis plasmáticos de

estradiol e os picos pré-ovulatórios de FSH e LH são completamente bloqueados ou atenuados, e o folículo dominante sofre atresia. O recrutamento de um novo folículo dominante e seu posterior desenvolvimento somente reinicia após a parada dos efeitos do RU-486. Na maioria dos casos, a ovulação atrasada é seguida por função lútea normal. Entretanto, em alguns casos, o tratamento induz à anovulação ou a ciclos com fase lútea curta (ULMANN, TEUTSCH, PHILIBERT, 1990).

Resultados mais consistentes observaram-se em estudos onde administraram o RU-486 durante a fase folicular média e tardia, isto é, quando a seleção do folículo dominante ocorreu. Invariavelmente ocorre atraso na foliculogênese e na ovulação. Contudo, se o tratamento é iniciado durante o período pré-ovulatório, o aumento nos níveis de estradiol, o pico pré-ovulatório de LH e a ovulação não são afetados. O oócito, nestas circunstâncias, é provavelmente normal, em termos de maturação e capacidade de ser fertilizado (COLLINS & HODGEN, 1986; LIU e cols., 1987; SHOUPPE e cols., 1987; MESSIMIS & TEMPLETON, 1988; SWAHN e cols., 1988).

O mecanismo exato dessas alterações não está claro, mas possivelmente ocorre através de um efeito direto nas células da granulosa e da teca do folículo em desenvolvimento, traduzido por alterações enzimáticas envolvidas no processo esteroidogênico (DI MATTINA e cols., 1986; TSENG, MAZELLA, SUNG, 1986).

O efeito inibitório dos compostos antiprogesterona na foliculogênese, e conseqüentemente sobre a ovulação, também pode ser devido a alterações na secreção das gonadotrofinas. Esta propriedade dos anti-hormônios tem sido explorada a fim de conseguir um método do anticoncepcional livre de estrógenos, o qual poderia ser administrado a intervalos regulares, bloqueando a ovulação e outros eventos dependentes das gonadotrofinas. Tal tratamento aplicado semanalmente, em macacos, bloqueia o pico pré-ovulatório de estradiol, de LH e a ovulação. O endométrio torna-se atrófico e um estado amenorréico é induzido nesses animais. Os níveis plasmáticos de estradiol e LH diminuem, porém mantêm-se valores que não indicam estado hipoestrogênico (PURI e cols., 1990).

A administração durante a fase lútea do ciclo também sugere um efeito inibitório da liberação de gonadotrofinas. Durante a fase lútea média, acarreta redução moderada dos níveis plasmáticos de progesterona, que pode ser suprimida pela administração simultânea de gonadotrofina coriônica, tanto em primatas humanos como não-humanos. Há um aumento da freqüência e da amplitude dos pulsos de liberação de LH. A resposta ao estímulo com GnRH diminui, indicando que a hipófise é o sítio de ação da droga. A menstruação ocorre em três dias após o início do tratamento, e a quantidade de sangue perdido geralmente é menor ou igual a uma menstruação. Se a menstruação prematura não foi acompanhada por luteólise, um segundo episódio de sangramento ocorre no dia

correspondente à menstruação normal. O ciclo pós-tratamento via-de-regra é normal, com exceção dos casos em que a dose do antiprogesterona utilizado foi extremamente alta, acarretando ciclos longos com atraso na foliculogênese (HERRMANN e cols., 1982; SCHAISON e cols., 1985; GARZO e cols., 1988).

A habilidade dos antiprogesterona, de induzir menstruações na presença de níveis elevados de progesterona, indicam que esse efeito é resultado da ação direta sobre o endométrio. Os estudos observaram que a regressão prematura do corpo lúteo não é necessária para a ocorrência de sangramento, isto é, o sangramento endometrial ocorre mesmo quando o corpo lúteo é mantido pela terapia exógena com gonadotrofina coriônica. Por esse efeito direto no endométrio, é possível que estes compostos possam ser utilizados como métodos pós-coitais ou interceptivos de controle da natalidade (CROXATTO e cols., 1985; NIEMAN e cols., 1987).

Embora a grande maioria dos estudos e comentários relacionados com o RU-486 estejam relacionados ao seu uso no controle da fertilidade humana, este composto possui outras aplicações clínicas de grande interesse (BAULIEU, 1989b). Pode ser utilizado durante o segundo ou terceiro trimestre da gestação, para promover a expulsão de fetos mortos, para preparar o colo uterino para indução de partos ou procedimentos abortivos cirúrgicos. Estudos em macacas demonstraram que, quando associado à ocitocina,

provoca o nascimento rápido, sem sintomas tóxicos à cria ou à mãe, causando aumento da produção do leite (FRYDMAN e cols., 1988; WOLF e cols., 1989; GUPTA & JOHNSON, 1990; RÅDESTAD, BYGDEMAN, GREEN, 1990).

O RU-486 é uma droga potencial para o tratamento do câncer mamário; "in vitro" foi demonstrada sua ação diminuindo o crescimento das células cancerosas. Os receptores de progesterona também estão presentes em certos tipos de tumores cerebrais, como os meningiomas, e tem sido proposto o uso do RU-486 como forma de tratamento (BARDON e cols., 1985; BLAUKENSTEIN, VAN'T VERLAAT, CROUGHS, 1989).

Quando o RU-486 foi aplicado localmente nos olhos de coelhas, observou-se redução da pressão intra-ocular. Estes resultados sugeriram sua utilidade no tratamento do glaucoma, e foram confirmados em humanos (PHILLIPS e cols., 1984; TSUKAHARA e cols., 1986).

O RU-486 também pode ser utilizado em casos de excessiva produção de esteróides adrenais, como ocorre em pacientes com síndrome de Cushing, porém são necessárias doses superiores às utilizadas para o controle da fertilidade (NIEMAN e cols., 1985).

O efeito inibitório desses compostos na atividade secretora do endométrio tem possibilitado o seu uso na prevenção da

implantação, promovendo alterações que deixam o endométrio "fora de fase", além de um efeito direto na decídua, que resulta na interrupção da gravidez; nessas situações, a maior vantagem reside na duração limitada de uso e, conseqüentemente, na menor incidência de efeitos colaterais. Em 18 mulheres, que tiveram relações sexuais sem proteção contraceptiva e níveis plasmáticos elevados de beta hCG, o tratamento, com dose única de 600mg de RU-486 um dia antes da data esperada da menstruação, preveniu a gravidez em 17 mulheres. Em estudo similar, o tratamento com 400 ou 600mg de RU-486, um dia antes do dia da menstruação esperada, falhou em induzir menstruações em nove dos 48 casos (DUBOIS, ULMANN, BAULIEU, 1988; LÄHTEENMÄKI e cols., 1988).

A causa exata da ausência da menstruação (prevenção da gravidez) nesses casos não é conhecida. A descamação do endométrio é incompleta e quando os níveis de progesterona caem, ao final do ciclo ovariano, o endométrio descama completamente. Se esse ciclo é fértil, o suporte luteotrófico da gonadotrofina coriônica previne o segundo sangramento, e a gravidez continua, apesar da ocorrência do primeiro sangramento (NIEMAN e cols., 1987; DUBOIS e cols., 1988; LI e cols., 1988; SWAHN e cols., 1988).

Por essas observações, parece que o uso regular da RU-486, isto é, mês a mês, isoladamente ao final do ciclo, não representa uma maneira viável para o controle da fertilidade (VAN LOOK & BYDGEMAN, 1989).

Em estudo coordenado pela Organização Mundial da Saúde, 25, 50 ou 100mg de RU-486 foram administrados duas vezes ao dia, por quatro dias consecutivos, a mulheres com amenorréia de 42 dias ou menos. O efeito abortivo não foi dose-dependente e o tratamento induziu aborto em 22 das 36 mulheres. Dado que a eficácia abortiva do RU-486 foi menor do que o esperado, muitas pesquisas clínicas foram realizadas por diversos investigadores, com o objetivo de aumentar a eficácia, aumentando a dose diária do RU-486, alterando a duração do tratamento ou iniciando o tratamento em diversas idades gestacionais. A maioria desses estudos simplesmente confirmaram as conclusões dos primeiros investigadores (HERRMANN e cols., 1982; KOVACS e cols., 1984; BYGDEMAN & SWAHN, 1985; VAN LOOK & BYDGEMAN, 1989).

Uma mudança significativa nesses conceitos ocorreu após a observação de que o RU-486 aumenta a sensibilidade do útero aos análogos de prostaglandinas e que, quando o tratamento com RU-486 foi suplementado com sulprostone (análogo de prostaglandina E₂), via intramuscular, a incidência de aborto completo elevou-se a 94%. Após esta descoberta, muitos estudos clínicos foram iniciados, utilizando um regime combinado com o objetivo de otimizar a dose de RU-486, bem como a dose e o tipo do análogo de prostaglandina, que poderia induzir abortos com efeitos colaterais mínimos. Na maioria desses estudos, o tratamento oral com 400 a 600 mg de RU-486, em dose única ou em doses pequenas e múltiplas, foi seguido 36 a 48 horas após pela administração de pequenas doses de

análogo de prostaglandina via intramuscular (sulprostone) ou na forma de supositório vaginal (gemeprost, análogo de prostaglandina E₁) (RODGER & BAIRD, 1987; WHO, 1991).

Num grande estudo realizado na França, com 1.294 mulheres com amenorréia de 49 dias ou menos, a administração de dose única de 600mg de RU-486, seguida pela injeção intramuscular de 0,25mg de sulprostone, 36 a 48 horas após, induziu aborto completo em 95,7% dos casos, sem a necessidade de procedimentos cirúrgicos complementares (SILVESTRE e cols., 1990).

Os resultados de um estudo realizado em 1990 mostraram eficácia semelhante ao estudo francês, quando a associação do RU-486 e um análogo de prostaglandina E₁ (gemeprost), administrado por via vaginal, foi utilizada em mulheres grávidas de oito a nove semanas, e mostraram que a dose de 600mg de RU-486 pode ser excessiva. Estes resultados levaram a Organização Mundial da Saúde a coordenar um estudo multicêntrico no qual se avalia a eficácia e a segurança do uso de 200 ou 600mg de RU-486, duplo-cego, associado ao gemeprost 1mg, 48 horas após a ingestão do antiprogesterona por mulheres grávidas de 57 a 63 dias, calculados de acordo com a data da última menstruação (UK. Multicentre Trial, 1990; Who, 1990b).

Mesmo com inúmeros trabalhos sobre o efeito do RU-486 isolado ou combinado a análogos de prostaglandinas para a

interrupção da gravidez inicial, não existe, na literatura, referência à função reprodutiva no ciclo seguinte, após a utilização desses fármacos. A mulher que precisa interromper a gravidez, não deseja engravidar em seguida. A indicação de contracepção pós-aborto deve ser baseada no conhecimento da recuperação da capacidade reprodutiva após a utilização destas drogas para interrupção da gravidez. Como o número de mulheres que utilizam essas drogas, no mundo, está aumentando, e provavelmente será cada vez mais freqüente, a ausência de conhecimento sobre a recuperação da função ovariana após aborto induzido, através do RU-486 associado a um análogo de prostaglandina, justifica e ressalta a importância da realização desta pesquisa.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1. Geral

Avaliar a função ovariana no primeiro ciclo menstrual após interrupção legal da gravidez, através do uso do RU-486 associado a um análogo de prostaglandina.

2.2. Específicos

- Comparar a duração, em dias, do primeiro ciclo menstrual com a média dos três ciclos anteriores ao aborto.

- Avaliar a associação entre os níveis circulantes da gonadotrofina coriônica no dia do aborto e a duração do ciclo posterior à interrupção da gravidez.

- Traçar a curva de desaparecimento da subunidade beta da gonadotrofina coriônica humana depois do aborto.

- Determinar o perfil endócrino (níveis plasmáticos de estradiol, progesterona, hormônio luteinizante, hormônio folículo estimulante) neste primeiro ciclo menstrual após o aborto.

- Caracterizar este primeiro ciclo menstrual pós-aborto, de acordo com as concentrações plasmáticas de progesterona observadas nos últimos 14 dias do ciclo.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Este estudo realizou-se no Instituto Nacional de Endocrinologia e no Hospital Gineco-Obstétrico "América Arias", de Havana, Cuba, como parte das investigações e treinamento no Programa de Reprodução Humana coordenado pela Organização Mundial da Saúde (HRP/OMS).

3.1. Seleção de pacientes

Dezoito mulheres que solicitaram interrupção da gravidez no Hospital Gineco-Obstétrico "América Arias", no período de 18 de julho a 21 de agosto de 1991, optaram pelo uso do RU-486 associado a um análogo de prostaglandina, como método abortivo, e constituíram-se as pacientes deste estudo.

Todas essas mulheres receberam informações detalhadas sobre o método abortivo escolhido, assim como explicou-se que este procedimento ainda não estava aprovado para uso geral em todo país, mas que existiam muitos antecedentes na literatura médica garantindo sua segurança e efetividade. Foi dada, também, a informação pormenorizada sobre outros métodos de interrupção disponíveis na Instituição, e a inclusão no estudo foi absolutamente de acordo com o desejo da mulher.

As interrupções da gravidez ocorreram no período de 18 de julho a 21 de agosto de 1991. A data do corte foi em 30 de setembro do mesmo ano e, a tabulação dos dados, em 1º de outubro de 1991.

3.2. Critérios de inclusão

Todas as participantes do estudo mostraram segurança quanto ao desejo de interromper a gravidez e estiveram de acordo que, à falha do método, seriam submetidas a um procedimento cirúrgico abortivo.

Os critérios de inclusão foram os seguintes:

- Boa saúde geral;
- Idade para consentimento legal. Caso contrário, o consentimento dos responsáveis;
- Ciclos menstruais regulares, com duração de 25 a 35 dias, ao menos em três ciclos anteriores aos da concepção;
- Idade gestacional de no mínimo 57 e no máximo 63 dias, calculados de acordo com o primeiro dia da última menstruação ao iniciar o tratamento;
- Gravidez intra-uterina normal avaliada através do exame clínico ginecológico e ultra-sonográfico;
- Não usuárias de contracepção hormonal ou dispositivo intrauterino (DIU) nos três meses anteriores;

- Pacientes que não desejavam usar contraceptivo hormonal ou DIU até o dia da primeira menstruação normal ou ao menos até 40 dias depois do aborto;

- Pacientes que aceitaram participar do estudo, retornando ao Hospital duas a três vezes por semana no período de avaliação.

3.3. Critérios de exclusão

Qualquer história de enfermidade, presente ou passada, foi considerada contra-indicação para participar do estudo. Em particular, quaisquer das condições seguintes foram motivo de exclusão:

- História ou evidência de doenças crônicas que afetem o sistema respiratório, digestivo, endócrino, geniturinário, neurológico e cardiovascular;

- História ou evidência de condições que representem contra-indicação ao uso do RU-486 ou às prostaglandinas: transtornos adrenais e cânceres hormonodependentes, estenose mitral, glaucoma, anemia, pressão diastólica maior que 100 mmHg, asma brônquica, hipertensão arterial;

- História ou evidência de tromboembolismo, doença hepática grave ou recorrente, prurido da gravidez;

- Idade superior a 35 anos;

- Fumantes crônicas;

- Usuárias de contraceptivos hormonais durante o ciclo anterior à gravidez ou durante o ciclo da concepção;
- Usuárias do DIU;
- Pacientes que estavam amamentando.

Também foram excluídas do estudo aquelas mulheres que não estavam seguras da data da última menstruação; que tiveram sua última menstruação anormal, em tempo de duração e quantidade de fluxo menstrual; ou houve discordância entre a duração da gravidez e o tamanho uterino ao exame pélvico ou ultra-sonográfico.

No estudo, igualmente foi considerado motivo de exclusão retrospectiva a ocorrência de doença aguda de qualquer natureza ou uso de outras drogas que não as prescritas, com atenção especial ao uso de drogas hormonais. Também foram excluídas as mulheres nas quais houve falha do tratamento ou não foram avaliadas adequadamente até a data da primeira menstruação espontânea referida.

3.4. Aleatorização dos sujeitos

O Centro recebeu frascos numerados em ordem crescente, contendo três comprimidos idênticos: um comprimido de 200mg de RU-486 e dois comprimidos de placebo, para o grupo de mulheres que utilizou 200mg de RU-486. O grupo que recebeu 600mg de RU-486, o frasco continha três comprimidos de 200mg do medicamento.

Os frascos foram preparados pelo Laboratório Russel-Uclaf da França, de acordo com a aleatorização estabelecida pela Organização Mundial da Saúde. As mulheres receberam o número correspondente ao frasco, na ordem em que foram admitidas no estudo. Portanto, este estudo foi duplo-cego em relação às doses do medicamento administrado, não podendo, no momento, serem avaliados os efeitos das doses do RU-486 na recuperação da função ovariana.

Junto com os frascos de RU-486, o Centro recebeu caixas de supositórios para uso vaginal de gemeprost, que foram armazenados a dez graus centígrados negativos até o momento da sua utilização.

3.5. Descrição dos medicamentos

RU-486 (MIFEPRISTONE) Lab. Russel-Uclaf

Nome químico:

- 17 Beta-hidroxí-11-BetaCp-(dimetilamino) fenil
- 17-(propynyl) estra-4,9 dien-3-one
- Fórmula empírica; C₂₂H₃₅N₁O₂
- Dosagem por comprimido: 200mg

ONO-802 (GEMEPROST, CERVAGEN) Lab. May & Baker

Nome químico:

- 16,16 dimetil-trans-D₂-PGE₁ methyl ester

- Fórmula empírica: C₂₃H₃₈O₅
- Via de administração: vaginal
- Dosagem por supositório: 1mg

3.6. Procedimento de admissão

As mulheres que cumpriram os critérios de inclusão e que aceitaram participar no estudo foram avaliadas da seguinte forma:

- Histórias, clínica e gineco-obstétrica, completas;
- Exame clínico e ginecológico completo, incluindo altura, peso e exame das mamas;
- Citologia cervicouterina;
- Hemoglobina plasmática.

As pacientes foram avaliadas, e a abertura dos frascos, contendo o RU-486, assim como a ingestão do comprimido, foi realizada na presença de um dos investigadores.

3.7. Seguimento dos sujeitos

A complementação do tratamento, ou seja, a administração do supositório vaginal de prostaglandina, foi realizada 48 horas depois da ingestão do comprimido de RU-486, no Hospital, e a mulher permaneceu em observação pelo menos por quatro horas, durante a primeira hora em posição de decúbito dorsal.

Durante esse período de observação tomou-se a pressão arterial e o pulso de hora em hora. Este dia foi considerado o dia zero do ciclo menstrual e, portanto, fez-se a retirada das amostras de sangue para os exames de Laboratório.

Depois deste primeiro período de observação, as mulheres foram reexaminadas e foi notificado qualquer sintoma apresentado em cada uma delas, nas histórias clínicas enviadas pela OMS para este fim. A todas enfatizou-se o regresso ao Hospital com uma frequência semanal de duas a três vezes, até a data da próxima menstruação espontânea, ou até, no mínimo, 40 dias após aborto, nas mulheres que não menstruassem até essa época, para controle e coleta sangüínea.

3.8. Avaliação do tratamento

A resposta ao regime de tratamento foi avaliada de acordo com os sintomas referidos pela paciente, com o exame clínico e ginecológico e através do exame ultra-sonográfico, quando necessário, e classificada da seguinte maneira:

- Aborto completo;
- Aborto incompleto;
- Gravidez normal.

3.9. Recuperação da função ovariana

A recuperação da função ovariana foi avaliada através das determinações hormonais de gonadotrofina coriônica, hormônio luteinizante, hormônio folículo estimulante, estradiol e progesterona séricos em amostras colhidas a cada dois ou três dias. Isso, desde o dia da administração do supositório vaginal de prostaglandina (dia zero) até o início da primeira menstruação espontânea referida pela paciente ou até 40 dias para as mulheres que não menstruassem até essa época. O critério utilizado para caracterizar a ovulação em cada paciente individualmente foi a concentração plasmática de progesterona acima ou igual a nove nanomoles por litro, nos 14 dias anteriores à primeira menstruação, em pelo menos uma amostra sangüínea.

3.10. Processamento das amostras sangüíneas

O sangue foi retirado de uma veia antecubital e depositado em frascos heparinizados e esterilizados. Posteriormente foi centrifugado, e o plasma obtido para radioimunoanálise ficou armazenado a 20 graus centígrados negativos, até o processamento posterior.

3.11. Técnicas de radioimunoanálises

Para as determinações de estradiol, hormônio luteinizante, hormônio folículo estimulante, progesterona, utilizaram-se os reativos e a metodologia do Programa Especial de Reprodução Humana da Organização Mundial da Saúde (WHO, 1986).

A gonadotrofina coriônica foi quantificada através de técnicas padronizadas nos Laboratórios do INEN (Instituto Nacional de Endocrinologia), por radioimunensaio que reconhece a subunidade beta, utilizando anticorpos de origem mono e policlonal.

3.12. Análises estatísticas

Neste estudo prospectivo descritivo utilizou-se o cálculo dos seguintes estadígrafos: porcentagem, médias e desvios-padrões, teste t de Student e regressão linear simples. Utilizou-se o pacote estatístico MICROSTAT, o Harvard Graphics para a confecção dos gráficos e o Formtool para a apresentação das tabelas.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Caracterização das pacientes

A idade média das pacientes à admissão foi de $21,2 \pm 5,4$ anos, estando a paciente mais jovem com 15 anos e a mais velha com 34 anos. Nenhuma paciente estava com sobrepeso. Todas menstruavam regularmente. Metade das mulheres já havia engravidado pelo menos uma vez, e oito, das dezoito pacientes admitidas no estudo, referiram antecedente de interrupção legal da gravidez. A idade gestacional variou de 57 a 63 dias, com média de $60,3 \pm 2,1$ dias. O diâmetro do saco amniótico médio foi de $35,7 \pm 12,4$ milímetros (tabela 1).

4.2. Resultado do tratamento abortivo

O tratamento foi eficaz em 16 das 18 pacientes (89%). Uma paciente continuou com gravidez normal e foi submetida à procedimento cirurgico de interrupção da gestação. Uma mulher apresentou quadro clínico e ultra-sonográfico compatível com aborto incompleto que necessitou curetagem uterina (tabela 2).

Em 13 (76,5%), o tempo entre a administração de prostaglandina até o aborto foi de até quatro horas. Em 23,5% dos casos o aborto ocorreu após as 4 horas de observação hospitalar (tabela 3).

TABELA 1
CARACTERÍSTICAS DAS 18 PACIENTES NA ADMISSÃO

VARIÁVEIS	MÉDIA	D.P.	MÍNIMO	MÁXIMO
IDADE (ANOS)	21,2	5,4	15	34
PESO (Kg)	53,5	8,9	40	83
ALTURA (cm)	159,0	0,05	150,0	170,0
DURAÇÃO MÉDIA DOS 3 CICLOS MENSTRUAIS PREVIOS (DIAS)	28,1	0,8	26	30,0
DIAS DE SANGRAMENTO VAGINAL NA ÚLTIMA MENSTRUACÃO	5,1	1,7	3	10
NÚMERO DE GRAVIDEZES ANTERIORES *	2,5	1,2	1	4
ANTECEDENTES DE ABORTOS LEGAIS **	1,2	0,4	1	2
TEMPO DESDE ÚLTIMA GRAVIDEZ (m)	40,0	34,2	6	96
TEMPO DE GESTAÇÃO (DIAS)	60,3	2,1	57	63
DIÂMETRO DA BOLSA AMNIÓTICA (mm)	35,7	12,4	19	56

* Pacientes com antecedentes de gravidez (n=9)

** Pacientes com antecedentes de abortos legais (n=8)

D.P. : Desvio Padrão

TABELA 2
RESULTADOS DO TRATAMENTO ABORTIVO

	Número de Pacientes	%
ABORTO COMPLETO	16	89,0
ABORTO INCOMPLETO	1	5,5
GRAVIDEZ NORMAL	1	5,5
TOTAL	18	100,0

TABELA 3
**TEMPO DESDE A ADMINISTRAÇÃO DE
PROSTAGLANDINA ATÉ O ABORTO**

	N	%
ATÉ 4 HORAS	13	76,5
MAIS DE 4 HORAS	4	23,5
TOTAL *	17	100,0

* Não houve expulsão em uma paciente

TABELA 4

SINTOMAS REFERIDOS POR MULHERES ANTES
E DURANTE O TRATAMENTO

	ANTES		POST. RU-486		POST. PG.	
	N	%	N	%	N	%
NÁUSEAS E VÔMITOS	15	83,2	13	72,0	7	39,0
DEBILIDADE	12	66,6	5	28,0	3	16,0
DOR NO BAIXO VENTRE	2	11,1	4	22,0	17	95,0
DOR NAS MAMAS	9	50,0	3	16,6	-	-
SANGRAMENTO VAGINAL	-	-	3	16,6	18	100,0
SUDORESE INTENSA	-	-	-	-	2	11,0
DIARRÉIA	-	-	-	-	1	5,5

Cada paciente pode referir mais de um sintoma

O sintoma mais freqüente, após o tratamento, foi sangramento vaginal, referido pelas 18 pacientes após a administração do supositório vaginal do análogo de prostaglandina, seguido por dor no baixo ventre, que esteve presente em 17 das 18 mulheres (tabela 4).

TABELA 5

**PRESSÃO ARTERIAL EM RELAÇÃO À ADMINISTRAÇÃO
DO SUPOSITÓRIO VAGINAL DE PROSTAGLANDINA**

TEMPO (HORAS)	SISTÓLICA Média (D.P.)	DIASTÓLICA Média (D.P.)
0	108,8 (9,6)	71,6 (7,0)
1	107,7 (10,6)	71,6 (7,0)
2	108,3 (10,9)	70,0 (6,8)
3	110,5 (8,7)	70,5 (6,3)
4	109,4 (6,3)	71,1 (5,8)

Pressão arterial em mmHg
(D.P.): Desvio Padrão

Não observou-se alteração na pressão arterial média nas quatro horas seguintes à administração do supositório vaginal de gemeprost (tabela 5).

Na maioria dos casos, o padrão do sangramento vaginal foi estimado pela paciente como igual à menstruação anterior. Não observaram-se mudanças significativas nos níveis de hemoglobina plasmática média (tabelas 6 e 7).

TABELA 6
QUANTIDADE DE SANGRAMENTO VAGINAL

	N	%
IGUAL A UMA MENSTRUACÃO	11	61,0
MENOS QUE UMA MENSTRUACÃO	6	33,0
MAIS A UMA MENTRUACÃO	1	6,0
TOTAL	18	100,0

Duração média do sangramento $8,5 \pm 2,4$ dias

Duração mínima : 4 dias

Duração máxima : 12 dias

TABELA 7
NÍVEIS DE HEMOGLOBINA PLASMÁTICA
(g/l)

	MÉDIA	D. P.
DIA 1 (RU-486)	11,6	1,0
DIA 3 (PG)	11,8	0,8
DIA 8	11,3	0,8
DIA 15	11,2	0,9
DIA 43	11,0	0,7

D. P. : Desvio Padrão

* N. S.

TABELA 8

COMPARAÇÃO DA DURAÇÃO DO PRIMEIRO CICLO MENSTRUAL,
COM A DURAÇÃO MÉDIA DOS TRÊS CICLOS ANTERIORES AO
CICLO CONCEPCIONAL (EM DIAS)

	MÉDIA	D.P.	t*	P
TRÊS CICLOS ANTERIORES	28,2	1,7	-1,66	0,119
CICLO PÓS-ABORTO	32,5	10,1		

* Teste t para amostras emparelhadas

Excluídas 2 pacientes nas quais houve falha do tratamento abortivo e uma que não completou o estudo

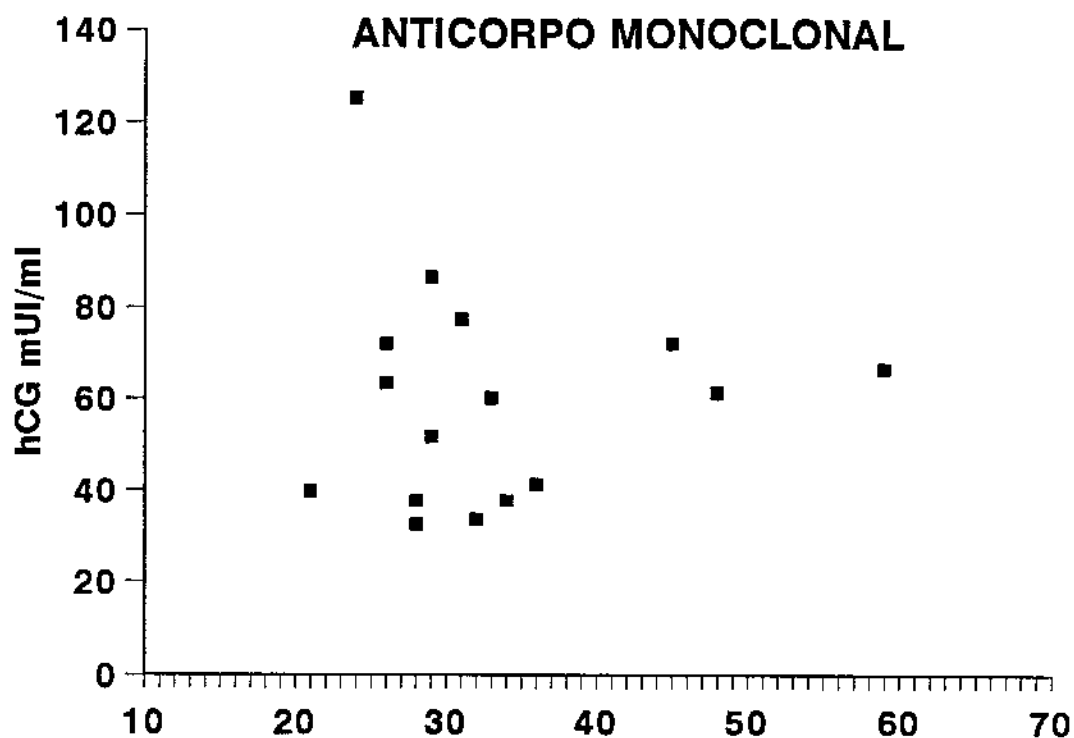
4.3. Intervalo desde o aborto até a primeira menstruação espontânea

A duração do primeiro ciclo menstrual pós-aborto, em dias, foi maior que a duração média dos três ciclos menstruais anteriores referidos pelas pacientes. A diferença não foi estatisticamente significativa ($t = 1,66$ negativos) (tabela 8).

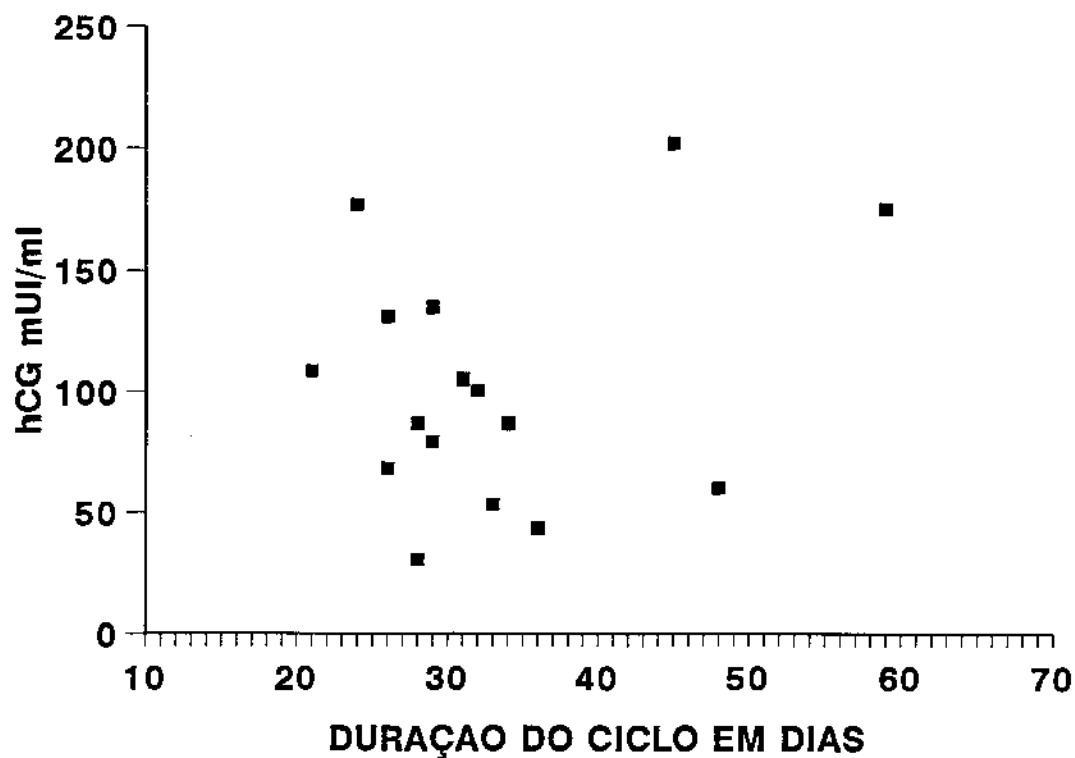
4.4. Níveis plasmáticos de hCG e duração do primeiro ciclo menstrual

Concentrações elevadas de gonadotrofina coriônica no dia do aborto (dia zero do estudo) não corresponderam a maior duração do ciclo menstrual. O coeficiente de correlação foi de 0,0018 negativos quando se utilizou anticorpo de origem monoclonal e de 0,2654 quando se utilizou anticorpo policlonal (gráfico 1).

GRÁFICO 1
NÍVEIS PLASMÁTICOS DE GONADOTROFINA CORIÔNICA
NO DIA ZERO DO ESTUDO E DURAÇÃO DO
PRIMEIRO CICLO MENSTRUAL
ANTICORPO MONOCLONAL



ANTICORPO POLICLONAL



4.5. Níveis plasmáticos médios de gonadotrofina coriônica, hormônio luteinizante e folículo estimulante depois do aborto

A curva de desaparecimento da gonadotrofina coriônica (hCG) mostra um componente de queda rápido nos primeiros dias após o aborto, atingindo valores estáveis a partir do quinto dia.

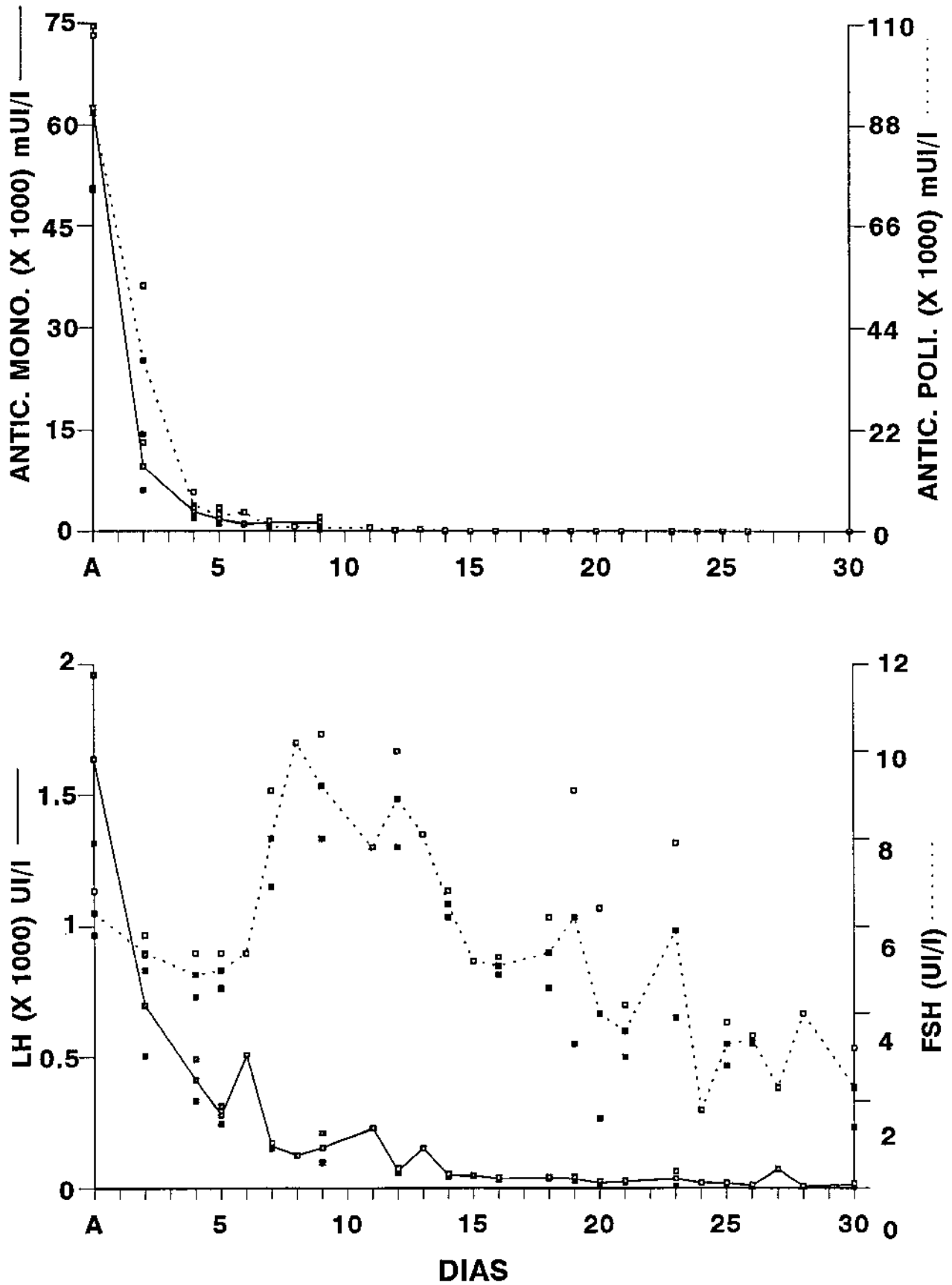
O tempo médio de desaparecimento das moléculas de gonadotrofina coriônica, reconhecidas em ensaio que utilizou anticorpos de origem monoclonal, foi de $6,3 \pm 3,6$ dias, enquanto que, com a utilização de anticorpos de origem policlonal foi de $29,7 \pm 6,1$ dias.

A curva traçada com as concentrações plasmáticas médias do hormônio luteinizante (LH) é muito semelhante à observada para a hCG, porém a sua diminuição é um pouco mais lenta, com estabilização a partir do 14º dia após o aborto.

Ao contrário da gonadotrofina coriônica e do hormônio luteinizante, as concentrações plasmáticas médias do hormônio folículo estimulante diminuem pouco depois do aborto. No sexto dia aumentam gradativamente até o oitavo dia, quando inicia diminuição lenta e gradual, sendo a sua secreção mais estável a partir do 23º dia (gráfico 2).

GRÁFICO 2

NÍVEIS PLASMÁTICOS MÉDIOS DE GONADOTROFINA CORIÔNICA, HORMÔNIO LUTEINIZANTE E FOLÍCULO ESTIMULANTE



4.6. Caracterização do primeiro ciclo menstrual pós-aborto

4.6.1. Pacientes com o primeiro ciclo menstrual pós-aborto anovulatório

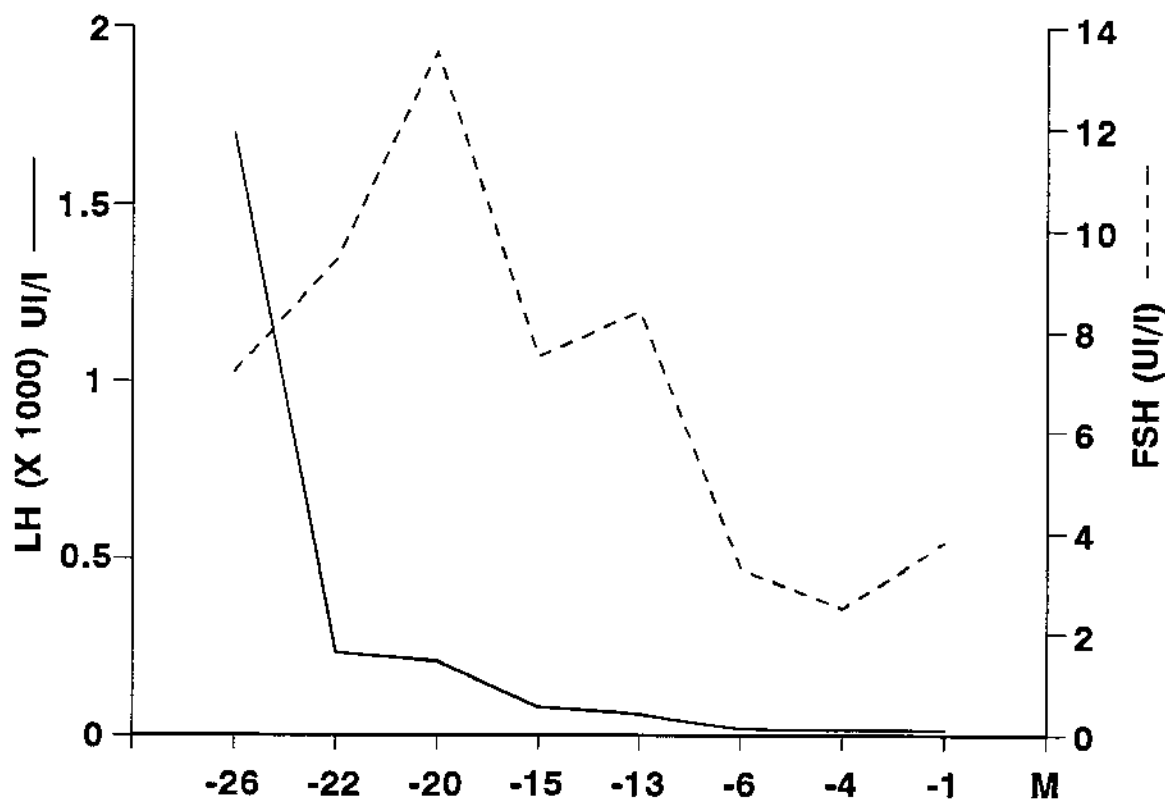
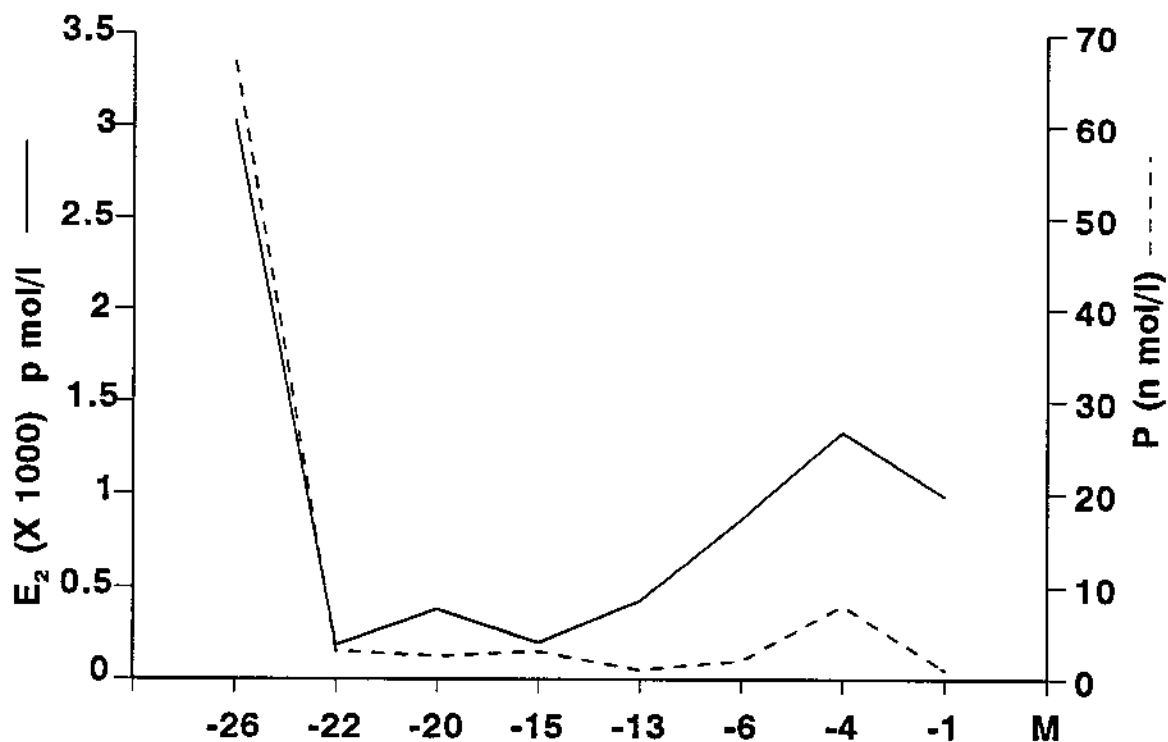
As pacientes de número 1, 4 e 12 (23%) não apresentaram concentrações plasmáticas de progesterona maiores ou iguais a 9nmol/l, em nenhum momento, durante os 14 dias anteriores à primeira menstruação referida, e, portanto, foram consideradas anovulatórias (gráficos 3, 4 e 5).

Os níveis plasmáticos baixos de progesterona são acompanhados por concentrações elevadas de estradiol na segunda metade do ciclo menstrual. As concentrações de hormônio luteinizante e folículo estimulante apresentam um padrão semelhante em todas as pacientes. Os níveis de FSH permanecem altos e a curva traçada para o LH diminui constante e uniformemente.

O gráfico 6 representa a média e o desvio-padrão do estradiol, progesterona, hormônio luteinizante e folículo estimulante dessas três pacientes até 30 dias após o aborto.

GRÁFICO 3

NÍVEIS PLASMÁTICOS DE ESTRADIOL, PROGESTERONA,
HORMÔNIO LUTEINIZANTE E FOLÍCULO ESTIMULANTE
NA PACIENTE 1, ANOVULATÓRIA



DIAS

GRÁFICO 4

NÍVEIS PLASMÁTICOS DE ESTRADIOL, PROGESTERONA, HORMÔNIO LUTEINIZANTE E FOLÍCULO ESTIMULANTE NA PACIENTE 4, ANOVULATÓRIA

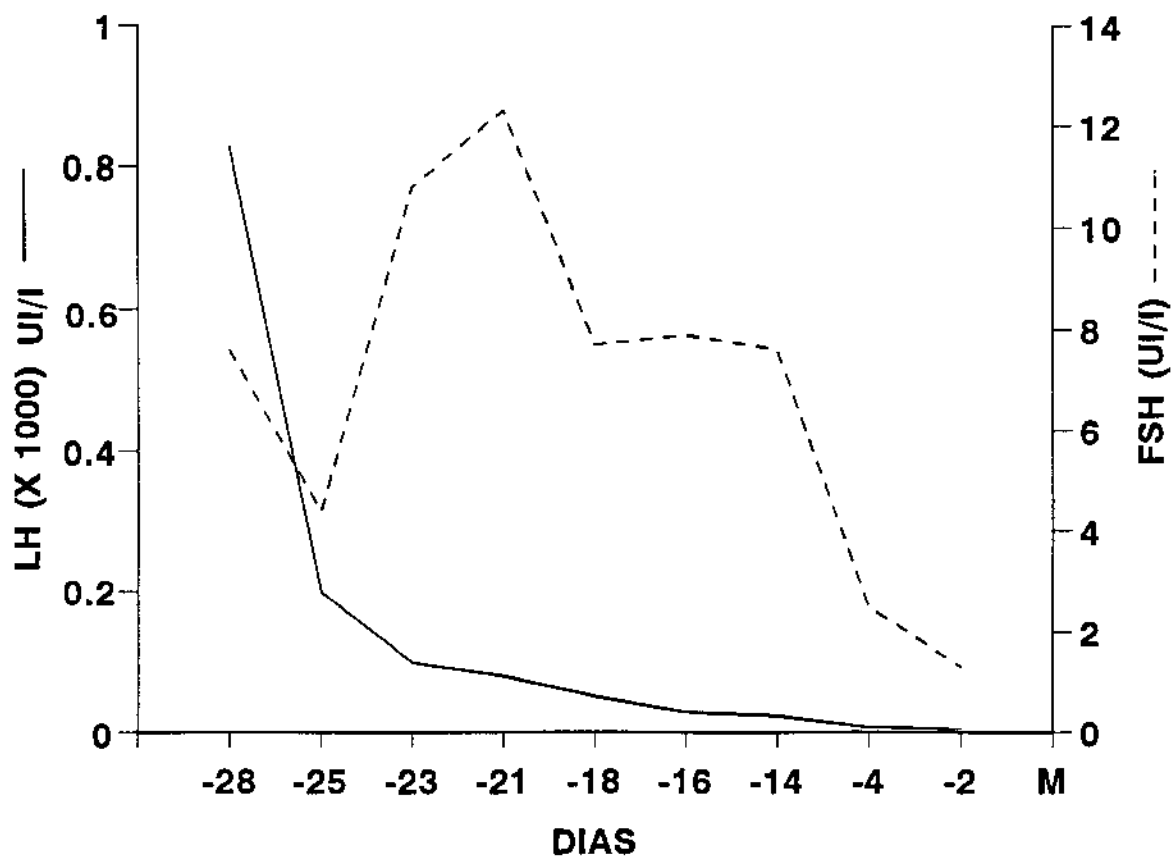
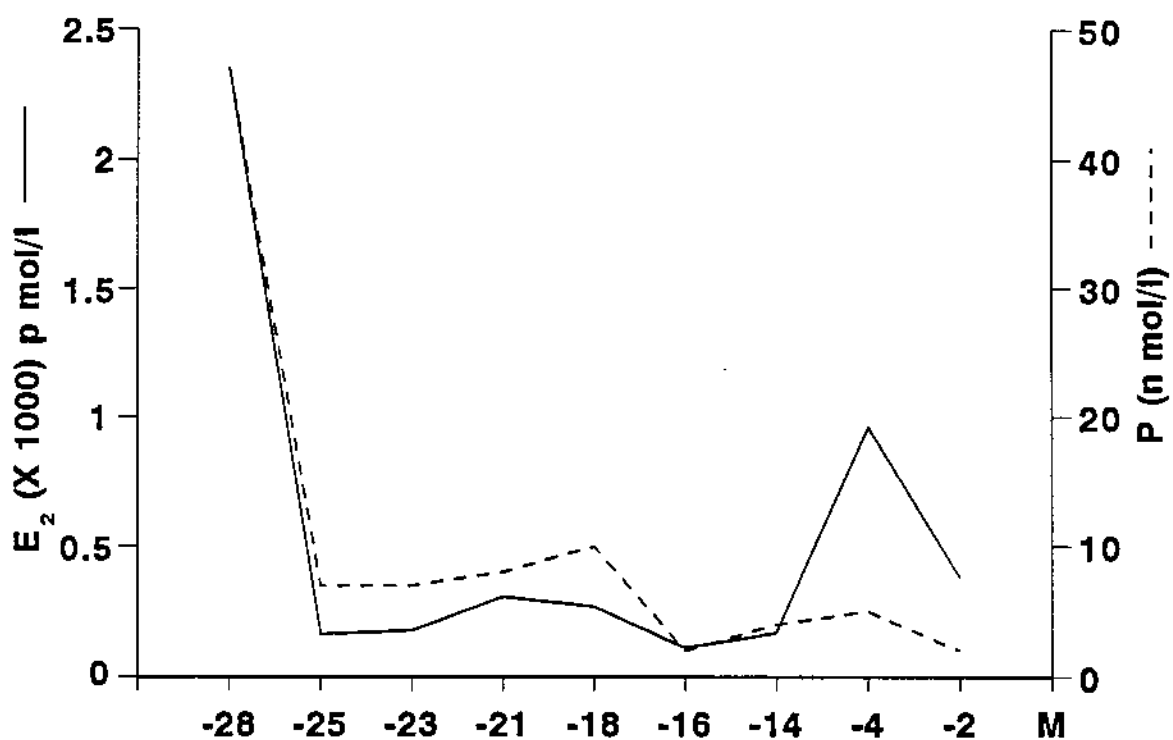


GRÁFICO 5

NÍVEIS PLASMÁTICOS DE ESTRADIOL, PROGESTERONA,
HORMÔNIO LUTEINIZANTE E FOLÍCULO ESTIMULANTE
NA PACIENTE 12, ANOVULATÓRIA

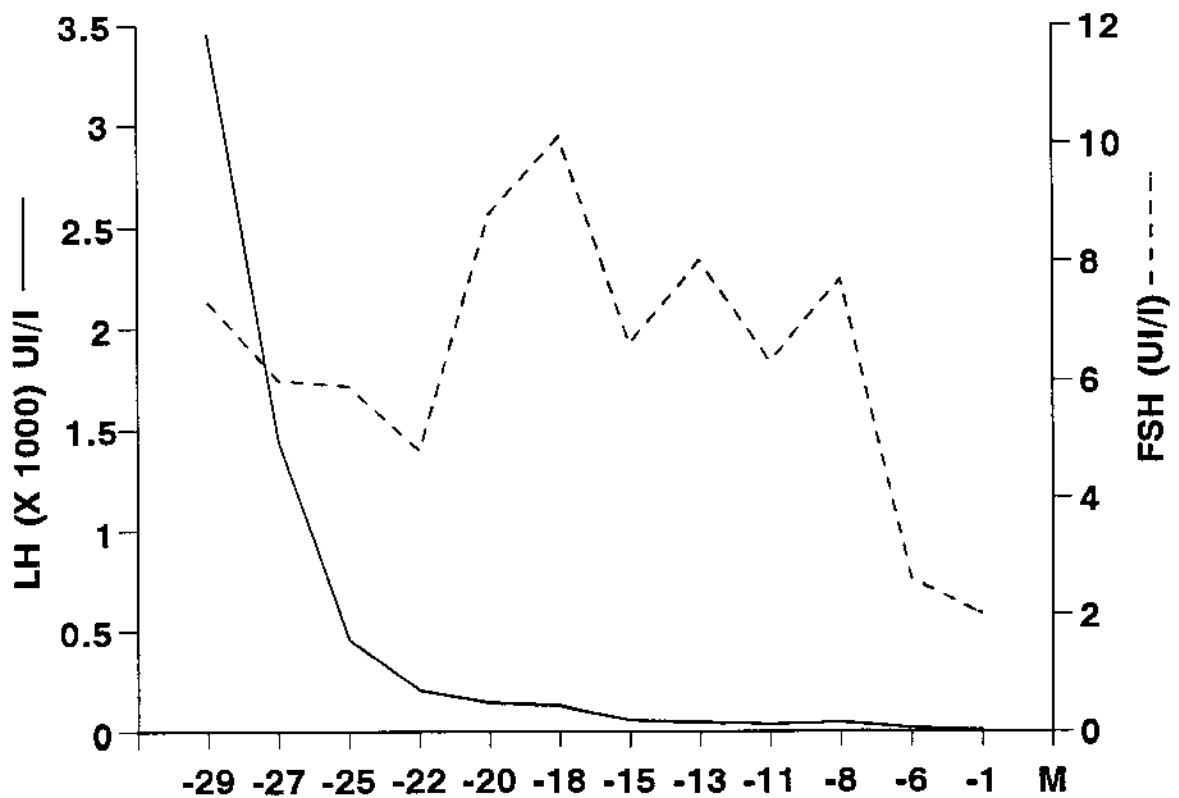
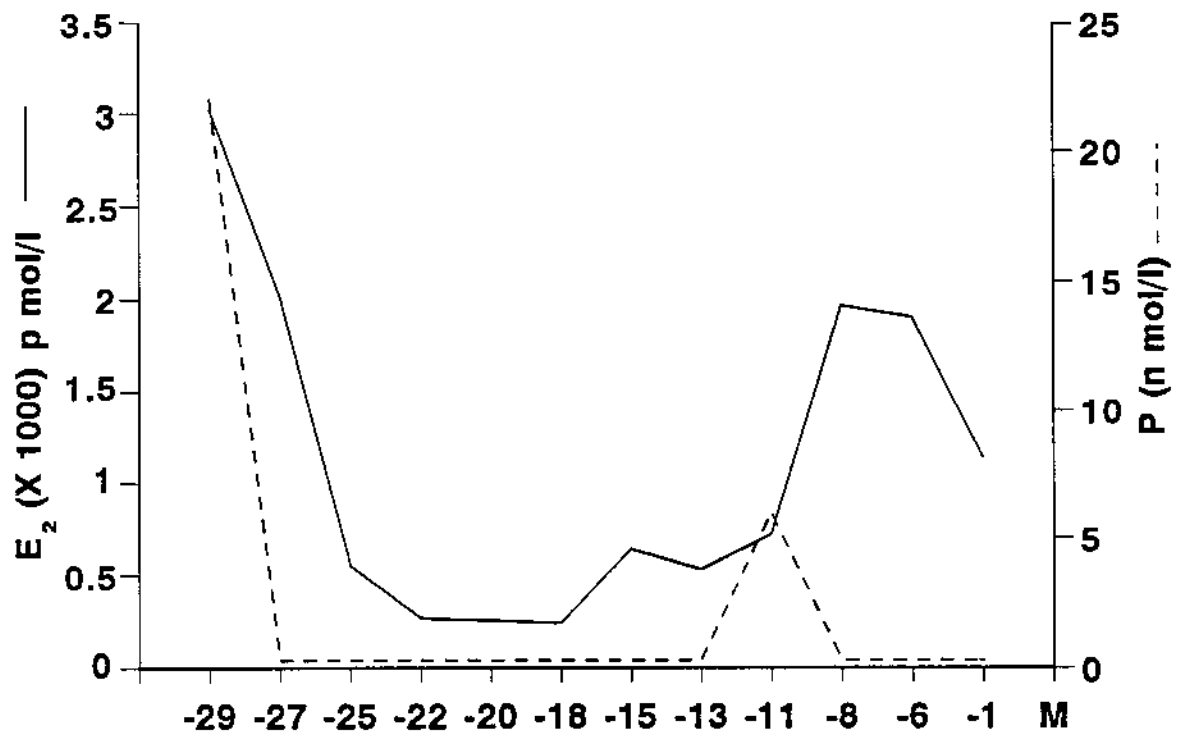
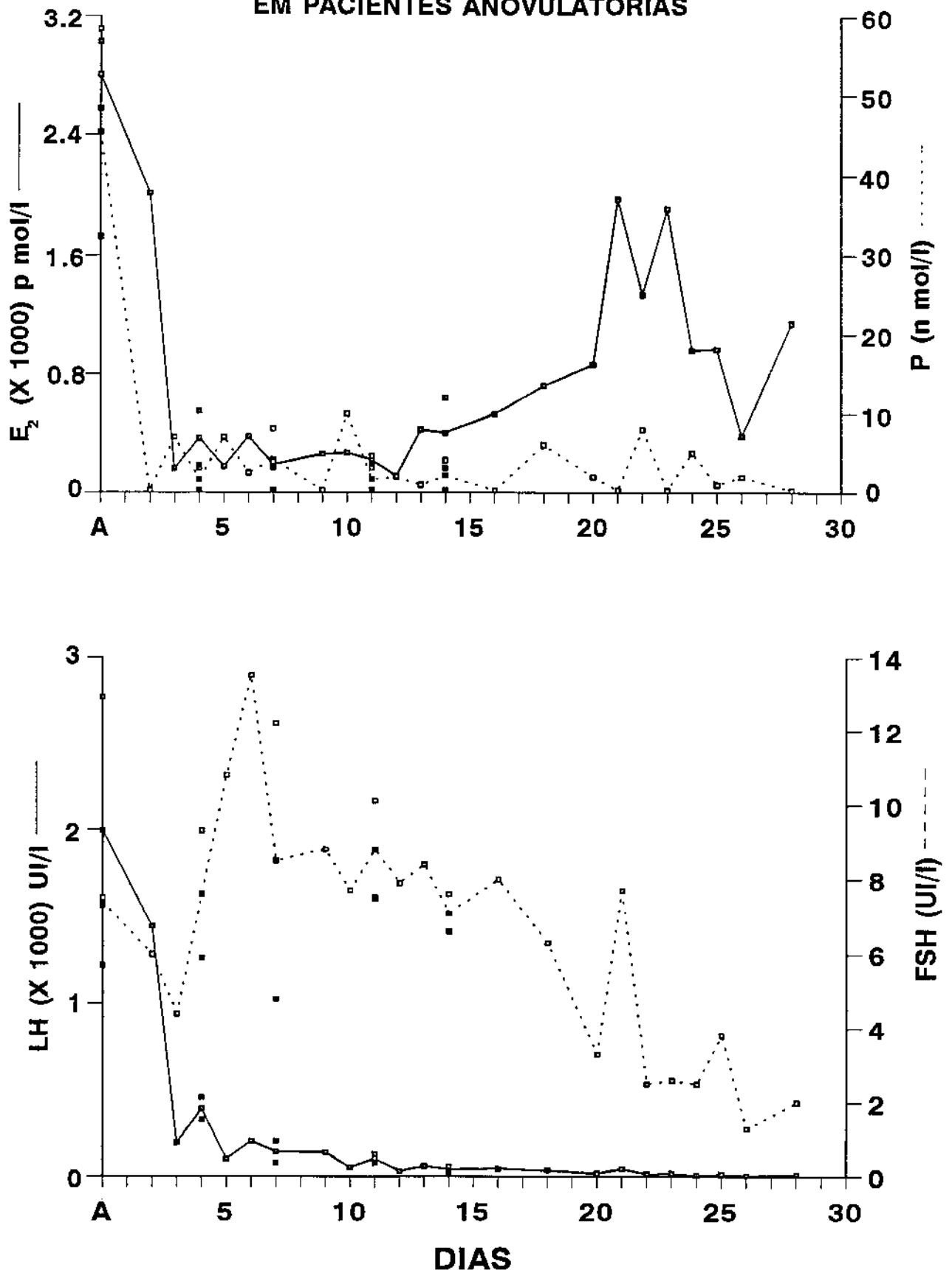


GRÁFICO 6

NÍVEIS PLASMÁTICOS MÉDIOS DE ESTRADIOL, PROGESTERONA,
HORMÔNIO LUTEINIZANTE E FOLÍCULO ESTIMULANTE
EM PACIENTES ANOVULATÓRIAS



4.6.2. Pacientes com o primeiro ciclo menstrual pós-aborto provavelmente ovulatório

Os gráficos de 7 a 14 correspondem aos níveis plasmáticos de estradiol, progesterona, hormônio luteinizante e folículo estimulante de oito pacientes (61,6%) que apresentaram pelo menos uma dosagem de progesterona maior ou igual a 9nmol/l na segunda fase do ciclo menstrual.

As pacientes de número 2, 3, 9, 11 e 16, apesar dos níveis plasmáticos de progesterona compatíveis com ovulação apresentaram concentrações de estradiol baixas durante todo o ciclo, diferenciando-se, nesse aspecto, das demais pacientes deste grupo.

As concentrações de hormônio luteinizante e folículo estimulante foram semelhantes em todas as oito pacientes caracterizadas como provavelmente ovulatórias.

O gráfico 15 representa as médias e os desvios-padrões dos referidos hormônios destas pacientes, até o 30º dia após o aborto. Verifica-se uma recuperação progressiva dos níveis de estradiol entre o oitavo e o 24º dia pós-aborto.

GRÁFICO 7

NÍVEIS PLASMÁTICOS DE ESTRADIOL, PROGESTERONA, HORMÔNIO LUTEINIZANTE E FOLÍCULO ESTIMULANTE NA PACIENTE 2, PROVAVELMENTE OVULATÓRIA

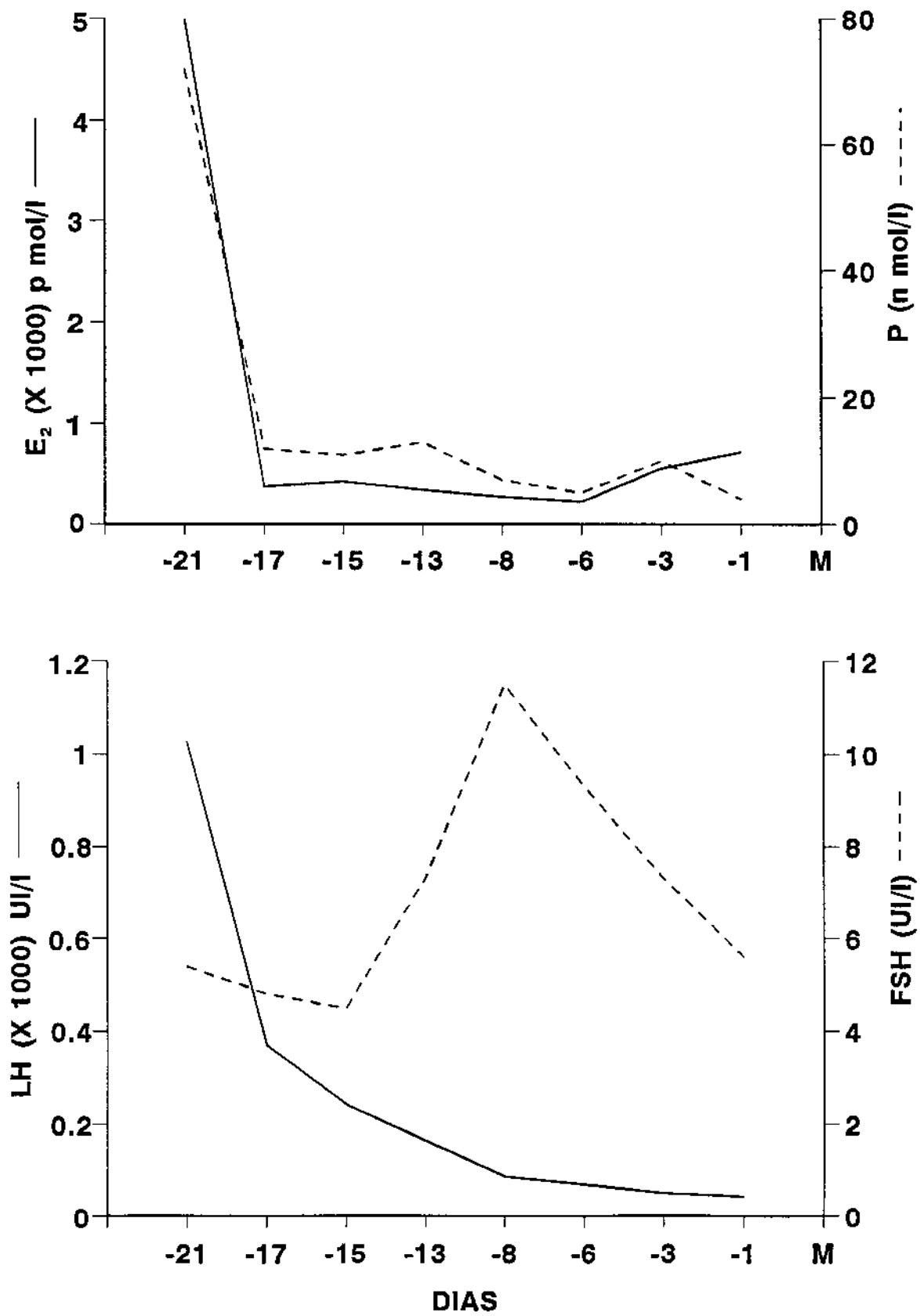
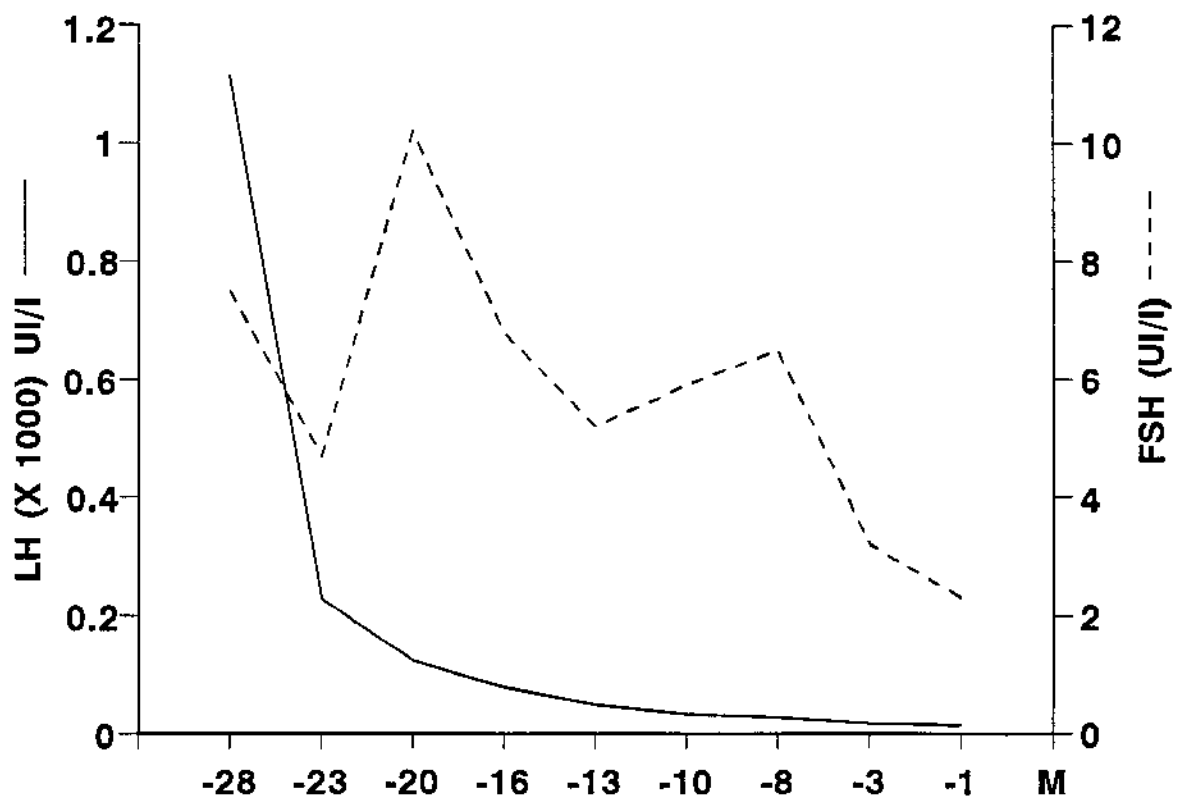
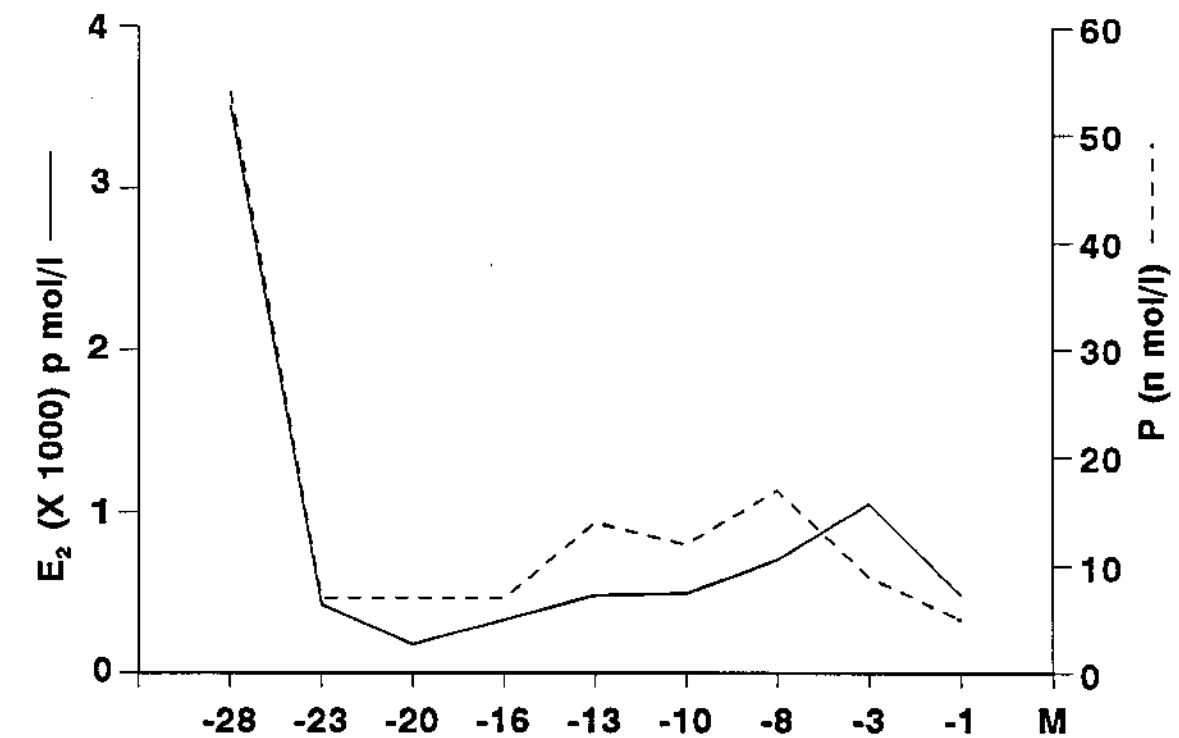


GRÁFICO 8

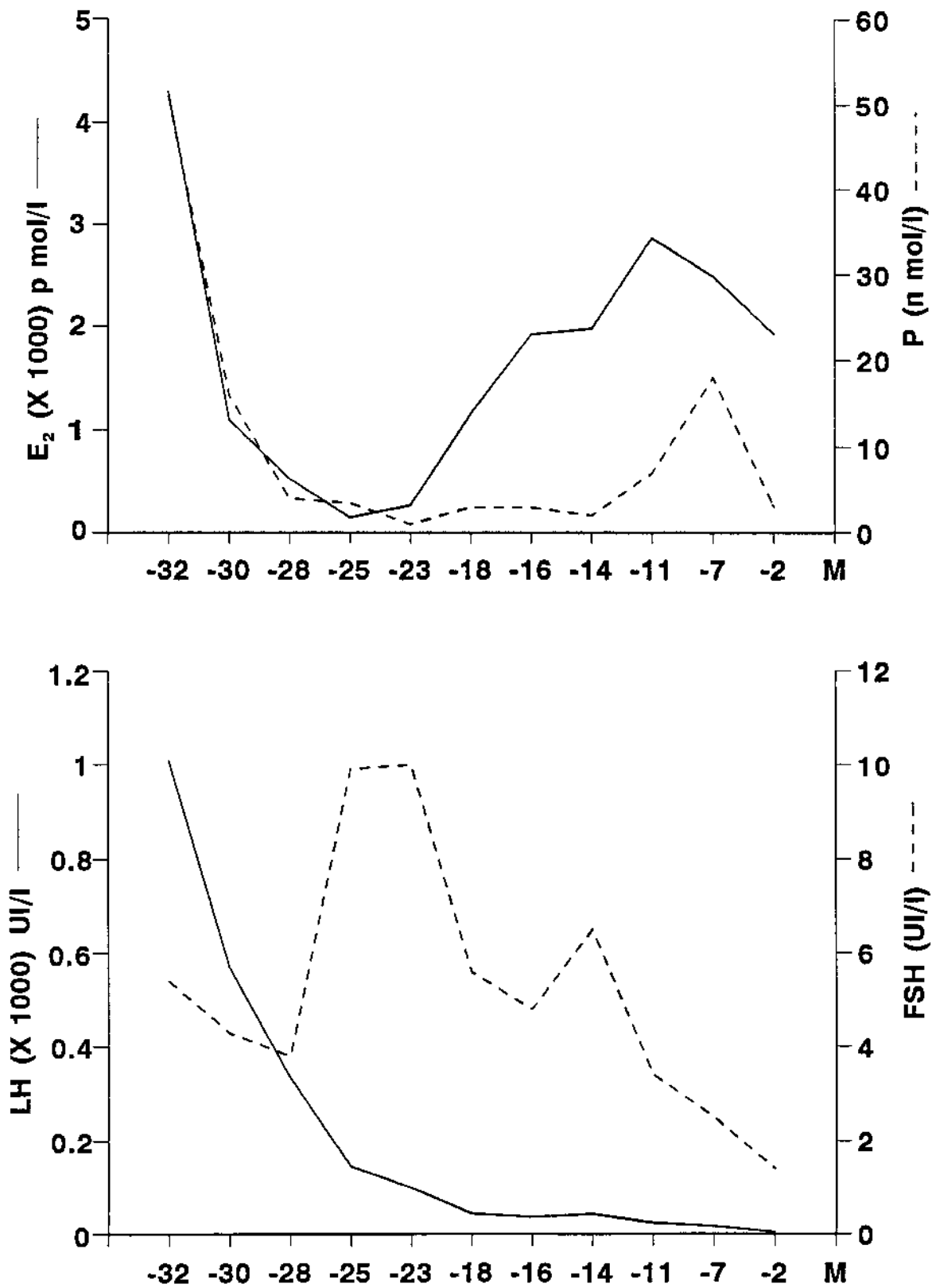
NÍVEIS PLASMÁTICOS DE ESTRADIOL, PROGESTERONA, HORMÔNIO LUTEINIZANTE E FOLÍCULO ESTIMULANTE NA PACIENTE 3, PROVAVELMENTE OVULATÓRIA



DIAS

GRÁFICO 9

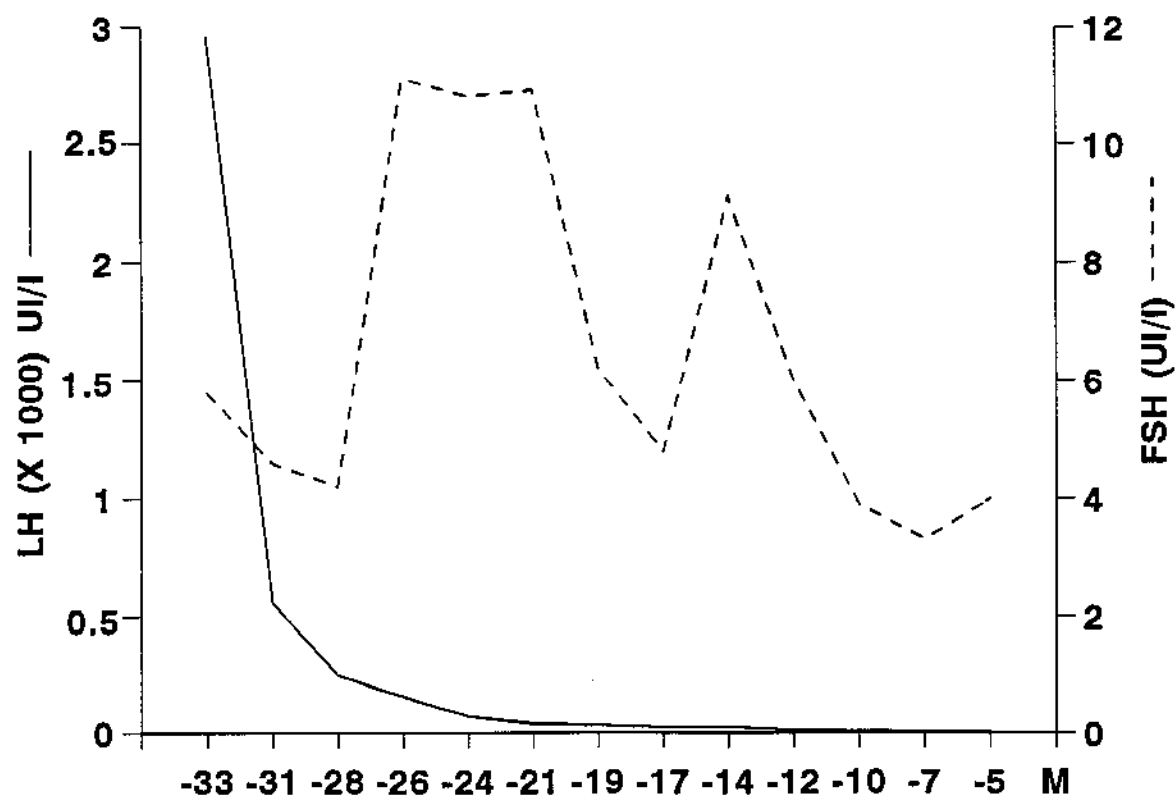
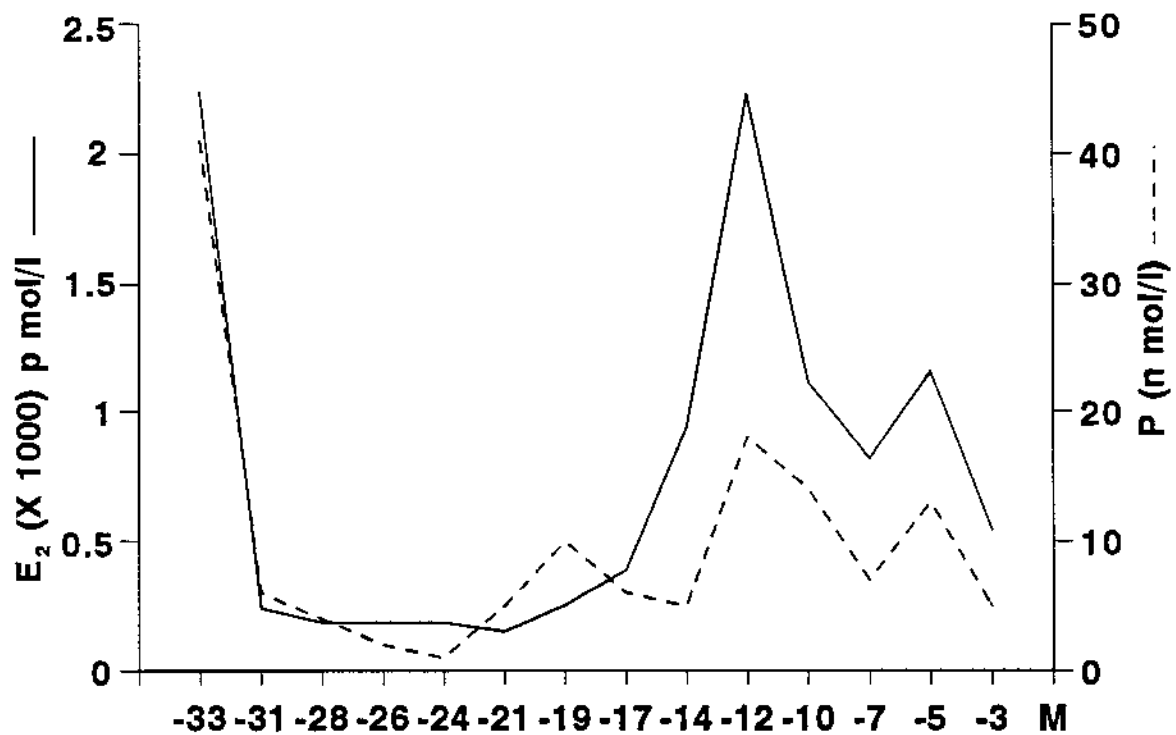
NÍVEIS PLASMÁTICOS DE ESTRADIOL, PROGESTERONA, HORMÔNIO LUTEINIZANTE E FOLÍCULO ESTIMULANTE NA PACIENTE 5, PROVAVELMENTE OVULATÓRIA



DIAS

GRÁFICO 10

NÍVEIS PLASMÁTICOS DE ESTRADIOL, PROGESTERONA,
HORMÔNIO LUTEINIZANTE E FOLÍCULO ESTIMULANTE
NO PACIENTE 6, PROVAVELMENTE OVULATÓRIA



DIAS

GRÁFICO 11

NÍVEIS PLASMÁTICOS DE ESTRADIOL, PROGESTERONA, HORMÔNIO LUTEINIZANTE E FOLÍCULO ESTIMULANTE NA PACIENTE 8, PROVAVELMENTE OVULATÓRIA

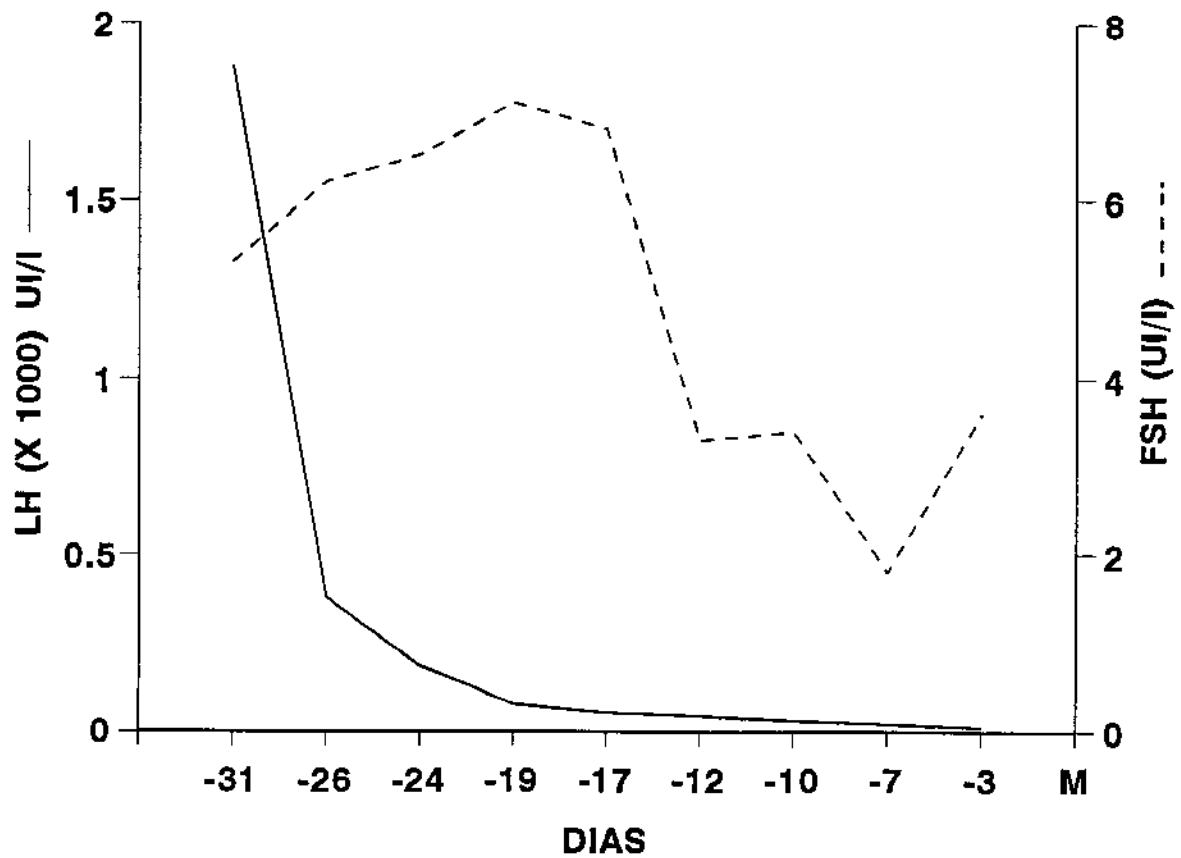
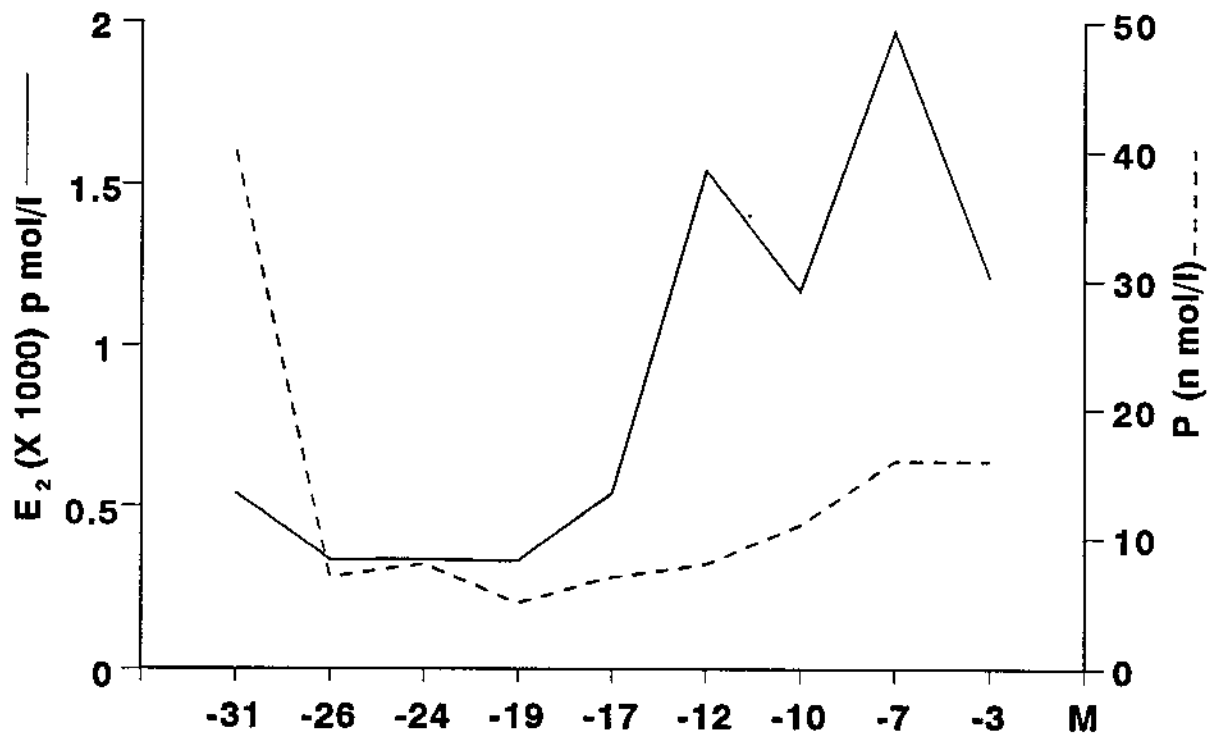


GRÁFICO 12

NÍVEIS PLASMÁTICOS DE ESTRADIOL, PROGESTERONA,
HORMÔNIO LUTEINIZANTE E FOLÍCULO ESTIMULANTE
NA PACIENTE 9, PROVAVELMENTE OVULATÓRIA

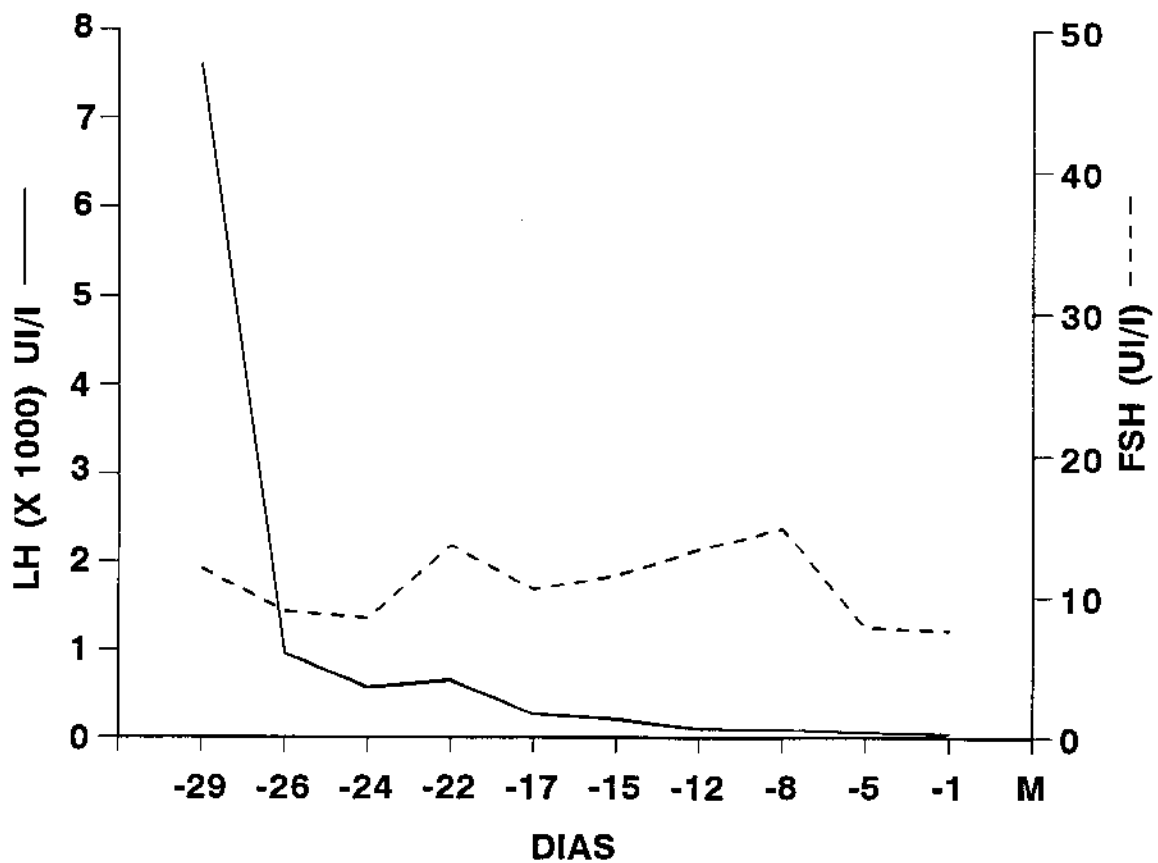
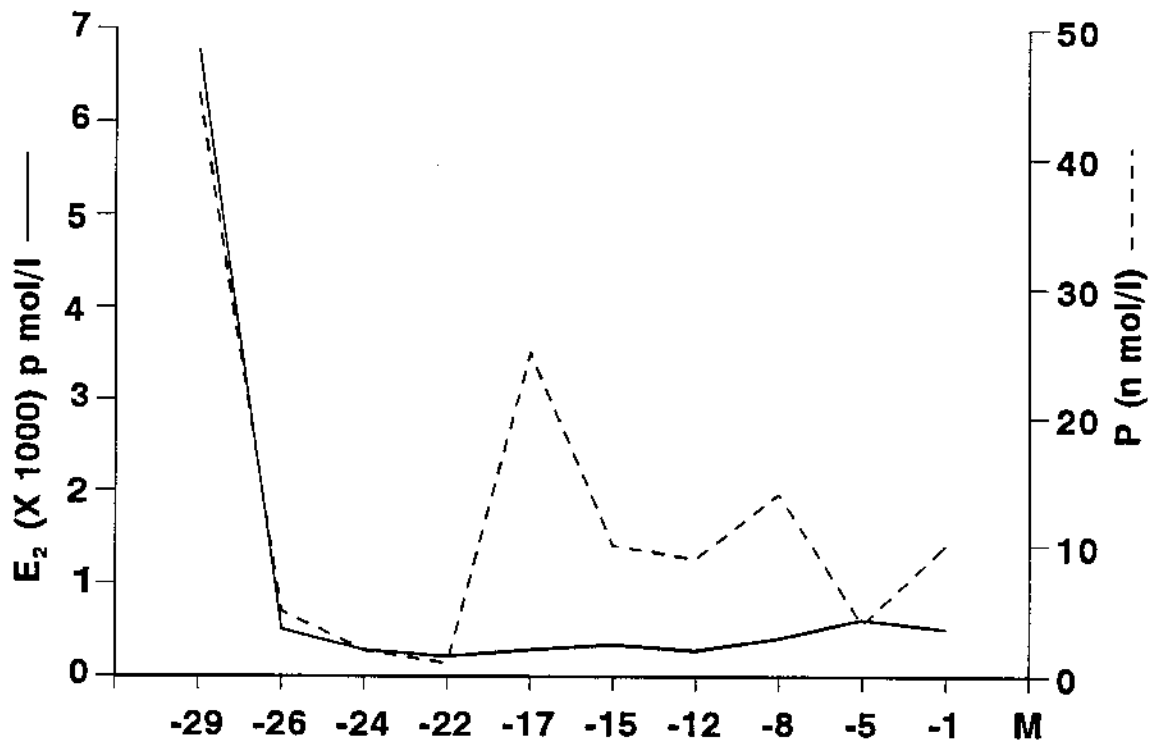
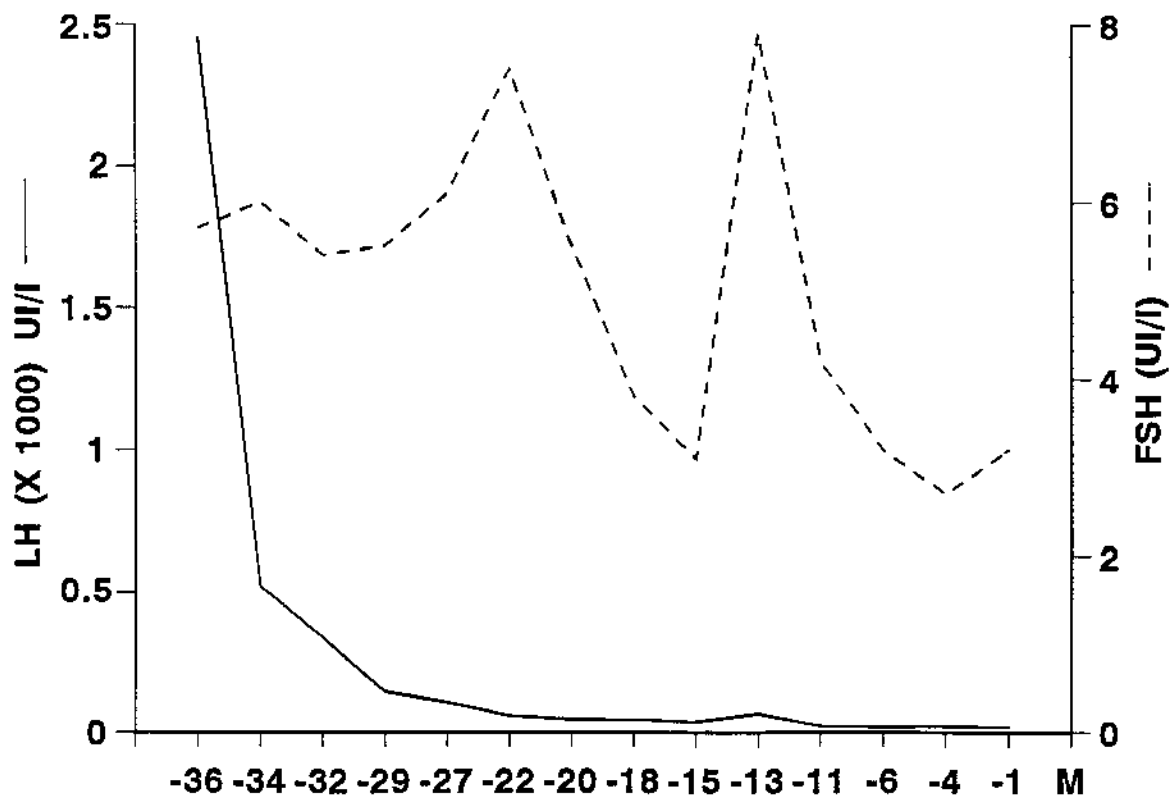
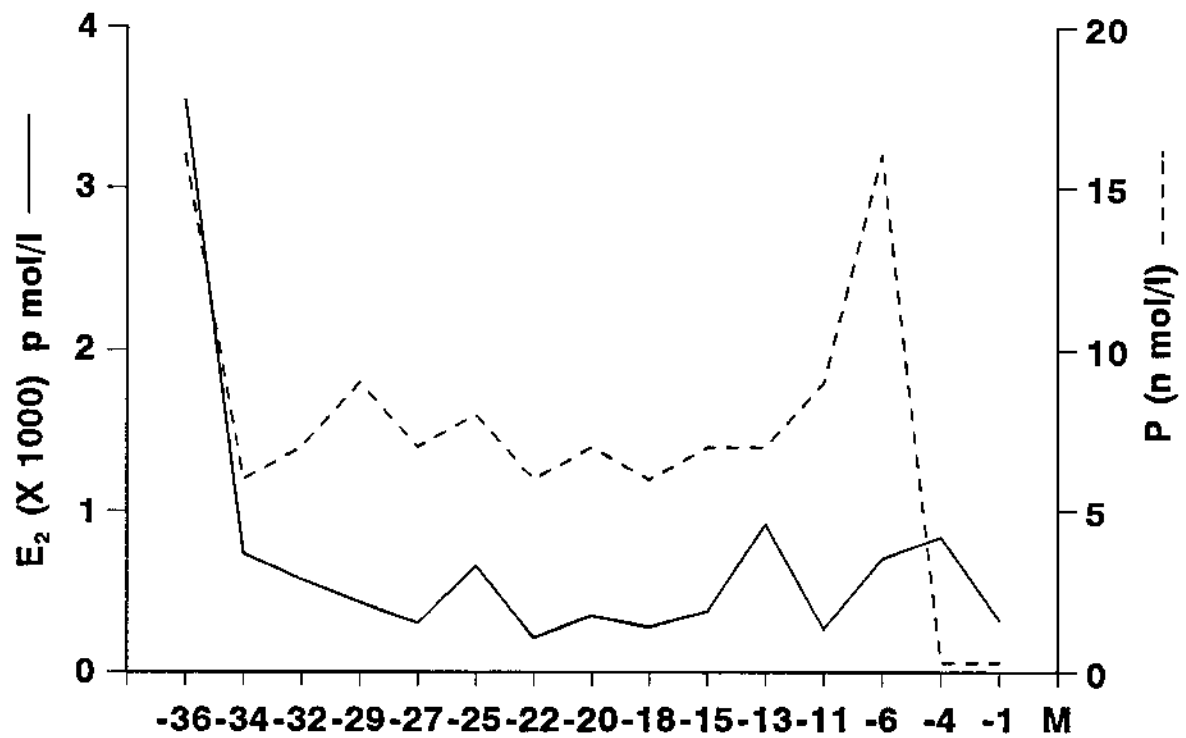


GRÁFICO 13

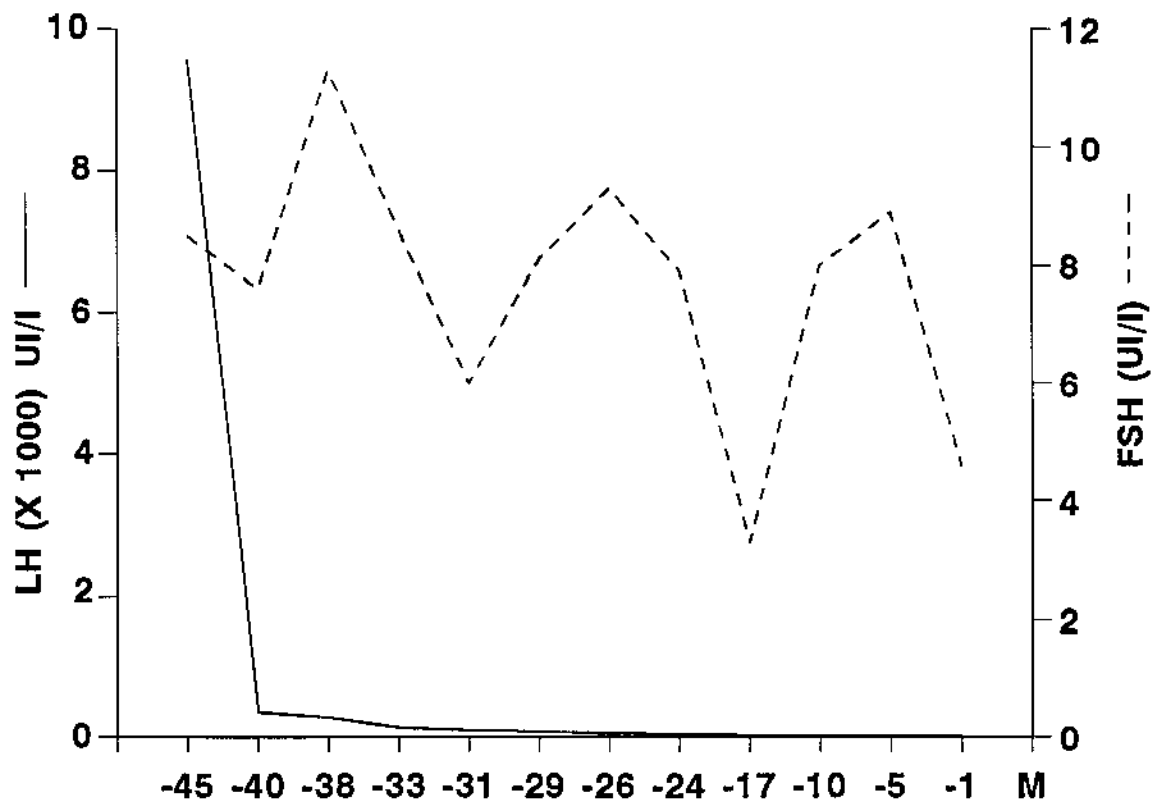
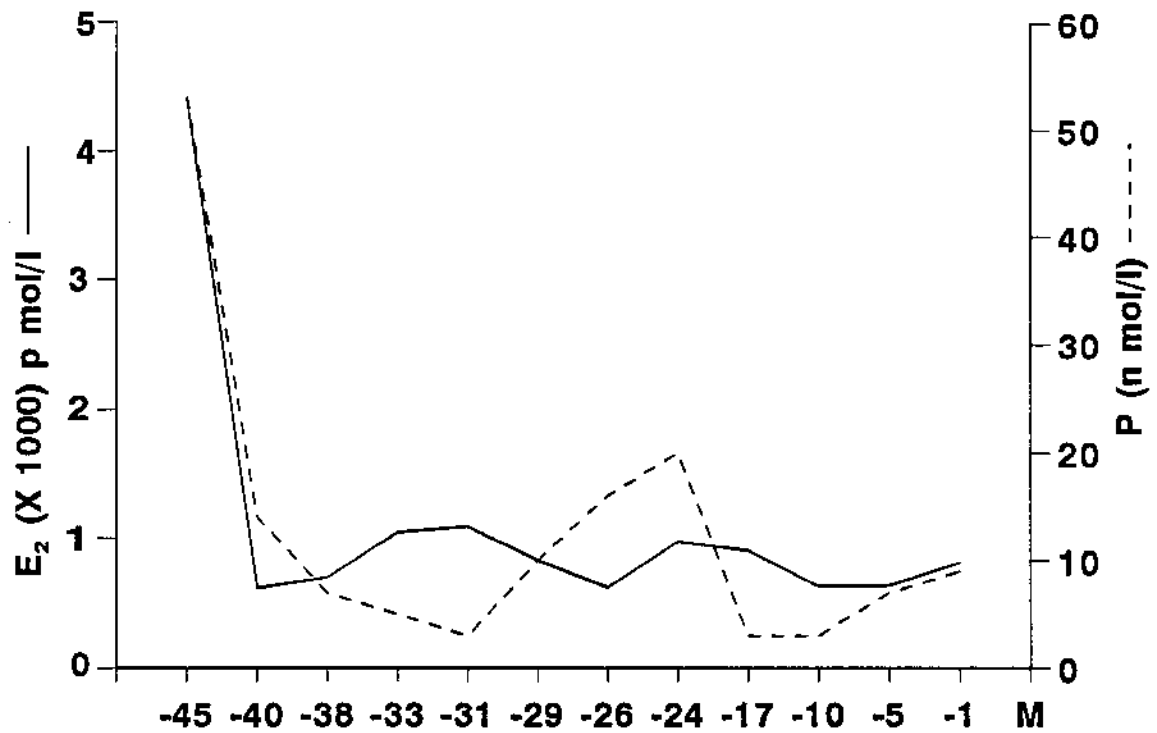
NÍVEIS PLASMÁTICOS DE ESTRADIOL, PROGESTERONA,
HORMÔNIO LUTEINIZANTE E FOLÍCULO ESTIMULANTE
NA PACIENTE 11, PROVAVELMENTE OVULATÓRIA



DIAS

GRÁFICO 14

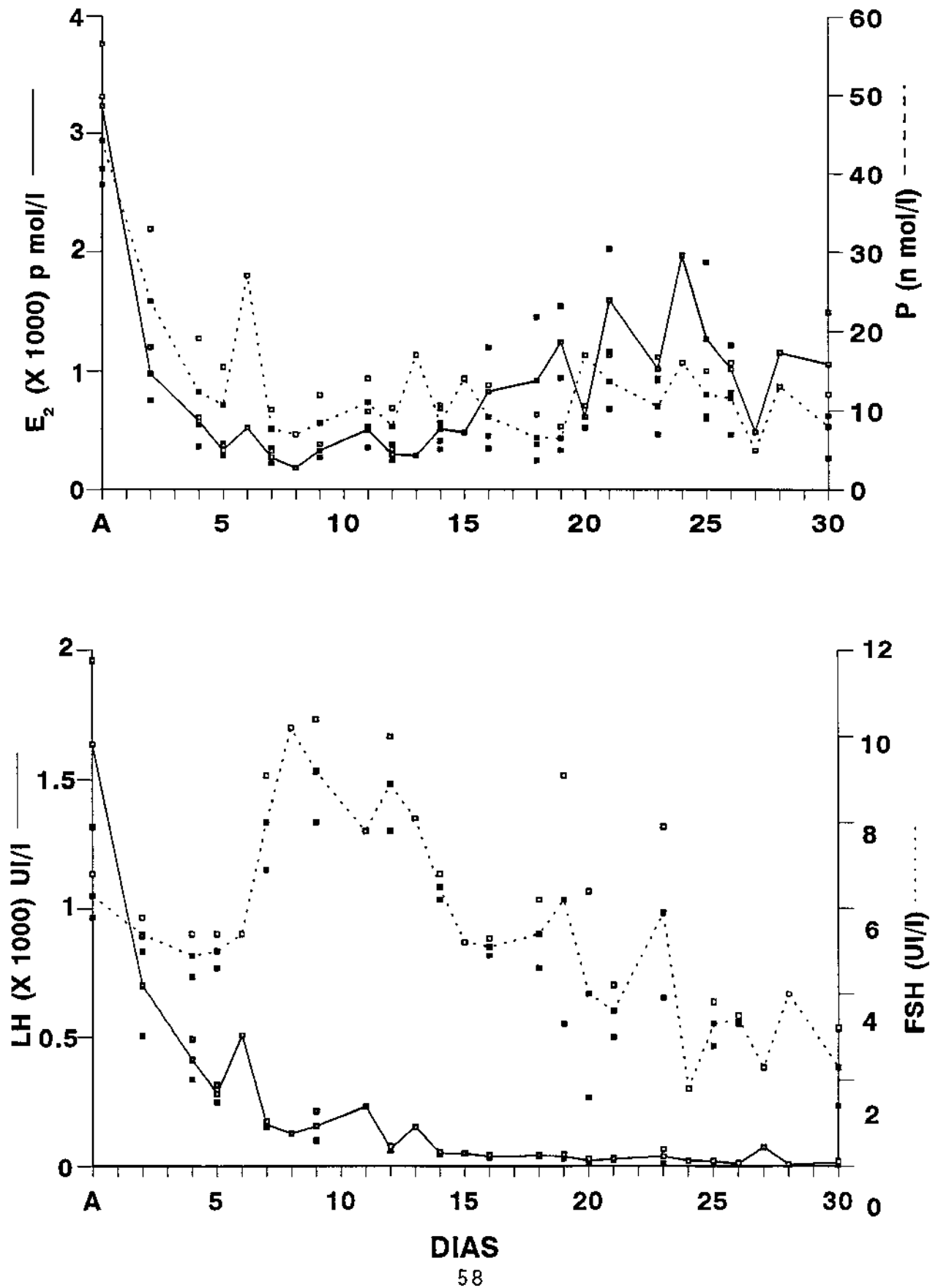
NÍVEIS PLASMÁTICOS DE ESTRADIOL, PROGESTERONA,
HORMÔNIO LUTEINIZANTE E FOLÍCULO ESTIMULANTE
NA PACIENTE 16, PROVAVELMENTE OVULATÓRIA



DIAS

GRÁFICO 15

**NÍVEIS PLASMÁTICOS MÉDIOS DE ESTRADIOL, PROGESTERONA
HORMÔNIO LUTEINIZANTE E FOLÍCULO ESTIMULANTE
EM PACIENTES PROVAVELMENTE OVULATÓRIAS**



4.6.3. Pacientes com primeiro ciclo menstrual pós-aborto compatível com persistência de corpo lúteo gravídico

As pacientes de número 10 e 13 (15,5%) foram assim classificadas por apresentarem concentrações plasmáticas de progesterona constantemente elevadas durante todo o ciclo menstrual.

Nessas pacientes observou-se diminuição lenta e constante nas concentrações plasmáticas do hormônio luteinizante, o que as diferenciou das mulheres caracterizadas como anovulatórias ou provavelmente ovulatórias neste primeiro ciclo menstrual pós-aborto (gráficos 16 e 17).

4.6.4. Comparação das concentrações plasmáticas médias de estradiol e progesterona no primeiro ciclo menstrual pós-aborto e em mulheres com menstruações regulares

A tabela 9 mostra que os níveis plasmáticos de estradiol foram menores na primeira fase do ciclo menstrual após a interrupção da gravidez. Ao contrário na segunda fase do ciclo menstrual (últimos 14 dias), as concentrações de estradiol foram maiores. Inversamente, as concentrações de progesterona foram maiores na primeira fase do ciclo e menores durante a segunda fase, em comparação com os valores padronizados pelos Laboratórios do Instituto Nacional de Endocrinologia e Metabolismo de Havana, Cuba.

GRÁFICO 16

NÍVEIS PLASMÁTICOS DE ESTRADIOL, PROGESTERONA, HORMÔNIO LUTEINIZANTE E FOLÍCULO ESTIMULANTE NA PACIENTE 10, COM PERSISTÊNCIA DO CORPO LÚTEO GRAVÍDICO

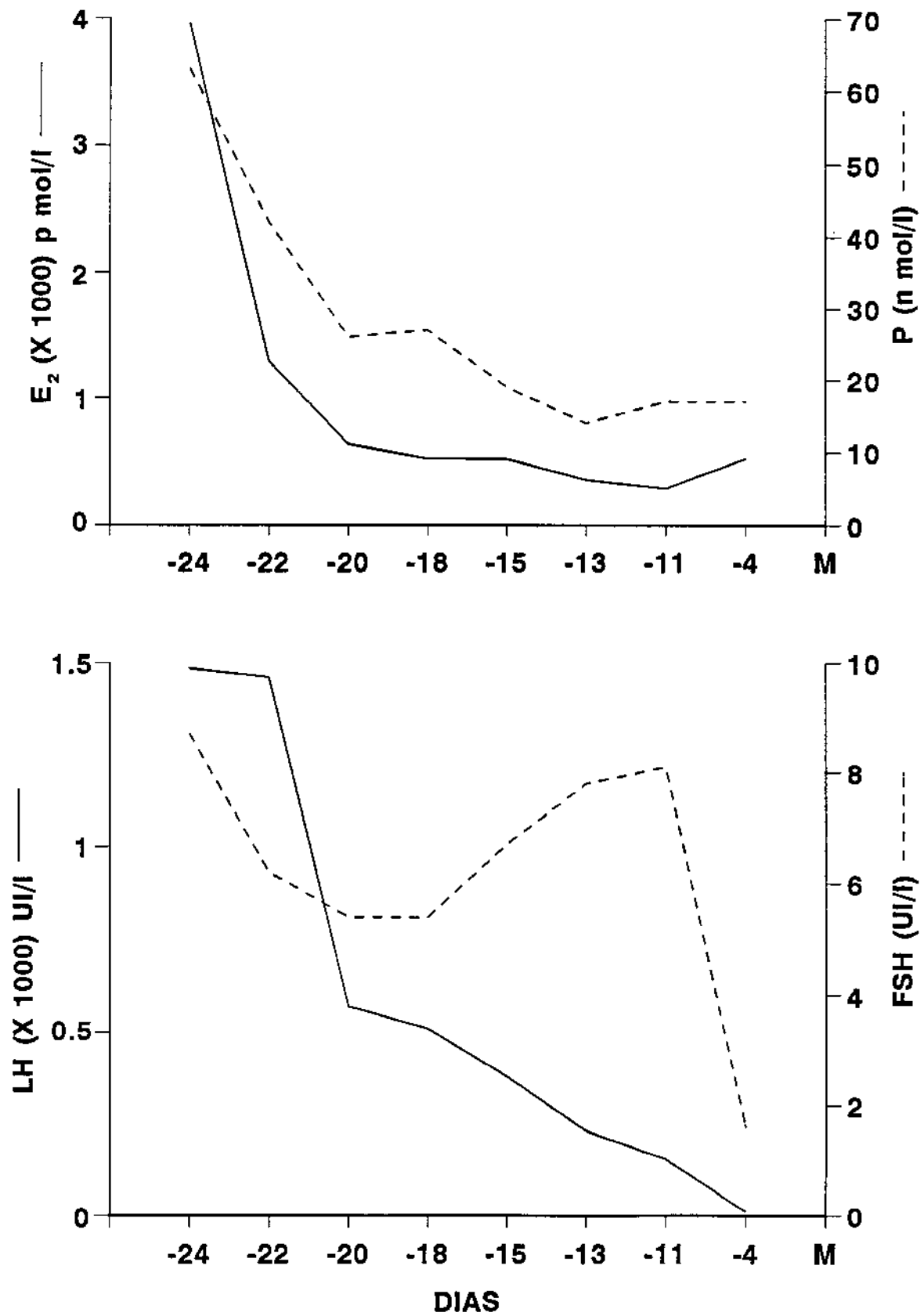
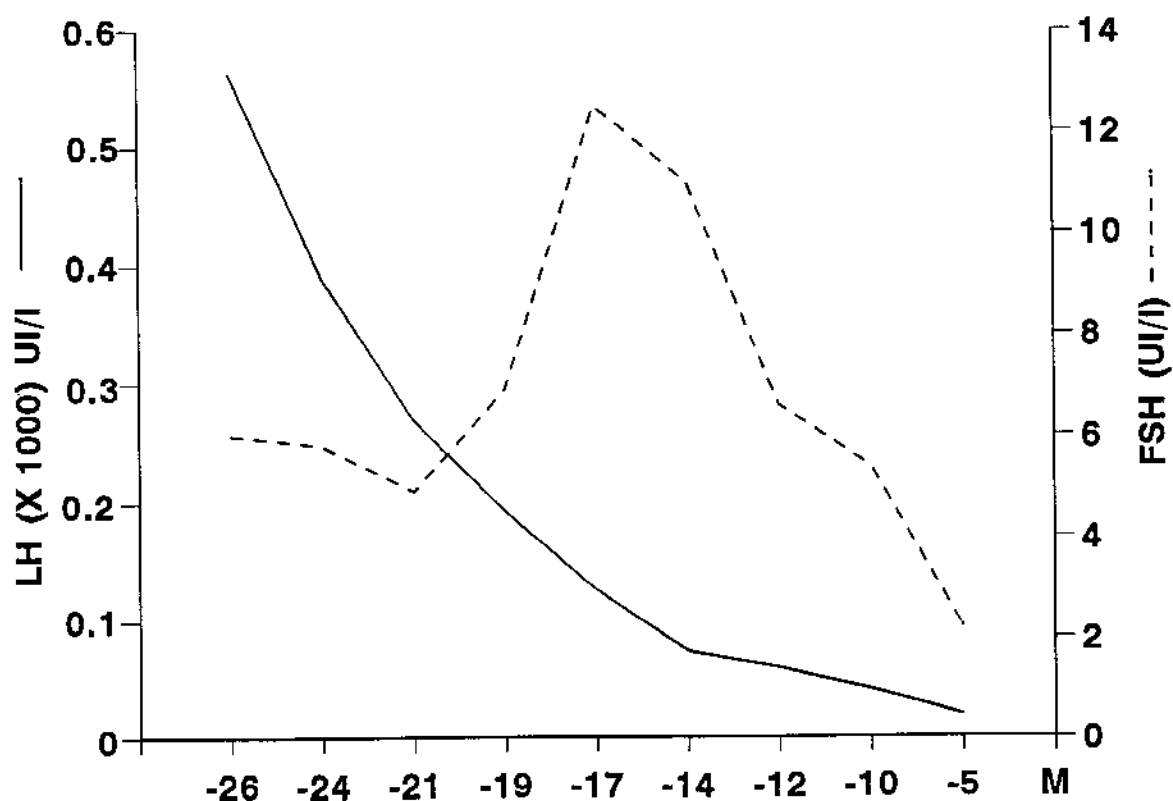
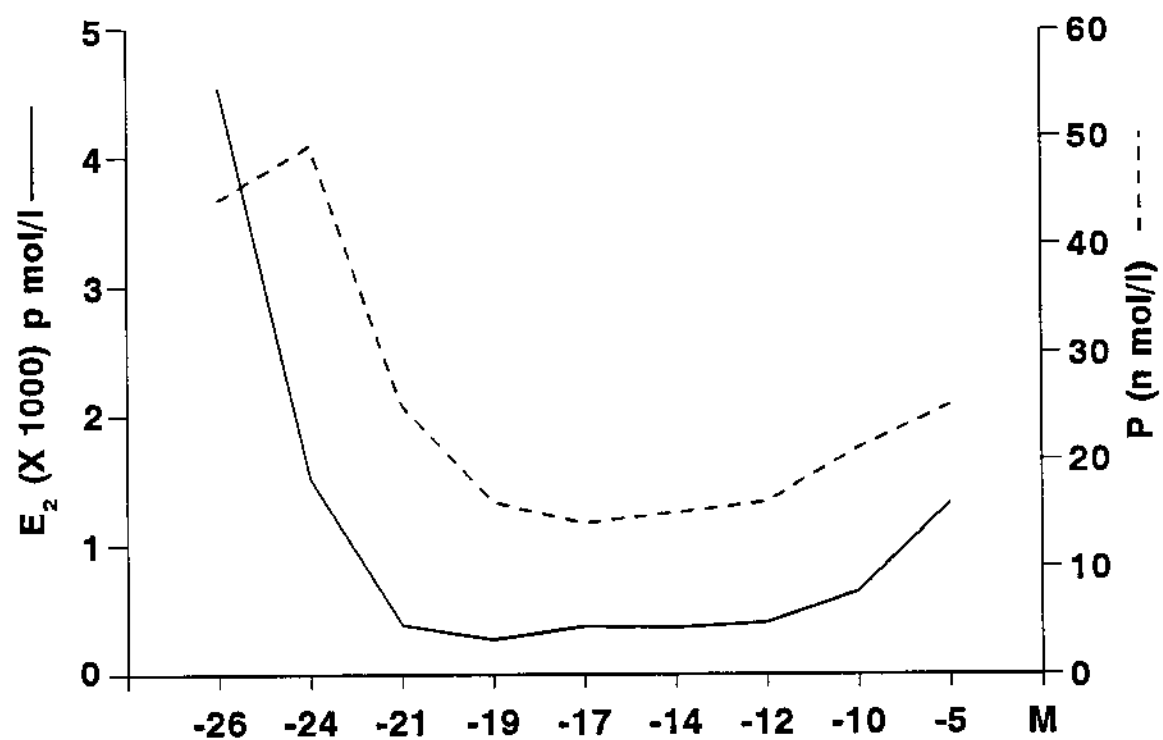


GRÁFICO 17

NÍVEIS PLASMÁTICOS DE ESTRADIOL, PROGESTERONA, HORMÔNIO LUTEINIZANTE E FOLÍCULO ESTIMULANTE NA PACIENTE 13 COM PERSISTÊNCIA DO CORPO LÚTEO GRAVÍDICO



DIAS

TABELA 9

Comparação das concentrações médias de Estradiol e Progesterona após o aborto com valores observados em mulheres menstruando ciclicamente

	ESTRADIOL			PROGESTERONA		
	1ª FASE	VARIACÃO	2ª FASE	VARIACÃO	2ª FASE	VARIACÃO
Pacientes Anovulatórias ^(A)	283,8 ± 149,6	(205-664)	1030,5 ± 607,1	(512-1158)	3,1 ± 3,4	(0,3-6,8)
Pacientes Ovulatórias ^(B)	507,7 ± 357,9	(228-851)	950,3 ± 672,7	(420-2308)	7,2 ± 4,9	(4,8-11,5)
Ciclos normais ^(C)	508,0 ± 230,0	(264-689)	466,0 ± 81,0	(385-628)	2,1 ± 0,3	(1,8-2,3)
ESTRADIOL :						
1. FASE		2. FASE		PROGESTERONA :		
A/C p<0,01		A/C p<0,001		1. FASE		2. FASE
B/C N.S.		B/C p<0,001		A/C N.S.		A/C p<0,001
				B/C p<0,001		B/C p<0,001

5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

O objetivo principal desta investigação foi o de avaliar a recuperação da função hipófise-ovariana depois da interrupção médica precoce da gestação, através do uso do anti-hormônio RU-486 associado a um análogo de prostaglandina.

O número de pacientes e a metodologia utilizada neste estudo permitiram obter conclusões válidas, assim como comparações com os informes relacionados a este tema, publicados na literatura mundial. Além disso, houve o cuidado de não se incluir as pacientes com características que pudessem interferir na interpretação dos resultados.

As análises hormonais foram realizadas nos Laboratórios de Reprodução Humana do Instituto Nacional de Endocrinologia de Cuba, que é um Centro colaborador da Organização Mundial da Saúde, que se caracteriza por um rigoroso controle de qualidade. A excelência do Instituto fez com que fosse designado Centro de Referência de determinações hormonais. Isso permite confiar na validade dos resultados observados.

Os presentes resultados são compatíveis com estudos nos quais avalia-se a recuperação da função ovariana após o aborto, tanto os que utilizaram quantificações hormonais como os que se basearam na histologia endometrial, no sentido de confirmar a

recuperação, relativamente rápida, da função ovariana, na maior parte das mulheres. As principais diferenças entre os presentes resultados e os da literatura residem numa menor proporção de ciclos provavelmente ovulatórios e na identificação de dois casos de provável persistência de corpo lúteo gravídico durante o primeiro ciclo menstrual pós-aborto.

Com a indução do aborto realizada neste estudo através do RU-486 associado a um análogo de prostaglandina E_1 , a curva de desaparecimento das moléculas de hCG foi semelhante às observações realizadas após o uso de outros métodos de interrupção precoce da gravidez, que também demonstraram uma diminuição muito rápida de suas concentrações, imediatamente depois do aborto.

Para a medição dos níveis plasmáticos de hCG, o método mais comumente utilizado é o radioimunensaio (hCG-beta-RIA). Entre os fatores que influenciam no tempo de seu desaparecimento, após a remoção do tecido trofoblástico, estão as suas concentrações nos fluídos corporais neste momento, a taxa de excreção individual, se todo o tecido trofoblástico foi removido e, obviamente, a sensibilidade do ensaio utilizado para sua medição.

A grande maioria da bibliografia consultada informa níveis circulantes de hCG durante todo o primeiro ciclo menstrual depois do aborto e em alguns períodos do segundo ciclo, sem necessariamente interferir com a ovulação.

Quando utilizaram-se anticorpos de origem policlonal no radioimunensaio, que, como se sabe, têm menor especificidade por mostrarem reação cruzada com LH, FSH e TSH, a gonadotrofina coriônica permaneceu quantificável por um mínimo de 22 e um máximo de 44 dias após o aborto, com média de $29,7 \pm 6,1$ dias. Este resultado foi muito próximo do relatado por LÄHTEENMÄKI (1978), ao concluir que quantidades consideráveis de hCG permaneceram detectáveis no plasma das mulheres por um mínimo de 23 e um máximo de 40 dias depois do aborto. Os resultados também foram semelhantes aos observados por PASTORFILDE e cols. (1974), que detectaram moléculas de hCG até 26 dias após a aspiração uterina, e aos de MARRS e cols. (1979), que assinalaram que o tempo necessário para o desaparecimento das moléculas de hCG, depois do aborto, por curetagem uterina, foi de 37.5 ± 5.1 dias.

STEIER, BERGSJO, MYKING, (1984), que relataram persistência de moléculas de hCG circulantes por um mínimo de 16 e o máximo de 60 dias depois do aborto, sugeriram que pode persistir tecido trofoblástico funcional por algum tempo. Também consideraram a possibilidade da ocorrência de disseminação sangüínea das células trofoblásticas durante os procedimentos cirúrgicos para interrupção da gravidez.

Como se explica que, apesar da gonadotrofina coriônica circulante, possa haver ovulação durante este período? Uma possibilidade é que a hCG detectável depois do aborto não seja

exatamente igual à hCG circulante durante a gravidez, mas apenas fragmentos da molécula original, biologicamente inativos, sem que por isso deixem de ser reconhecidos como hCG por métodos do tipo imunológico. Outros autores acreditam que ocorrem alterações na quantidade de ácido siálico em sua cadeia, provocando menor atividade biológica sem alteração na atividade imunológica (VAN HALL, VAITUKÄITIS, ROSS, 1971; VAITUKÄITIS, 1974).

Quando utilizaram-se anticorpos de origem monoclonal, as moléculas de gonadotrofina coriônica permaneceram detectáveis, em média $6,3 \pm 3,6$ dias após o aborto, com um máximo de 16 dias. Comparando com os dados da literatura, o desaparecimento foi muito mais precoce, sugerindo que este método de quantificação, mesmo com maior especificidade, possui menor sensibilidade.

A utilidade prática dos anti-corpos monoclonais pareceu duvidosa em alguns dos casos em questão e naqueles caracterizados como tendo persistência do corpo lúteo gravídico no primeiro ciclo menstrual depois do aborto.

Sabe-se que a persistência do corpo lúteo requer a estimulação das gonadotrofinas durante tanto tempo quanto for mantida a função lútea. Se observados os casos de número 10 e 13, serão verificados níveis persistentemente altos de progesterona após o aborto, muito além dos seis e nove dias em se que se mantêm valores séricos detectáveis de gonadotrofinas, segundo o RIA, que

utilizou anticorpos de origem monoclonal. Já os níveis de hCG medidos com a utilização de anticorpos policlonais permaneceram altos por tanto tempo quanto a persistência da progesterona no soro, indicando que este último método de medicação parece mais fiel para indicar os valores reais de gonadotrofina coriônica.

Quanto às gonadotrofinas hipofisárias, observou-se, neste estudo, que o hormônio folículo estimulante manteve-se em concentrações relativamente elevadas e irregulares durante os primeiros seis dias depois do aborto, com elevação maior na semana seguinte à interrupção da gravidez, podendo representar resposta à diminuição dos níveis circulantes dos hormônios esteróides. De maneira semelhante a BLAZAR e cols. (1980), encontrou-se aqui uma elevação maior de FSH na segunda semana pós-aborto, durante a época que provavelmente correspondeu à fase proliferativa tardia. Esta elevação foi quase constante e é possível que represente o pico mesocíclico de FSH.

A quantidade de hormônio luteinizante no primeiro ciclo menstrual pós-aborto mostrou níveis a todo momento decrescentes e uma curva muito semelhante à observada para a gonadotrofina coriônica. O ensaio utilizado para a medição deste hormônio tem reação cruzada com a hCG de até 50%. Provavelmente a gonadotrofina circulante foi reconhecida pelo ensaio como LH e, conseqüentemente, não há como determinar, com segurança, o momento de predomínio de um ou outro hormônio. A partir do 14º e 15º dia

atingiu concentrações estáveis, o que persistiu até a primeira menstruação espontânea referida pela paciente. A comparação destes resultados com os relatados por outros autores é muito difícil, pois, em geral, não especificam os níveis de LH isoladamente ou servem-se de critérios não comumente utilizados para definir o pico de LH.

Dessa maneira, LÄTEENMÄKI (1978) quantificou LH utilizando o radioimunensaio e considerou como pico pré-ovulatório um aumento de 25% na sua concentração em relação à medição anterior. Caracterizou, assim, a ocorrência do pico de LH em 14 de 18 mulheres. Considerou que as concentrações de LH estão no limite superior para a fase folicular e não distinguiu se esses valores indicam secreção supra normal de LH ou a persistência de hCG.

Neste trabalho, não houve tentativa de identificar variações nos níveis de LH tão pequenas como 25%, por julgar não ser possível caracterizar tais variações como pico de LH, já que 25% é um valor muito próximo à variabilidade do próprio radioimunensaio, sem considerar o padrão pulsátil de secreção do LH. Logo, acarretar variações deste tipo quando se realizam medições isoladas, como no trabalho de LÄTEENMÄKI e ainda neste estudo não consideramos adequado. Também não considerou-se adequada a metodologia utilizada por CAMERON e BAIRD (1988), que determinaram o dia da ovulação através do aumento das concentrações plasmáticas de hCG como indicador do pico pré-ovulatório de LH.

Ficou muito clara neste estudo, a recuperação da função ovariana após a interrupção da gravidez quando observou-se a curva traçada com as concentrações plasmáticas do estradiol. Seus níveis caíram rapidamente depois do aborto, permanecendo em concentrações baixas até por volta do 12º dia do ciclo, momento em que começou o aumento, inicialmente gradual, que alcançou seu pico máximo ao redor do 23º dia. É como se o ovário saísse de um estado de repouso quase absoluto e, em resposta aos níveis do hormônio folículo estimulante, constantemente elevados a partir da segunda semana pós-aborto, começasse de forma gradativa, a recrutar folículos, atingindo um pico estrogênico mais alto que o normal próximo ao 20º dia do ciclo.

Excluindo-se os dois casos com persistência de função lútea durante todo o primeiro ciclo menstrual pós-aborto, os demais mostraram níveis plasmáticos de progesterona mais altos que o normal, na primeira fase do ciclo. Os níveis de progesterona nos últimos 14 dias do ciclo permitiram a constituição de dois grupos de pacientes: evidentemente anovulatórias (23%), e provavelmente ovulatórias (61,5%). Entretanto, os níveis de progesterona, neste último grupo, estiveram bem abaixo dos valores observados e padronizados como normais no mesmo Laboratório, durante a segunda fase do ciclo menstrual.

Os altos níveis de estradiol e baixos de progesterona na segunda fase do ciclo são muito sugestivos de disfunção ovulatória

do tipo insuficiência lútea ou luteinização de folículo não-roto (LUF). Note-se que o valor médio de progesterona mais alto nas pacientes depois do aborto, caracterizadas como provavelmente ovulatórias, foram bem menores que a média mais baixa entre as mulheres cubanas ovulatórias normais (NAVAROLI, MACHADO, NUÑEZ, 1984).

Sendo o RU-486 uma droga antiprogesteronas, poderia-se esperar que os seus níveis hormônio fossem mais alterados que os observados depois do aborto induzido por outros métodos. No entanto, observaram-se resultados similares, com diminuição rápida ao início, porém mantendo níveis plasmáticos mais elevados na primeira fase do ciclo e valores menores durante os 14 dias antecedentes à menstruação. É importante recordar que existem muitos estudos avaliatórios do efeito do RU-486 em ciclos menstruais normais. Os resultados, quase sempre coincidem que não ocorre alteração no ciclo seguinte ao seu uso. Além disso, o RU-486 também é uma droga com metabolismo rápido, e, portanto, seu uso como tratamento abortivo não deveria provocar maiores alterações no ciclo menstrual imediato, além das descritas com outros métodos de interrupção da gravidez.

Nesta investigação, a porcentagem de mulheres com o primeiro ciclo menstrual pós-aborto caracterizado como provavelmente ovulatório (61,6%) foi menor que a relatada pelos autores que quantificaram sistematicamente os hormônios

reprodutivos após o aborto. Entretanto, neste estudo, além da coleta de sangue ter sido realizada a cada dois ou três dias, baseamo-nos apenas nos níveis séricos de progesterona, para presumir ovulação.

LÄHTEENMÄKI e LUUKKAINEN (1978) utilizaram a curva bifásica traçada com as concentrações do estradiol, o pico pré-ovulatório de LH e a maior concentração de progesterona identificada durante a fase lútea. Considerando somente este último critério, observou-se que 83,3% das pacientes apresentaram concentração máxima de progesterona maior que 3ng/ml (9nmol/l), porcentagem maior que a observada nesta pesquisa. BLAZAR e cols. (1980) calcularam os índices de ovulação baseados nas curvas de estradiol, pico pré-ovulatório de FSH e LH, fase lútea com duração maior ou igual a 11 dias e concentrações de progesterona na segunda fase do ciclo. Desta maneira, caracterizou ovulação em 91% dos casos. Porém, quando consideraram-se concentrações de progesterona maiores que 5ng/ml (15nmol/l), durante a fase lútea, somente caracterizou o ciclo como ovulatório em 40% dos casos.

CAMERON e BAIRD (1988) caracterizaram a ovulação através do aumento das concentrações urinárias de hCG (indicando o pico de LH), na mudança da excreção urinária de pregnanediol e na excreção urinária de estradiol. O aumento da excreção de pregnanediol, na fase lútea do ciclo, ocorreu em 91% dos casos. DONNET e cols. (1990) também utilizaram a curva bifásica do estradiol, o pico

mesocíclico do LH e o aumento da excreção urinária do pregnanediol, em comparação à fase folicular. Através deste último critério, caracterizaram o primeiro ciclo menstrual como ovulatório em 100% dos casos.

Uma observação constante no primeiro ciclo menstrual pós-aborto é a ocorrência de níveis plasmáticos de progesterona compatíveis com insuficiência lútea. Observou-se aqui uma incidência um pouco mais elevada que a referida por outros autores e sempre resta a dúvida de quando realmente ocorre a recuperação total da função ovariana após o aborto. Os estudos de DONNET e cols. (1990) e de NAKAJIMA e cols. (1991) demonstraram que o segundo ciclo menstrual após o aborto apresenta-se mais fisiológico que o primeiro.

É reconhecido que os fatores que regulam a vida média e a atividade endócrina do corpo lúteo ainda não estão completamente esclarecidos, porém certos aspectos do desenvolvimento folicular claramente predeterminam a função lútea adequada. Os fatores que iniciam o desenvolvimento folicular também não são conhecidos com clareza, mas, sabe-se que um número adequado de folículos primordiais são essenciais (ODELLI, 1981; PATTON & STOUFFER, 1991).

O determinante final da atividade lútea adequada é a estimulação correta das células da granulosa pelo LH, resultando na síntese de progesterona. Entretanto, para que isso ocorra, é

necessário um aumento suficiente de FSH no fim do ciclo anterior, em conjunção com ambiente estrogênico adequado. Estas condições são as que permitem o desenvolvimento do folículo que atingirá a dominância: a proliferação de células granulosas; o aparecimento de receptores de FSH em suas células; a indução da atividade da enzima aromatase; o aumento da sensibilidade das células granulosas à estimulação gonadotrófica; a formação do antro; e a síntese dos constituintes do líquido folicular. Também os mecanismos intra-ovarianos locais e o estímulo final para a ocorrência do pico pré-ovulatório de LH são dependentes da síntese eficiente de estradiol (WENTZ, 1979).

Ainda que não se tenha realizado a observação ultrasonográfica seriada do ciclo ovariano, as pesquisas relatam muitas questões pertinentes ao desenvolvimento folicular adequado. Foram identificadas assincronias entre os picos de estradiol e gonadotrofinas, luteinização deficiente, crescimento e desaparecimento de folículos.

Surgiu uma nova síndrome, a síndrome do folículo não-roto (LUF). Este problema, no qual o folículo luteiniza-se sem liberar o óvulo, não pode ser diagnosticado pelos métodos usuais indiretos do estudo da ovulação. Inicialmente pensou-se que poderia ser identificado à laparoscopia, observando-se a ausência do estigma. Contudo, a experiência demonstrou que o estigma pode reepitelizar-se rapidamente, mascarando o aspecto visual.

Na atualidade, o diagnóstico de LUF é feito com base em monitorizações ultra-sonográficas. O crescimento pré-ovulatório do folículo é geralmente normal, porém suas paredes não colapsam após o pico do LH, podendo ocorrer crescimento folicular durante a fase lútea. O diagnóstico de LUF é freqüentemente difícil e, mesmo realizando-se os exames ecográficos diários, o colapso folicular pode não ser percebido e o corpo lúteo pode ficar cheio de sangue, simulando LUF (DALY e cols., 1985; SPEROFF, GLASS, KASE, 1991).

Depois dessas considerações é compreensível a inclusão da interrupção da gravidez como causa de insuficiência lútea, todavia, o seu diagnóstico nem sempre é fácil. A curva de temperatura basal pode ser utilizada, mas sabe-se que pode apresentar-se monofásica na presença de ovulação ou bifásica, na presença de anovulação. As quantificações séricas de progesterona representam uma maneira atrativa para o seu diagnóstico, entretanto os níveis plasmáticos da progesterona não diagnosticam a adequação endometrial. Os estudos que correlacionaram a histologia endometrial e as concentrações plasmáticas de progesterona frustraram muitos autores (TREVISAN e cols., 1982; WENTZ, 1988).

A aparente recuperação da ovulação em quase 2/3 dos casos encontrados no presente estudo, no primeiro ciclo pós-aborto, é próxima ao descrito com base na histologia endometrial por diferentes autores, que observaram endométrio com características secretoras em porcentagens variáveis entre 31% a 84%.

Os estudos da histologia endometrial são indicativos de recuperação rápida do desenvolvimento folicular quando mostram que ocorre a regeneração do endométrio após a interrupção da gravidez, com crescimento ativo e células estromais ao redor do oitavo dia. No décimo dia após o aborto, já pode ser visto endométrio proliferativo ativo (REYNIAC e cols., 1975).

Através do estudo da histologia endometrial, alguns autores também sugerem anormalidades na função lútea, como nos presentes resultados. REYNIAC e cols. (1975) demonstraram evidência de incompleta involução dos tecidos placentários em 45% dos casos. O tecido decidual foi observado em espécimes obtidos até 29 dias após o aborto. NAKAJIMA e cols. (1991) avaliaram a histologia endometrial nos dois primeiros ciclos após o aborto. Concluíram que a maioria das anormalidades sugeriram função lútea aberrante ou ausente (45% das biópsias nos dois ciclos) e, em alguns casos, as anormalidades foram associadas com retenção de fragmentos de decídua.

Diversos pesquisadores salientam as dificuldades em estabelecer diagnósticos baseados em critérios histológicos. Estas dificuldades iniciam-se pela necessidade de quantidades de tecido suficiente. Não deve haver lesões na membrana basal e, idealmente, todas as camadas do endométrio precisam ser avaliadas. Na preparação da lâmina, qualquer artefato pode interferir no

diagnóstico final e, sobretudo, porque ocorrem diferenças de interpretação por diferentes autores.

Apesar dessas dúvidas, a mulher que interrompe uma gravidez claramente constitui-se de risco para uma nova gestação não desejada, particularmente em países subdesenvolvidos, onde raramente os programas de planejamento familiar dirigem-se às necessidades específicas de cada mulher individualmente.

O período pós-aborto imediato pode representar a oportunidade de orientação anticoncepcional, porém muitos obstáculos, desde a adequação dos serviços até às barreiras ideológicas, tornam este objetivo ainda muito distante da realidade. O acesso a métodos anticoncepcionais por mulheres que interrompem precocemente a gravidez reduziria o mínimo de gestações não desejadas e acima de tudo os danos e mortes relacionadas ao aborto.

Entre as dificuldades a este acesso poderia ser citada a existência de barreiras políticas nacionais e internacionais, que nitidamente interferem com a criação de serviços dirigidos às necessidades específicas dessas mulheres.

As restrições legais e administrativas existentes em muitos países forçam as mulheres a realizar o aborto em condições clandestinas, em ambientes cujos serviços de planejamento familiar

não são acessíveis. Agravando esta situação aparecem a classe socioeconômica baixa e os tabus em relação ao aborto. A combinação dos fatores fazem com que as necessidades de saúde destas mulheres não sejam consideradas prioritárias.

Como consequência dessas e de outras barreiras, é escasso o conhecimento de como implementar programas atenuantes das dificuldades dessas mulheres. O pouco conhecimento que se tem, surgiu de estudos publicados nas décadas de 70 e 80. Estes estudos demonstraram que a maioria das mulheres no período pós-aborto, às quais foram oferecidos orientação e métodos anticoncepcionais, aceitaram; que a aceitabilidade e o uso são maiores que em outros períodos; e que a preferência foi maior por métodos mais eficazes. Estes resultados são indicativos das reais necessidades e desejos desta população (FAÚNDES, RODRIGUES-GALLANT, AVENDAÑO-PORTIUS, 1968; FAÚNDES, RODRIGUES-GALLANT, AVENDAÑO, 1968; HARDY & HERUD, 1975).

O principal fator fisiológico que indica a importância de Serviços de planejamento familiar dirigidos às mulheres que interrompem precocemente a gravidez é o rápido retorno da função ovariana, com o risco subsequente de nova gravidez.

A realização desta pesquisa possibilitou, além desta confirmação, rever a importância do aborto nas sociedades contemporâneas, em especial a necessidade de ações integrais que

envolvam o atendimento à mulher portadora de gravidez não desejada, com atenção prioritária às necessidades contraceptivas, pois, sem dúvida nenhuma, a parte mais apenada é a mulher que em algum momento de sua vida necessitou interromper precocemente a gestação.

6. CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

- 6.1. A função ovariana recupera-se no ciclo imediatamente posterior ao aborto induzido através do uso de RU-486 associado ao análogo de prostaglandina E_1 .
- 6.2. A duração do primeiro ciclo menstrual pós-aborto foi maior que a duração média dos três ciclos anteriores à concepção, porém sem diferença estatisticamente significativa.
- 6.3. As concentrações plasmáticas de gonadotrofina coriônica no dia do aborto não influenciaram a duração, em dias, do primeiro ciclo menstrual pós-aborto.
- 6.4. Os níveis plasmáticos de gonadotrofina coriônica diminuíram rapidamente depois do aborto. Permaneceram quantificáveis, em média, até $6,3 \pm 3,6$ dias, quando determinados por radioimunensaio que utilizou anticorpo de origem monoclonal e, $29,7 \pm 6,1$ dias quando se utilizou anticorpo de origem policlonal.
- 6.5. O padrão endócrino observado no primeiro ciclo menstrual pós-aborto foi diferente do padronizado para mulheres cubanas menstruando regularmente. As diferenças ocorreram principalmente nos níveis de progesterona, estradiol e

hormônio folículo estimulante nas diferentes fases do ciclo menstrual.

- 6.6. O primeiro ciclo menstrual pós-abôrto foi caracterizado com o anovulatório em 23% dos casos, provavelmente ovulatório em 61,5% das pacientes, e com provável persistência de corpo lúteo gravídico em 15,5% das mulheres.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARDON, S.; VIGNON, F.; CHALBOS, D.; ROCHEFORD, H. - RU-486, a progestin and glucocorticoid antagonist inhibits the growth of breast cancer cells via the progesterone receptor. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, 60:692-697, 1985.
- BAULIEU, E.E. & SEGAL, S. - The antiprogestin steroid RU-486 and human fertility control. *Plenum Press, New York*, 1984.
- BAULIEU, E.E. - RU-486 as an antiprogestone steroid. From receptor to contragestion and beyond. *J. AM. Assoc.*, 262:1808-1814, 1989a.
- BAULIEU, E.E. - Contragestion and other clinical applications of RU-486, an antiprogestone at the receptor. *Science*, 245:1351-1357, 1989b.
- BEDONE, A.J. - Contribuição ao estudo dos efeitos de um análogo agonista do hormônio liberador de gonadotrofinas sobre a função reprodutiva. Campinas, 1985. (Tese de Doutorado - Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas).
- BLAZAR, A.S.; HARLIN, J.; ZAIDI, A.; DICZFALUSY, E. - Differences in hormonal patterns during the first postabortion menstrual cycle after two techniques of termination of pregnancy. *Fertil. Steril.*, 33:493-500, 1980.
- BLANKENSTEIN, M.A.; VAN'T VERLAAT, J.W.; CROUGHS, R.J.M. - Hormone dependency of meningiomas. *Lancet*, 1381, 1989.
- BOYD, E.E. & HOLMSTROM, E. - Ovulation following therapeutic abortion. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 113:469-473, 1972.
- BIDGMAN, M. & SWAHN, M.L. - Progesterone receptor blockage. Effect on uterine contractility and early pregnancy. *Contraception*, 32:45-51, 1985.
- CAMEROM, I.T. & BAIRD, D.T. - The return to ovulation following early abortion: a comparison between vacuum aspiration and prostaglandin. *Acta Endocrinol.*, 118:161-167, 1988.

- COLLINS, R.L. & HODGEN, G.D. - Blockade of the spontaneous midcycle gonadotropin surge in monkeys by RU-486: A progesterone antagonist or agonist? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 63:1270-1276, 1986.
- CONN, P.M.; MARIAN, J.; McMILLIAN, M.; STERN, J.; ROGERS, D.; HAMBY, M.; PENNA, A. & GRANT, E. - Gonadotropin-releasing hormone actions in the pituitary: a three-step mechanism. *Endocrinol. Rev.*, 2:174-178, 1981.
- CSAPO, A.I. & PULKKINEN, M. - Indispensability of the human corpus luteum in the maintenance of early pregnancy. Luteectomy evidence. *Obstet. Gynecol. Survey*, 33:69-81, 1978.
- CROXATTO, H.B.; SPITZ, I.M.; SALVATIERRA, A.M.; BARDIM, C.W. - The demonstration of the antiprogesterin effects of RU-486 when administered to the human during hCG-induced pseudopregnancy. In: BAULIEU E.E. & SEGAL S.J. (eds): *The antiprogesterin steroid RU-486 and Human Fertility Control*. New York Plenum Press, 1985. p.263-271.
- DALY, D.C.; SOTO-ALBORS, C.; WALTERS, C.; YING, Y.; RIDDICK, D.H. - Ultrasonographic assessment of luteinized unruptured follicle syndrome in unexplained infertility. *Fertil. Steril.*, 43:62-65, 1985.
- DERAEDT, R. - Pharmacokinetics of RU-486. The antiprogesterin steroid RU-486 and human fertility control. In: BAULIEU, E.E. & SEGAL S.L. New York, Plenum Press, 1985. p.103-112.
- Di MATTINA, M.; ALBERTSON, B.; SEYLER, D.E.; LORIAUX, D.L.; FALK, R.J. - Effect of the antiprogesterin RU-486 on progesterone production by cultured human granulosa cells: Inhibition of the ovarian 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *Contraception*, 34:199-206, 1986.
- Di ZEREGA, G.S.; MARUT, E.L.; TURNER, C.K.; HODGEN, G.D. - Asymmetrical ovarian function during recruitment and selection of the dominant follicle in the menstrual cycle of the Rhesus monkey. *J. Clin. Endocrinol.*, 51:696-699, 1980.

- Di ZEREGA, G.S. & HODGEN, G.D. - Luteal phase dysfunction infertility: a sequel to aberrant folliculogenesis. *Fertil. Steril.*, 35:489-499, 1981.
- DONNET, M.L.; HOWIE, P.W.; MARNIE, M.; COOPER, W.; LEWIS, M. - Return of ovarian function following spontaneous abortion. *Clin. Endocrinol.*, 33:13-20, 1990.
- DUBOIS, C.; ULMANN, A.; BAULIEU, E.E. - Contraception with late luteal administration of RU-486 (Mifepristone). *Fertil. Steril.*, 50:593-596, 1988.
- FAÚNDES, A.; RODRÍGUEZ-GALANT, G.; AVENDAÑO-PORTIUS, O. - Effects of a family planning program on the fertility of a marginal working-class community in Santiago. *Demography*, 5:122-137, 1968.
- FAÚNDES, A.; RODRÍGUEZ-GALANT, G.; AVENDAÑO, O. - The San Gregorio experimental family planning program: changes observed in fertility and abortion rates. *Demography*, 5:836-845, 1968.
- FRITZ, M.A. & SPEROFF, L. - The Endocrinology of the menstrual cycle: the interaction of folliculogenesis and neuroendocrine mechanisms. *Fertil. Steril.*, 38:509-529, 1982.
- FRYDMAN, R.; FERNANDEZ, H.; PONS, J-C.; ULMANN, A. - Mifepristone (RU-486) and therapeutic late pregnancy termination: a double-blind study of two different doses. *Hum. Reprod.*, 3:803-806, 1988.
- FUCHS, F. & KLOPPER, A. (eds) - Endocrinology of pregnancy. New York, Harper & Row, Publishers, 1971. 359p.
- FUTTERWEIT, W. - Neuroendocrine regulation of gonadal function. In: FUTTERWEIT W., (ed) - *Polycystic ovarian disease*. Berlin, Springer-Verlag, 1985. p.1-18.
- GARZO, V.G.; LIU, J.; ULMANN, A.; BAULIEU, E.E.; YEN, S.S.C. - Effects of an antiprogesterone (RU-486) on the hypothalamic-hypophyseal-ovarian-endometrial axis during the luteal phase of the menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 66:508-517, 1988.

GIVENS, J.R. (ed) - Endocrinology of pregnancy. Chicago, Year Book Medical Publishers, Inc., 1981. 393p.

GUPTA, J.K. & JOHNSON, N. - Effect of mifepristone on dilatation of the pregnant and non-pregnant cervix. *Lancet*, 335:1238-1240, 1990.

HALBE, H.W. - Fisiologia menstrual: Controle neuroendócrino. In: HALBE H.W. - *Ginecologia Endócrina I*. São Paulo, Roca, 1981. p.1-42.

HALLET, R.L. - Cyclic ovarian function following spontaneous abortion. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 67:52-55, 1954.

HARDY, E. & HERUD, K. - Effectiveness of a contraceptive education program for postabortion patients in Chile. *Studies In Family Planning*, 6:188-191, 1975.

HEALY, D.L. - Progesterone receptor antagonists and prostaglandins in human fertility regulation: a clinical review. *Reprod. Fertil. Dev.*, 2:61-74, 1990.

HENSHAW, S.K. - Induced Abortion: A world Review, 1990. *Fam. Plann. Perspect.*, 22:76-89, 1990.

HERRMANN, W.; WYSO, R.; RIONDEL, A.; PHYLIBERT, D.; TEUTSCH, G.; SAKIZ, E; BAULIEU, E.E. - Effect dum stéroïde antiprogestérone chez la femme: Interruption du cycle menstruel et de la grossesse au début. *C R Acad. Sci. Paris*, 294:933-938, 1982.

HILLIER, S.G.; KNAZEK, R.A.; ROSS, G.T. - Androgenic stimulation of progesterone production by granulosa cells from preantral ovarian follicles: further in vitro studies using replicate cell cultures. *Endocrinology*, 100:1539-1549, 1977.

HILLIER, S.G.; REICHERT Jr., L.E.; VAN HALL, E.V. - Control of preovulatory follicular estrogen biosynthesis in the human ovary. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 52:847-856, 1981.

HOLMDAHL, T.H.; JOHANSSON, E.D.B.; WILE, L. - The site of progesterone production in early pregnancy. *Acta Endocrinol.*, 67:353-361, 1971.

JAFFE, R.B. & KEYE Jr., W.R. - Estradiol augmentation of pituitary responsiveness to gonadotropin-releasing hormone in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 39:850-855, 1974.

JEFFCOATE, S.L. & HUTCHINSON, J.S.M., (eds) - The endocrine hypothalamus. London Academic Press, 1978. 547 p.

KARSCH, F.J.; KREY, L.C.; WEICK, R.F.; DIERSCHKE, D.J.; KNOBIL, E. - Functional luteolysis in the Rhesus monkey: The role of estrogen. *Endocrinology*, 92:1148-1152, 1973.

KHATTAB, T.Y. & JEQUIER, A.M. - Serum follicle stimulating hormone levels in human pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 86:354-363, 1979.

KOVACS, L.; SAS, M.; RESCH, B.A.; UGOCSAI, G.; SWAHN, M.L.; BYGDEMAN, M.; ROWE, P.J. - Termination of very early pregnancy by RU-486 - an antiprogestational compound. *Contraception*, 29:399-410, 1984.

LÄHTEENMÄKI, P. - The disappearance of HCG and return of pituitary function after abortion. *Clin. Endocrinol.* 9:101-112, 1978.

LÄHTEENMÄKI, P. & LUUKKAINEN, T. - Return of ovarian function after abortion. *Clin. Endocrinol.*, 8:123-139, 1978.

LÄHTEENMÄKI, P.; RAPELI, T.; KÄÄRIÄINEN, M.; ALFTHAN, H.; YLIKORKALA O. - Late postcoital treatment against pregnancy with antiprogesterone RU-486. *Fertil. Steril.*, 50:36-38, 1988.

Li, T.C.; LENTON, E.A.; DOCKERY, P.; ROGERS, A.W.; COOKE, I.D. - Why does RU-486 fail to prevent implantation despite success in inducing menstruation? *Contraception*, 38:401-406, 1988.

- LIU, J.H.; GARZO, G.; MORRIS, S.; STUENCKEL, C.; ULMANN, A.; YEN, S.S.C. - Disruption of follicular maturation and delay of after administration of the antiprogesterone RU-486. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 65:1135-1140, 1987.
- MAHLER, H. - The safe motherhood initiative: A call to action. *The Lancet*, 1:8534:668-670, 1987.
- MARCH, C.M.; GOEBELSMANN, U.; NAKAMURA, R.M.; MISHELL Jr., D.R. - Roles of estradiol and progesterone in eliciting the midcycle luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone surges. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 49:507-513, 1979.
- MARCH, C.M.; MARRS, R.P.; GOEBELSMANN, U.; MISHELL Jr., D.R. - Feedback effects of estradiol and progesterone upon gonadotropin and prolactin release. *Obstet. Gynecol.*, 58:10-16, 1981.
- MARRS, R.P.; KLETZKY, O.A.; HOWARD, W.F.; MISHELL Jr., D.R. - Disappearance of human chorionic gonadotropin and resumption of ovulation following abortion. *Am. J. Obst. Gynecol.*, 135:731-736, 1979.
- MENATY, K.P.; MAKRI, A.; DEGRAZIA, C.; OSATHANONDH, R.; RYAN, K.J. - The production of progesterone, androgens, and estrogens by granulosa cells, thecal tissue, and stromal tissue from human ovaries in vitro. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 49:687-699, 1979.
- MESSINIS, I.E. & TEMPLETON, A. - The effect of the antiprogesterin mifepristone (RU-486) on maturation and in-vitro fertilization of human oocytes. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 95:592-595, 1988.
- MISHELL, D.R.; THORMYCROFT, I.H.; MAGATA, Y.; MURATA, T.; NAKAMURA, R.M. - Serum gonadotropin and steroid patterns in early human gestation. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 117:631-642, 1973.
- MIYAKE, A.; TANIZAWA, O.; AONO, T.; KURACHI, K. - Pituitary responses in LH secretion to LHRH during pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 49:549-551, 1977.
- MOUDGAL, N.R.; McDONALD, G.J.; GREEP, R.O. - Role of endogenous primate LH in maintaining corpus luteum function of the monkey. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 35:113-116, 1972.

- NAKAJIMA, T.S.; BRUMSTED, J. R.; DEATON, J.L.; BLACKMER, K.M.; GIBSON, M. - Endometrial histology after first trimester spontaneous abortion. *Fertil. Steril.*, 55:32-35, 1991.
- NAVAROLI, F.; MACHADO, A.J.; NUÑEZ, M. - Estudio de la concentracion plasmática de estradiol, progesterona y testosterona durante el ciclo menstrual normal. *Rev. Cub. Obstet. Ginecol.*, 10:72-75, 1984.
- NIEMAN, L.K.; CHROUSOS, G.P.; KELLNER, C.; SPITZ, I.M.; NISULA, B.C.; CUTLER, G.B.; MERRIAM, G.R.; BARDIN, C.W.; LORIAUX, D.L. - Successful treatment of cushing's syndrome with the glucocorticoid antagonist RU-486. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 61:536-540, 1985.
- NIEMAN, L.K.; CHOATE, T.M.; CHROUSOS, G.P.; HEALY, D.L.; MORIN, M.; RENQUIST, D.; MERRIAN, G.R.; SPITZ, I.M.; BARDIN, C.W.; BAULIEU, E.E.; LORIAUX, D.L. - The progesterone antagonist RU-486. A potential new contraceptive agent. *New. Engl. J. Med.*, 316:187-191, 1987.
- ODELL, W.D. - El sistema reproductor en las mujeres. In: De GROOT, L.J. - *Endocrinología. III*. Buenos Aires, Ed. Panamericana , 1981. p.1861-1885.
- PASTORFILDE, G.B. - Serum chorionic gonadotropin activity after molar pregnancy, therapeutic abortion, and term delivery. *Am.J. Obstet. Gynecol.*, 118:293-297, 1974.
- PATTON, P.E. & STOUFFER, R.L. - Current understanding of the corpus luteum in women and nonhuman primates. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 34:127-143, 1991.
- PETERS, H.; BYSKOV, A.G.; HIMELSTEIN-BRAW, R.; FABER, M. - Follicular growth: the basic event in the mouse and human ovary. *J. Reprod. Fertil.*, 45:559-566, 1975.
- PHILIBERT, D.; DERAEDT, R.; TEUSTCH, E. - RU-486 a potent antiglucocorticoid in vitro. *Proceedings of the 8th International Congress of Pharmacology, Tokio, Japan. 1990* (Abstract n°1463).

- PHILLIPS C.I.; GORE, S.M.; GREEN, K.; CULLEN, P.M.; CAMPBELL, M. - Eye drops of RU-486, a peripheral steroid blocker, lower intraocular pressure in rabbits. *Lancet*, 767-768, 1984.
- PURI, C.P.; VADIGOPPULA, A.; GOPALKRISHNA, X.; KAKAM, R.R.; ELGER, W.A.G.; PATIL, R.K. - Contraceptive potential of a progesterone antagonist ZK 98.734: Effects on folliculogenesis, ovulation and corpus luteum function in bonnet monkeys. In: MOUDGAL, N.R. (ed): *Proc Int Conf Perspectives in Primate Reproductive Biology*, 1990.
- PURI, P.C. & VAN LOOK, P.F.A. - Newly development competitive progesterone antagonist for fertility control. In: *Antihormones in Health Disease*. *Front Horm Res Basel*, Karger, 19: p.127-167, 1991.
- RÄDESTAD, A.; BYGDEMAN, M.; GREEN, K. - Induced cervical ripening with mifepristone (RU-486) and bioconversion of arachidonic acid in human pregnant uterine cervix in the first trimester. A double blind, randomized, biomechanical and biochemical study. *Contraception*, 41:283-292, 1990.
- REYNIACK, J.V.; GORDON, M.; STONE, M.L.; SEDLIS, A. - Endometrial regeneration after voluntary abortion. *Obstet. Gynecol*, 45:203-210, 1975.
- RIGG, L.A.; LEIN, A.; YEN, S.S.C. - Pattern of increase in circulating prolactin levels during human gestation. *Am. J. Obst. Gynecol.*, 129:454-456, 1977.
- RODGER, M.W. & BAIRD, D.T. - Induction of therapeutic abortion in early pregnancy with mifepristone in combination with prostaglandin pessary. *Lancet*, 1415-1418, 1987.
- RUBINSTEIN, L.M.; PARLOW, A.F.; DERZKO, C.; HERSHMAN, J. - Pituitary gonadotropin response to LHRH in human pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 52:172-175, 1978.
- SAUNDERS, D.M. & KELSO, I.M. - Hormonal parameters following termination of pregnancy: a guide to the management of threatened abortion. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 120:1118-1124, 1974.

SANTEN, R.J. & BARDIN, C.W. - Episodic luteinizing hormone secretion in man. Pulsi analysis, clinical interpretation, physiologic mechanisms. *J. Clin. Invest.*, 52:2617-2628, 1973.

SCHAISSON, G.; GEORGE, M.; LESTRAT, N.; REINBERG, A.; BAULIEU, E.E.- Effects of the antiprogestosterone steroid RU-486 during midluteal phase in normal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 61:484-489, 1985.

SCHALLY, A.R.; ARIMURA, R.; KATIN, A.J. - Gonadotropin releasing hormone: one polypeptide regulates secretion of luteinizing and follicle-stimulating hormones. *Science*, 173:1036-1040, 1971.

SHARMAN, A.L. - Ovulation after abortion and ectopic pregnancy. In: SHARMAN, A.L. - *Reproductive Physiology of the Post-partum period*. Edimburgh E. & S. Livingstone Ltd., 1986. 688 p.

SHOUPÉ, D.; MISHELL, D.R.; PAGE, M.A.; MADKOUR, H.; SPITZ, I.M.; LOBO, R.A.: Effects of the antiprogestosterone RU-486 in normal women. II. Administration in the late follicular phase. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 157:1421-26, 1987.

SILVESTRE, L.; DUBOIS, C.; RENAULT, M.; REZVANI, Y.; BAULIEU, E.E.; ULMANN, A. - Voluntary interruption of pregnancy with mifepristone (RU-486) and a prostaglandin analogue. *N. Engl. J. Med.*, 322:645-648, 1990.

SPEROFF, L.; GLASS, R.H.; KASE, N.G. - *Endocrinologia ginecológica clínica e infertilidade*. 4.ed. São Paulo, Manole, 1991. 790 p.

STEIER, J.A.; BERGSJO, P.; MYKING, O.L. - Human chorionic gonadotropin in maternal plasma after induced abortion, spontaneous abortion, and removed ectopic pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 64: 391-394, 1984.

SWAHN, M.L.; JOHANNISSON, E.; DAMIORE, V.; de la TORRE, B.; BYGDEMAN, M. - The effect of RU-486 administered during the proliferative and secretory phase of the cycle on the bleeding pattern, hormonal parameters and the endometrium. *Hum. Reprod.*, 3:915-921, 1988.

TREVISAN, M.A.S.; BAHAMONDES, L.G.; TAMBASCIA, M.; GOTO, C.; ASSUNÇÃO, L. - A biópsia do endométrio e a dosagem da progesterona plasmática na avaliação da função lútea. *Rev. Ass. Med. Brasil.*, 28:19-20, 1982.

TSUKAHARA, S.; SASAKI, T.; PHILIPS, C.I.; GORE, S.M. - Subconjunctival suspension of RU-486 lowers intraocular pressure in normal rabbits. *Br. J. Ophthalmol.*, 70:451-455, 1986.

TSENG, L.; MAZELLA, J.; SUN, B. - Modulation of aromatase activity in human endometrial stroma cells by steroids, tamoxifen and RU-486. *Endocrinology*, 118:1312-1318, 1986.

TOGNOTTI, E. *Contribuição ao estudo da hiperestimulação ovariana programada*. São Paulo, 1988. (Tese Mestrado - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).

TULCHINSKY, D. & RYAN, K.J. - *Maternal-Fetal Endocrinology*. Philadelphia, Saunders Company, 1980. 418 p.

U. K. MULTICENTRE TRIAL. - The efficacy and tolerance of mifepristone and prostaglandin in first trimester termination of pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 97:480-482, 1990.

ULMANN, A.; TEUTSCH, G.; PHILIBERT, D. - RU-486: This controversial drug is now used widely in France to terminate unwanted pregnancies. Yet the compound was not invented for that purpose and actually has many possible applications. *Scient. Am.*, 262:42-48, 1990.

VAITUKAITIS, J.L. - Changing placental concentrations of human chorionic gonadotropin and its subunits during gestation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 38:755-760, 1974.

VAN HALL, E.V.; VAITUKAITIS, J.L.; ROSS, G.T. - Immunological and biological activity of HCG following progressive desialylation. *Endocrinology*, 88:456-459, 1971.

VAN LOOK, P.F.A. - Hormonal fertility regulation at the crossroads. A short review of potential of hormone antagonist for fertility regulation. Edited by C.H.P. Puri and P.F.A. Van Look, 1988. p. 1-22.

- VAN LOOK, P.F.A. & BYDGEMAN, M. - Antiprogesterone steroids: A new dimension in human fertility regulation. In: MILLIGAN S.R. (ed) - **Oxford reviews of Reproductive Biology**. Oxford, Universit Press, 1989. p.1-61.
- WADE, C.E.; SPITZ, I.M.; LÄHTEENMÄKI, P.; HEIKINHEIMO, O; KRIEGER, D.T.; BARDIN, W. - Effects of the antiglucocorticoid RU-486 on adrenal function in dogs. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 66:473-479, 1988.
- WANG, C.F.; HSULH, A.J.W.; ERICKSON, G.F. - Induction of functional prolactin receptors by FSH in rat granulosa cells. **J. Biol. Chem.**, 254:11-15, 1979.
- WENTZ, A.C. - Physiologic and clinical considerations in luteal phase defects. **Clin. Obstet. Gynecol.**, 22:169-186, 1979.
- WENTZ, A.C. - Endocrinology of early pregnancy. In: GIVENS, R.J. - **Endocrinology of pregnancy**. Chicago, Year Book Medical Publishers, p.1-34, 1981.
- WENTZ, A.C. - Luteal phase inadequacy. In: BERHRMAN, S.J.; KISTNER, R.W.; PATTON, G.W., eds. - **Progress in Infertility**. 3.ed. Boston. Little Brown and Company, 1988. p. 405-62.
- WOLF, J.P.; SINOSICH, M.; ANDERSON, T.L.; ULMANN, A.; BAULIEU, E.E.; HODGEN, G.D. - Progesterone antagonist (RU-486) for cervical dilatation, labor induction and delivery in monkeys: effectiveness in combination with oxytocin. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, 160:45-47, 1989.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) - Programme for the precrision of matched assay reagents for the radioimmunoassay of hormone in reproductive physiology. Method Manual 10.ed., 1986.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) - Task Force on Postovulatory Methods for Fertility Regulation. Project 90909: A multicentric comparison of two single doses of RU-486 plus gemeprost for terminating pregnancy in women with amenorrhea between 57 and 63 days. October, 1990a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) - Task Force on Post-ovulatory Methods for Fertility Regulation: The use of mifepristone (RU-480) for preparation in first trimester pregnancy termination by vacuum aspiration. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 97:260-266, 1990b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Maternal Health and Safe Motherhood Programme Progress Report 1987-90. Geneva: World Health Organization, 1990c.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - Pregnancy termination with mifepristone and gemeprost: a multicenter comparison between repeated doses and a single dose of mifepristone. *Fertil. Steril.*, 56:32-40, 1991.

YEN, S.S.C. - Neuroendocrine control of hypophyseal function. In: YEN S.S.C. & JAFFE R.B. eds., - *Reproductive endocrinology*. 2.ed., Philadelphia, W.B. Saunders, 1986. p. 33-74.

ZELEZNIK, A.J. - Premature elevation of systemic estradiol reduces serum levels of follicle-stimulating hormone and lengthens the follicular phase of the menstrual cycle in Rhesus monkeys. *Endocrinology*, 109:352-355, 1981.

HERANI, M.L.G. - Normas para apresentação de dissertações e teses/Maria Luiza Gugliano Herani- São Paulo, BIREME, 1990.

8. BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- BAULIEU, E.E. - Editorial: RU-486 and the early nineties. *Endocrinol.*, 127:2043-46, 1990.
- BAUMAN, J. E. - Basal body temperature: unreliable method of ovulation detection. *Fertil. Steril.*, 36:729-733, 1981.
- BENSON, J.; LEONARD, A.H.; WINKLER, J.; WOLF, M.; McLAURIN, K.E. - Meeting women's needs for post-abortion family planning: framing the questions. IPAS, 1992, 69p.
- CEKAN, S.; AEDO, A.R.; SEGERSTÉEN, E.; VAN LOOK, P.; MESSINIS, I.; TEMPLETON, A. - Levels of the antiprogesterin RU-486 and its metabolites in human blood and follicular fluid following oral administration of a single dose. *Human. Reprod.*, 4:131-135, 1989.
- CHANG-HAI, H.; YONG-EN, S.; ZHI-HOU, Y.; GUO-GING, Z.; NAIXIONG, J.; VAN LOOK, P.F.A.; FOTHERBY, K. - Pharmacokinetic study of orally administered RU-486 in non-pregnant women. *Contraception*, 40:449-460, 1989.
- CLARKE, c.L. - Cell-specific regulation of progesterone receptor in the female reproductive system. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 70:C29-C33, 1990.
- CLINE, D.L. - Unsuspected subclinical pregnancies in patients with luteal phase defects. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 134:438-444, 1979.
- COUZINET, B.; LE STRAT, N.; ULMANN, A.; BAULIEU, E.E.; SCHAISSON, G. - Termination of early pregnancy by the progesterone antagonist RU-486 (Mifepristone). *New Engl. J. Med.*, 315:1.565-570, 1986.
- COUZINET, B.; LE STRAT, N.; SILVESTRE, L.; SCHAISSON, G. - Late luteal administration of the antiprogesterone RU-486 in normal women: effects on the menstrual cycle events and fertility control in a long-term study. *Fertil. Steril.*, 54:1039-1044, 1990.

- CROXATTO, H.B.; SALVATIERRA, A.M.; CROXATTO, H.D.; SPITIZ, I.M. - Variable effects of RU-486 on endometrial maintenance in the luteal phase extended by exogeneous hCG. *Clin. Endocrinol.*, 31:15-23, 1989.
- CSAPO, A.I.; PULKKINEN, M.O.; RUTTNER, B.; SAUVAGE, J.P.; WIEST, W.G. - The significance of the human corpus luteum in pregnancy maintenance. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 112:1061-1067, 1972.
- CSAPO, A.I.; PULKKINEN, M.O.; WIEST, W.G. - Effects of luteectomy and progesterone replacement therapy in early pregnant patients. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 115:759-765, 1973b.
- CSAPO, A.I.; PULKKINEN, M.O.; KAIHOLA, H.L. - The effect of estradiol replacement therapy on early pregnant lutectomized patients. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 117:987-990, 1973a.
- CSAPO, A.I.; PULKKINEN, M.O.; KAIHOLA, H.L. - The relationship between the timing of luteectomy and the incidence of complete abortions. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 118:985-989, 1974.
- CUMMING, D.C.; HONORÉ, L.H.; SCOTT, J.Z.; WILLIAMS, K.P. - The late luteal phase in infertile women: comparison of simultaneous endometrial biopsy and progesterone levels. *Fertil. Steril.*, 43:715-719, 1985.
- DALY, D.C.; MASLAR, I.A.; ROSENBERG, S.M.; TOHAN, N.; RIDDICK, D.H. - Prolactin production by luteal phase defect endometrium. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 140:587-591, 1981.
- DALY, D.C.; WALTERS, C.A.; SOTO-ALBORS, C.E.; RIDDICK, D.H. - Endometrial biopsy during treatment of luteal phase defects is predictive of therapeutic outcome. *Fertil. Steril.*, 40:305-310, 1983.
- DeCHERNEY, A.H.; TARLATZIS, B.C.; LAUFER, N. - Follicular development: lessons learned from human in vitro fertilization. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 153:911-923, 1985.
- DOWNS, K.A. & GIBSON, M. - Clomiphene citrate therapy for luteal phase defect. *Fertil. Steril.*, 39:34-38, 1983.

- DRIESSEN, F.; HOLWERDA, P.J.; PUTTE, S.C.J.; KREMER, J. - The significance of dating an endometrial biopsy for the prognosis of the infertile couple. *Int. J. Fertil.*, 25:112-116, 1980.
- FILICORI, M.; SANTORO, N.; MERRIAM, G.R.; CROWLEY, W.F. - Characterization of the physiological pattern of episodic gonadotropin secretion throughout the human menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 62:1136-1144, 1986.
- GARCIA, J.; JONES, G.S.; WENTZ, A.C. - The use of clomiphene citrate. *Fertil. Steril.*, 28:707-717, 1977.
- GERVAIS, K. & MILES, S. - RU-486: new issues in the American Abortion Debate., 1990, 27p.
- GRAVANIS, A.; ZORN, J.R.; TANGUY, G.; NESSMANN, C.; CEDARD, L.; ROBEL, P. - The "dysharmonic luteal phase" syndrome: endometrial progesterone receptor and estradiol dehydrogenase. *Fertil. Steril.*, 42:730-736, 1984.
- GRAVANIS, A.; SCHAISON, G.; GEORGE, M.; DE BRUX, J.; SATYASWAROOP, P.G. - Endometrial and pituitary responses to the steroidal antiprogesterin RU-486 in postmenopausal women. *J. Clin. Metabol.*, 60:156-163, 1985.
- GRAY, R.H.; CAMPBELL, O.M.; ZACUR, H.A.; LABBOK, M.H.; MacRAE, S.L. - Postpartum return of ovarian activity in nonbreastfeeding women monitored by urinary assays. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 64:645-650, 1987.
- HACKELOER, B.J.; FLEMING, R.; ROBINSON, H.P.; ADAM, A.H.; COUTTS, J.R.T. - Correlation of ultrasonic and endocrinologic assessment of human follicular development. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 135:122-159, 1979.
- HALBREICH, U. - Gonadal hormones and antihormones, serotonin and mood. *Psychopharmacol. Bull.*, 26:291-295, 1990.
- HEALY, D.L.; BAULIEU, E.E.; HODGEN, G.D. - Induction of menstruation by an antiprogesterone steroid (RU-486) in primates: site of action, dose-response relationships, and hormonal effects. *Fertil. Steril.*, 40:253-257, 1983.

- HOFMEISTER, F.J.; VONDRAK, B.; BARBO, D.M. - The value of the endometrial biopsy. A study of 14,655 office endometrial biopsies. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 95:91-98, 1966.
- HORTA, J.L.H.; GORDILLO FERNANDES, J.; SOTO de LEÓN, B.; CORTÉS-GALLEGOS, V. - Direct evidence of luteal insufficiency in women with habitual abortion. *Obstet. gynecol.*, 49:705-708, 1977.
- HUGGINS, G.R. & CULLINS, V.E. - Fertility after contraception or abortion. *Fertil. Steril.*, 54:559-573, 1990.
- JOHANNISSON, E.; OBERHOLZER, M.; SWAHN, M.L.; BYGDEMAN, M. - Vascular changes in the human endometrium following the administration of the progesterone antagonist RU-486. *Contraception*, 39:103-117, 1989.
- JONES, G.S.; AKSEL, S.; WENTZ, A.C. - Serum progesterone values in the luteal phase defects. *Obstet. Gynecol.*, 44:26-34, 1974.
- JONES, G.S. - The luteal phase defect. *Fertil. Steril.*, 27:351-356, 1976.
- JONES, G.S. - The clinical evaluation of ovulation and the luteal phase. *J. Reprod. Med.*, 18:139-142, 1977.
- KAMRAVA, M.M.; TAYMOR, M.L.; BERGER, M.J.; THOMPSON, I.E.; SEIBEL, M.M. - Disappearance of human chorionic gonadotropin following removal of ectopic pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 62:486-488, 1983.
- KATAYAMA, P.K.; JU, K.S.; MANUEL, M.; JONES, G.S.; JONES, H.W. - Computer analysis of etiology and pregnancy rate in 636 cases of primary infertility. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 135:207-214, 1979.
- KLITSCH, M. - Antiprogestins and the abortion controversy. A progress report. *Family Plan. Perspect.*, 23:275-282, 1991.
- LANDGREN, B.M.; UNDÉN, A.L.; DICZFALUSY, E. - Hormonal profile of the cycle in 68 normally menstruating women. *Acta Endocrinol.*, 94:89-98, 1980.

- LASLEY, B.L.; WANG, C.F.; YEN, S.S.C. - The effects of estrogen and progesterone on the functional capacity of the gonadotrophs. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 41:820-826, 1975.
- LEFEBVRE, Y.; PROULX, L.; ELIE, R.; POULIN, O.; LANZA, E. - The effects of RU-486 on cervical ripening: Clinical studies. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 162:61-65, 1990.
- LIU, J.H.; GARZO, V.G.; YEN, S.S.C. - Pharmacodynamics of the antiprogesterone RU-486 in women after oral administration. *Fertil. Steril.*, 50:245-249, 1988.
- LLUSIÁ, J.B. - Endometrial biopsy in 2000 infertile women. *In. J. Fertil.*, 4:300-305, 1959.
- LUUKKAINEN, T.; HEIKINHEIMO, O.; HAUKKAMAA, M.; LÄHTEENMÄKI, P. - Inhibition of folliculogenesis and ovulation by the antiprogesterone RU-486. *Fertil. Steril.*, 49:961-63, 1988.
- MARIA, B.; CHANEAC, M.; STAMPF, F.; ULMAN, A. - Interruption précoce de la grossesse par un stéroïde antiprogéstérone: la Mifépristone (RU-486). *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.*, 17:1089-1094, 1988.
- MARIA, B. 7 STAMPF, F. - Termination of early pregnancy using mifepristone in combination with prostaglandin analogs. *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.*, 149:31-34, 1989.
- MCNEILLY, A.S.; HOWIE, P.W.; HOUSTON, M.J.; COOK, A.; BOYLE, H. - Fertility after childbirth: adequacy of post-partum luteal phases. *Clin. Endocrinol.*, 17:609-615, 1982.
- MISHELL JR., D.R.; NAKAMURA, R.M.; CROSIGNANI, P.G.; STONE, S.; KHARMA, K.; NAGATA, Y.; THORNEYCROFT, I.H. - Serum gonadotropin and steroid patterns during the normal menstrual cycle. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 111:60-65, 1971.
- MISHELL JR., D.R.; NAKAMURA, R.M.; BARBERIA, J.M.; THORNEYCROFT, I.H. - Initial detection of human chorionic gonadotropin in serum in normal human gestation. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 118:990-991, 1974.

- MORAES-RUEHSEN, M.D.; JONES, G.S.; BURNETT, L.S.; BARAMKI, T.A. - The aluteal cycle: a severe form of the luteal phase defect. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 103:1059-1077, 1969.
- MURTHY, Y.S.; ARRONET, G.H.; PAREKH, M.C. - Luteal phase inadequacy: its significance in infertility. *Obstet. Gynecol.*, 36:758-761, 1970.
- NOYES, R.W. - The underdeveloped secretory endometrium. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 77:929-945, 1959.
- POPULATION CRISIS COMMITTEE - RU-486: otra opción de control de la natalidad. Preguntas y respuestas. Washington, DC, 1989, 6 p.
- POTTS, M. - RU-486. Termination of a pregnancy in the privacy of one's home. *North Carolina Med. J.*, 50:531-536, 1989.
- POZO, E.D.; WISS, H.; TOLIS, G.; ALCANIZ, J.; CAMPANA, A; NAFTOLIN, F. - Prolactin and deficient luteal function. *Obstet. Gynecol.*, 53:282-386, 1979.
- QUAGLIARELLO, J. & WEISS, G. - Clomiphene citrate in the management of infertility associated with shortened luteal phases. *Fertil. Steril.*, 31:373-377, 1979.
- RADWANSKA, E.; HAMMOND, J.; SMITH, P. - Single midluteal progesterone assay in the management of ovulatory infertility. *J. Reprod. Med.*, 26:85-89, 1981.
- REGELSON, W.; LORIA, R.; KALIMI, M. - Beyond "Abortion": RU-486 and the needs of the crisis constituency. *J.Am.Med.Assoc.*, 264:1026-1027, 1990.
- RICHART, R.M. & FERENCZI, A. - Endometrial morphologic response to hormonal environment. *Ginecol. Oncol.*, 2:180-197, 1974.
- RODGER, M.W.; LOGAN, A.F.; BAIRD, D. - Induction of early abortion with mifepristone (RU-486) and two different doses of prostaglandin pessary (gemeprost). *Contraception*, 39:497-518, 1989.

RODGER, M.W. & BAIRD, D.T. - Pretreatment with mifepristone (RU-486) reduces interval between prostaglandin administration and expulsion in second trimester abortion. *Br.J. Obstet. Gynaecol.*, 97:41-45, 1990.

ROSENFELD, D.L.; CHUDOW, S.; BRONSON, R.A. - Diagnosis of luteal phase inadequacy. *Obstet. Gynecol.*, 56:193-196, 1980.

SANCHEZ, P.E.; RYAN, M.A.; KRIDELKA, F.; GIELEN, I.; REN, S.G.; ALBERTSON, B.; MALOZOWSKI, S.; NIEMAN, L.; CASSORLA, F. - RU-486 inhibits rat gonadal steroidogenesis. *Horm. Metab. Res.*, 21:369-71, 1988.

SÁNCHEZ-CRIADO, J.E.; BELLIDO, C.; GALIOT, F.; LÓPES, F.J.; GAYTÁN, F. - A possible dual mechanism of the anovulatory action of antiprogesterone RU-486 in the rat. *Biol. Reprod.*, 42:877-886, 1990.

SAUNDERS, D.M.; HUNTER, J.C.; HAASE, H.R.; WILSON, G.R. - Treatment of luteal phase inadequacy with bromocriptine. *Obstet. Gynecol.*, 53:287-289, 1979.

SARACOGLU, O.F.; AKSEL, S.; YEOMAN, R.R.; WIEBE, R.H. - Endometrial estradiol and progesterone receptors in patients with luteal phase defects and endometriosis. *Fertil. Steril.*, 43:851-855, 1985.

SEGAL, S.J. - Mifepristone (RU-486). *New Engl. J. Med.*, 322:56-59, 1990.

SITRUK-WARE, R.; THALABARD, J.C.; DE PLUNKETT, T.L.; LEWIN, F.; EPELBOIN, S.; MOWSZOWICS, I.; YANEVA, H.; TOURNAIRE, M.; CHAVINIE, J.; MAUVAIS-JARVIS, P.; SPITZ, I.M. - The use of the antiprogesterin RU-486 (mifepristone): as an abortifacient in early pregnancy - clinical and pathological findings; predictive factors for efficacy. *Contraception*, 41:221-243, 1990.

SHAW, R.W. - Differential response to LHRH following estrogen therapy in women with amenorrhea. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 86:69-75, 1979.

- SHEPARD., M.K. & SENTURIA, Y.D. - Comparison of serum progesterone and endometrial biopsy for confirmation of ovulation and evaluation of luteal function. *Fertil. Steril.*, 28:541-548, 1977.
- SMITH Jr., S.E. - Plastic tube aspiration of the endometrium. *Obstet. Gynecol.*, 16:375-376, 1960.
- SMITH, S.K.; LENTON, E.A.; LANDGREN, B.M.; COOKE, I.D. - The short luteal phase and infertility. *Brit. J. Obstet. Gynaecol.*, 91:1120-1122, 1984.
- SMITH, S.K. & KELLY, R.W. - The effect of the antiprogestins RU-486 and ZK 98734 on the synthesis and metabolism of prostaglandins F_2 and E_2 in separated cells from early human decidua. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 65:527-534, 1987.
- SOULES, M.R.; WIEBE, R.H.; AKSEL, S.; HAMMOND, C.B. - The diagnosis and therapy of luteal phase deficiency. *Fertil. Steril.*, 28:1033-1037, 1977.
- SOULES, M.R.; BREMNER, W.J.; DAHL, D.; RIVER, J.E.; VALE, W.W.; CLIFTON, D.K. - The induction of premature luteolysis in normal women - follicular phase luteinizing hormone secretion and corpus luteum function in the subsequent cycle. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 164:989-994, 1991.
- SPIRTOS, N.J.; YUREWICZ, E.C.; MOGHISSI, K.S.; MAGYAR, D.M.; SUNDARESON, A.S.; BOTTOMS, S.F. - Pseudocorpus luteum insufficiency: A study of cytosol progesterone receptors in human endometrium. *Obstet. Gynecol.*, 65:535-540, 1985.
- SPITZ, I.M.; SHOUPE, D.; SITRUK-WARE, R.; MISHELL Jr., D.R. - Response to the antiprogestagen RU-486 (mifepristone) during early pregnancy and the menstrual cycle in women. *J. Reprod. Fert. Suppl.*, 37:253-260, 1989.
- STEINGOLD, K.A. & HODGEN, G.D. - Future directions: anti-hormones in reproductive medicine. *Baillière's Clinical. Obstet. Gynaecol.*, 2:711-729, 1988.

- STROTT, C.A.; CARGILLE, C.M.; ROSS, G.T.; LIPSETT, M.B. - The short luteal phase. *J. Clin. Endocrinol.*, 30:246-251, 1970.
- STUENKEL, C.A.; GARZO, V.G.; MORRIS, S.; LIU, J.H.; YEN, S.S.C. - Effects of the antiprogesterone RU-486 in the early follicular phase of the menstrual cycle. *Fertil. Steril.*, 53:642-646, 1990.
- SWAHN, M.L.; GOTTLIEB, C.; GREEN, K.; BYGDEMAN, M. - Oral administration of RU-486 and 9-methylene PGE2 for termination of early pregnancy. *Contraception*, 41:461-473, 1990.
- TREVISAN, M.A.S.; BAHAMONDES, L.G.; TAMBASCIA, M. - A citologia hormonal seriada na prática ginecológica. *Rev. Ass. Med. Brasil.*, 28:104-106, 1982.
- TYSON, J.E.; HWANG, P.; GUYDA, H.; FRIESEN, H.G. - Studies of prolactin secretion in human pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 113:14-20, 1972.
- ULMANN, A.; SILVESTRE, L.; CHEMAMA, L.; REZVANI, Y.; RENAULT, M. - Medical termination of early pregnancy with RU-486 (mifepristone) followed by a prostaglandin analogue: Study in 16.369 women (mimeografado).
- WENTZ, A.C. - Physiologic and clinical considerations in luteal phase defects. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 22:169-185, 1979.
- WENTZ, A.C. - Endometrial biopsy in the evaluation of infertility. *Fertil. Steril.*, 33:121-124, 1980.
- WENTZ, A.C.; HERBERT, C.M.; MAXSON, W.S.; GARNER, C.H. - Outcome of progesterone treatment of luteal phase inadequacy. *Fertil. Steril.*, 41:856-862, 1984.
- WENTZ, A.C.; HERBERT, C.M.; MAXSON, W.S.; HILL, G.A.; PITTAWAY, D.E. - Cycle of conception endometrial biopsy. *Fertil. Steril.*, 46:196-199, 1986.
- YANG, Y.Q. & WU, J.T. - RU-486 interferes with EGG transport and retards the in vivo and in vitro development of mouse embryos. *Contraception*, 41:551-567, 1990.

YEN, S.S.C.; VELA, P.; RANKIN, J.; LITTEL, A.S. - Hormonal relationships during the menstrual cycle. *J.Am.Med.Assoc.*, 211:1513-1517, 1970.

YEN, S.S.C.; TSAI, C.C.; NAFTOLIN, F.; WANDENBERG, S.; AJABOR, L. - Pulsatile patterns of gonadotropin release subjects with and without ovarian function. *J.Clin. Endocrinol.*, 34:671-675, 1972.

HERANI, M.L.G. - Normas para apresentação de dissertações e teses/Maria Luiza Gugliano Herani - São Paulo, BIREME, 1990.