

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA
MESTRADO EM GERONTOLOGIA BIOMÉDICA**

ENVELHECIMENTO E DESCENSO GENITAL: O PAPEL DO COLÁGENO

THAÍS GUIMARÃES DOS SANTOS

Porto Alegre

2003

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA
MESTRADO EM GERONTOLOGIA BIOMÉDICA**

ENVELHECIMENTO E DESCENSO GENITAL: O PAPEL DO COLÁGENO

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica da PUCRS, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Gerontologia Biomédica.

THAÍS GUIMARÃES DOS SANTOS

Orientador: Prof. Dr. Emílio A. Jeckel-Neto

Porto Alegre

2003

Aos meus Pais, José Carlos e Gessi,

Pela presença constante e apoio incondicional em todas as etapas da

minha vida

AGRADECIMENTOS

Ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia e Serviço de Ginecologia por dar condições para o desenvolvimento desse estudo

Ao Instituto de Geriatria e Gerontologia da PUCRS pelo exemplar trabalho realizado

À CAPES, pela concessão da bolsa de estudos, e à PUCRS, pela concessão da bolsa de iniciação científica, que permitiram a realização desse estudo

Ao professor Emílio A. Jeckel-Neto pela orientação e apoio

Ao professor Nivaldo Almeida Fonseca pela dedicação e disponibilidade demonstrados durante a realização da análise estatística

À professora Laurecir Gomes pelas sugestões, contribuições e acima de tudo pelo interesse demonstrado durante a elaboração do estudo

Aos residentes do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia pela valiosa ajuda na coleta de dados

Ao colega José Amenabar pela fundamental contribuição na quantificação do colágeno

À bióloga Raquel e à acadêmica Roberta Ruschel pela contribuição nas técnicas de coloração e manutenção do material de pesquisa

Aos colegas do Laboratório de Envelhecimento Celular pelo apoio no decorrer do estudo

Ao meu marido, Sandro Guglieri, pela paciência, compreensão e amor, fundamentais para que esse trabalho pudesse ser concebido

Ao amigo e mestre Mauro Bertuol, por ter confiado em mim

Às pacientes dessa sofrida doença por me ensinarem que a compaixão e a empatia devem fazer parte de qualquer tratamento

SUMÁRIO

<u>RESUMO</u>	6
<u>ABSTRACT</u>	7
<u>INTRODUÇÃO</u>	8
<u>ARTIGO I - ENVELHECIMENTO E DESCENSO GENITAL: O PAPEL DO COLÁGENO</u>	10
<u>ARTIGO II - HISTOLOGICAL EVALUATION OF PUBOCERVICAL FASCIA IN PREMENOPAUSAL WOMEN</u>	39
<u>ARTIGO III - HISTOLOGIA DA FÁSCIA PUBOCERVICAL DE MULHERES PRÉ E PÓS-MENOPÁUSICAS E SUA RELAÇÃO COM O DESCENSO GENITAL</u>	57
<u>CONSIDERAÇÕES FINAIS</u>	88
<u>ANEXOS</u>	89

RESUMO

O aumento da expectativa de vida deu-se em ambos os sexos, em todas as idades, sendo que os mais expressivos incrementos foram observados na população feminina. Caso se queira adicionar qualidade de vida à longevidade dessas mulheres, deve-se estar atento também a patologias como o descenso genital, que, certamente, não diminui a longevidade, mas reduz drasticamente a qualidade de vida, limitando o convívio social e o desempenho das atividades diárias. A fásia endopélvica ou fásia pubocervical é parte fundamental do sistema de suporte às vísceras pélvicas. A sua composição é variável e suas condensações formam a maioria dos ligamentos do sistema de suporte pélvico. Nosso objetivo é descrever aspectos pertinentes à estrutura histológica da fásia pubocervical em mulheres pré- e pós-menopáusicas. Foi realizada uma análise descritiva do perfil dessas pacientes, incluindo seus antecedentes gineco-obstétricos. A população foi constituída de 33 pacientes que consultaram no Serviço de Ginecologia do Hospital São Lucas da PUCRS. A amostra foi selecionada no período de maio de 2002 a maio de 2003, e foi constituída por 15 pacientes pós-menopáusicas que tinham indicação de histerectomia devido a prolapso uterino (Grupo A), cinco pacientes pré-menopáusicas que tinham indicação de histerectomia devido a prolapso uterino (Grupo B) e 13 pacientes pré-menopáusicas que tinham indicação de realizar histerectomia por menometrorragia e não apresentavam prolapso genital (Grupo C). A média de idade do Grupo A foi de 62 anos ($\pm 6,5$), do grupo B foi de 48 anos ($\pm 1,3$) e do Grupo C foi de 46 anos ($\pm 3,7$) ($p=0,000$). No que diz respeito à quantificação do colágeno, a média do grupo A foi de 84,5%, do grupo B 84% e do grupo C 89,6% ($p=0,014$ pelo teste de Kruskal-Wallis e $p=0,008$ pelo teste de Anova). Não foi encontrada correlação significativa entre a porcentagem de colágeno e a idade das pacientes, o número de partos vaginais, pesos dos recém-nascidos, número de gestações, tempo de menopausa ou índice de massa corporal. Os fibroblastos da fásia pubocervical também foram estudados. O grupo A apresentou maior proporção de fibroblastos/mm² de tecido ($p=0,005$). Os resultados do estudo sugerem que pacientes com prolapso genital apresentam uma estrutura histológica da fásia pubocervical que difere daquelas sem a patologia e essas alterações não parecem estar relacionadas ao envelhecimento.

Palavras-chave: colágeno; envelhecimento; prolapso genital.

ABSTRACT

The increase in life expectancy occurred in both sexes, at all ages, the most expressive increments being observed in the female population. If we want to add life quality to our women's longevity, we must also pay attention to pathologies such as genital prolapse, which certainly doesn't shorten longevity, but drastically reduces life quality, limiting social life and the performance of daily tasks. The endopelvic fascia or pubocervical fascia is a key part in the support system of pelvic viscera. Its composition is variable, and its condensations make up most of the ligaments in the pelvic support system. Our objective is to describe aspects pertaining to the histological structure of the pubocervical fascia in premenopausal and postmenopausal women. Additionally, we carried out a descriptive analysis of these patients' profile, including their previous gynecologic history. The population comprised 33 patients that attended the Gynecological Service of PUCRS São Lucas Hospital. The sample was selected in the period from May 2002 to May 2003, and consisted of 15 postmenopausal patients that had indication for hysterectomy due to uterine prolapse (group A), five premenopausal patients with indication for hysterectomy due to uterine prolapse (group B), and 13 premenopausal patients with indication for hysterectomy due to menometrorrhagia that didn't present genital prolapse (group C). The mean age of group A was 62 years ($\pm 6,5$), of group B was 48 years ($\pm 1,3$), and of group C, 46 years ($\pm 3,7$) ($p=0.000$). With respect to the quantification of collagen, the mean in group A was 84.5%, in group B 84%, and in group C 89.6% ($p=0.014$ using the Kruskal-Wallis test, and $p=0.008$ by the ANOVA test). No significant correlation was found between collagen percentage and patient age, and number of vaginal deliveries, newborns' weight, number of pregnancies, menopause duration, or body mass index. Pubocervical fascia fibroblasts were also studied. Group A showed a greater proportion of fibroblasts/mm² of tissue ($p=0.005$). The study results suggest that patients with genital prolapse show a pubocervical fascia histological structure differing from those without the pathology, and these alterations don't seem to be related with aging.

Key words: collagen; aging; genital prolapse.

INTRODUÇÃO

Este estudo está dividido em três etapas que foram descritas na presente dissertação sob a forma de artigos. Num primeiro momento, apresenta-se uma revisão sobre o envelhecimento e o prolapso genital. Situa-se o leitor no que diz respeito ao envelhecimento do trato geniturinário, abordando também aspectos pertinentes à biomecânica do prolapso genital, bem como à anatomia dos aparelhos de sustentação e suspensão das estruturas pélvicas, ressaltando a importância da fásia pubocervical e o papel do colágeno. Este artigo será apresentado nas normas solicitadas para publicação na Revista Femina.

A seguir, descreve-se a estrutura histológica da fásia pubocervical em mulheres pré-menopáusicas sem prolapso genital, então, avaliando-se seu perfil clínico, além de seus antecedentes ginecológicos e obstétricos. Este artigo será apresentado nas normas solicitadas para publicação na International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction.

Finalmente, a partir dos artigos anteriores, desenvolveu-se um estudo que se propõe a avaliar a estrutura histológica da fásia pubocervical de pacientes pós-menopáusicas com prolapso genital. Ainda, neste estudo, tentou-se traçar uma comparação entre a estrutura

histológica da fásia pubocervical dessas mulheres com aquelas estudadas no artigo anterior. Este artigo será apresentado nas normas solicitadas para publicação da Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia.

ARTIGO I

ENVELHECIMENTO E DESCENSO GENITAL: O PAPEL DO COLÁGENO

AGING AND GENITAL PROLAPSE: THE ROLE OF COLLAGEN

Thaís Guimarães dos Santos

Emílio A. Jeckel-Neto

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica

Endereço para correspondência:

Thaís Guimarães dos Santos

Rua 24 de Outubro, 111/506 – Ed. 5ª Avenida Center

CEP 90510-002

Moinhos de Vento – Porto Alegre/RS

Fone/Fax: (51) 3346-1459

e-mail: thaisgs28@hotmail.com

Resumo

O aumento da expectativa de vida deu-se em ambos os sexos, em todas as idades, sendo que os mais expressivos incrementos foram observados na população feminina. Caso se queira adicionar qualidade de vida à longevidade dessas mulheres, deve-se estar atento também a patologias como o descenso genital, que, certamente, não diminui a longevidade, mas reduz drasticamente a qualidade de vida, limitando o convívio social e o desempenho das atividades diárias.

Em função disso, os autores desenvolvem uma revisão relativa à gênese do descenso genital, abordando aspectos pertinentes ao envelhecimento do trato genitourinário, fatores de risco, anatomia e biomecânica da patologia, incluindo, o papel desempenhado pelo colágeno, além das implicações clínicas relacionadas a todos esses aspectos.

Palavras-chave: prolapso genital, fatores de risco, envelhecimento.

Summary

The increase in life expectancy occurred in both sexes, at all ages, the most expressive increments being observed in the female population. If we want to add life quality to our women's longevity, we must also pay attention to pathologies such as genital prolapse, which certainly doesn't shorten longevity, but drastically reduces life quality, limiting social life and the performance of daily tasks.

In view of this, the authors reviewed the genesis of genital prolapse, approaching aspects pertaining to aging of the genitourinary tract, risk factors, anatomy, and biomechanics of the pathology, including the role played by collagen, in addition to clinical implications related with all these aspects.

Keywords: genital prolapse, risk factors, aging.

Introdução

O descenso genital ou prolapso genital é todo o deslocamento caudal dos órgãos pélvicos (uretra, bexiga, útero, alças intestinais e reto) através da vagina, podendo ocorrer em diferentes graus. É uma condição comum em mulheres idosas⁽²⁰⁾. Essa doença ocorre principalmente no período pós-menopáusicos, embora não seja uma exclusividade desse. Assim como a incontinência urinária, muitas vezes, tem sido relacionada erroneamente ao processo normal de envelhecimento, o que limita a busca pelo auxílio médico.

O termo envelhecimento é familiar e o processo do envelhecimento faz parte da vida. Porém, isso não os torna menos imprecisos, uma vez que não se dispõe de uma definição consensual. Muitos autores pensam de forma diversa e descrevem diferentes aspectos do mesmo fenômeno, talvez, por isso, há tantos conceitos para definir o envelhecimento. Arkin⁽²⁾, revisando várias definições, descreve o envelhecimento como o que acontece ao organismo ao longo do tempo, outra proposta é que o mesmo estaria associado ao aumento da probabilidade para morte ou à perda do vigor com o decorrer da idade cronológica, ou com a passagem do ciclo vital; ainda, nesta revisão, o envelhecimento é percebido como o processo no qual os indivíduos tornam-se mais suscetíveis a vários fatores, extrínsecos e intrínsecos, os quais levariam à morte, ou ainda como o período de desenvolvimento dos processos biológicos naturais que limitam as possibilidades adaptativas do organismo, aumentando a possibilidade de morte e promovendo a patologia do envelhecimento.

Neste estudo, define-se o envelhecimento como o processo natural, contínuo e universal, de caráter biológico, psicológico, cultural e social que transforma os seres, modificando suas características e aptidões.

O envelhecimento principia quando a vida inicia, ou seja, na concepção, e é o resultado de fatores genéticos, ambientais e sociais⁽⁹⁾. A intervenção no processo de envelhecimento tem sido extensamente explorada, não se limitando somente a alterações da longevidade, mas também às mudanças nas taxas de envelhecimento, limiar da morte e no padrão de envelhecimento.

Segundo a tábua de vida do IBGE, de 2001, uma pessoa com 40 anos de idade, no Brasil, tem a expectativa média de vida de mais 33,9 anos, enquanto que outra com 60 anos terá mais 17,8 anos de vida. O aumento na esperança de vida deu-se em todas as idades e em ambos os sexos, sendo que os mais expressivos incrementos foram observados na população feminina. A expectativa de vida ao nascer, em 2001, para as mulheres é de 72,9 anos e para os homens 65,1 anos. Então, as mulheres viveriam 7,8 anos a mais que os homens⁽¹²⁾.

No Rio Grande do Sul, a expectativa média de vida para as mulheres é de 75,82⁽¹²⁾. Assim, atualmente, mais de 1/3 da vida de muitas mulheres ocorre após a menopausa. É essa a fase onde se encontra a maior prevalência de prolapso genital, que embora seja uma patologia benigna, traz problemas higiênicos e constrangimento para a mulher. Essa condição usualmente não diminui a expectativa de vida, mas, certamente, reduz drasticamente a qualidade de vida, limitando o desempenho das atividades diárias e o convívio social.

Envelhecimento do Trato Urogenital

O estrogênio desempenha um importante efeito fisiopatológico no trato genital feminino, levando a modificações funcionais e histológicas⁽³⁴⁾. Com a chegada da menopausa, a mulher

depara-se com o evento da deprivação hormonal. Nessa fase, acontecem mudanças no organismo feminino como um todo e, por conseguinte, também no trato urogenital.

As estruturas mais acometidas a esse nível são as que apresentam o maior número de receptores estrogênicos, ou seja, bexiga, uretra, vagina e assoalho pélvico. As principais modificações vaginais são a atrofia e o encurtamento e, em nível uretral, pode ocorrer a invaginação do meato, menor flexibilidade e espessamento das paredes venosas. A bexiga pode ter sua complacência e função muscular alteradas, além da perda da elasticidade do tecido de suporte e modificações da sensibilidade vesical. A deprivação hormonal ainda pode levar à redução do tecido conjuntivo, adelgaçamento do epitélio vaginal e uretral, redução da vascularização da submucosa uretral e redução do glicogênio celular na vagina⁽⁴⁾.

Descenso Genital

Essa é uma doença bastante comum, porém, sua fisiopatologia não está completamente esclarecida^(22,35, 18), parece que é, mais provavelmente, multifatorial⁽³³⁾.

Para tentar descrever a prevalência do descenso genital, Hendrix e colaboradores⁽²⁰⁾ realizaram uma análise avaliando 27,342 mulheres. Das 16,616 mulheres com útero, a taxa de prolapso uterino foi de 14,2%, a taxa de cistocele foi de 32,9% e a retocele de 18,3%. Versi e colaboradores⁽⁴¹⁾ realizaram um estudo com 285 mulheres pós-menopáusicas com o intuito de determinar a prevalência de prolapso genital e relataram que 51% das pacientes tinham descenso de parede vaginal anterior, 27% apresentavam descenso de parede vaginal posterior e 20% apresentavam prolapso de segmento apical.

O descenso de órgãos pélvicos é uma condição comum em mulheres no período pós-menopáusicas^(20,41). Contudo, mulheres pré-menopáusicas também sofrem com essa doença, porém com menor prevalência⁽¹⁶⁾.

Existem fatores de risco identificados para o descenso genital. O número de partos vaginais talvez seja o fator de risco mais comentado na literatura^(20,34,16,41); parece que quanto maior é o número de partos vaginais maior é o risco de desenvolver descenso genital^(8,36). Além disso, o peso dos recém-nascidos, os fatores que aumentam a pressão intra-abdominal (tosse crônica, obesidade), história familiar, partos instrumentados e deprivação hormonal própria da menopausa também estão relacionados à gênese dessa patologia^(28,33,35,15,8,16,41). Porém, ainda há divergência no que diz respeito aos fatores de risco. Swift e colaboradores⁽³⁸⁾ realizaram um estudo de casos e controles e não conseguiram demonstrar o índice de massa corporal aumentado e doença pulmonar obstrutiva crônica como fatores de risco para essa doença. Ainda, neste estudo, os fatores preditivos descritos para descenso genital severo não incluíam o número de partos vaginais. Contudo, deparou-se com mulheres que, mesmo sem qualquer fator de risco identificável, apresentaram prolapso genital; enquanto, em outras, não se identificou qualquer grau de descenso.

Investigações sobre o papel desempenhado pelas estruturas de suporte dos órgãos pélvicos na etiologia do descenso genital indicam que algumas mudanças que ocorrem nesses tecidos poderiam vir a justificar o desenvolvimento do descenso. A lesão do tecido conjuntivo, então, poderia atuar como fator causal nos prolapso genitais. No estudo retrospectivo de Strobhen e colaboradores⁽³⁷⁾ com mulheres que procuraram atendimento hospitalar por sintomatologia relacionada ao prolapso genital, foi observado que as pacientes jovens tinham maior incidência de doenças do tecido conjuntivo quando comparadas às mais

idosas (22,2 % e 6,7% respectivamente). Embora a incidência de dermatomiosite e esclerodermia em jovens tenha sido pequena, ainda foi maior que na população em geral. O mesmo não foi observado no grupo de mulheres idosas, no qual a patologia do tecido conjuntivo mais freqüente foi a artrite reumatóide, que teve a mesma incidência que na população em geral.

Carley e Schaffer⁽⁷⁾ tentaram determinar a prevalência de incontinência urinária e prolapso genital em mulheres com Síndrome de Marfan e Ehlers-Danlos. Entre as 12 mulheres identificadas com Síndrome de Marfan, cinco referiram incontinência urinária (42%) e quatro prolapso genital (33%). Já entre as oito mulheres com síndrome de Ehlers-Danlos, quatro tinham incontinência urinária (50%) e seis prolapso de órgão pélvico (75%). Os autores concluíram que esses achados sustentam a hipótese de que as desordens do tecido conjuntivo podem exercer um papel na etiologia das referidas patologias. Alguns autores^(22,18,28) estabeleceram uma relação entre o prolapso genitourinário e a hiper mobilidade articular, indicando a possibilidade de desordem do tecido conjuntivo.

Anatomia do Assoalho Pélvico e Biomecânica do Descenso Genital

Compreender a anatomia dos componentes estruturais é fundamental para o entendimento das disfunções do assoalho pélvico. Então, para se entender o descenso genital é necessário estudar o processo envolvido na sua gênese⁽¹⁰⁾.

Existem mecanismos que tentam explicar como o útero e a vagina são normalmente mantidos em suas posições. As estruturas responsáveis por manter os órgãos pélvicos em seus

locais habituais podem ser didaticamente divididas em dois aparelhos: suspensão e sustentação⁽³⁰⁾.

Aparelho de sustentação

É formado pelos diafragmas pélvico e urogenital e, quando intactos, neutralizam as forças que empurram as vísceras para baixo em direção ao hiato urogenital (por exemplo, a gravidade ou qualquer fator de aumento da pressão intra-abdominal)⁽³⁰⁾.

O diafragma pélvico é constituído pelo músculo elevador do ânus, que, quando tem sua tensão preservada, limita alterações das localizações das vísceras pélvicas devido às pressões abdominais a elas transmitidas. Contudo, se esse músculo perder a capacidade de se contrair de forma constante, os órgãos pélvicos podem ser empurrados para baixo, tracionando as fâscias e todo o aparelho de suspensão.

O diafragma urogenital é constituído pelo músculo transverso profundo do períneo, sua aponeurose e o esfíncter uretral. A contração desse músculo oblitera o hiato deixado pelo elevador do ânus.

Aparelho de suspensão

A bexiga, o útero, a vagina e o reto são fixadas à parede pélvica por uma rede de tecido conjuntivo chamada coletivamente de fâscia endopélvica⁽¹¹⁾. Estudos têm usado como sinônimos à fâscia endopélvica e à fâscia pubocervical, pois parece tratar-se da mesma estrutura⁽¹⁷⁾. Embora o tecido conjuntivo da fâscia endopélvica seja uma unidade contínua, existem regiões distintas às quais são dados nomes individuais⁽²⁵⁾. Por exemplo, a parte que fixa o útero é chamada de paramétrio e a que ancora a vagina de paracolpo.

Uma vez que a camada superior do assoalho pélvico é a combinação das fáscias visceral pélvica e endopélvica, pode ser chamada de camada víscero fascial. É comum falar-se de fáscias e ligamentos isoladamente, mas para desempenharem sua função de suporte essas estruturas necessitam de um local para sua fixação, como os órgãos pélvicos.

O paramétrio é formado pelo que se chama clinicamente de ligamentos cardinais e uterossacros, os quais constituem duas partes distintas de um mesmo tecido. Os ligamentos uterossacros são visíveis e palpáveis na margem medial do complexo ligamentar cardinal-uterossacral. A camada tecidual que fixa a vagina à parede pélvica lateral chama-se paracolpo, e está contígua aos ligamentos cardinais e uterossacros quando o útero está presente. Embora tenha-se denominado esses tecidos de “ligamentos” e “fáscias”, eles não constituem o mesmo tipo de tecido encontrado na fáscia dos retoabdominais ou ligamentos do joelho, os quais são constituídos de tecido conjuntivo denso e regular.

O tecido de suporte pélvico contém proeminentes vasos sanguíneos, nervos e tecido conjuntivo fibroso. Sua composição reflete a função combinada de suprimento neurovascular e suporte das estruturas pélvicas⁽¹⁰⁾. O tecido conjuntivo que conecta a vagina às paredes pélvicas, o paracolpo, é composto por músculo liso, colágeno e elastina⁽¹¹⁾.

As estruturas que apoiam a vagina podem ser divididas em três níveis distintos, os quais correspondem a três áreas diferentes de suporte⁽¹¹⁾.

- Nível I: é a porção superior da vagina, adjacente à cérvix, que consiste numa camada constituída por lâminas de tecido conjuntivo relativamente longas, que suspendem a vagina através da fixação na parede pélvica.

- Nível II: na porção média da vagina, o paracolpo encurta-se e fixa a vagina lateralmente às paredes pélvicas. Essa fixação estende a vagina transversalmente entre a bexiga e o reto. A conexão da parede vaginal anterior ao arco tendíneo da fáscia pélvica dá origem a uma camada de suporte que sustenta a bexiga e corresponde à fáscia pubocervical. O mesmo ocorre com a parede vaginal posterior e a fáscia endopélvica (fáscia retovaginal), formando uma camada que restringe e previne a protusão retal.
- Nível III: na vagina distal, a parede vaginal está diretamente fixa às estruturas vizinhas sem qualquer intervenção do paracolpo. Próxima ao intróito, a vagina é fundida lateralmente aos músculos elevadores do ânus e posteriormente ao corpo perineal, enquanto que anteriormente se funde à uretra.

O tipo de prolapso vai depender, entre outros fatores, de qual o nível de suporte que apresenta falha. Parece que as disfunções a esse nível ocorrem devido a um processo generalizado, contudo muitos autores pensam nesse processo como uma combinação de defeitos individuais que afetam áreas localizadas⁽¹¹⁾.

Esses aparelhos, de suspensão e sustentação, somam suas funções para alcançar a mesma finalidade. As estruturas de suspensão têm importância na manutenção dos órgãos pélvicos em sua posição fisiológica, funcionando como “amarras”. Didaticamente, pode-se imaginar um barco em um dique preso por amarras. O barco representa o útero, as amarras são os ligamentos (aparelho de suspensão), e a água é o assoalho pélvico, com o músculo elevador do ânus representando seu principal suporte. Quando o nível da água baixa, ocorre maior tensão nas amarras que mantêm o barco em sua posição, podendo dar-se ruptura desses pontos

de apoio. O assoalho pélvico (aparelho de sustentação) atua como amortecedor, limitando o estiramento dos tecidos de suspensão e evitando sua ruptura ou perda de elasticidade⁽³⁰⁾.

Fáscia Pubocervical

A fáscia endopélvica ou fáscia pubocervical é uma porção da fáscia superior do diafragma pélvico que contribui para o suporte das vísceras pélvicas; é uma extensão da fáscia transversalis. Anteriormente, a fáscia pubocervical recobre a superfície dorsal do osso púbico e sua reflexão passa anteriormente à uretra e sobre a superfície superior da bexiga. A composição da fáscia endopélvica varia, e suas condensações formam a maioria dos ligamentos do sistema de suporte. Uma das condensações formadas pela fáscia pubocervical é o complexo ligamentar cardinal-uterossacro, bem como o ligamento pubouretral anterior⁽¹⁷⁾.

A fáscia pubocervical, anatomicamente, liga o terço médio da vagina à parede pélvica lateral, criando uma sustentação onde repousa a bexiga. Do ponto de vista embriológico, é derivada dos ductos müllerianos; e, em nível histológico, é composta por uma malha formada por algumas fibras de músculo liso, elastina, fibroblastos, estruturas vasculares, mas com preponderância de fibras colágenas⁽²⁹⁾.

Essa composição heterogênea faz a dissecação da pelve difícil e ajuda a explicar a variedade de descrições da anatomia da região. Com o envelhecimento, o volume relativo de tecido conjuntivo aumenta e os volumes relativos da musculatura estriada diminuem⁽¹⁷⁾.

Estudos morfofisiológicos têm apresentado discordância em seus resultados. Alguns autores têm descrito achados histológicos anormais, como o aumento do colágeno e redução dos fibroblastos na fáscia pubocervical de mulheres com prolapso uterino quando comparadas

com controles⁽¹⁸⁾. Jackson e colaboradores⁽²²⁾ estudaram as mudanças no metabolismo do colágeno em mulheres pré-menopáusicas, com prolapso genital e encontraram uma redução de 25% no conteúdo total do colágeno da fásia pubocervical. Segundo esse estudo, a redução do colágeno poderia resultar em significativa redução na força mecânica do tecido prolapsado. Mäkinen e colaboradores⁽²⁷⁾ estudaram as mudanças histológicas na fásia pubocervical em mulheres com e sem prolapso genital e consideraram como fásia normal aquela com fibras colágenas bem distribuídas entre numeroso fibroblastos; e como fásia anormal aquela com número de fibroblastos diminuídos e quantidade aumentada de fibras colágenas. Takano e colaboradores⁽³⁹⁾ verificaram uma redução na quantidade de colágeno dos paramétrios em pacientes com prolapso genital, tanto em mulheres pré-menopáusicas quanto em pós-menopáusicas.

Contudo, Kokcu e colaboradores⁽²⁴⁾ concluíram que a diminuição dos fibroblastos e aumento do conteúdo de colágeno podem ser os principais fatores associado a desordens do assoalho pélvico.

Inicialmente, associavam-se fásias anormais com o envelhecimento, entretanto, verificou-se que alterações fasciais também ocorriam em mulheres pré-menopáusicas com descenso genital, enquanto que pacientes da mesma idade, pós-menopáusicas, não apresentavam essas alterações. Assim, parece que o envelhecimento não é um fator que possa, por si só, explicar as mudanças observadas no tecido conjuntivo de mulheres com descenso genital⁽²⁶⁾.

Etiologia do descenso genital

Qualquer tecido conjuntivo do corpo pode ser alongado se houver uma tensão constante. Se os ligamentos e fâscias na pelve são responsáveis pela manutenção do maior peso dos órgãos abdominais e estão sujeitos à contínua pressão imposta ao assoalho pélvico como resultado desta força, eles poderiam ser alongados. Isto, todavia, não ocorre porque os músculos do assoalho pélvico ocluem o lúmen e sustentam os órgãos eliminando a constante pressão imposta aos ligamentos⁽¹⁰⁾.

A deterioração neuromuscular do assoalho pélvico está associada ao desenvolvimento do prolapso dos órgãos pélvicos. Caso entenda-se a natureza deste dano, poder-se-á compreender melhor o suposto papel do parto vaginal no prolapso genital.

Os músculos elevadores do ânus têm um papel crítico, aliviando a constante pressão sobre o tecido conjuntivo. Se houver comprometimento da musculatura do assoalho pélvico durante o parto, pode ocorrer perda do suporte desses músculos, o que pode levar ao prolapso. Uma vez que os músculos não conseguem manter o hiato urogenital fechado, os ligamentos devem cumprir a função de manutenção do suporte dos órgãos pélvicos. Dessa forma, a sobrecarga proveniente da pressão intra-abdominal pode levar à falha da função de suporte⁽¹⁰⁾. Existem poucos dados a respeito do papel do tecido conjuntivo nessas condições.

No prolapso genital, o tecido conjuntivo da pelve falha em conter os órgãos pélvicos em seus lugares. Parece que o tecido conjuntivo pélvico é mais comumente danificado pela ruptura que pelo estiramento. Se a vagina ou útero desloca-se abaixo da posição normal, a

constante carga imposta sobre eles pelo peso do conteúdo abdominal provavelmente causa o mesmo tipo de alongamento do tecido conjuntivo associado com estiramento de qualquer ligamento ou tendão. A falência dos ligamentos que estão sob essa pressão resulta não somente em dano agudo, mas também na impossibilidade de o tecido conjuntivo realizar o próprio reparo⁽¹⁰⁾.

Os músculos pélvicos aliviam a tensão imposta à fásia endopélvica, uma vez que esse fato é reconhecido, torna-se possível entender a relação entre o dano dos músculos do assoalho pélvico e a falência desses ligamentos. Em mulheres com músculos normais, os ligamentos não necessitam ser fortes e o prolapso é improvável (embora não impossível). Se os músculos estão danificados, os ligamentos são forçados a suportar uma carga aumentada. Nessa situação, uma mulher com ligamentos fortes irá manter um suporte normal, enquanto aquela com ligamentos frágeis tem probabilidade de desenvolver prolapso. Além disso, algumas mulheres com musculatura pélvica normal apresentam descenso genital porque seu tecido conjuntivo é excepcionalmente frágil. Não é possível afirmar se o dano responsável pelo prolapso provém do mecanismo muscular ou ligamentar, uma vez que esses dois aspectos do suporte pélvico estão intimamente relacionados⁽¹¹⁾.

A tensão que supostamente pode ser suportada pelo assoalho pélvico tem um papel significativo no desenvolvimento de disfunções. As maiores forças que afetam o assoalho pélvico vêm do aumento da pressão abdominal e do peso dos órgãos abdominais. Uma pessoa com ocupação que requeira manipulação de objetos pesados pode desenvolver hérnia inguinal e esse mesmo processo pode causar prolapso ou herniação das estruturas através do assoalho pélvico. Problemas como doença broncopulmonar obstrutiva crônica, que leva à tosse crônica, também, podem resultar num substancial aumento na sobrecarga imposta ao assoalho pélvico,

desse modo, predispondo indivíduos a desenvolver prolapso genital. A obesidade é outro fator que aumenta a sobrecarga ao assoalho pélvico⁽¹⁰⁾.

Embora o tecido conjuntivo usualmente tenha sido visto como um componente inativo do sistema de suporte, sabe-se que, na verdade, é ativo e dinâmico. *Turnover* e remodelamento do tecido conjuntivo pélvico são um processo contínuo. Há muito a ser aprendido sobre como as doenças afetam o tecido conjuntivo. Além disso, alguns indivíduos com prolapso apresentam hérnias em outros locais, sugerindo que este seja um problema do tecido conjuntivo de uma forma geral, que pode ser congênito ou adquirido. Rinne⁽³³⁾ descreveu em seu estudo um número maior de hérnias abdominais em mulheres com descenso genital. Segundo esse estudo, o achado ressalta a importância da fragilidade das fibras de colágeno na predisposição ao descenso genital.

O Papel do Colágeno

Em nível celular, o envelhecimento pode ser apresentado como um acúmulo progressivo de danos subletais que induzem a morte celular ou, no mínimo, diminuem sua capacidade de responder às agressões do meio⁽¹³⁾. As células senescentes reduzem a capacidade de absorver nutrientes e reparar danos cromossômicos. Os subprodutos da oxidação dos carboidratos são capazes de promover ligações cruzadas entre proteínas, assim, alterando sua estrutura terciária⁽¹³⁾.

Embora muitos mecanismos tenham sido propostos para explicar o envelhecimento celular, pode-se destacar dois processos inter-relacionados: a existência de um relógio

geneticamente determinado que programaria o envelhecimento, e os efeitos contínuos da exposição ao meio ambiente, que resultariam no acúmulo progressivo de danos celulares e moleculares.

O processo de envelhecimento promove grandes alterações fisiológicas nos tecidos conjuntivos fibrosos ricos em matriz extracelular (MEC). Então, com o avançar da idade, observa-se, por exemplo, aumento da rigidez da parede dos vasos, perda da elasticidade dos pulmões e pele, bem como redução da motilidade articular e da permeabilidade da membrana basal a certos solutos. Estas alterações estão associadas às modificações das macromoléculas que compõem a MEC. O metabolismo alterado, associado à meia-vida longa dessas moléculas no tecido, contribui para aumentar a susceptibilidade às modificações estruturais⁽¹³⁾. Os tecidos que compõem o assoalho pélvico são ricos em MEC, que é composta de fibras de colágeno, elastina, reticulina e de outros componentes da porção amorfa⁽⁴⁾. O tecido conjuntivo da pelve cede com a idade, assim como o da pele⁽²⁸⁾.

A integridade e a forma do corpo humano está amplamente relacionada à composição e ao arranjo do tecido conjuntivo⁽¹⁵⁾. Noventa por cento de todo o colágeno do corpo humano é do tipo I, o qual é distribuído na pele, tendão, osso, placenta e artérias^(33,25).

Como abordado anteriormente, existem diferenças evidentes no que diz respeito ao perfil das mulheres pós-menopáusicas e à presença de descenso genital, o que leva a crer que ainda existam fatores etiológicos a serem esclarecidos. Um possível envolvido na gênese dessa patologia é o tecido conjuntivo, especialmente, o colágeno. Estudos morfológicos têm demonstrado achados histológicos anormais, como a diminuição do conteúdo total de colágeno, diminuição da solubilidade do colágeno e aumento de seu *turnover* na fáscia

vaginal de mulheres pós-menopáusicas, com prolapso uterino quando comparadas com controles⁽¹⁸⁾.

Alguns estudos têm relacionado as alterações nas estruturas ligamentares e fasciais do complexo urogenital com a etiologia do prolapso⁽⁵⁾. Segundo Rinne⁽³³⁾, o tecido conjuntivo anormal pode ser o principal fator que leva às desordens do suporte do assoalho pélvico. Isso pode ocorrer devido a anormalidades da síntese do colágeno.

Contudo, estudos histológicos e bioquímicos são necessários, tanto nas pacientes com distúrbios funcionais (incontinência urinária) quanto nas com distúrbios anatômicos (prolapso). A relação entre tecido conjuntivo e prolapso está bem menos elucidada que a relação deste com a incontinência urinária⁽²⁸⁾. Assim, a base fisiopatológica do desenvolvimento do prolapso de órgãos pélvicos não está devidamente esclarecida⁽¹⁸⁾. Jackson e colaboradores⁽²²⁾ relatam que a estabilidade mecânica do trato urogenital depende das fibras de colágeno e que algumas evidências indicam que há diminuição do tecido conjuntivo no tecido prolapsado.

O colágeno é o maior constituinte do tecido conjuntivo humano, formando toda a base de sustentação tecidual⁽⁵⁾. O colágeno é uma estrutura elicoidal⁽⁶⁾ e suas fibras são mais comumente compostas de fibrilas de colágeno que são flexíveis, mas resistem ao estiramento e conferem considerável força à estrutura tecidual⁽³⁾.

Estruturalmente, as fibras individuais do colágeno estão espessadas, menos solúveis e mais resistentes à digestão pela colagenase⁽¹⁾. A clivagem da molécula nesse estado de tripla hélice é primariamente realizada pela colagenase. O colágeno ligado à colagenase está presente na periferia das bandas de colágeno. Isso sugere que essas moléculas arranjadas mais

profundamente ou que se encontram mais centralmente localizadas nas fibrilas, não são acessíveis às enzimas, a menos que as periféricas sejam primeiramente removidas. Essa hipótese do deslocamento contínuo da enzima para a molécula de colágeno, mais recentemente sintetizada e superficial, vai permitir que as moléculas mais profundas tenham tempo suficiente para estabelecer o grau e o tipo de *cross-link* necessário para sua adequada estabilidade estrutural e desenvolvimento de suas funções. O que sustenta essa hipótese é que a resistência do colágeno ao ataque colagenolítico está relacionada à idade, que é atribuída ao grau de *cross-link*, que aumenta com a idade.

A distribuição da colagenase com a idade não tem sido estudada em grandes detalhes, mas já se sabe que o nível de atividade diminui com o passar dos anos, uma vez que o remodelamento tecidual toma lugar mais frequentemente em jovens do que em idosos. Além disso, os produtos da colagenólise aparecem mais abundantemente na urina de jovens⁽¹⁾.

A degradação proteolítica do colágeno é complicada, também, pelo fato de que muitas doenças relacionadas com a idade induzem e/ou ativam a colagenase. Além disso, o uso de algumas drogas também está associado a alterações na estrutura do colágeno. O uso de corticosteróides está relacionado a alterações no crescimento e divisões celulares na epiderme de seres humanos⁽¹⁹⁾. A penicilamina é uma droga utilizada em alguns casos de artrite reumatóide e está relacionada a efeitos adversos sobre o colágeno⁽²³⁾. A colchicina apresenta efeitos sobre a divisão celular, principalmente, entre as células epiteliais de rápida proliferação⁽²¹⁾.

A menopausa é um dos fatores que reduz significativamente a resistência do tecido conjuntivo pélvico⁽³¹⁾, além disso, a redução do estrogênio própria da menopausa pode resultar em descompensação de fatores que podem levar ao descenso genital⁽¹⁴⁾.

O uso da terapia de reposição hormonal (TRH) parece reverter algumas das mudanças teciduais observadas em casos de descenso genital. Segundo Ewies e colaboradores⁽¹⁴⁾, a TRH suprime a expressão do colágeno III que estaria diretamente relacionada à presença do descenso genital.

A relação da atividade da collagenase com a idade *in vivo* não está estabelecida, embora tenha sido demonstrado que fibroblastos mantidos em cultura por longos períodos de tempo mostraram um declínio na sua habilidade de expressar essa enzima. As mudanças relativas ao colágeno total e sua síntese durante o envelhecimento *in vitro* são controversas. Muitos pesquisadores descrevem a diminuição de sua produção com o envelhecimento *in vitro*. Culturas de fibroblastos retirados da pele de ratos, porcos e humanos mostraram um progressivo decréscimo na síntese de colágeno⁽¹⁾.

Assim, a etiologia do prolapso genital é, muito provavelmente, multifatorial. Entretanto, há boas razões para se acreditar que a principal causa seja um distúrbio do aparato suspensor. Embora estes defeitos possam, até certa extensão, originar-se de partos traumáticos ou de intervenções cirúrgicas da pelve, também, é possível que estejam envolvidos diferentes graus de expressão gênica dos elementos componentes do tecido conjuntivo, que constitui a principal parte do aparato suspensor⁽⁵⁾.

A relação do colágeno e do assoalho pélvico

O envelhecimento está relacionado à redução do reparo tecidual, redução do tecido elástico, aumento da infiltração adiposa, atrofia celular, degeneração nervosa e redução do tônus da musculatura lisa. Essas mudanças causam alterações no suporte dos órgãos pélvicos⁽²⁸⁾.

Ulstem e colaboradores⁽⁴⁰⁾ propõem que a diminuição do colágeno leva à flacidez do aparelho de suspensão do assoalho pélvico e aumenta a hipermobilidade do colo vesical. Esses autores também descrevem a prevalência aumentada de hérnias abdominais, varizes de membros inferiores e prolapso uterino em mulheres com incontinência urinária aos esforços e sugerem que a análise do tecido conjuntivo pode identificar mulheres de risco para desenvolvimento de prolapso e incontinência urinária aos esforços.

Existem dois tipos de colágenos importantes para o assoalho pélvico: o colágeno tipo I e o tipo III. O colágeno tipo I, que se alinha em longas fibras, está composto por duas cadeias, alfa 1 e alfa 2. Esta é a forma do colágeno encontrada nos tecidos maduros. O colágeno tipo III é encontrado em tecidos que requerem mais flexibilidade que força, como a parede uterina. Isto ocorre porque o tipo III tem menor força mecânica que o tipo I. Ainda, pode-se contar com o colágeno tipo IV, que é formado por três cadeias alfa 1 e é encontrado em várias combinações com o colágeno tipo I⁽²⁸⁾.

Liapis e colaboradores⁽²⁵⁾ estudaram as mudanças no colágeno tipo III em pacientes com descenso genital e/ou incontinência urinária. Segundo eles, o colágeno tipo III estava significativamente reduzido em pacientes com incontinência urinária e descenso genital quando comparados com mulheres sem incontinência urinária ou descenso genital e com

mulheres com descenso genital somente. Esse estudo concluiu que o prolapso genital está relacionado com a redução moderada do colágeno tipo III.

Na pelve, três tipos de tecido conjuntivo são importantes: ligamentos de suspensão, inserção tendinosas dos componentes musculares na parede pélvica e em outras estruturas pélvicas, além de camadas fibrosas nas paredes vaginais anterior e posterior.

O colo uterino é constituído por um grande número de fibras colágenas, é composto de 70% de colágeno tipo I e 30% de colágeno tipo III. A importância do colágeno foi também demonstrada⁽³³⁾, uma vez que a dilatação cervical, durante o trabalho de parto espontâneo, foi longa em mulheres com altas concentrações de colágeno e curta naquelas com baixas concentrações. Outra hipótese suscitada nesse estudo é que mulheres com prolapso genital teriam mais trabalhos de parto prematuros e incompetência istmo-cervical devido à fragilidade do tecido conjuntivo.

As fixações fibrosas da vagina superior à parede pélvica devem ser vistas como suspensoras. Uma parte da resistência dessas estruturas pode resultar do seu tecido conjuntivo perivascular.

O tecido conjuntivo fibroso freqüentemente é visto ventral ao colo vesical no espaço de Retzius e está bem desenvolvido em muitas mulheres, além de estar bastante relacionado aos ligamentos pubouretrais. Se esse tecido conjuntivo estiver enfraquecido ou for rompido, a contração muscular não tem função na pelve.

A fásia pubocervical é um tecido conjuntivo constituído principalmente por uma rede de fibras colágenas cobertas por proteoglicanas⁽³²⁾. Conforme o estudo realizado por Rechberger

e colaboradores⁽³²⁾, sugere que a redução do conteúdo de colágeno pode contribuir para o relaxamento do suporte do colo vesical.

Há muito se estuda uma forma de dar melhor qualidade de vida às mulheres que sofrem com o descenso genital. Os estudos têm-se concentrado fundamentalmente no sentido terapêutico da abordagem. Porém, as recorrências após procedimentos cirúrgicos e as falhas do tratamento conservador ocorrem com certa frequência.

Pouco se tem falado em prevenção de prolapsos genitais, até porque a gênese dessa patologia ainda necessita de esclarecimentos. Essa é uma área que suscita controvérsia e necessita que seja trilhado um longo caminho para que se possa dispor de maiores esclarecimentos. As pesquisas realizadas não estabeleceram um consenso a respeito dos fatores de risco, tampouco em relação ao papel do colágeno contido nos tecidos de suporte e a etiologia do descenso genital. Além disso, sob esse aspecto, os estudos apresentam resultados diversos e até mesmo conflitantes, com diferentes métodos empregados, que muitas vezes não permitem traçar comparações. Muito se poderia acrescentar à qualidade de vida dessas pacientes se fosse possível concentrarem-se esforços no sentido de prevenir o descenso genital e, talvez, isso só se torne possível com o melhor conhecimento da estrutura dos tecidos que sustentam os órgãos pélvicos.

Leituras Suplementares

- 1 Anjali C, Gilchrest B. Skin. Masoro. Handbook Physiology. 1^a ed. Nova Iorque: 1995; 313-9.
- 2 Arkin R. Perspectives on aging. In: Robert Arkin. Biology and Aging. 2^a ed., Sunderland: Sinauer Associates, 1999; 3-26.
- 3 Bellamy D. Tissue Homeostasis and Ageing. In: Bellamy D. Ageing - A Biomedical Perspective. 4^a ed. Nova Iorque: John Willey, 1995; 148-75.
- 4 Bent AE, McLennan M. Geriatric Urogynecology. In: Ostergard DR, Bent AE. Urogynecology and Urodynamics. IV ed. Baltimore: Copyright, 1996; 448-50.
- 5 Bertuol M. Influência da quantidade de colágeno da fásia pubocervical na ocorrência do prolapso uterino em mulheres de diferentes idades. [Dissertação]. Porto Alegre: PUCRS, 1997.
- 6 Brocklehurst's. Musculoskeletal Disease. In: Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology. 4^a ed. Nova Iorque, 1992; 1158-9.
- 7 Carley ME, Schaffer J. Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women with Marfan or Ehlers-Danlos Syndrome. Am J Obstet Gynecol 2000 May; 182 (5): 1021-3.
- 8 Chiaffarino F, Chatenoud L, Dindelli M, et al. Reproductive factors, family history, occupation and risk urogenital prolapse. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1999; 82: 63-7.

- 9 Collin's KJ, Exton-Smith NA. Effects of ageing on human homeostasis. In: Bittles AH, Collin's KJ. The biology of human ageing. Cambridge: Cambridge University Press, 1985; 261-75.
- 10 De Lancey J. Anatomy and Biomechanics of genital prolapse. Clin Obstet Gynecol 1993; 36(4): 897-909.
- 11 De Lancey J. Anatomic aspects of vaginal eversion after hysterectomy. Am J Obstet Gynecol 1992; 166 (6pt1): 1717-28.
- 12 Disponível em <http://www.ibge.gov.br/ibge/default.php#>- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística- Tábua de Vida 2001- acesso em março 2003
- 13 Esquisatto MAM. Aspectos morfológicos, bioquímicos e biomecânicos de tendões de ratos púberes, adultos e senis sujeitos a diferentes forças mecânicas. [Tese de doutorado] Campinas: UNICAMP, 1999.
- 14 Ewies AA, Al-Azzawi F, Thompson J. Changes in extracellular matrix proteins in the cardinal ligaments of post-menopausal women with or without prolapse: a computerized immunohistomorphometric analysis. Hum Reprod 2003; 18: 2189-95.
- 15 FitzGerald MP, Mollenhauer J, Benson JT, Brubaker L. Urethral collagen morphologic characteristics among women with genuine stress incontinence. Am J Obstet Gynecol 2000 Jun; 182(2): 1565-74.
- 16 Gurel H, Gurel AS. Pelvic relaxation and associated risk factors: the results of logistic regression analysis. Acta Obstet Gynecol Scand 1999; 78: 290-3.

- 17 Haderer JM, Pannu HK, Hutchins GM. Controversies in female urethral anatomy and their significance for understanding urinary continence: Observations and literature. *Int Urogynecol J* 2002; 236-52.
- 18 Harris RL, Cundiff GW, Coates KW, Bump RC. Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in nulliparous women. *Obstetrics & Gynecology* 1998; 92(6): 951-4.
- 19 Haynes RC. Hormônio adrenocorticotrópico; esteróides córtico-supra-renais e seus análogos sintéticos; inibidores da síntese e ações dos hormônios córtico-supra-renais. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Palmer T. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991; 951-94.
- 20 Hendrix SL, Clark A, Nygaard I, et al. Pelvic Organ Prolapse in the Women's Health Initiative: Gravity and gravidity. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186(6): 1160-6.
- 21 Insel PA. Substâncias analgésicas-antipiréticas e antiinflamatórias; drogas empregadas no tratamento da artrite reumatóide e da gota. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Palmer T. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991; 421-48.
- 22 Jackson SR, Avery NC, Tariton JF, et al. Changes in metabolism of collagen in genitourinary prolapse. *The Lancet* 1996; 347: 1658-61.
- 23 Klaassen CD. Metais pesados e seus antagonistas. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Palmer T. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991; 1062-75.

- 24 Kocku A, Yani F, Centikaya M, et al. Histopathological evaluation of the connective tissue of vaginal fascia and the uterine ligaments in women with and without pelvic relaxation. *Arch Gynecol Obstet* 2002; 226: 75-8.
- 25 Liapis A, et al. Changes of collagen type III in female patients with genuine stress incontinence and pelvic floor prolapse. *Eur J Obstet & Gyn and Reproduct Bio* 2001; 97(1): 76-9.
- 26 Mäkinen J, Kahari V, Soderstrom K, et al. Collagen synthesis in the vaginal connective tissue of patients with and without uterine prolapse. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987; 24(4): 319-25.
- 27 Mäkinen J, Soderstrom K, Kiiholma P, Hirvonen T. Histological changes in the vaginal connective tissue of patients with and without uterine prolapse. *Arch Gynecol* 1986; 239(1): 17-20.
- 28 Norton AP. Pathogenesis of stress urinary incontinence: The role of connective tissue. In: Ostergard DR, Bent AE. *Urogynecology and Urodynamics*. IV ed. Baltimore: Copyright, 1996; 283-6.
- 29 Norton et al. Pelvic floor disorders: the role of fascia and ligaments. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 36: 926-38.
- 30 Oliveira LR. Prolapso genital. In: *Uroginecologia e Cirurgia Vaginal*. 1^a ed. São Paulo: Roca, 2001; 213-9.

- 31 Reay Jones NH, Healy JC, King LJ, et al. Pelvic connective tissue resilience decreases with vaginal delivery, menopause and uterine prolapse. *Br J Surg* 2003; 90(4): 466-72.
- 32 Rechberger T, et al. Role of fascial collagen in stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 151:1-4.
- 33 Rinne KM, Kirkinen PP. What predisposes young women to genital prolapse? *Eur J Obstet & Gyn and Reproduct Bio* 1999; 84: 23-5.
- 34 Robinson D, Cardozo L. Urogenital effects of hormone therapy. *Best practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; 17: 91-104.
- 35 Samuelsson EC, Victor FTA, Tibblin G, Svärdsudd KF. Signs of genital prolapse in a Swedish population of women 20 to 59 years of age and possible related factors. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(2): 299-305.
- 36 Scherf C, Morison L, Fiander A, et al. Epidemiology of pelvic organ prolapse in rural gambia, west africa. *BJOG* 2002; 109: 431-6.
- 37 Strohben K, Jakary JA, DeLancey JO. Pelvic organ prolapse and urinary incontinences. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 33-6.
- 38 Swift SE, Pound T, Dias JK. Case-control study of etiologic factors in the development of severe pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J*. 2001; 13: 187-92.

- 39 Takano CC, Girão MJBC, Sartori MJF, et al. Analysis of collagen in parametrium and vaginal apex of women with and without uterine prolapse. *Int Urogynecol J* 2002; 13: 342-5.
- 40 Ulstem U, Ekman G, Gietz G, Malmstrom A. Different biochemical composition of connective tissue in continent and stress incontinent women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987; 66: 455-7.
- 41 Versi E, Harvey MA, Cardozo L, et al. Urogenital prolapse and atrophy at menopause: a prevalence study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001; 12(2): 107-10.

ARTIGO II

**HISTOLOGICAL EVALUATION OF PUBOCERVICAL FASCIA IN
PREMENOPAUSAL WOMEN**

Thaís Guimarães dos Santos¹, MD
Nivaldo Almeida Fonseca², PhD
José Amenabar, MSC
Emílio A. Jeckel-Neto¹, PhD

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - Brazil

Adress for mail:

Thaís Guimarães dos Santos

Rua 24 de Outubro, 111/506 – Ed. 5^a Avenida Center
CEP 90510-002

Moinhos de Vento – Porto Alegre/RS

Fone/Fax: (51) 3346-1459

e-mail: thaisgs28@hotmail.com

¹ Laboratory of Cellular Aging, Institute of Biomedical Research

² Department of Statistics

Abstract

Objectives: the endopelvic fascia or pubocervical fascia is a key part in the support system of pelvic viscera. Its composition is variable, and its condensations make up most of the ligaments in the pelvic support system. Our objective is to describe aspects pertaining to the histological structure of the pubocervical fascia in premenopausal women. Additionally, we carried out a descriptive analysis of these patients' profile, including their previous gynecologic-obstetric history.

Methods: 13 patients subjected to total abdominal hysterectomy for myomatosis were evaluated. During the procedure, a fragment of pubocervical fascia was removed, the histological preparation was performed using the picrosirius and hematoxylin/eosin techniques. Images achieved by a light microscope connected to a digital imaging analysis system allowed the quantification of the existent collagen fibers in the pubocervical fascia, as well as its vascularization, in addition to the proportion of fibroblasts per tissue area.

Results: Mean age was 46 years. On average, 3 pregnancies per patient occurred, and with respect to the delivery mode, the mean was 2 vaginal deliveries and 1 cesarean delivery per patient. The mean body weight of the newborns was 3722 grams. The mean percentage of collagen and fibroblasts per mm^2 for this group was 89.6% and 18.7% per mm^2 , respectively. The area occupied by vessels and amorphous substance was 14% on average.

Conclusions: Previously, the normal pubocervical fascia was described as that presenting collagen fibers equally distributed among numerous fibroblasts. However, a more thorough histological knowledge is crucial. From this analysis, we can study the potential alterations of this tissue, as some alterations seem to be involved in the genesis of pelvic floor dysfunctions.

Keywords: genital prolapse, collagen, pubocervical fascia.

Introduction

The endopelvic fascia or pubocervical fascia is a portion of the superior fascia of the pelvic diaphragm that provides support to pelvic viscera, and is an extension of the fascia transversalis. Anteriorly, the pubocervical fascia covers the dorsal surface of the pubic bone and its reflection passes anteriorly to the urethra and over the superior surface of the bladder. The composition of this fascia varies, and its condensations make up most of the support system ligaments. One of the condensations formed by the pubocervical fascia is the cardinal-uterosacral ligament complex, as well as the anterior pubourethral ligament ⁽¹¹⁾.

Anatomically, the pubocervical fascia links the middle third of the vagina to the lateral pelvic wall, creating a support where the bladder rests upon. From an embryological standpoint, it derives from the mullerian ducts, and histologically is made up by a mesh formed by some smooth muscle fibers, elastin, fibroblasts, vascular

structures, with prevalence of collagen fibers though ⁽¹²⁾. Such heterogeneous composition per se makes the dissection of the pelvis difficult and accounts for the variety in descriptions of the region's anatomy ⁽¹¹⁾.

The tissues that make up the pelvic floor are rich in extracellular matrix, which is composed by collagen, elastin and reticulin ⁽¹⁵⁾. Collagen is the major constituent of human connective tissue, forming the entire base for tissue support ⁽¹⁰⁾. The human body's integrity and shape is highly associated with the composition and arrangement of the connective tissue ⁽³⁾.

Some authors ^(4, 8, 9, 10, 13) have been committed to the study of the role played by the supporting tissues of pelvic organs in the etiology of diseases in the pelvic floor, and it seems that some changes that occur to these tissues may account for the development of these pathologies. However, few have attempted to establish what the usual fascia pattern is in women without this pathology. This motivated us to undertake this study.

Patients and methods

The population comprised 13 patients that spontaneously and consecutively attended the Gynecology Service of PUCRS São Lucas Hospital. The sample was selected from May 2002 to May 2003, and was made up by premenopausal patients with indication for hysterectomy. The selected patients signed the informed consent

form and answered the research instrument, which approached aspects related to the gynecological-obstetric profile of every woman.

Exclusion criteria

Excluded from the sample were postmenopausal patients, those presenting genital prolapse, collagen diseases such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, progressive systemic sclerosis, polymyositis, dermatomyositis, Sjögren's syndrome, arteritis, ankylosing spondylitis, and amyloidosis, and use of drugs such as corticoids, colchicine and penicillamine; patients under hormone replacement therapy were also excluded. That's because the use of some drugs is also associated with alterations in the collagen structure. The use of corticosteroids is related with alterations in cell divisions and growth in the epidermis of humans ⁽⁵⁾. Penicillamine is a drug used in some rheumatoid arthritis cases and is related with adverse effects on the collagen⁽⁶⁾. Colchicine shows effects on cell division, most notably amid epithelial cells of rapid proliferation ⁽⁷⁾.

Menopause is one of the factors that significantly reduces the resistance of the pelvic connective tissue ⁽¹⁶⁾; additionally, the estrogen reduction peculiar to menopause can result in decompensation of factors that may lead to genital prolapse ⁽¹⁷⁾.

The use of hormone replacement therapy (HRT) seems to reverse some of the tissue alterations observed in genital prolapse cases. According to Ewies et al. ⁽¹⁷⁾, HRT suppresses the expression of type III collagen, which is thought to be directly related with the presence of genital prolapse.

Study variables

- Collagen amount: percentage of collagen contained in tissue sections.
- Amount of fibroblasts: proportion of the number of fibroblasts per tissue area
- Age: counted in years from patient birth date up to surgery date.
- Family history: those reporting the existence of a close relative (mother, sister, or daughter) with genital prolapse were considered patients with positive family history.
- Body mass index: calculated by the patient's body weight divided by her square height.
- Vaginal deliveries: number of vaginal deliveries reported by the patient
- Instrumented vaginal deliveries: refers to the use of forceps, as informed by the patient.
- Cesarean deliveries: number of cesarean deliveries reported by the patient.

- Newborns' body weight: expressed in grams, as reported by the patient during data collection through the research instrument.
- Presence of chronic cough: cough for a continuous period longer than 3 weeks.

Material

A fragment of the routinely excised tissue was collected during the surgical procedure. The tissue belonged to the pubocervical fascia, the site approached during the hysterectomy procedure, both by vaginal and abdominal technique. A triangular fragment of vaginal vault tissue, from the precervical area, was assessed, encompassing the pubocervical fascia. This anatomic site coincided with the site used by Mäkinen et al. ^(8, 9) in two different studies on morphological alterations and collagen synthesis in women with and without uterine prolapse. The tissue was collected from the site by the surgeon for the surgical procedure, prior to the suture of the incision borders, as illustrated in figures 1 and 2. The surgical size and the dissection weren't magnified for the investigation. The surgical indications followed the routines established by the Gynecology Service of PUCRS São Lucas Hospital.

The abdominal hysterectomy begins with an abdominal incision and opening by planes to the identification of the uterus. Then we perform the grasping, ligature and severing of the utero-ovarian ligaments, round ligaments and tubes bilaterally. Next, the bladder is separated, and a dissection is performed for identification of uterine arteries

bilaterally. Thus, these can be ligated. The next step is the removal of the uterus, which can be performed by either an intra or extrafascial technique.

Histological analysis

After removal of the pubocervical fascia fragment, the material was fixed in buffered neutral formalin solution and embedded in paraffin. The blocks were cut in 4 μ m sections and fixed on slides for microscopy. A section from each block was stained by the picosirius technique (Figure 3), while another section was stained with hematoxylin/eosin⁽¹⁴⁾. Every stained slide was examined under a light microscope (Olympus AX-70, Japan) connected to a digital imaging analysis system. This equipment uses an NSTC digital camera (U-SPT, Japan) that captures and transmits the images to a computer. These images were analyzed by the ImagePro Plus software version 4.1 (Media Cybernetics, USA). For collagen quantification, the images were captured with a 20X lens and sectioned for the software to interpret contiguous pixels, grouping these by region, based on the analysis of the image histogram. Each image of the collagen fibers was converted into binary images (8 bits), with an intensity of 256 gray shades ranging from 0 (black) to 255 (white), and in order to prevent the values from changing due to lighting, the light remained unchanged in every image. In the histogram, we determined value 75 as being the segmentation point to analyze every image of the sections. Collagen fibers, in this software, constitute a region made up by contiguous pixels that show the same intensity level, while the amorphous substance and blood vessels were included at another intensity level.

For every histological section, 6 images were captured. The areas comprising vessels and amorphous substance were calculated and subtracted from every image, and only then was the collagen percentage determined, achieving the collagen amount per area (in μm^2) of the captured images.

For fibroblast counts, 6 images of every hematoxylin/eosin-stained histological section were evaluated, and the mean number of fibroblasts was calculated for every section.

The project was approved by the Research Ethics Committee of PUCRS in 2002 (protocol 021262).

Results

The mean and standard deviation of the group's age was 46 years (± 3.7). The disease that led the patients to surgery was myomatosis with clinical presence of menometrorrhagia in all cases. The surgical technique used was the intrafacial total abdominal hysterectomy. The mean body mass index of these patients was 26 (± 3.9). On average, there were 3 pregnancies per patient, and concerning the delivery mode, the mean was 2 vaginal deliveries and 1 cesarean per patient. The newborns' mean weight was 3722 (± 370.8) grams. 4 patients mentioned history of instrumented delivery. No patient had chronic cough.

The patient showing the lowest collagen amount in her pubocervical fascia had 81.6% of collagen, and the highest amount was 93%. Mean collagen amount in the pubocervical fascia was 88.9% for the group. Concerning the analysis of fibroblasts, the group's mean was 18.7 fibroblasts per mm², the section with the lowest number of fibroblasts had 13.8 fibroblasts per mm², while the highest number was 31.1 fibroblasts per mm².

The correlation between the amounts of collagen and fibroblasts in the pubocervical fascia wasn't statistically significant.

The area occupied by vessels and amorphous substance was on average 14%. The patient showing the lowest amount of vessels and amorphous substance in her fascia had an area occupied by these structures of 7.44%, the largest occupied area representing 26.31%.

Discussion

The endopelvic or pubocervical fascia is the portion of the superior fascia of the pelvic diaphragm that supports pelvic viscera; it is an extension of the fascia transversalis. Its composition is variable and its condensations make up most of the ligaments in the pelvic support system ⁽¹¹⁾. The pubocervical fascia anatomically links the vagina's middle third to the lateral pelvic wall, creating a support where the bladder rests upon. Anteriorly, it covers the dorsal surface of the pubic bone, and its reflection passes anteriorly to the urethra and over the bladder's superior surface. From an

embryological standpoint, it derives from the mullerian ducts, and histologically is composed by a mesh formed by some smooth muscle fibers, elastin, fibroblasts, vascular structures, with prevalence of collagen fibers though ⁽¹²⁾. The fibrous proteins (collagen, elastin and reticulin) that constitute the connective tissue macrostructure are produced by fibroblasts and smooth muscle cells ⁽²⁾.

Mäkinen et al. ⁽⁹⁾ studied the pubocervical fascia of 10 premenopausal patients without genital prolapse, and described as normal the fascia showing collagen fibers equally distributed among numerous fibroblasts. However, these authors didn't quantify collagen or fibroblasts. Nor did their study define what they considered to be equally distributed collagen fibers or numerous fibroblasts. In the present study, the percentage of collagen contained in the patients' pubocervical fascia was quantified, and, additionally, we determined the area filled with vessels and amorphous substance, and evaluated the proportion of fibroblasts per area, which characterizes most adequately the pubocervical fascia histology. The group's gynecologic-obstetric profile was also approached with greater detail in our study.

In a study by Takano et al. ⁽¹³⁾, the amount of collagen was assessed in the parametrium of 22 premenopausal women without uterine prolapse, at a mean age of 41.9 years. The mean collagen amount in this group was 59.5%, ranging from 12 to 89.5%. As the anatomic origin of both the pubocervical fascia and the parametrium is basically the same, since one of the condensations formed by the pubocervical fascia is the cardinal-uterosacral ligament complex ⁽¹¹⁾, similar percentages of collagen were

expected to be found. However, the percentages of collagen determined by the mentioned study markedly differed from those determined in our sample. A hypothesis for this disagreement is that the vascularization wasn't discounted from the total area, as, according to Mäkinen et al. ⁽⁹⁾, the pubocervical fascia usually is highly vascularized.

The present study allowed us to learn about the pubocervical fascia histology more thoroughly. Based on this analysis, we could study the potential alterations of this tissue, which seem to be involved in the genesis of pelvic floor dysfunctions ^(8, 1).

Bibliographical References

1. Rinne KM, Kirkinen PP. What predisposes young women to genital prolapse? *Eur J Obstet & Gyn and Reproduct Bio* 1999; 84: 23-5.
2. Norton AP. Pathogenesis of stress urinary incontinence: The role of connective tissue. In: Ostergard DR, Bent AE. *Urogynecology and Urodynamics*. IV ed. Baltimore: Copyright, 1996; 283-6.
3. FitzGerald MP, Mollenhauer J, Benson JT, et al. Urethral collagen morphologic characteristics among women with genuine stress incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Jun; 182(2): 1565-74.
4. Bertuol M. Influência da quantidade de colágeno da fásia pubocervical na ocorrência do prolapso uterino em mulheres de diferentes idades. [Dissertação]. Porto Alegre: PUCRS, 1997.
5. Haynes RC. Hormônio adrenocorticotrópico; esteróides córtico-supra-renais e seus análogos sintéticos; inibidores da síntese e ações dos hormônios córtico-supra-renais. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Palmer T. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991; 951-94.
6. Klaassen CD. Metais pesados e seus antagonistas. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Palmer T. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991; 1062-75.

7. Insel PA. Substâncias analgésicas-antipiréticas e antiinflamatórias; drogas empregadas no tratamento da artrite reumatóide e da gota. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Palmer T. As bases farmacológicas da terapêutica. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991; 421-48.
8. Mäkinen J, Kahari V, Soderstrom K, et al. Collagen synthesis in the vaginal connective tissue of patient with and without uterine prolapse. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987; 24(4): 319-25.
9. Mäkinen J, Soderstrom K, Kiiholma P, et al. Histological changes in the vaginal connective tissue of patients with and without uterine prolapse. *Arch Gynecol* 1986; 239(1): 17-20.
10. Sayer TR, Dixon JS, Hosker GL, et al. A study of paraurethral connective tissue in women with stress incontinence of urine. *Neurourol Urodynam* 1990; 9: 319-20.
11. Haderer JM, Pannu HK, Hutchins GM. Controversies in female urethral anatomy and their significance for understanding urinary continence: Observations and literature. *Int Urogynecol J* 2002: 236-52.
12. Norton et al. Pelvic floor disorders: the role of fascia and ligaments. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 36: 926-38.

13. Takano CC, Girão MJBC, Sartori MJF, et al. Analysis of collagen in parametrium and vaginal apex of women with and without uterine prolapse. *Int Urogynecol J* 2002; 13: 342-5.
14. Bancroft JD, Stevens A. *Theory and practice of histological techniques*. III ed. New York: Churchill Livingstone, 1996.
15. Esquisatto MAM. Aspectos morfológicos, bioquímicos e biomecânicos de tendões de ratos púberes, adultos e senis sujeitos a diferentes forças mecânicas. [Tese de doutorado] Campinas: UNICAMP, 1999.
16. Reay Jones NH, Healy JC, King LJ, et al. Pelvic connective tissue resilience decreases with vaginal delivery, menopause and uterine prolapse. *Br J Surg* 2003; 90(4): 466-72.
17. Ewies AA, Al-Azzawi F, Thompson J. Changes in extracellular matrix proteins in the cardinal ligaments of post-menopausal women with or without prolapse: a computerized immunohistomorphometric analysis. *Hum Reprod* 2003; 18: 2189-95.

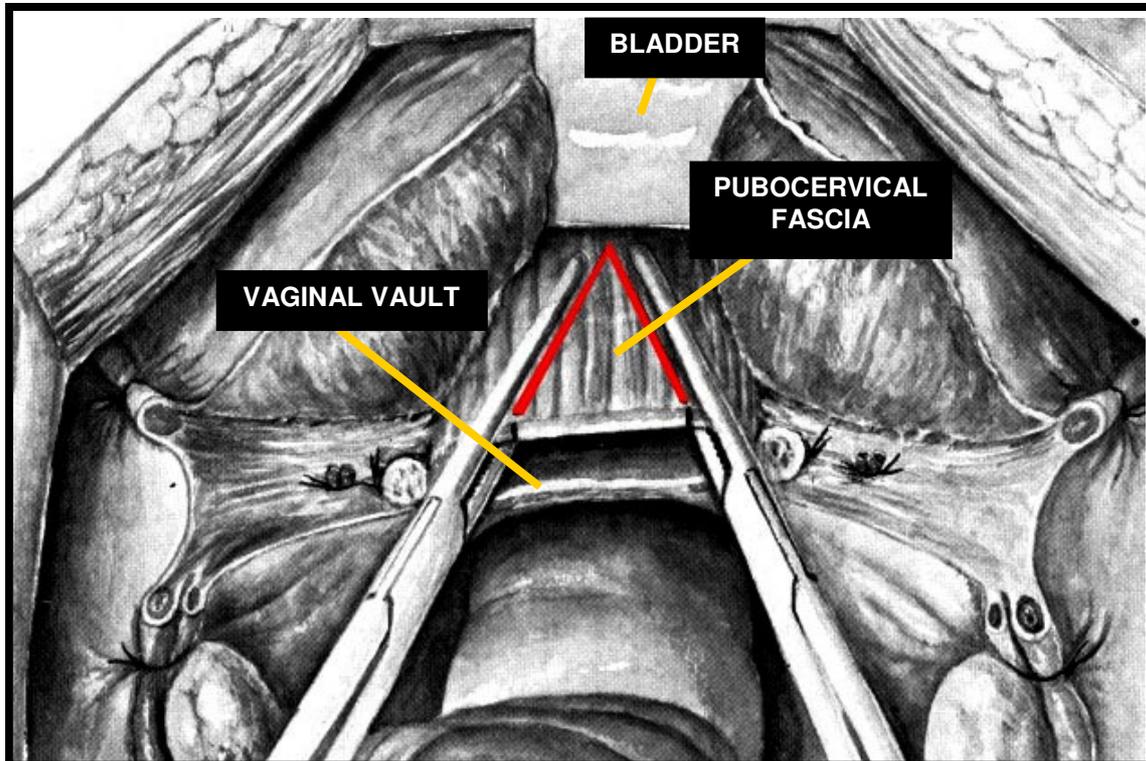
Figures

Figure 1 – Site of removal of the pubocervical fascia fragment during total abdominal hysterectomy (modified by Käiser et al. – Gynecological Surgery Atlas).

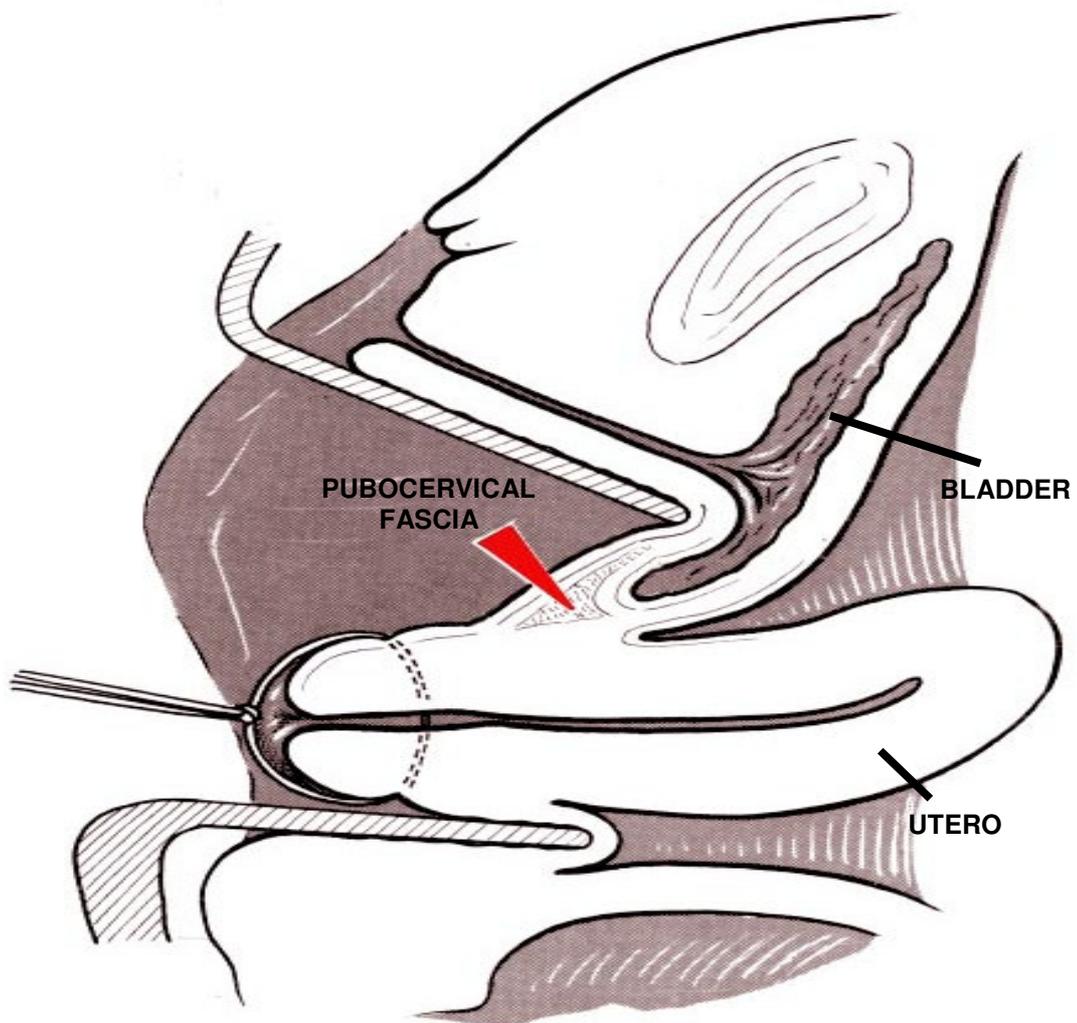


Figure 2 – the arrow indicates the anatomic site occupied by the pubocervical fascia (modified by Käiser et al. – Gynecological Surgery Atlas).

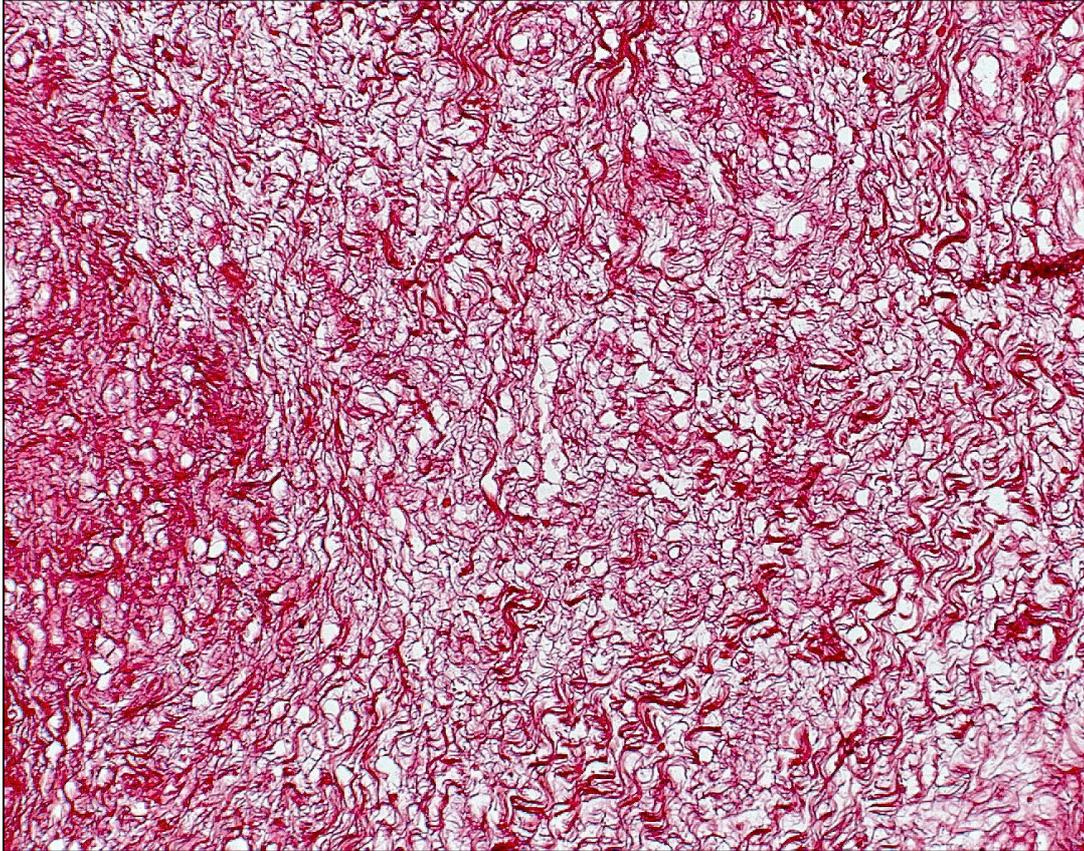


Figure 3 – Stained pubocervical fascia section. The collagen appears stained, while other components of the tissue are not marked by the picosirius technique (200X).

ARTIGO III

**HISTOLOGIA DA FÁSCIA PUBOCERVICAL DE MULHERES PRÉ E PÓS-
MENOPÁUSICAS E SUA RELAÇÃO COM O DESCENSO GENITAL**

**HISTOLOGICAL DIFERENCES ON THE PUBOCERVICAL FASCIA IN PRE AND
POSTMENOPAUSAL WOMEN AND THE RELATION WITH GENITAL
PROLAPSE**

Thaís Guimarães dos Santos
Nivaldo Almeida Fonseca
José Amenabar
Emílio A. Jeckel-Neto

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica

Endereço para correspondência:
Thaís Guimarães dos Santos
Rua 24 de Outubro, 111/506 – Ed. 5ª Avenida Center
CEP 90510-002
Moinhos de Vento – Porto Alegre/RS
Fone/Fax: (51) 3346-1459
e-mail: thaisgs28@hotmail.com

Resumo

Objetivos: comparar as características histológicas da fásia pubocervical de mulheres com e sem prolapso genital.

Métodos: a população foi constituída de 33 pacientes que consultaram no Serviço de Ginecologia do Hospital São Lucas da PUCRS. A amostra foi selecionada no período de maio de 2002 a maio de 2003, e foi constituída por 15 pacientes pós-menopáusicas que tinham indicação de histerectomia devido a prolapso uterino (Grupo A), cinco pacientes pré-menopáusicas que tinham indicação de histerectomia devido a prolapso uterino (Grupo B) e 13 pacientes pré-menopáusicas que tinham indicação de realizar histerectomia por menometrorragia e não apresentavam prolapso genital (Grupo C).

Resultados: a média de idade do Grupo A foi de 62 anos ($\pm 6,5$), do grupo B foi de 48 anos ($\pm 1,3$) e do Grupo C foi de 46 anos ($\pm 3,7$) ($p=0,000$). No que diz respeito à quantificação do colágeno, a média do grupo A foi de 84,5%, do grupo B 84% e do grupo C 89,6% ($p=0,014$ pelo teste de Kruskal-Wallis e $p=0,008$ pelo teste de Anova). Não foi encontrada correlação significativa entre a porcentagem de colágeno e a idade das pacientes, o número de partos vaginais, pesos dos recém-nascidos, número de gestações, tempo de menopausa ou índice de massa corporal. Os fibroblastos da fásia pubocervical também foram estudados. O grupo A apresentou maior proporção de fibroblastos/mm² de tecido ($p=0,005$).

Conclusão: os resultados do estudo sugerem que pacientes com prolapso genital apresentam uma estrutura da fásia pubocervical que difere daquelas sem a patologia e essas alterações não parecem estar relacionadas ao envelhecimento

Palavras-chave: Fásia pubocervical, colágeno, envelhecimento, prolapso genital

Summary

Objectives: To compare histological characteristics of the pubocervical fascia in women with and without genital prolapse.

Methods: The population comprised 33 patients that attended the Gynecological Service of PUCRS São Lucas Hospital. The sample was selected in the period from May 2002 to May 2003, and consisted of 15 postmenopausal patients that had indication for hysterectomy due to uterine prolapse (group A), five premenopausal patients with indication for hysterectomy due to uterine prolapse (group B), and 13 premenopausal patients with indication for hysterectomy due to menometrorrhagia that didn't present genital prolapse (group C).

Results: The mean age of group A was 62 years ($\pm 6,5$), of group B was 48 years ($\pm 1,3$), and of group C, 46 years ($\pm 3,7$) ($p=0.000$). With respect to the quantification of collagen, the mean in group A was 84.5%, in group B 84%, and in group C 89.6% ($p=0.014$ using the Kruskal-Wallis test, and $p=0.008$ by the ANOVA test). No significant correlation was found between collagen percentage and patient age, and number of vaginal deliveries, newborns' weight, number of pregnancies, menopause duration, or body mass index. Pubocervical fascia fibroblasts were also studied. Group A showed a greater proportion of fibroblasts/mm² of tissue ($p=0.005$).

Conclusion: The study results suggest that patients with genital prolapse show a pubocervical fascia structure differing from those without the pathology, and these alterations don't seem to be related with aging.

Keywords: pubocervical fascia, collagen, aging, genital prolapse.

HISTOLOGIA DA FÁSCIA PUBOCERVICAL DE MULHERES PRÉ E PÓS-MENOPÁUSICAS E SUA RELAÇÃO COM O DESCENSO GENITAL

HISTOLOGICAL DIFERENCES ON THE PUBOCERVICAL FASCIA IN PRE AND POSTMENOPAUSAL WOMEN AND THE RELATION WITH GENITAL PROLAPSE

1 INTRODUÇÃO

O prolapso genital, também chamado de descenso genital, é uma doença bastante comum entre as mulheres⁽¹⁾, ainda, que sua real incidência permaneça desconhecida⁽²⁾. Essa doença, embora não reduza longevidade, limita a qualidade de vida das mulheres acometidas.

As terapêuticas estabelecidas ou são paliativas ou oferecem algum grau de risco, como os procedimentos cirúrgicos. Além disso, as recorrências após procedimentos cirúrgicos e as falhas do tratamento conservador ocorrem com certa frequência. Pouco se tem falado em prevenção de prolapso genitais, até porque a gênese dessa patologia ainda necessita de esclarecimentos. Entre os fatores que parecem estar mais envolvidos na fisiopatologia do descenso genital estão a paridade, o hipoestrogenismo, o peso dos recém-nascidos, os fatores que aumentam a pressão intra-abdominal (tosse crônica, obesidade), a história familiar, os partos instrumentados e a deprivação hormonal própria da menopausa^(3,4,5,6,7,8,9). O papel dos fatores de risco tem sido questionado, pois, mesmo que se considere essa uma patologia multifatorial, encontram-se mulheres que apresentam prolapso genital sem qualquer fator de risco identificável; enquanto, em outras, não se identifica qualquer grau de descenso, mesmo apresentando fatores de risco. Em função disso, tem-se dado maior atenção às variações

individuais nos tecidos de sustentação do assoalho pélvico, apontadas como um possível fator de risco independente de todos os outros anteriormente citados⁽¹⁾.

Os tecidos que compõem o assoalho pélvico são ricos em matriz extracelular, cujos principais componentes de sustentação mecânica são as fibras de colágeno, de elastina e de reticulina. A integridade e a forma do corpo humano estão amplamente relacionadas à composição e ao arranjo do tecido conjuntivo⁽¹⁰⁾. O colágeno é o maior constituinte do tecido conjuntivo humano, formando toda a base de sustentação tecidual⁽¹¹⁾. Então, caso queira-se contar no futuro com ações preventivas em relação ao prolapso genital, há de considerar as alterações ou mesmo as variações individuais do colágeno como possíveis fatores de risco que devem ser identificados e, de alguma forma, controlados.

Estudos morfofisiológicos têm demonstrado achados histológicos anormais, como o aumento do colágeno e redução dos fibroblastos na fáscia pubocervical de mulheres com prolapso uterino quando comparadas com controles⁽¹²⁾. Jackson e colaboradores⁽¹⁰⁾ estudaram as mudanças no metabolismo do colágeno em mulheres pré-menopáusicas com prolapso genital e encontraram uma redução de 25% no conteúdo total do colágeno da fáscia pubocervical. Segundo esse estudo, a redução do colágeno poderia resultar em significativa redução na força mecânica do tecido prolapsado. Mäkinen e colaboradores⁽¹³⁾ estudaram as mudanças histológicas na fáscia pubocervical em mulheres com e sem prolapso genital e consideraram como fáscia normal aquela com fibras colágenas bem distribuídas entre numeroso fibroblastos; e como fáscia anormal aquela com número de fibroblastos diminuídos e quantidade aumentada de fibras colágenas. Takano e colaboradores⁽¹⁾ verificaram uma redução na quantidade de colágeno dos paramétrios em pacientes com prolapso genital, tanto em mulheres pré-menopáusicas quanto em pós-menopáusicas.

Contudo, estudos recentes como o de Kokcu e colaboradores⁽¹⁴⁾ concluíram que a diminuição dos fibroblastos e o aumento do conteúdo de colágeno podem ser os principais fatores associados às desordens do assoalho pélvico.

Alguns autores^(1,10,12,13) propuseram-se a estudar o colágeno em pacientes com prolapso uterino. Porém, seus resultados apresentam-se de forma diversa e conflitante, além disso, os tecidos analisados e os métodos empregados para essas avaliações foram diferentes.

Esses fatores têm contribuído para falta de subsídios no sentido de implementar um programa efetivo de prevenção a essa patologia, o que nos motivou a realizar essa investigação com o objetivo de comparar as características histológicas da fásia pubocervical de mulheres pré e pós-menopáusicas.

2 PACIENTES E MÉTODOS

A população foi constituída de 33 pacientes que, espontânea e consecutivamente, consultaram no Serviço de Ginecologia do Hospital São Lucas da PUCRS. A amostra foi selecionada no período de maio de 2002 a maio de 2003, e foi constituída por 15 pacientes pós-menopáusicas que tinham indicação de histerectomia devido a prolapso uterino (Grupo A), cinco pacientes pré-menopáusicas que tinham indicação de histerectomia devido a prolapso uterino (Grupo B) e 13 pacientes pré-menopáusicas que tinham indicação de realizar histerectomia por menometrorragia e não apresentavam prolapso genital (Grupo C). Então, cada paciente selecionada para a amostra foi submetida ao estudo de acordo com o fluxograma da Figura 1.

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da PUCRS em 2002 (protocolo 021262).

Crêterios de exclusão

Não fizeram parte da amostra pacientes que apresentaram prolapso genital, doenças do colágeno, como artrite reumatóide, lúpus eritematoso sist mico, esclerose sist mica progressiva, polimiosite, dermatomiosite, síndrome de Sj egren, arterite, espondilite anquilosante e amiloidose; uso de drogas como corticóide, colchicina e penicilamina e pacientes em terapia de reposição hormonal. Isso porque o uso de algumas drogas também está associado a alterações na estrutura do colágeno. O uso de corticosteróides está relacionado a alterações no crescimento e divisões celulares na epiderme de seres humanos⁽¹⁵⁾. A penicilamina é uma droga utilizada em alguns casos de artrite reumatóide e está relacionada a efeitos adversos sobre o colágeno⁽¹⁶⁾. A colchicina apresenta efeitos sobre a divisão celular principalmente entre as células epiteliais de rápida proliferação⁽¹⁷⁾. O uso da terapia de reposição hormonal (TRH) parece reverter algumas das mudanças teciduais observadas em casos de descenso genital. Segundo Ewies e colaboradores⁽¹⁸⁾, a TRH suprime a expressão do colágeno III que estaria diretamente relacionada à presença do descenso genital.

Variáveis do estudo

- Quantidade de colágeno: porcentagem de colágeno contida em cortes histológicos do tecido.
- Quantidade de fibroblastos: proporção de fibroblastos por área de corte histológico do tecido.

- Idade: em anos, a partir da data de nascimento da paciente até o dia da cirurgia.
- História familiar: foi considerada paciente com história familiar positiva aquela que referiu possuir parente em primeiro grau (mãe, irmã ou filha) com descenso genital.
- Descenso genital: ocorrência de qualquer órgão genital prolapsado pela vagina, incluindo bexiga, reto, útero e/ou vísceras.
- Prolapso uterino: em virtude de a literatura dispor de diversos parâmetros para a graduação do prolapso uterino, usou-se a classificação de Baden e Walkers⁽¹⁹⁾, utilizada rotineiramente na Unidade de Uroginecologia do HSL-PUCRS:

Grau I: o orifício cervical interno encontra-se prolapsado até o intróito vaginal

Grau II: o orifício cervical interno encontra-se prolapsado além do intróito vaginal

Grau III: o corpo uterino encontra-se prolapsado além do intróito vaginal

- Índice de massa corporal: calculado pelo peso da paciente dividido pelo quadrado de sua altura.
- Partos vaginais: número de partos vaginais referido pela paciente.
- Partos vaginais instrumentados: refere-se ao uso de fórcepe conforme informação da paciente.
- Parto cesáreo: número de partos cesáreos referido pela paciente.

- Peso dos recém-nascidos: em gramas, referido pela paciente durante a coleta informações através do instrumento de pesquisa.
- Presença de tosse crônica: tosse por um período contínuo maior que três semanas.

Material

Foi coletado um fragmento do tecido excisado rotineiramente durante o procedimento cirúrgico. Esse tecido pertence à fáscia pubocervical, local sempre abordado durante o procedimento de histerectomia, tanto via vaginal quanto via abdominal. Foi avaliado um fragmento triangular de tecido da cúpula vaginal na área pré-cervical, englobando a fáscia pubocervical. O tecido foi coletado de local abordado pelo cirurgião para a realização do procedimento cirúrgico, previamente à sutura das bordas da incisão conforme ilustrado nas figuras 2 e 3. O porte cirúrgico e a dissecação não foram ampliados em função da coleta do material para a investigação. As indicações cirúrgicas seguiram as rotinas estabelecidas pelo Serviço de Ginecologia do HSL-PUCRS.

A cirurgia de rotina realizada pelo Serviço de Ginecologia do HSL-PUCRS para correção de prolapso uterino é a histerectomia vaginal. Nessa técnica, incisa-se a mucosa ao nível da prega de reflexão da mucosa, realiza-se dissecação roma com afastamento vesical e após efetua-se secção dos cardinais; incisa-se a parede vaginal posterior e sucede-se a dissecação até abertura do peritônio. Ligam-se as artérias uterinas, ligamento redondo, uterovariano e trompas com retirada do órgão.

A histerectomia abdominal é realizada geralmente em pacientes sem prolapso uterino. Nessa técnica, realiza-se incisão abdominal com abertura por planos até a identificação do útero. Realiza-se, então, o pinçamento, ligadura e secção dos ligamentos uterovarianos,

redondo e trompas bilateralmente. Após, realiza-se o afastamento vesical e a dissecação para identificação das artérias uterinas bilateralmente. Assim, pode-se efetuar a ligadura das mesmas. O seguinte passo é a retirada do útero que pode ser realizada pela técnica intra ou extrafascial.

Análise histológica

Após a remoção, o material foi fixado em solução de formalina neutra tamponada (pH 7,3), desidratado em série alcoólica de concentração crescente e, após, embebido em parafina. Os blocos de parafina foram cortados em seções de 4 μ m e colados em lâminas para microscopia. Um corte de cada bloco foi corado pela técnica de picrossírius (Figura 4) e outro por hematoxilina e Eosina⁽²⁰⁾. Cada lâmina corada foi examinada num microscópio óptico (Olympus AX-70, Japão), conectado a um sistema de análise digital de imagens. Este equipamento utiliza uma câmera digital NSTC (U-SPT, Japão) que captura e transmite as imagens a um computador. Estas imagens foram analisadas através do *software* ImagePro Plus versão 4.1 (Midia Cybernetics, USA). Para quantificação do colágeno as imagens foram capturadas com a objetiva de 20X e, a seguir, segmentadas para que o programa interpretasse os pixels contíguos, assim, agrupando-os em regiões baseado na análise do histograma da imagem. Cada imagem das fibras colágenas foi convertida em imagens binárias (8-bits), com uma intensidade de 256 tons de cinza, que iam do 0 (preto) até o 255 (branco); e para evitar que pudessem se modificar em função da iluminação, esta se manteve constante em todas as imagens. No histograma, escolheu-se o valor 75 como ponto de segmentação para analisar todas as imagens dos cortes. As fibras colágenas, nesse programa, constituem uma região formada por pixels contíguos, que apresentaram a mesma faixa de intensidade, enquanto que a substância amorfa e os vasos sanguíneos estavam compreendidos em outra faixa de intensidade.

Para cada corte histológico foram capturadas seis imagens. As áreas constituídas por vasos e substância amorfa foram calculadas e descontadas de cada imagem e só então foi determinada a porcentagem de colágeno, obtendo-se a quantidade de colágeno por área (em μm^2) das imagens capturadas.

Para a contagem dos fibroblastos, foram avaliadas seis imagens de cada corte histológico corado por hematoxilina e eosina e calculada a média do número de fibroblastos para cada corte.

Com o propósito de descrever as variáveis quantitativas, aplicou-se o *software* Minitab, desenvolvido pela Universidade da Pensilvânia, que forneceu medidas de tendência central, separatrizes e medidas de variabilidade.

Considerando que a quantidade de colágeno foi representada percentualmente, isto requerer cuidados na aplicação das técnicas estatísticas em função de ser uma variável de nível ordinal de mensuração, que implica na utilização de métodos não paramétricos. Por essa razão, aplicou-se o teste de Kruskal-Wallis para comparar as quantidades de colágeno entre os três grupos em estudo. Nas situações de comparação entre dois grupos, aplicou-se o teste de Mann-Whitney, adotando um nível de significância de 5% para o processo decisório.

Para verificar a provável existência de associação entre as variáveis qualitativas nominais foi aplicado o teste Qui-quadrado.

Com finalidade exploratória de dados aplicou-se nas variáveis ordinais, Anova e teste *t* de Student como métodos correspondentes paramétricos.

3 RESULTADOS

A média de idade do Grupo A foi de 62 anos ($\pm 6,5$), do grupo B foi de 48 anos ($\pm 1,3$) e do Grupo C foi de 46 anos ($\pm 3,7$). As pacientes do grupo A apresentaram uma média de idade estatisticamente mais alta ($p=0,000$). Não houve diferença significativa entre os grupos no que diz respeito aos pesos dos recém-nascidos, número de gestações, partos instrumentados, partos prematuros e índice de massa corporal. O número de cesárias foi maior no Grupo C ($p=0,008$) e o número de partos vaginais foi maior no grupo A ($p=0,02$) conforme representado na figura 5.

Nenhuma paciente, nos três grupos avaliados, apresentou tosse crônica. A história familiar para descenso genital foi significativamente maior nas pacientes do grupo A conforme representado na figura 6 ($p=0,000$).

No que diz respeito à quantificação do colágeno, a média de cada grupo está descrita na figura 7. Houve diferença significativa entre os grupos, tanto pelo teste de Kruskal -Wallis quanto pelo teste de Anova ($p=0,014$ e $p=0,008$, respectivamente). A quantidade de colágeno está reduzida na fásia pubocervical de pacientes com descenso genital em relação às pacientes sem descenso genital ($p=0,002$) conforme representado na figura 8 e 11. Entretanto, quando comparadas as pacientes do grupo A e B entre si, não houve diferença significativa em relação à quantidade de colágeno conforme representado na figura 7. Para avaliar essa variável foram aplicados tanto testes paramétricos quanto não paramétricos, que chegaram a mesma conclusão. Não se encontrou correlação significativa entre a porcentagem de colágeno e as variáveis partos vaginais, pesos dos recém-nascidos, número de gestações, tempo de menopausa e índice de massa corporal entre os grupos estudados. Não houve qualquer correlação entre a quantidade de colágeno da fásia pubocervical e a idade das pacientes

estudadas (Tabela 1).

No que diz respeito à avaliação dos fibroblastos, a proporção de fibroblasto por mm^2 para cada grupo em estudo está representada na figura 9 e 10. Houve diferença significativa entre os grupos no que diz respeito à proporção de fibroblastos por mm^2 de tecido da fáscia pubocervical. O grupo A apresentou uma proporção maior de fibroblastos por mm^2 de tecido ($p=0,005$). A correlação encontrada entre a quantidade de colágeno e de fibroblastos não foi significativa ($p=0,560$). Porém, encontrou-se uma correlação estatisticamente significativa entre a proporção de fibroblastos e a idade das pacientes ($p=0,012$) (Tabela 2).

4 DISCUSSÃO

Os tecidos conjuntivos fibrosos que compõem o assoalho pélvico são ricos em colágeno, elastina e reticulina. Alterações nesses tecidos têm sido relacionadas a modificações nas estruturas ligamentares e fasciais do complexo urogenital predispondo a ocorrência de prolapso genital⁽¹¹⁾.

Alguns autores têm relacionado o prolapso genital ao envelhecimento. Bent e colaboradores⁽²¹⁾ relataram que a deprivação hormonal própria da menopausa pode levar à redução do tecido conjuntivo dos tecidos que compõem a compartimento urogenital.

No presente estudo, houve diferença significativa entre a média de idade dos grupos estudados. Esse achado era esperado até pela forma na qual o estudo foi conduzido, separando mulheres em diferentes momentos da vida, ou seja, nos períodos pré e pós-menopausa. Isso já impõe uma diferença entre as faixas etárias. Além disso, está-se estudando uma doença que tem sua maior prevalência nas mulheres idosas^(9,22), o que também explica o número reduzido de pacientes pré-menopáusicas encontrado com prolapso genital no período estudado.

Contudo, não houve qualquer correlação entre a idade das pacientes e o colágeno de sua fáschia pubocervical. Isso leva a pensar que a diminuição de colágeno, que foi encontrada de forma significativa nas pacientes com prolapso genital, não tem associação com o envelhecimento e a velhice. Além disso, o tempo de menopausa, ou seja, o estado de deprivação hormonal, também não se correlacionou com a quantidade de colágeno, reforçando a idéia de que o envelhecimento não leva à redução do colágeno da fáschia pubocervical nem ao descenso genital. Mäkinen e colaboradores⁽¹³⁾, também, não puderam atribuir ao envelhecimento às mudanças observadas no tecido conjuntivo da fáschia pubocervical, uma vez que mulheres pré- menopáusicas sem descenso genital também apresentaram alterações histológicas na fáschia pubocervical.

No presente estudo, a quantidade de colágeno estava significativamente reduzida na fáschia pubocervical das pacientes com prolapso genital, em relação ao grupo de pacientes sem prolapso genital. Entretanto, não houve diferença significativa entre os grupos A e B, sugerindo que o fator deprivação hormonal, secundário à menopausa, não contribuiu para a redução da quantidade de colágeno nesses grupos. Mesmo com o número reduzido de pacientes do grupo B, o teste de Mann-Whitney, bem como o teste t de Student, teriam demonstrado significância se as quantidades de colágeno fossem marcadamente diferentes.

Além disso, o achado de história familiar significativa para prolapso genital nas pacientes do grupo A, também, chama a atenção para a possibilidade de uma alteração congênita nos tecidos que sustentam as estruturas pélvicas. Chiaffarino e colaboradores⁽⁷⁾ realizaram um estudo de casos e controles para analisar os fatores de risco relacionados ao prolapso genital e concluíram que a história familiar em primeiro grau parece aumentar o risco para prolapso genital.

Segundo Rinne⁽⁴⁾, o tecido conjuntivo anormal pode ser o principal fator que leva às desordens do suporte do assoalho pélvico. Isso pode ocorrer devido a anormalidades da síntese do colágeno. Jackson e colaboradores⁽¹⁰⁾ relatam que a estabilidade mecânica do trato urogenital depende das fibras de colágeno e referem que existem algumas evidências que sustentam que há diminuição do tecido conjuntivo no tecido prolapsado. Harris e colaboradores⁽¹²⁾ sugerem que há diminuição do conteúdo total de colágeno na fásia vaginal de mulheres pós-menopáusicas com prolapso uterino quando comparadas com controles. Alguns estudos admitem que existe uma correlação entre descenso genital e a hiper mobilidade articular, corroborando a hipótese da desordem do tecido conjuntivo^(10,21,22).

Ulstem e colaboradores⁽¹⁾ propõem que a diminuição do colágeno leva à flacidez do aparelho de suspensão do assoalho pélvico e aumenta a hiper mobilidade do colo vesical. Esses autores também descrevem a prevalência aumentada de hérnias abdominais, varizes de membros inferiores e prolapso uterino em mulheres com incontinência urinária aos esforços e sugerem que a análise do tecido conjuntivo pode identificar mulheres de risco para desenvolvimento de prolapso e incontinência urinária aos esforços.

Takano e colaboradores⁽¹⁾ verificaram uma redução na quantidade de colágeno dos paramétrios em pacientes com prolapso genital, tanto em mulheres pré-menopáusicas quanto em pós-menopáusicas, porém não observaram diferença na quantidade de colágeno da cúpula vaginal de paciente com e sem prolapso uterino. Esses autores sugerem que a redução do colágeno paramétrio constitui um fator, senão determinante, pelo menos colaborador na gênese do prolapso genital.

O estudo de Bertuol⁽²⁴⁾ citou que El-Kholi e colaboradores demonstraram que a quantidade de tecido elástico é menor em múltíparas do que em nuligestas. Os autores

sugerem que isto pode ser explicado pelo trauma do trabalho de parto, o qual leva a uma sobredistensão das fibras elásticas, levando-as à fragmentação. Nas pacientes pós-menopáusicas, múltíparas, as fibras também estavam reduzidas. Essa alteração poderia estar relacionada tanto ao envelhecimento quanto à paridade. Neste estudo, não houve correlação entre a quantidade de colágeno contida na fásia pubocervical e a paridade, peso do maior recém-nascido de parto vaginal, número de gestações e índice de massa corporal.

As proteínas fibrosas que compõem a macroestrutura do tecido conjuntivo são produzidas por fibroblastos e células da musculatura lisa⁽¹⁵⁾.

Kokcu e colaboradores⁽²⁵⁾, em seu estudo, compararam histopatologicamente os componentes do tecido conjuntivo dos ligamentos uterinos em mulheres com e sem descenso genital. Concluíram que a redução do número de fibroblastos e o aumento do conteúdo de colágeno podem ser fatores fundamentais associados às desordens do assoalho pélvico.

Yamamoto e colaboradores⁽²⁶⁾ relatam que é possível que alterações funcionais em fibroblastos oriundos do ligamento uterossacro estejam envolvidos no mecanismo de desenvolvimento do prolapso uterino. Os mesmos autores, em outro estudo⁽²⁷⁾, sugerem que a redução no gene elastina transcriptase e redução da produção de elastina pelos fibroblastos em cultura, provenientes de mulheres idosas com prolapso uterino, poderiam levar à redução das fibras elásticas do ligamento uterossacro, o que poderia contribuir para a perda da função de suporte dos tecidos conjuntivos uterinos.

No que diz respeito à fásia pubocervical, Mäkinen e colaboradores, em dois diferentes estudos^(13,28), verificaram, em mulheres com prolapso uterino, o aumento do número de fibras

colágenas e redução dos fibroblastos. As culturas de fibroblastos demonstraram índice de síntese de colágeno similar ou mais altas que nas pacientes sem prolapso.

Neste estudo, não houve correlação significativa entre a quantidades de fibroblastos e de colágeno. Porém, encontrou-se correlação significativa entre a proporção de fibroblastos por área de fáscia pubocervical e a idade das pacientes estudadas. O grupo de pacientes com maior proporção de fibroblastos por mm^2 foi aquele com maior faixa etária. Contudo, fazem parte desse grupo as pacientes com descenso genital. Assim, não se pode atribuir ao envelhecimento esse achado relacionado aos fibroblastos da fáscia pubocervical.

Os resultados do estudo sugerem que pacientes com prolapso genital apresentam uma estrutura tecidual em sua fáscia pubocervical que difere consistentemente das pacientes sem descenso genital e que essas alterações não parecem estar associadas ao envelhecimento.

REFERÊNCIAS

1. Takano CC, Girão MJBC, Sartori MJF, et al. Analysis of collagen in parametrium and vaginal apex of women with and without uterine prolapse. *Int Urogynecol J* 2002; 13: 342-345.
2. Eva UF, Gun W, Preben K. Prevalence of urinary and fecal incontinence and symptoms of genital prolapse in women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82(3): 280-6.
3. Norton AP. Pathogenesis of stress urinary incontinence: The role of connective tissue. In: Ostergard DR, Bent AE. *Urogynecology and Urodynamics*. IV ed. Baltimore: Copyright, 1996; 283-6.
4. Rinne KM, Kirkinen PP. What predisposes young women to genital prolapse? *Eur J Obstet & Gyn and Reproduct Bio* 1999; 84: 23-5.
5. Samuelsson EC, Victor FTA, Tibblin G, et al. Signs of genital prolapse in a Swedish population of women 20 to 59 years of age and possible related factors. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(2): 299-305.
6. FitzGerald MP, Mollenhauer J, Benson JT, et al. Urethral collagen morphologic characteristics among women with genuine stress incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Jun; 182(2): 1565-7.
7. Chiaffarino F, Chatenoud L, Dindelli M, et al. Reproductive factors, family history, occupation and risk urogenital prolapse. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 82: 63-7.
8. Gurel H, Gurel AS. Pelvic relaxation and associated risk factors: the results of logistic regression analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 290-3.

9. Versi E, Harvey MA, Cardozo L, et al. Urogenital prolapse and atrophy at menopause: a prevalence study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001; 12(2): 107-10.
10. Jackson SR, Avery NC, Tariton JF, et al. Changes in metabolism of collagen in genitourinary prolapse. *The Lancet* 1996; 347: 1658-61.
11. De Lancey J. Anatomic aspects of vaginal eversion after hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166(6pt1): 1717-28.
12. Harris R, Cundiff WG, Coates WK, et al. Urinary Incontinence and Pelvic Organ Prolapse in nulliparous women. *Obstetrics and Gynecology* 1998; 92: 951-4.
13. Mäkinen J, Soderstrom K, Kiiholma P, et al. Histological changes in the vaginal connective tissue of patients with and without uterine prolapse. *Arch Gynecol* 1986; 239(1): 17-20.
14. Kocku A, Yani F, Centikaya M, et al. Histopatological evaluation of the connective tissue of vaginal fascia and the uterine ligaments in women with and without pelvic relaxation. *Arch Gynecol Obstet* 2002; 226: 75-78.
15. Haynes RC. Hormônio adrenocorticotrópico; esteróides córtico-supra-renais e seus análogos sintéticos; inibidores da síntese e ações dos hormônios córtico-supra-renais. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Palmer T. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991; 951-94.
16. Klaassen CD. Metais pesados e seus antagonistas. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Palmer T. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991; 1062-75.

17. Insel PA. Substâncias analgésicas-antipiréticas e antiinflamatórias; drogas empregadas no tratamento da artrite reumatóide e da gota. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Palmer T. As bases farmacológicas da terapêutica. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991; 421-48.
18. Ewies AA, Al-Azzawi F, Thompson J. Changes in extracellular matrix proteins in the cardinal ligaments of post-menopausal women with or without prolapse: a computerized immunohistomorphometric analysis. *Hum Reprod* 2003; 18: 2189-95.
19. Baden WF, Walker TA, Lindsey JH. The vaginal profile. *Tex Med* 1968; 64: 56-8.
20. Bancroft JD, Stevens A. Theory and practice of histological techniques. III ed. New York: Churchill Livingstone, 1990; 175.
21. Bent AE, McLennan M. Geriatric Urogynecology. In: Ostergard DR, Bent AE. *Urogynecology and Urodynamics*. IV ed. Baltimore: Copyright, 1996; 448-50.
22. Hendrix SL, Clark A, Nygaard I, et al. Pelvic Organ Prolapse in the Women's Health Initiative: Gravity and gravidity. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(6): 1160-6.
23. Ulstem U, Ekman G, Giertz G, et al. Different biochemical composition of connective tissue in continent and stress incontinent women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987; 66: 455-7.
24. Bertuol M. Influência da quantidade de colágeno da fásia pubocervical na ocorrência do prolapso uterino em mulheres de diferentes idades. [Dissertação]. Porto Alegre: PUCRS, 1997.

25. Kokcu A, Yani F, Centikaya M, et al. Histopathological evaluation of the connective tissue of vaginal fascia and the uterine ligaments in women with and without pelvic relaxation. *Arch Gynecol Obstet* 2002; 226: 75-8.
26. Yamamoto M, Akazawa K, Aoyagi M, et al. Changes in biological characteristics during the cellular aging of ligament fibroblasts derived from patients with prolapsus uteri. *Mech Ageing Dev* 2000 Jun 20; 115(3): 175-87.
27. Yamamoto K, Yamamoto M, Akazawa K, et al. Decrease in elastin gene expression and protein synthesis in fibroblasts derived from cardinal ligaments of patients with prolapsus uteri. *Cell Biol Int*. 1997 Sept; 21(9): 605-11.
28. Mäkinen J, Kahari V, Soderstrom K, et al. Collagen synthesis in the vaginal connective tissue of patients with and without uterine prolapse. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987; 24(4): 319-25.

FIGURAS E TABELAS

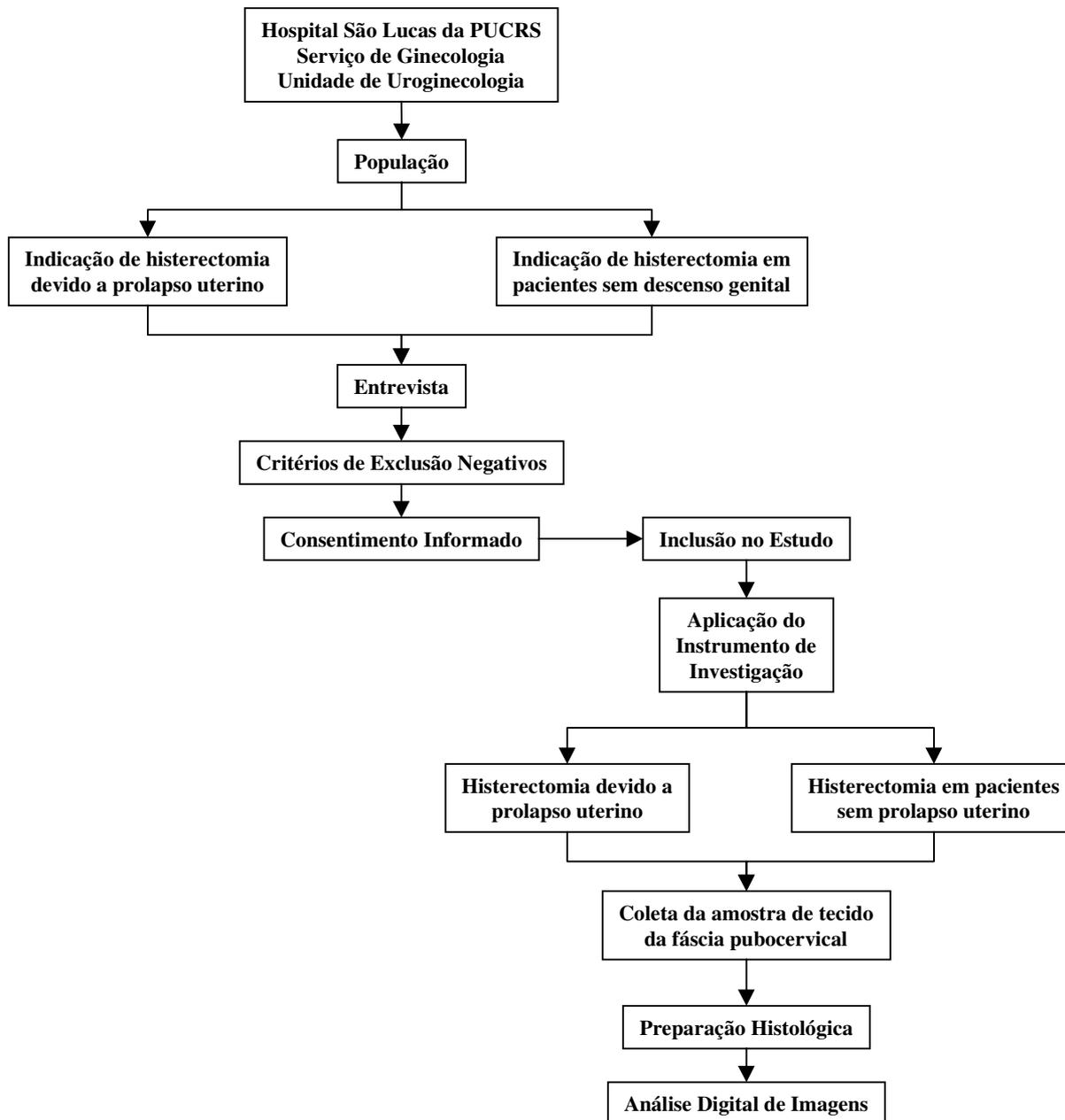


Figura 1 - Fluxograma operacional do estudo

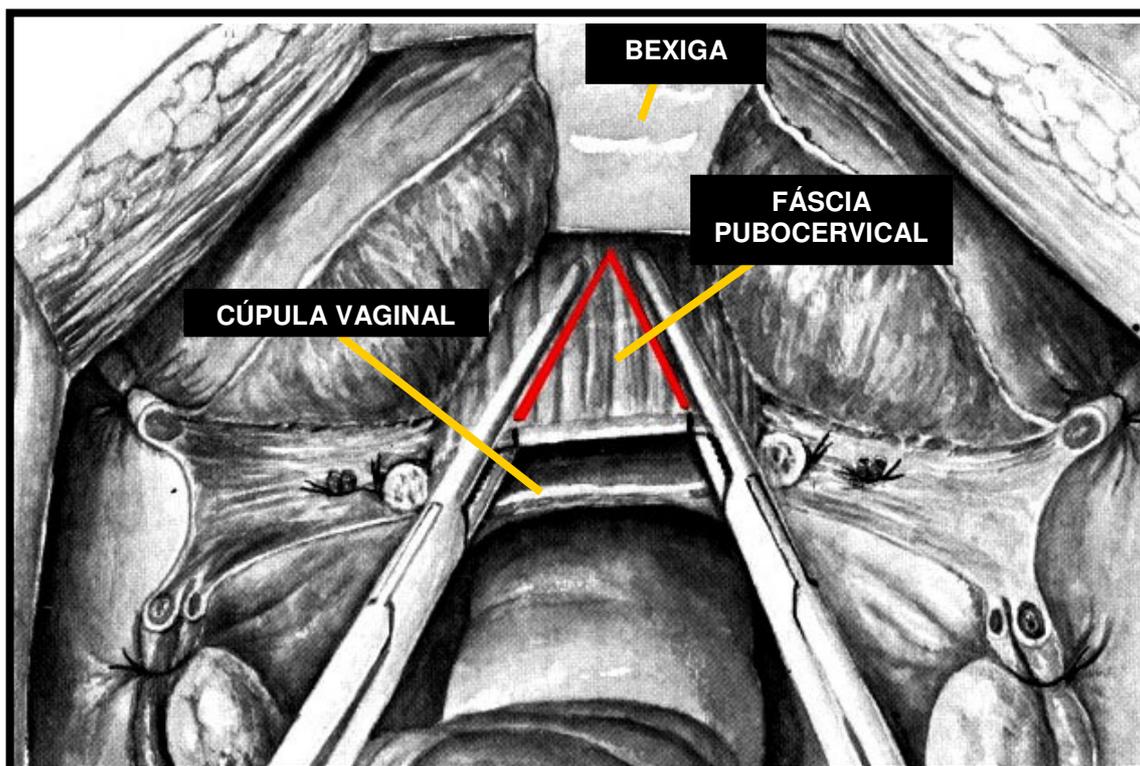


Figura 2 - Local da retirada do fragmento da fáscia pubocervical durante a histerectomia abdominal total (modificado de Käser e colaboradores – Atlas de cirurgia ginecológica)

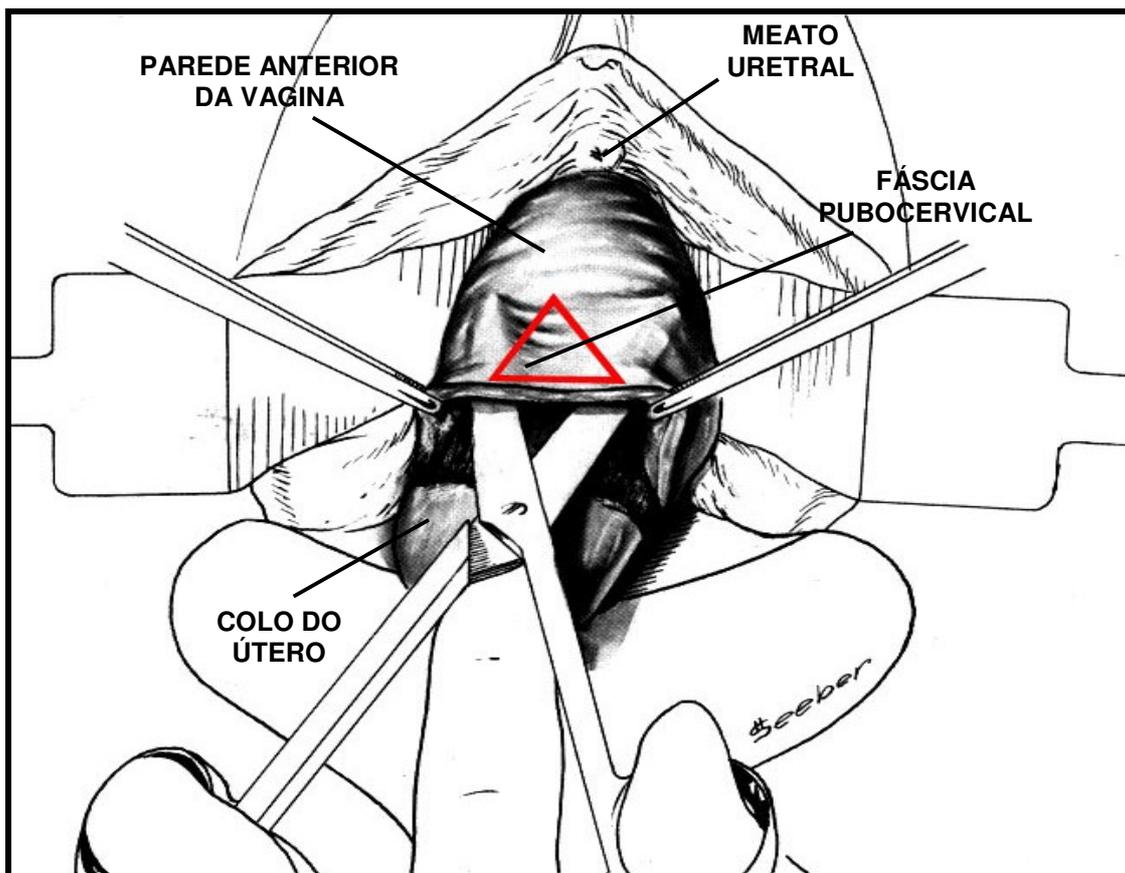


Figura 3 - Local da retirada do fragmento da fásia pubocervical durante a histerectomia vaginal (modificado de Käser e colaboradores – Atlas de cirurgia ginecológica)

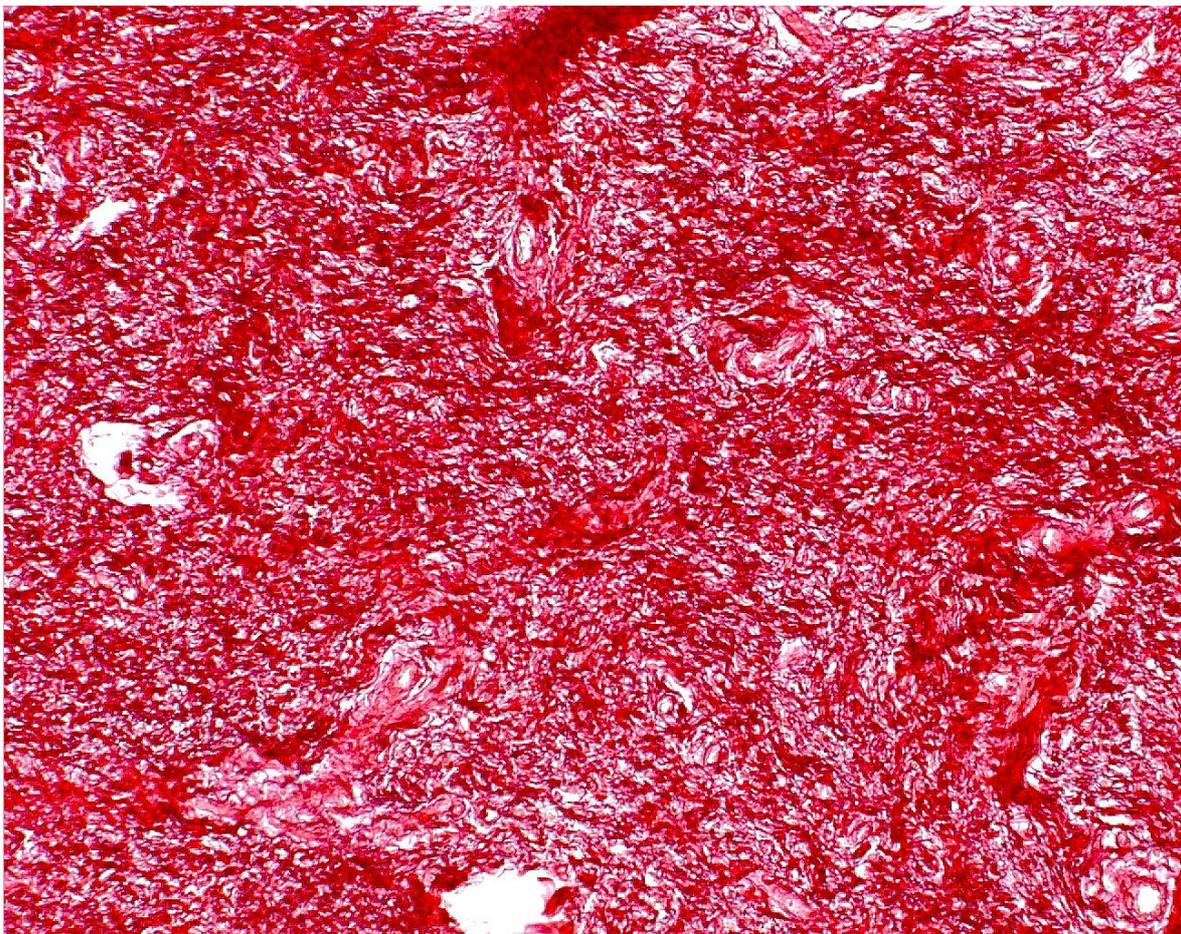


Figura 4 - Corte da fásia pubocervical. O colágeno aparece corado, enquanto outros componentes do tecido não são marcados pela técnica de picrosírius (200X)

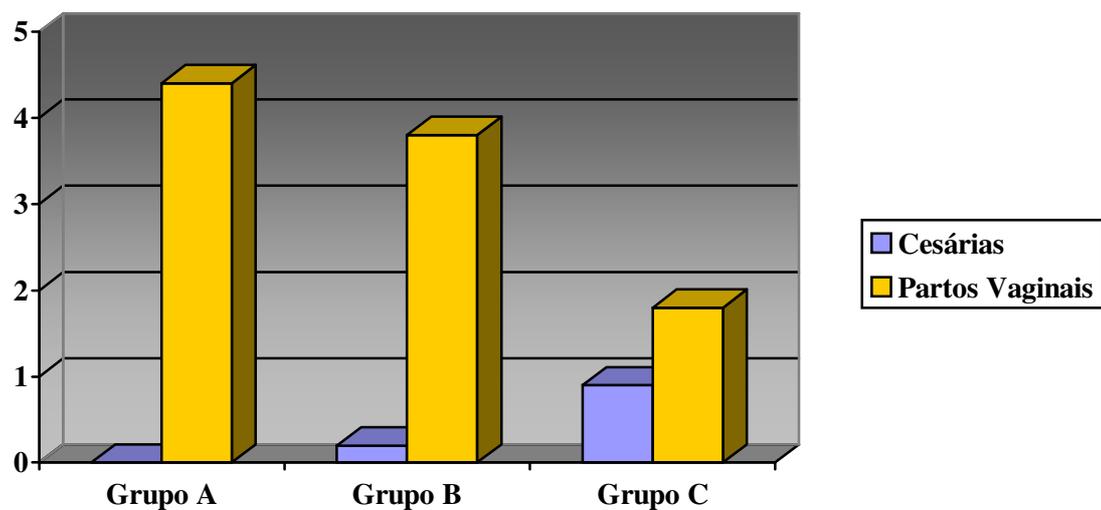


Figura 5 - Relação de cesárias ($p=0,008$) e partos vaginais ($p=0,02$) entre os grupos

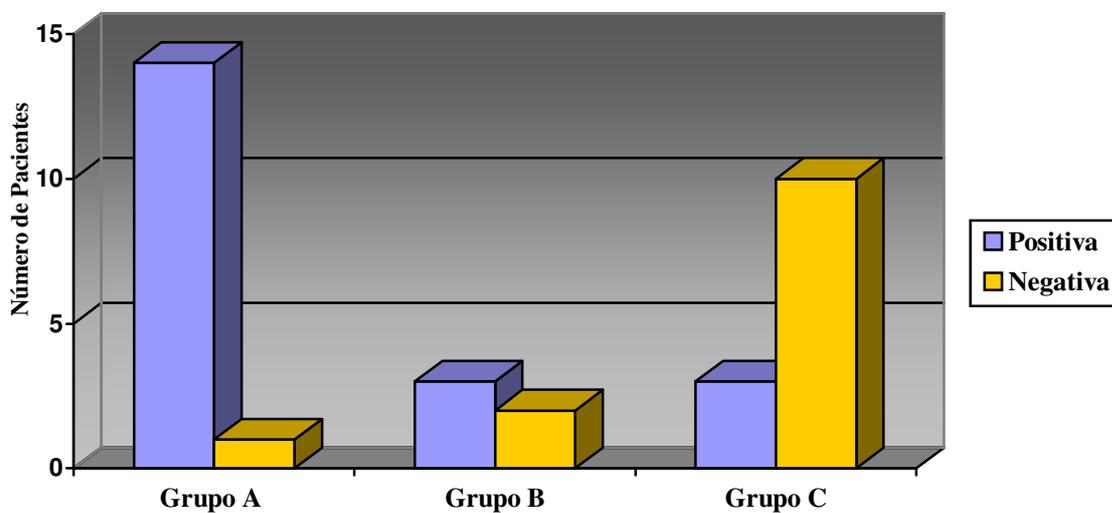


Figura 6 - História familiar entre os grupos estudados ($p=0,000$)

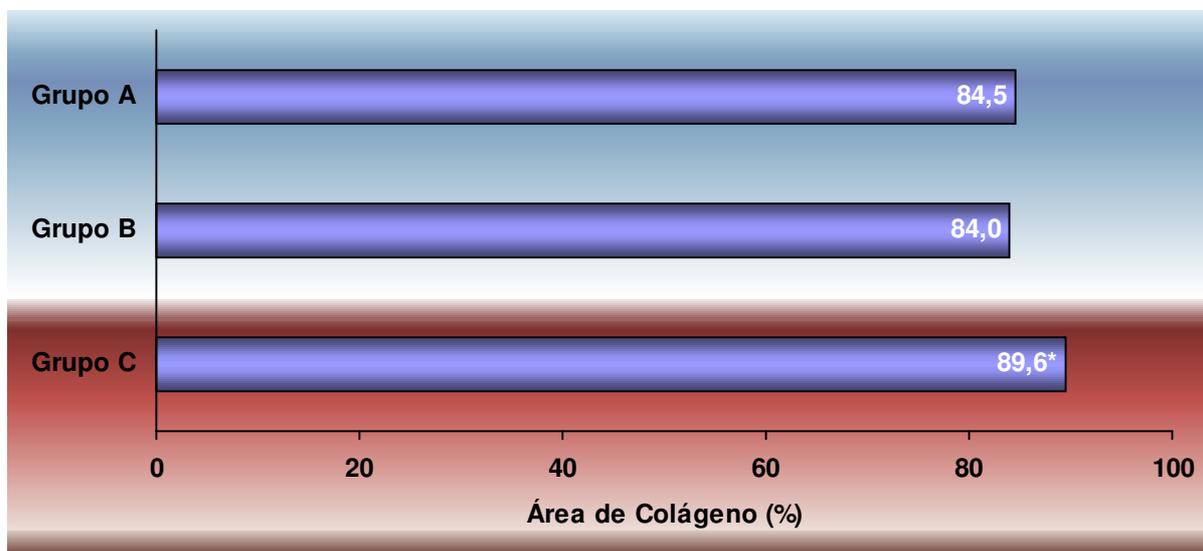


Figura 7 - Diferença da quantidade de colágeno da fásia pubocervical entre os grupos A, B e C pelo teste de Kruskal-Wallis ($p=0,01$) e teste de Anova ($p=0,008$)

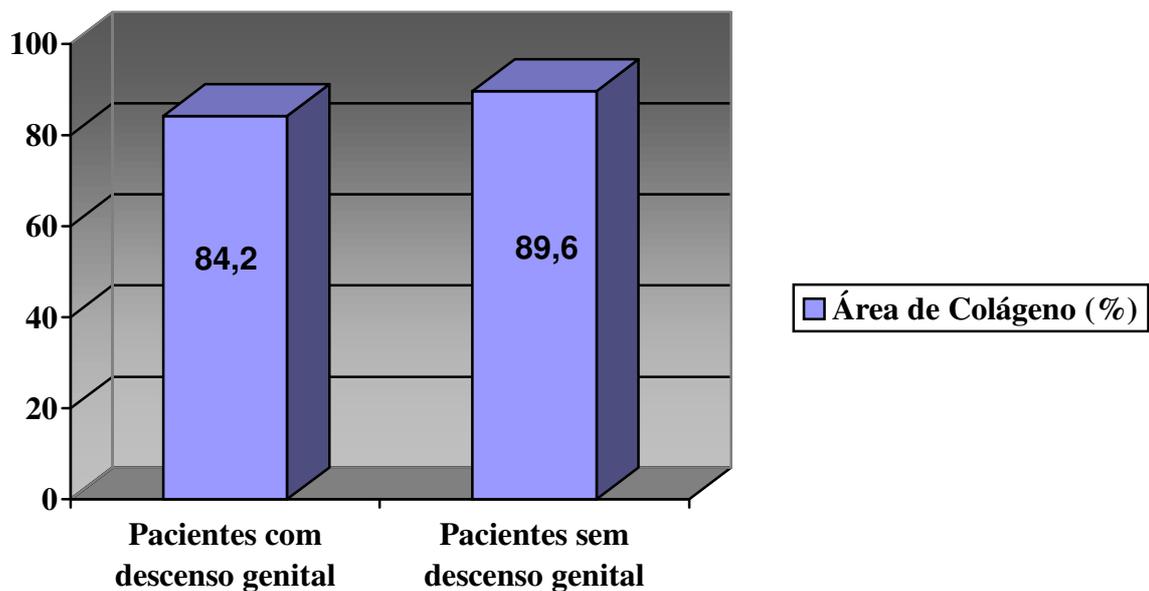


Figura 8 - Comparação da quantidade de colágeno da fáscia pubocervical das pacientes com e sem descenso genital ($p=0,002$)

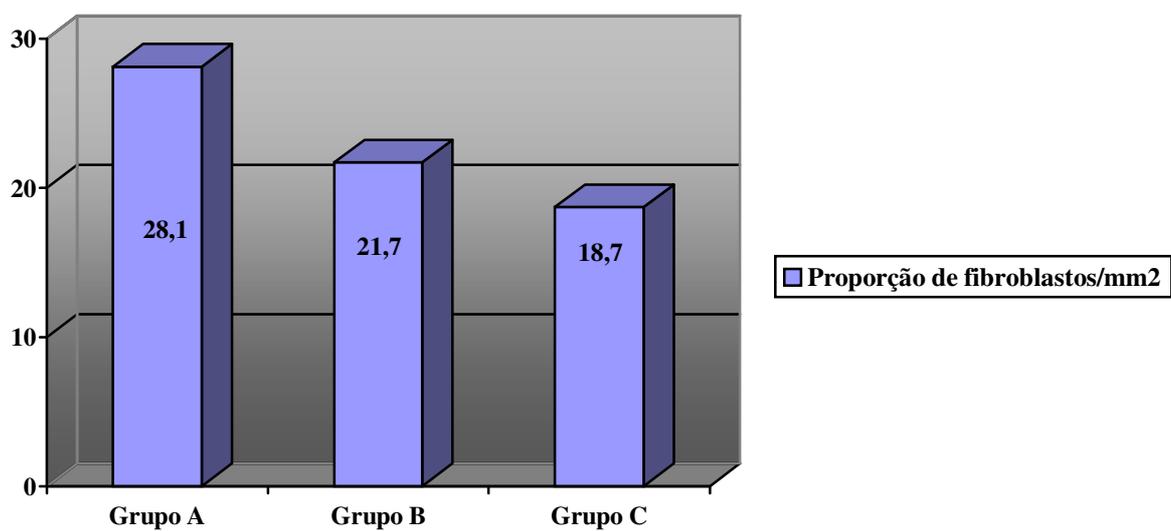


Figura 9 - Proporção de fibroblastos/mm² entre os grupos em estudo ($p=0,005$)

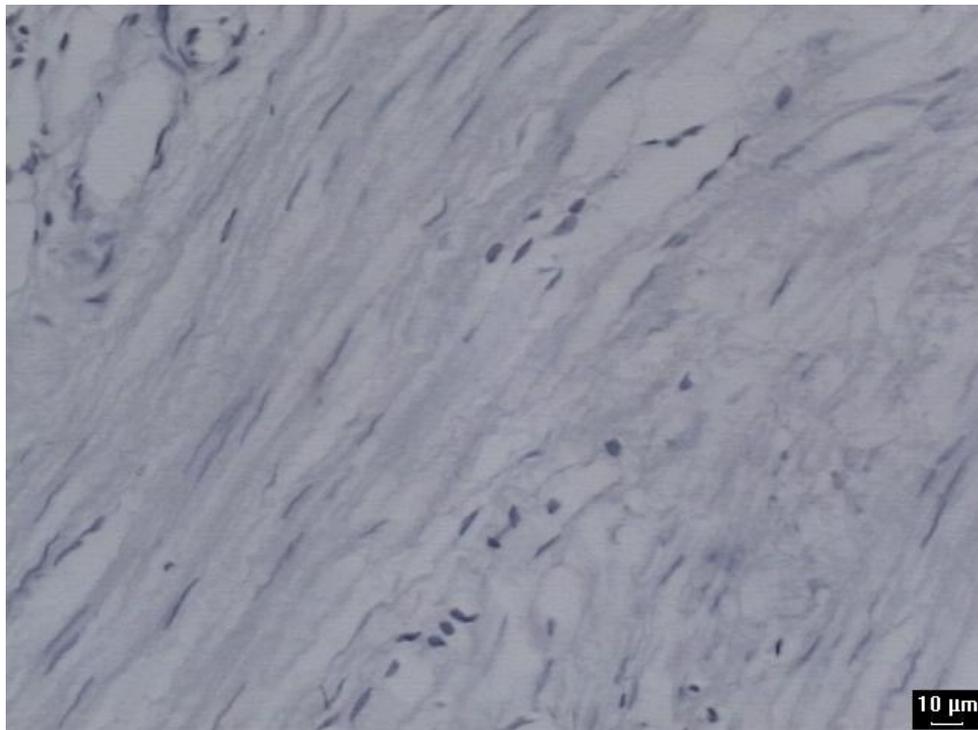


Figura 10 – Contagem de fibroblastos na fáscia pubocervical.

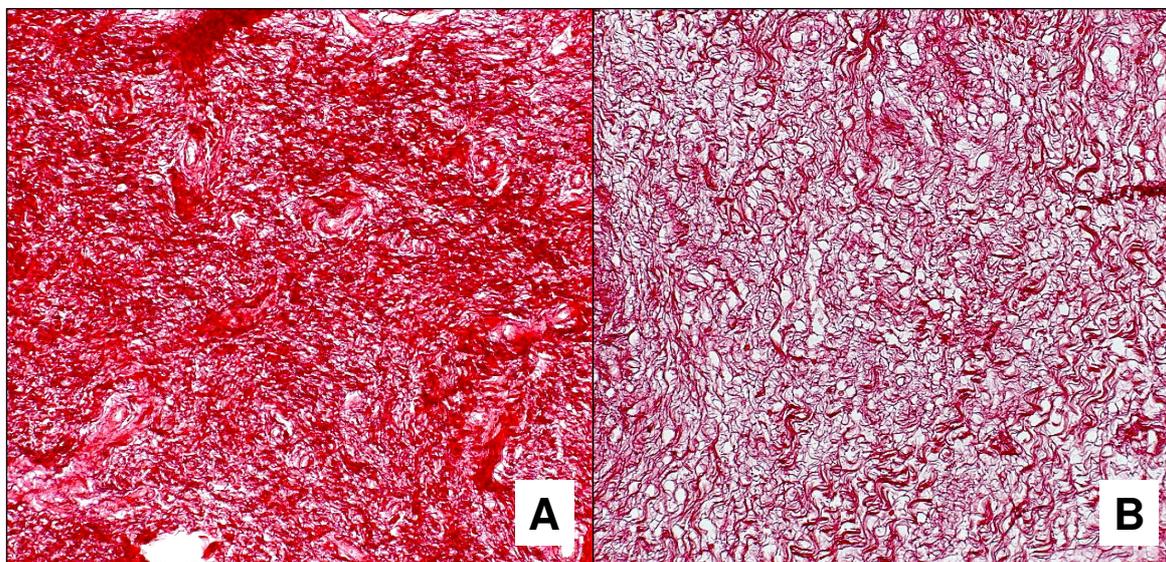


Figura 11 – Diferença entre a quantidade de colágeno da fáscia pubocervical de pacientes com descenso genital (A) e sem descenso genital (B).

Tabela 1 – Correlação entre a porcentagem de colágeno e fatores de risco para prolapso genital

Fator de Risco	Índice de Correlação de Pearson	<i>p</i>
Partos vaginais	- 0,087	0,629
Pesos dos recém-nascidos	- 0,252	0,157
Gestações	- 0,066	0,715
Tempo de menopausa	- 0,208	0,246
Idade	- 0,221	0,216

Tabela 2 – Correlação entre a proporção de fibroblastos/mm², a porcentagem de colágeno da fásia pubocervical e a idade das pacientes

	Índice de Correlação de Pearson	<i>p</i>
Porcentagem de colágeno	-0,105	0,560
Idade	0,431	0,012

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As discussões e questionamentos gerados nesta dissertação, certamente, podem atuar como um ponto de partida para que seja dada maior atenção ao papel da estrutura tecidual dos componentes responsáveis pela manutenção dos órgãos em suas posições habituais na pelve, bem como sua importância na gênese do descenso genital.

Se possível, a partir de então, estabelecer um caminho que permita buscar a prevenção dessa patologia, que tantas limitações e constrangimento impõem as mulheres, estar-se-á cumprindo o compromisso de melhorar a qualidade de vida, que é tão importante quanto o de incrementar a longevidade.

Anexos

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Diferenças Histológicas no Colágeno da Fáscia Pubocervical de Mulheres pós-menopáusicas e sua Relação com o Descenso Genital.

Objetivos e justificativa do estudo: Existem mulheres que têm a bexiga e o útero deslocados de seu local de origem; estas mulheres parecem apresentar características diferentes das que não possuem esse deslocamento.

O objetivo deste estudo é avaliar o tipo de tecido que sustenta o útero e a bexiga em mulheres que serão submetidas à cirurgia ginecológica.

Procedimentos a serem utilizados: Será coletada uma amostra de tecido do local da cirurgia, no caso a vagina. Esse material será avaliado em laboratório. Este procedimento não aumentará o porte ou o tempo cirúrgico, não trará qualquer alteração para o resultado final da cirurgia, e tampouco causará qualquer desconforto no período pós-operatório.

Desconforto ou riscos esperados: Não haverá qualquer desconforto durante a cirurgia ou após a mesma, em decorrência da coleta de amostra do tecido, uma vez que a coleta será realizada em local habitualmente abordado durante o procedimento. Não identificamos qualquer risco além dos relacionados ao próprio procedimento cirúrgico (sangramento, infecção).

Benefícios: Não haverá benefício direto e imediato para cada paciente. Temos por objetivo poder proporcionar, no futuro, melhores condições de prevenção e tratamento às mulheres com deslocamento de bexiga e útero.

Procedimentos alternativos: nenhum

Ressaltamos que a concordância em participar deste estudo não implica qualquer modificação no tratamento que será realizado. Da mesma forma, a não-concordância em participar deste estudo não irá alterar de nenhuma maneira o tratamento proposto.

Eu,.....fui informada dos objetivos do estudo de maneira clara e detalhada. Recebi informações a respeito do procedimento a ser realizado e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão sobre a participação no estudo, se assim o desejar. A Dr^a. Thaís Guimarães dos Santos certificou-me de que todos os dados obtidos são confidenciais, bem como o meu tratamento não será modificado em razão do estudo e terei a liberdade de retirar meu consentimento de participação no estudo, face a estas informações. Fui informada também que se houver danos a minha saúde, causados diretamente pelo estudo, terei direito a tratamento médico e indenização conforme estabelece a lei. Também estou ciente de que se existirem gastos adicionais estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Caso tenha novas perguntas sobre este estudo, posso contatar com a Dr^a Thaís Guimarães dos Santos pelo telefone 33461459 ramal 2300. Para qualquer pergunta sobre os meus direitos como participante deste estudo ou se penso que fui prejudicada pela minha participação, posso contatar o Dr Emílio Jeckel, orientador da pesquisadora, pelo telefone 33203000 ramal 3288.

Declaro que recebi cópia do presente Termo de Compromisso

-----	-----	-----
<i>Assinatura do Paciente</i>	<i>Nome</i>	<i>Data</i>

-----	-----	-----
<i>Assinatura da Pesquisadora</i>	<i>Nome</i>	<i>Data</i>

Este formulário foi lido para em/...../.....
pelo.....enquanto eu estava presente.

-----	-----	-----
<i>Assinatura da Testemunha</i>	<i>Nome</i>	<i>Data</i>

**DIFERENÇAS HISTOLÓGICAS NO COLÁGENO DA FÁSCIA PUBOCERVICAL
DE MULHERES PÓS-MENOPÁUSICAS E SUA RELAÇÃO COM O DESCENSO
GENITAL**

FICHA DE COLETA DE DADOS

Nome da paciente: _____

Nº prontuário HSL-PUCRS: _____

Nº de identificação no estudo: _____

Idade: _____ Peso: _____ Kg Altura: _____ m

Gestações: _____ Partos Vaginais: _____ Partos vaginais instrumentados: _____

Cesáreas: _____ Partos a termo: _____ Partos Prematuros: _____

Via do parto								
Peso do RN								

Tosse crônica: não Sim. Por quanto tempo: _____

Idade da menopausa: _____ anos

Usa medicamentos atualmente: não Sim. Qual: _____

Apresenta doenças crônicas: não Sim. Qual: _____

Queixa de incontinência urinária: não Sim

Incontinência Urinária aos Esforços

Incontinência por urgência

outra: _____

Resultado da avaliação urodinâmica: _____

Cirurgia: _____ Data: _____

Indicação cirúrgica: _____

Quantificação do colágeno: _____

Identificação do tipo de colágeno: _____

Solubilidade do colágeno: _____

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)