

John Wilks, B.Pharm. MPS MACPP

O Impacto da Pílula nos Fatores de Implantação. Novas Descobertas da Pesquisa Científica

Para os pacientes e os profissionais da saúde que pertencem à ortodoxa tradição judeu-cristã ou islâmica, bem como para as pessoas realmente preocupadas com o respeito universal dos direitos humanos inalienáveis, a capacidade confirmada da pílula para atuar como abortivo, tanto para sua administração diária quanto para a pílula do “dia seguinte”, constitui um significativo problema moral. As pesquisas sobre a “ovulação de escape” (‘break-through’ ovulation)¹⁻² estão levando moralistas, filósofos e defensores dos direitos humanos a questionar a utilização do termo “anticoncepcional” para referir-se à pílula. Esta terminologia cria conflito. A palavra “anticoncepcional” (ou “contraceptivo”) designa uma droga, dispositivo ou produto químico que impede o encontro do esperma com o oócito secundário feminino (chamado comumente “óvulo”).³

O problema aparece porque a célula sexual feminina, o oócito secundário, pode estar presente no aparelho reprodutor no momento mesmo do contato sexual ou num instante próximo, existindo a possibilidade de que se produza a fecundação. No entanto, como se verá, a pílula altera a estrutura receptora do endométrio, dificultando a implantação.

Mas estes grupos preocupados, será que têm razão quando passam de uma posição a outra, quando passam de afirmar que a pílula nem sempre consegue impedir a fecundação do “óvulo”, com o possível resultado de que se inicie uma vida humana, a afirmar que a pílula tem capacidade abortiva? A primeira posição assegura que a ovulação pode produzir-se em certas ocasiões apesar da pílula, com a conseqüente possibilidade de fecundação, mas afirma que não há provas de que a implantação se veja obstaculizada. A outra perspectiva considera que como se detectou ovulação, e o interior do útero se encontra em estado não desenvolvido, pôs-se em perigo uma vida humana.

Estamos frente a uma mudança radical de perspectiva. Que valor tem esta última posição? É algo mais que uma suposição ou suspeita? Quando a pílula é qualificada de abortiva, está sendo feita uma asserção baseada em conjecturas, ou uma afirmação apoiada em fatos?

Este estudo procurará lançar luz sobre este debate. Vou tratar com certo detalhe uma multiplicidade de fatores de implantação associados ao microentorno do epitélio do endométrio. Também serão discutidos os mecanismos de diálogo hormonal entre o embrião humano de 5 a 7 dias (o blastocisto) e as células que recobrem o endométrio. Vou referir-me também ao impacto dos níveis supranormais de estrogênios e de progesterona nos fatores de implantação, e aos efeitos dos hormônios da pílula na integridade do endométrio. Vou dar especial atenção ao impacto da pílula

no desenvolvimento cíclico da espessura do endométrio, e à relação entre esta característica uterina e a efetiva implantação do embrião humano. É fundamental examinar as pesquisas científicas sobre a “ovulação de escape”, um fato cuja realidade anula a possibilidade de tirar fundamento às preocupações de aqueles que vêem na pílula um vetor de violação dos direitos humanos.

O presente estudo é necessariamente detalhado. Espero que o uso de analogias adequadas, junto com o esclarecimento entre parênteses dos termos ou conceitos médicos, tornarão este trabalho acessível por igual ao especialista e ao leigo.

1.1 RESUMO SINTÉTICO

O processo de implantação do embrião humano na parede do útero é extremamente complexo e delicado.⁴ A correta fixação e a implantação bem-sucedida realizam-se sob a direção e o controle de uma grande variedade de “fatores de implantação”, tais como a interleuquina-1 β (IL-1 β)⁵, o fator de ativação das plaquetas (PAF),^{6,7} o fator de crescimento de tipo insulínico (IGF),⁸ o fator de inibição da leucemia (LIF),⁹ o fator de necrose tumoral α (TNF α).¹⁰

Muitos destes fatores químicos participam num processo que a literatura médica chama “sinalização celular”, processo que implica uma comunicação química entre o novo embrião humano e a parede do útero.^{11,12,13,14} O propósito desta comunicação química é criar um entorno vantajoso e ótimo no endométrio para o momento em que o embrião humano procure implantar-se.

Além desta comunicação bioquímica entre o embrião e o útero, a implantação com êxito do embrião humano depende também de uma classe de moléculas conhecidas com o nome de integrinas. Trata-se de moléculas de adesão celular que se encontram “em espelho”, ao mesmo tempo no embrião humano e na parede uterina.¹⁵⁻¹⁶ Estas integrinas se ligam entre si por meio de glicoproteínas (a fibronectina, por exemplo). O êxito ou o fracasso desse processo de ligação está intimamente vinculado à continuidade ou não da gravidez.

O leitor observará que eu estou utilizando o termo “gravidez” no sentido clássico, como o processo que começa com a fecundação. Eu não utilizo nem concordo com a opinião minoritária, influenciada pela política do aborto, que vê o início da gravidez na implantação.

1.2 REDEFINIÇÃO DA TERMINOLOGIA DA GRAVIDEZ

Em contra da ortodoxia que existe há muito tempo em matéria embriológica e lingüística sobre o termo “gravidez”, houve tentativas cada vez mais freqüentes de redefinir todos os aspectos da gravidez, mas em especial, saber quando se inicia. O propósito desta ação é evidente: uma redefinição da gravidez – quando se inicia?, qual a natureza do embrião?, etc. –, facilitará o caminho para uma introdução mais rápida do RU-486, da pílula do dia seguinte, das vacinas anti-HCG, das drogas anti-implantação e demais produtos embriocidas. Deliberadamente ou não, o resultado final é uma perda da sensibilização da consciência moral da sociedade.

A seguir, uma seleção representativa de citações que ilustram minha afirmação.

A prevenção da gravidez antes da implantação é contraceção e não aborto.¹⁷ (Glasier, *NEJM*, 1997)

Como era previsível, certos opositores ao aborto argumentam que a contraceção de emergência equivale a um aborto... . mesmo se a contraceção de emergência funcionasse apenas impedindo a implantação do zigoto, também seria um abortivo... A gravidez começa com a implantação, não com a fecundação... . A fecundação é uma etapa necessária, mas não suficiente, para a gravidez.¹⁸ (Grimes, *NEJM*, 1997)

A contraceção de emergência funciona inibindo ou retardando a ovulação, ou impedindo a implantação. Apesar de certas afirmações em contrário, não é uma forma de aborto.¹⁹ (Guillebaud, *Lancet* 1998)

Estas opiniões são absolutamente contraditórias com a embriologia²⁰ e a etimologia²¹.

Antes de examinar mais em detalhe estas questões, especialmente no que diz respeito às implicações relacionais da pílula, convém propor uma analogia que facilitará a compreensão dos diversos fatores de implantação e o papel das integrinas.

Tomemos o exemplo de um transbordador espacial, com pouco combustível e oxigênio, que necessita urgentemente acoplar-se à estação espacial. O buque mãe e o transbordador se comunicam, para que este saiba onde atracar e aquele saiba que localização preparar. É absolutamente indispensável que a comunicação seja perfeita. Se o contato eletrônico falhar (se for interrompido o “diálogo celular” entre embrião e útero), o transbordador pode dirigir-se para onde não corresponde, fracassar na manobra e partir à deriva, com a conseqüência de que a tripulação morrerá por falta de alimento e oxigênio. Ou também pode acontecer que o transbordador encontre a localização correta, mas que os equipamentos de recepção não estejam bem instalados. Também neste caso falhará a manobra por má comunicação, e a tripulação morrerá. Este trabalho de comunicação entre embrião e endométrio é realizado por fatores de implantação tais como a interleuquina, o TNF, o NDF e o PAF. Continuando com a analogia, as integrinas poderiam pensar-se como grampos de amarração que “retêm” o embrião humano contra a parede do útero enquanto é completado o processo de implantação.

Este é, então, um breve resumo do presente estudo. Gostaria de analisar agora estes problemas em forma mais detalhada, examinando o papel e a ação específica dos principais fatores de implantação descritos pela literatura de pesquisa. Vou referir-me também à interação entre tais fatores e os hormônios esteróides: os estrogênios e suas cópias sintéticas (principalmente o etinil-estradiol, ingerido na pílula), bem como a progesterona e seus duplicados artificiais (noretisterona, levonorgestrel, gestodeno e desorgestrel)

1.3 O SISTEMA DAS INTERLEUQUINAS

O sistema das interleuquinas (IL), composto por IL-1 α , IL-1 β e IL-1ra, é também regulado hormonalmente e de origem endometrial (Simon, 1996).²² Em condições fisiológicas normais, a progesterona aumenta a produção de IL-1 α e IL-1 β pelo endométrio²³, e os níveis do sistema IL alcançam seu ponto máximo durante a fase lútea (pós-ovulatória) do ciclo menstrual.²⁴

Entre os diversos componentes do sistema das interleuquinas, a pesquisa pareceria demonstrar que a IL-1 β desempenha um papel chave na orientação correta do embrião para a mucosa uterina, processo denominado aposição. Voltando a nossa analogia anterior, a aposição poderia ser comparada às manobras de aproximação destinadas a alinhar corretamente os dispositivos de acoplamento do transbordador e do buque mãe.

Neste contexto, acredita-se que o papel da IL-1 β é de um “sistema de sinalização” entre o endométrio e o embrião.²⁵ “[O] êxito da implantação do embrião se baseia num diálogo perfeito entre embriões de boa qualidade e um endométrio receptivo.”²⁶

Huang e seus colaboradores (1997) também informaram que o sistema IL é “um fator importante de comunicação molecular embrio-materno durante o processo de implantação”²⁷

As quantidades normais de hormônios ovarianos (estrogênio e progesterona) têm um efeito benéfico sobre os níveis de IL-1 β , porém, está demonstrado que os níveis hormonais excessivos, chamados índices suprafisiológicos de esteróides, são causantes de uma queda dos níveis de IL-1 β . Disso decorre uma queda significativa no índice de implantação. Simon e seus colaboradores (*J Reprod Immun*, 1996) demonstraram que existe uma relação inversa entre os níveis de estrogênio e progesterona, e os níveis IL-1 β (quando sobem os índices de estrogênios, descem os de implantação).²⁸

A conseqüência direta destas descobertas, quanto a sua relação com a continuidade da gravidez, é expressada assim por Carlos Simon:

... .. provamos a hipótese de que os níveis suprafisiológicos de soro E2 (estradiol) durante o período de pré-implantação, são responsáveis por uma má implantação embrionária nas pacientes submetidas a uma F.I.V. É possível que níveis excessivos (suprafisiológicos) de soro E2 alterem a implantação perturbando a regulação dos fatores paracrinos uterinos. Mais especificamente, o sistema IL-1 é um candidato possível, quando se considera o informado no presente estudo.²⁹

O termo “paracrino” se refere ao(s) efeito(s) que são provocado(s) pelos hormônios, mas que estão localizados nas células imediatamente vizinhas,³⁰ ou seja, no endométrio, antes que na área mais ampla do corpo que caracteriza a influência dos hormônios.³¹

As pesquisas de Simon indicaram que os níveis excessivos de estradiol (um estrogênio), dificultam a implantação porque perturbam o sistema IL-1. As pesquisas sobre a F.I.V. demonstraram que níveis elevados de estradiol (E2) têm como resultado um índice baixo de implantação bem-sucedida (8,5%), enquanto que níveis reduzidos de E2 aumentam a proporção de implantações bem-sucedidas a 29.3%.³²

Como observaram Simon e seus colaboradores, “Os níveis elevados de E2, que são conhecidos por seu efeito interceptador, e a proporção modificada E2/progesterona, igualmente associada à alteração da receptividade do endométrio, são os fatores principais que perturbam a receptividade endometrial nos sujeitos muito receptivos.”³³

O emprego da palavra “interceptador” é significativo. O professor Rahwan, catedrático de Farmacologia e Toxicologia na Ohio State University, define a interceptação como “interferência com a implantação (nidificação) de um óvulo já fecundado, e deve portanto considerar-se, do ponto de vista biológico, como um enfoque abortivo precoce.”³⁴

Esta pesquisa de Simon encontra sua importância no contexto do uso emergente da pílula de altas doses como pílula pós-coito ou “do dia seguinte” (“MAP- Morning After Pill”). O regime de administração desta pílula implica ingerir, dentro das doze horas, aproximadamente 10 vezes mais estrogênio e 10 a 20 vezes mais progesterona que com a pílula normal diária (conforme a marca utilizada). Tais níveis são, obviamente, suprafisiológicos.

Como assinalou Simon, o efeito perturbador da implantação que provocam os altos níveis de estradiol ou as proporções incorretas de estrogênio/progesterona, implica que é biologicamente admissível sugerir que a pílula do dia seguinte é uma medicação com possíveis efeitos abortivos, devido a sua capacidade de interferir no sistema das interleuquinas.

Os estudos de Swahn *et al.* (1966) reforçaram esta afirmação, ao mostrar que a administração deste tipo de pílula provocava a supressão do ascenso de LH, reduzia a proporção de pregnanodiol e aumentava as porcentagens de estrona (Fig 1, p. 741).³⁵ Tais modificações do modelo hormonal do ciclo menstrual tinham um impacto no desenvolvimento do endométrio.

Uma semana depois do tratamento foi feita uma biopsia do endométrio. Apesar de ter sido difícil de estabelecer uma data, a biopsia em algumas mulheres, devido à ausência de um pico discernível de LH, a conclusão foi que o endométrio evidenciava notáveis alterações no desenvolvimento, com uma dissociação no amadurecimento dos componentes glandulares e estromais [36].

Os autores sugerem depois, de maneira aparentemente contraditória, que as “mudanças relativamente menores no desenvolvimento do endométrio não parecem suficientemente eficazes para impedir uma gravidez”.³⁷ Esta asseveração pareceria desacreditar qualquer afirmação de que a pílula do dia seguinte atua em parte por um mecanismo abortivo. Continuando a leitura, descobrimos que os pesquisadores não tinham estudado os “efeitos bioquímicos (da pílula) nos níveis moleculares do endométrio”.³⁸ Ou seja, os pesquisadores não estudaram o efeito hormonal da pílula do dia seguinte nos diferentes fatores de implantação.

Eu entendo que esta omissão invalida seus esforços por minimizar a importância abortiva das “mudanças relativamente menores no desenvolvimento do endométrio”, causados pela pílula do dia seguinte. Como veremos depois, as medições da espessura do endométrio não são suficientes, por si só, para avaliar as condições precisas necessárias para uma implantação. Trata-se de um enfoque excludente, que não alcança a levar em

conta os fatores que são a segunda e essencial característica associada ao êxito da implantação.

1.4 O FATOR DE ATIVAÇÃO DE PLAQUETA (PAF)

Outro fator de implantação que está ligado à boa receptividade uterina é o fator de “ativação de plaqueta” (PAF).³⁹ O PAF interatua com os receptores de PAF localizados no endométrio. Devemos lembrar que esses receptores são lugares de ligação bioquímica, situados na superfície das células, especificamente desenhados para interatuar exclusivamente com um produto químico específico, neste caso o PAF. Quando o PAF se liga ao receptor, uma mensagem é transmitida a essas células.⁴⁰

O efeito do PAF sobre o endométrio é provocar uma descarga de óxido nítrico (NO), que causa uma dilatação vascular e um aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos do endométrio.⁴¹ O fato de que o bloqueio químico dos lugares de ligação (receptores) de PAF do endométrio iniba a implantação, apóia a idéia de que os receptores de PAF desempenham um papel primordial na receptividade uterina.⁴²

O PAF também se encontra presente no desenvolvimento cíclico do endométrio.^{43,44} Não deve surpreender-nos que os índices dos receptores de PAF variem ao longo do ciclo menstrual, observando-se os níveis endométricos mais altos durante a fase avançada de proliferação (ou seja, nos dias que precedem à ovulação) e durante a fase mais tardia da secreção,⁴⁵ quando o endométrio está próximo a, ou em estado de, máximo desenvolvimento no mês. Estas descobertas são coerentes com a idéia de que o PAF tem um papel preparatório na recepção uterina do embrião humano.

Como no sistema das interleuquinas, o controle do PAF se encontra a cargo de hormônios ovarianos, o estradiol e a progesterona.⁴⁶ Está demonstrado que a produção de PAF é regulada pelos hormônios ovarianos...⁴⁷

Visto o papel que desempenham os hormônios ovarianos na atividade do PAF e seus receptores no endométrio, é biologicamente admissível sugerir que os níveis anormais de hormônios uterinos, causados pela pílula, podem ter um efeito negativo sobre a preparação do útero para a implantação. Esta idéia encontra sustento no trabalho de Rabe e colaboradores; eles observaram uma redução da espessura do endométrio nas mulheres que tomam a pílula, durante os dias em que normalmente teria lugar a implantação.⁴⁸

Especificamente, estes pesquisadores demonstraram que em certas usuárias da pílula foi observada uma redução do desenvolvimento do endométrio de 50%, em comparação com o observado num grupo de controle (não-usuárias).⁴⁹ É razoável, portanto, concluir que existe um efeito adverso na expressão dos receptores de PAF. E na verdade, dada a influência hormonal que exercem os estrogênios, seria biologicamente ilógico deduzir que não existe dano à expressão dos receptores de PAF do endométrio.

1.5 O EFEITO DOS “ESQUECIMENTOS DA PÍLULA” NA OVULAÇÃO

Para que a pílula possa ter efeito abortivo, é essencial um evento biológico: a ovulação.

A questão crucial é a seguinte: a “ovulação de “escape”, se produz quando a ingestão de pílulas é regular?

Grimes *et al.* (*Obstet Gynecol*, 1994) haviam informado com anterioridade que a “supressão do desenvolvimento folicular é incompleta com a pílula atual de baixa dosagem”.⁵⁰

O trabalho de Grimes se caracterizava por uma elevada proporção de pacientes disciplinadas, ou seja que as mulheres compreendidas no estudo respeitavam um protocolo de pesquisa que estipulava a ingestão cotidiana da pílula.⁵¹ Entretanto, a ovulação de escape foi detectada dentro mesmo do contexto de um estudo científico rigorosamente controlado.

Esta comprovação é um argumento de peso em favor da tese de que a ovulação de escape também ocorre na população geral de usuárias da pílula. Este último grupo de mulheres não está necessariamente tão motivado como o grupo de mulheres que participa num estudo científico. Respeitar um tedioso regime cotidiano de ingestão de pílulas durante meses e anos sem supervisão é, nas palavras de uma escritora feminista, “aborrecido e sacrificado”.⁵² Sendo tão pesada a exigência de ingestão cotidiana, a disciplina das pacientes será menos que a desejável. De qualquer modo, cabe a pergunta: do esquecimento ocasional de tomar a pílula, decorre alguma forma proporcional de incremento da “ovulação de escape”?

Para determinar a frequência da ovulação de escape em condições mais realistas, os pesquisadores desenharam experimentos nos quais as participantes deviam deixar passar deliberadamente um ou mais dias sem tomar a pílula. Foi utilizada grande quantidade de testes, incluindo ecografia dos ovários, medição de níveis de estradiol (E2), progesterona (O) e LH (hormônio de luteinização), para determinar se a ovulação tinha ocorrido.

Hedon e seus colaboradores (1992) trabalharam com 47 mulheres jovens em bom estado de saúde, que alternaram a ingestão da pílula entre 1 e 4 vezes, começando pelo primeiro dia do novo ciclo. “Nenhuma destas pacientes teve uma ovulação normal”, porém, uma delas, que tinha deixado de tomar 3 comprimidos no início do ciclo, “teve uma ruptura folicular”, mas sem o pico de LH nem o aumento de progesterona habitualmente associados à ovulação normal.⁵³ Observemos que o estudo foi efetuado sobre um ciclo só, e que esta limitação enfraqueceu o estudo, porque impediu detectar qualquer ruptura de folículo que poderia ter-se produzido durante os 7 dias normalmente sem pílula entre dois ciclos.

Anteriormente, Hamilton (1989) havia realizado um estudo similar, mas estendendo as observações a dois meses consecutivos. Das 30 mulheres participantes, uma teve uma ovulação provável, resultante da omissão deliberada de um comprimido esquecido um dia do *segundo* ciclo.⁵⁴

Mais recentemente, Letterie (1998) publicou os resultados de um estudo realizado com uma nova fórmula de pílula de baixa dosagem. Dez mulheres foram divididas em dois grupos que utilizaram fórmulas levemente diferentes que compreendiam um início retardado, e o uso limitado na metade do ciclo de estrogênio e progesterona. Cada um dos grupos foi controlado ao longo de dois ciclos consecutivos. No total, 30% destes ciclos evidenciou uma ovulação, todas as quais tiveram lugar durante o *segundo* ciclo.⁵⁵

É revelador examinar em forma mais apurada os dados dos dois grupos. No primeiro, a ovulação ocorreu em 10% dos ciclos (um de cada dez). Este grupo tomou 50 µg de etinilestradiol / 1 mg de noretinodrona, do 6º ao 10º dia, e 0,7 mg de noretinodrona do 11º ao 19º dia. O segundo grupo tomava 50 µg de etinil estradiol / 1 mg de noretinodrona, do 8º ao 12º dia, e somente 0,7 mg de noretinodrona durante os dias 13º a 21º. Houve “5 ovulações em 10 ciclos”.⁵⁶ O índice de ovulação é aqui de 50%. Este estudo não pesquisava a implantação; todas as participantes utilizavam contraceptivos mecânicos ou

praticavam a abstinência (correspondência privada).⁵⁷

Devemos assinalar que estas descobertas, obtidas em condições ideais de pesquisa, representam os melhores resultados possíveis em termos do efeito supressor da ovulação da pílula. Tais resultados, entretanto, não são uma medida fiel das condições de vida reais, porque não levam em conta acontecimentos correntes como as afecções gastro-intestinais ou as interações medicamentosas. Os mal-estares estomacais reduzem a absorção dos medicamentos, relaxando assim o controle da ovulação exercido pelos hormônios da pílula. Do mesmo modo, as interações farmacológicas reduzem a quantidade de hormônios ativos da pílula disponíveis para a ação supressora sobre os ovários.⁵⁸⁻⁵⁹ Outros pesquisadores, e eu mesmo, concordamos em que estes dois fatores contribuem para aumentar a frequência das ovulações de escape⁶⁰.

1.6 O CONTROLE DO DESENVOLVIMENTO FOLICULAR OVÁRICO REALIZADO PELA PÍLULA

Com 20 anos de experiência na comunidade farmacêutica, acredito que a opinião generalizada é que a pílula detém completamente a ovulação (anovulação). Mas é uma idéia errada. O trabalho recente de Rabe *et al.* (1997) contradiz este mal-entendido. Exponho a seguir alguns pontos importantes de tais pesquisas.

- Sacos foliculares pré-ovulatórios (> 20mm) apareceram em 7,3 % das 329 usuárias da pílula que participaram no estudo.⁶¹ O tamanho do folículo se identifica com um aumento da proporção de ovulações de escape.⁶²
- Para as não-usuárias, a proporção de sacos ovulatórios foi de 13,9%.
- Algumas mulheres, sobretudo as que tomavam pílulas trifásicas, tinham folículos que mediam 60 mm.
- Observaram-se níveis mais elevados de estradiol nas usuárias da pílula com folículos aumentados que nas não usuárias (que também tinham folículos aumentados). Os respectivos níveis foram de 153 pg/ml e 126 pg/ml.⁶³

O nível de estradiol de 153 pg/ml observado nas usuárias da pílula com folículos grossos é importante, porque se encontra próximo ao “limiar de 150/200 pg/ml” que, se persistir durante aproximadamente 36 horas, põe em marcha a ovulação.⁶⁴

Resumindo estas pesquisas, Rabe apontava: “A análise da atividade ovariana no presente estudo demonstra que o número total de folículos em desenvolvimento aumentou, em lugar de diminuir, durante o uso da pílula anticoncepcional, sem que se apreciassem diferenças marcadas entre as diferentes pílulas”.⁶⁵

Esta pesquisa põe de manifesto a precariedade do controle que exerce a pílula sobre a ovulação. Ela constitui um evento que tende a ocorrer. A intervenção de diferentes fatores próprios do “estilo de vida”, como o esquecimento da ingestão, a interação medicamentosa ou os mal-estares gastro-intestinais, podem relaxar o controle exercido pela pílula sobre as funções naturais do ovário.

Independentemente desta discussão, a FDA dos Estados Unidos autorizou, em finais de 1998, uma fórmula de pílula com baixas doses de estrogênio (acetato de noretinodrona 1mg, etinilestradiol 20 µg). Fórmulas similares com baixas doses de estrogênio estão agora disponíveis também na Austrália.⁶⁶ É lógico supor que, com esta redução na ingestão hormonal, haja um aumento da frequência de ovulação de escape.

1.7 A ESPESSURA DO ENDOMÉTRIO E A IMPLANTAÇÃO

Impõe-se então a seguinte pergunta: a pílula de baixa dose, que tende mais a permitir uma ovulação de escape, aumentará a frequência de implantações fracassadas pelo subdesenvolvimento do endométrio? A literatura médica indica que existe uma espessura crítica do endométrio, necessária para manter a implantação do embrião humano.

Issacs (*Fertil Steril.*, 1996) informou que uma espessura de endométrio de pelo menos 10 mm, ou mais, durante os dias de ovulação, “determinava 91% dos ciclos de concepção”.⁶⁷ Spandorfer (*Fertil Steril.*, 1996) assinalou que 97% das gravidezes anormais, ou seja nidificações na trompa de Falópio ou abortos espontâneos, tinham uma espessura de endométrio de 8 mm ou menos.⁶⁸ Shoham (*Fertil Steril.*, 1991) informou que se reconheceu uma espessura de 11 ou mais milímetros na metade da fase lútea “foi reconhecido como um bom fator de prognóstico para a detecção precoce da gravidez”, mas que nenhuma gravidez foi detectada num programa de indução de ovulações “quando a espessura do endométrio era inferior ou igual a 7 milímetros.”⁶⁹

Na literatura médica, o período médio da fase lútea do ciclo menstrual – aproximadamente no 20º dia - é considerado o período da possível implantação.⁷⁰⁻⁷¹

Gonen (*Journ. In Vitro Fert. Embryo Transf.*, 1990) informou também que a “espessura do endométrio era significativamente maior no grupo de pacientes que conseguiram engravidar, que no grupo que não o conseguiu”.⁷² O fracasso da implantação se encontrava associado a uma espessura do endométrio de aproximadamente 7,5 mm, e o êxito com uma espessura de 8,5 a 9 mm.

Os resultados destas pesquisas, que afirmam ser aproximadamente 8,5 mm a espessura normal do endométrio para o êxito da implantação, são de importância essencial no concernente à capacidade interceptadora/abortiva da pílula. As descobertas de Rabe e seus colaboradores (1997) enfatizam este ponto.

Rabe informou que, entre as pacientes estudadas, aquelas que tomavam a formulação trifásica levonorgestrel/etilnilestradiol tinham a maior porcentagem de sacos foliculares com diâmetro superior a 20mm⁷³, mas não conseguiam desenvolver uma espessura média do endométrio superior a 6 mm.⁷⁴ Lembremos que os folículos deste tamanho “se consideram associados a um maior risco de ovulação de escape”.⁷⁵

Está clara a importância destes acontecimentos: nas mulheres que tomam diariamente a pílula podem desenvolver-se folículos de tamanho adequado, mas está demonstrado que a espessura do endométrio permanece subdesenvolvida. No caso de produzir-se uma ruptura de folículo e a eventual liberação de um “óvulo”, a implantação do embrião humano se encontrará sumamente dificultada. Rabe confirma este último ponto: “. . . “... seria improvável uma gravidez, porque os mecanismos contraceptivos secundários, tais como a hostilidade do colo do útero e a supressão do endométrio, estão geralmente em ação”.⁷⁶

É preciso indicar que nesta citação, Rabe definiu falsamente a implantação como o início da gravidez. A gravidez começa com a fecundação de uma célula sexual fêmea (óvulo) por um

espermatozóide, com a conseqüente restauração completa de 23 pares de cromossomos e, portanto, a criação de uma nova pessoa humana.

Com base nestes resultados impõem-se várias questões:

- Ficou demonstrado que a implantação com êxito está associada a uma espessura do endométrio de aproximadamente 8,5 mm.
- As pílulas trifásicas de baixas doses (as mais populares na Austrália) não chegam a impedir completamente o desenvolvimento folicular, que é a etapa prévia à liberação de uma célula sexual feminina.
- A ovulação de escape é algo que tende a produzir-se, ainda com a ingestão cotidiana da pílula.
- Se a ovulação de escape se produz, a implantação pode fracassar porque o endométrio é excessivamente fino.

É importante apontar que estas quatro observações são independentes do impacto da pílula nos diversos fatores de implantação envolvidos na sinalização celular.

1.8 AS INTEGRINAS

Como demonstram as pesquisas mencionadas, nestes últimos anos registraram-se notáveis descobertas sobre o processo de implantação do embrião humano no tecido uterino. Existe hoje um amplo conjunto de provas de que o processo de implantação, mais que um evento acidental ligado ao acaso, é uma realidade produzida por diferentes fatores: uma cascata bio-molecular⁷⁷ fisiológica e hormonal que compõe um evento intricado, de espetacular complexidade, refinamento e interdependência.⁷⁸ A implantação não é, como poderia se supor, comparável a duas peças de Velcro que ficam aderidas por ter-se tocado fortuitamente. É, sobretudo, um fenômeno tão complexo, em todos os sentidos do termo, como os mecanismos de coagulação do sistema cardiovascular.

Além do PAF, do sistema das interleuquinas e dos outros fatores brevemente aludidos na introdução, as moléculas de adesão celular conhecidas como integrinas também desempenham um papel crítico na implantação com êxito do embrião humano no endométrio.

Como o nome da molécula indica, o papel das integrinas é ligar células entre si. Etzioni sugeriu que a adesão celular facilitada pela integrina é “um processo essencial para a ancoragem das células entre si” (*Lancet*, 1999).⁷⁹

Existem vários tipos diferentes de integrinas no corpo humano. Um deles desempenha um papel essencial na implantação: é conhecido como $\alpha\beta 3$. A literatura médica atual contém vários trabalhos que demonstram o papel essencial desta integrina no processo de vinculação do embrião humano de 5-7 dias no endométrio (mucosa do útero).

Somkuti e seus colaboradores (*Fertil Steril.*, 1996), por exemplo, informaram que “poderia demonstrar-se que as integrinas são úteis como indicadoras da receptividade normal do endométrio”⁸⁰, porque se demonstrou que estavam ausentes em mulheres que padeciam infertilidade sem explicação e endometriose.⁸¹

Lessey, também (*Am. J. Reprod. Immunol.*, 1996) informou que “a expressão aberrante desta integrina está associada à infertilidade nas mulheres”.⁸² Widra (*Mol. Hum. Reprod.*, 1997) observou “a ausência de $\alpha\beta 3$ endometrial durante o período crítico da implantação... em mulheres com infertilidade sem explicação e endometriose”.⁸³ Outros tinham comentado já a ausência ou diminuição de $\alpha\beta 3$ em mulheres que sofreram repetidas perdas da gravidez⁸⁴ ou infertilidade sem explicação.⁸⁵

Na sua avaliação do papel da pílula, Somkuti (1996) comparou amostras de endométrio de usuárias da pílula com amostras de não-usuárias e informou que a expressão da integrina “se encontrava visivelmente alterada nas usuárias de pílulas anticoncepcionais”.⁸⁶

As observações de Yoshimura (1997) complementam este trabalho: “... uma perda da expressão normal de $\alpha v\beta 3$ está associada com infertilidade primária e com formas mais moderadas da doença. Estas observações sugerem que tal integrina desempenha um papel significativo no processo de implantação”.⁸⁷

Eric Widra e seus colegas (1997) da Universidade de Georgetown, pesquisaram o efeito dos níveis fisiológicos de estrogênio e progesterona nos níveis de $\alpha v\beta 3$ no endométrio. Informaram que o estrogênio causava uma sub-regulação da expressão de $\alpha v\beta 3$,⁸⁸ essa é uma descoberta importante se levamos em consideração que a “expressão da integrina $\alpha v\beta 3$ pode ser, de fato, necessária para que se produza uma implantação normal”.⁸⁹

Castelbaum e seus colaboradores (*J. Clin. Endo. Metab.*, 1997) informaram que a expressão endometrial (a presença) de $\alpha v\beta 3$ era “reduzida por um tratamento com E2 [etinil-estradiol] e inclusive suprimida por E2 mais P[rogesterona]...”⁹⁰

Estes resultados indicam que existe um vínculo entre o impacto dos hormônios na expressão das integrinas e o papel das integrinas na implantação. Embora as inter-relações entre os hormônios, as integrinas e a implantação ainda não se compreendam totalmente,⁹¹ existem suficientes provas para concluir que tais inter-relações são significativas do ponto de vista da implantação. E isto é assim porque a implantação ocorre apenas “no 20º dia ou aproximadamente no 20º dia de um ciclo menstrual ideal de 28 dias”⁹² e porque a integrina $\alpha v\beta 3$ “está expressada nas células epiteliais do endométrio só ao abrir-se a janela da implantação, no 6º dia posterior à ovulação”.⁹³

1.9 O FATOR DE CRESCIMENTO DE TIPO INSULÍNICO (IGF)

O sistema IGF é um fator importante de crescimento, que desempenha um papel essencial no desenvolvimento mensal do endométrio e no processo de implantação.⁹⁴ Compreende dois sub-grupos, IGF-1 e IGF-11. Supõe-se que o primeiro facilita a ação mitótica do estradiol [E2] no endométrio, enquanto que o IGF-11 “expressado de maneira abundante no endométrio em fase secretora (pouco depois da metade da fase), pode ser um mediador da ação da progesterona”.⁹⁵ Além deste aspecto hormonal, a expressão mais abundante do IGF-11 se encontra nas colunas do trofoblasto invasivo nas vilosidades de ancoragem.

Disso pode-se deduzir que o IGF tem um efeito promotor no processo de implantação. Mas o IGF é ao mesmo tempo regulado. “As ações biológicas do IGF são moduladas por uma família de proteínas de união (as IGFBP)”. A demonstração das transcrições [facilidades de cópia] do IGF e do IGFBP nos embriões em pré-implantação indica que a influência do IGF e dos IGFBP no desenvolvimento fetal começa inclusive antes da implantação”.⁹⁶

Até aqui, pode ver-se que estes fatores desempenham um papel essencial na preparação e no processo de implantação. Como indicaram Han *et al.*: “Presumivelmente o IGF-11 e os IGFBP sejam utilizados nas comunicações intercelulares entre o trofoblasto fetal e as células decíduais maternas na interface feto-materna para o desenvolvimento da placenta e/ou seu funcionamento”.⁹⁷

Neste contexto, o papel dos hormônios da pílula, e

particularmente sua influência na implantação, é importante. “Vários pesquisadores demonstraram que a pílula provoca um aumento dos níveis de IGFBP-1 e uma diminuição das concentrações de IGF-1 no plasma.”^{98 99} Mais especificamente, durante a semana sem pílula, “o IGFBP-1 era significativamente mais baixo nos dias sem medicação que o 14º dia do ciclo... A breve ausência de estrogênio e progesterona exógenos durante a semana sem medicação afetava também os níveis de IGF-1, que aumentaram significativamente”.¹⁰⁰

A superabundância de IGFBP induzida pela pílula tem significação do ponto de vista da implantação. Giudice informou que “os IGFBP se ligam aos IGF com grande afinidade e, em grande parte, inibem a bio-disponibilidade dos IGF para seus receptores na ação sobre seus órgãos meta”.¹⁰¹ Assim, os níveis supra-fisiológicos de IGFBP, induzidos pela pílula, podem prejudicar o processo de implantação mediante uma ação inibidora dos níveis de IGF. Giudice enfatiza este ponto: “Está demonstrado que o IGFBP-1 inibe a invasão do trofoblasto em cultivos estromais endometriais decidualizados, o que sugere que este IGFBP-1 é um “freio” materno à invasão do trofoblasto”.¹⁰²

Além do efeito indireto anti-implantação dos níveis excessivos de IGFBP sobre o IGF, o IGFBP tem também um efeito direto anti-adesivo sobre o embrião humano. “O IGFBP-1 se liga especificamente ao trofoblasto do primeiro trimestre e (...) se liga à integrina $\alpha 5\beta 1$ no trofoblasto. Mais ainda: inibe também a aderência do trofoblasto à fibronectina, outro ligando RGB que se encontra no seio da placenta.”¹⁰³

Em síntese, a pílula provoca um aumento da proporção de IFGB, o que conduz a uma redução do índice de IGF. Isto pode ter um efeito negativo sobre a implantação. O IGFBP pode ter também um efeito direto no nível da união integrina trofoblasto/endométrio. Serão necessárias mais pesquisas para compreender plenamente os papéis do IGF e do IGFBP. Isto representa o aparecimento de um novo campo de estudo dos numerosos fatores envolvidos no processo de implantação. Apesar das pesquisas aqui citadas indicarem que a pílula facilita um microentorno endometrial anti-implantação, ainda deve encontrar-se uma evidência confirmatória. Atualmente existe apenas uma suspeita razoável, tal como afirmam os principias pesquisadores neste campo.¹⁰⁴

1.10 CONCLUSÃO

Esta discussão se concentrou na natureza da implantação do embrião, que conta com um leque de fatores intervinientes. Por momentos, o tratamento exigiu uma análise detalhada dos fatores pertinentes que têm influência no êxito deste evento. Às vezes não é possível falar destes eventos, concentrados na manutenção da vida humana, sem uma certa medida de complexidade e detalhes. Apresento minhas desculpas àqueles leitores que tiveram que fazer um esforço para ler este documento.

Este artigo não pretende ser a última palavra nesta área do conhecimento médico, que é complexa e está em plena evolução. Quase todos os meses aparecem novas pesquisas que esclarecem, e às vezes confundem, acerca desta nova disciplina médica emergente. Entretanto, espero ter dado informação ao leitor acerca dos assuntos relativos ao primeiro direito de todos os seres humanos: o direito a continuar com vida. Alguns buscarão minimizar a capacidade interceptadora ou abortiva da pílula. Seria uma posição cientificamente precária, por três razões.

Em primeiro lugar, acho que os elementos precedentes constituem argumentos sólidos em favor de que a pílula possui uma capacidade interceptadora/abortiva. Como mínimo, pode-se afirmar que as provas são repetidas e circunstanciais. Na verdade, será que é possível expressar esta questão de maneira mais clara e direta que na seguinte afirmação de Eric Widra e seus colegas? “A demonstração de que a expressão das integrinas é favorável aos embriões em pré-implantação, deu um apoio complementar ao argumento de que tais moléculas são importantes para o início da gravidez”.¹⁰⁵

Em segundo lugar, até os pesquisadores consideram o sistema inter-relacionado dos fatores de implantação como uma nova “arena” para o estudo da “concepção”. Carlos Simon e seus colegas (*Fertil Sterility*, 1998), depois de discutir a relação interdependente entre o sistema das interleuquinas-1, o sistema de adesão integrina $\alpha v \beta 3$ e a implantação, conclui declarando que o sistema interleucino-1 poderia ser um novo espaço de pesquisas prometedoras para o desenvolvimento de novos “contraceptivos”.¹⁰⁶ Vista esta opinião, eu penso que os produtos químicos anti-interleuquinos serão o equivalente do RU-486 na próxima década.

Em terceiro lugar - e extremamente revelador - a capacidade abortiva da pílula é reconhecida por aqueles que defendem o aborto. Vamos considerar o seguinte texto, extraído do *Guttmacher Report*. “As melhores evidências científicas sugerem que as ECP [pílulas contraceptivas de emergência] atuam geralmente suprimindo a ovulação. Porém, conforme o momento da relação sexual com relação ao ciclo hormonal da mulher, elas podem - como é o caso de todos os métodos contraceptivos hormonais - evitar a gravidez, seja impedindo a fecundação, seja impedindo a implantação de um óvulo fecundado no útero”.¹⁰⁷

É necessário acrescentar algo mais?

Referências

1. Van der Vange N., 'Ovarian Activity in Low Dose Oral Contraceptives. *Contemporary Obstetrics and Gynaecology*, ed. G. Chamberlain (London)
2. Grimes, D.A., Godwin, A.J., Rubin, A., et al. 'Ovulation and Follicular Development Associated with the Low-dose Oral Contraceptives: A Randomised Controlled Trial'. *Obstet Gynecol.* 83 (1994), 1,29-34.
3. *Mosby's Medical, Nursing and Allied Health Dictionary*, ed. K.N. Anderson (5th Edition 1998), 1178.
4. Reese, J., Brown, N., et al., 'Expression of New Differentiation Factor During the Pre-implantation Period in the Mouse Uterus', *Biol Reprod.* (1998); 58,3, 719-27.
5. Simon, C., Mercader, A., et al., 'Hormonal Regulation of Serum and Endometrial IL-1 α , IL-1 β and IL-1 γ : IL-1 Endometrial Micro environment of the Human Embryo at the Apposition Phase Under Physiological and Supraphysiological Steroid Level Conditions. *J Reprod Immun.* (1996), 31, 165-84.
6. Sato, S., Kume, K., et al., 'Up-regulating of the Intracellular Ca²⁺ Signaling and mRNA Expression of Platelet-activating Factor Receptor by Estradiol in Human Endometrial Cells', *Adv Exp Med Biol* (1997); 416, 95-100.
7. Ahmed, A., Dearn, S., et al., 'Localization, Quantification, and Activation of Platelet-activating Factor Receptor in Human Endometrium During the Menstrual Cycle: PAF Stimulates NO, VEGF, and PAK', *The FASEB Journal* (1998); 12, 831-43.
8. Rutanen, E.M., 'Insulin-like Growth Factors in Endometrial Function', *Gynecol Endocrinol* (1998); 12,6,399-406.
9. Sawai, K. et al., 'Human Decidual Cell Biosynthesis of Leukemia Inhibitor Factor: Regulation by Decidual Cytokines and Steroid Hormones. *Biol Reprod* (1997); 56,5,1274-80.
10. Klentzeris, L.D., 'The role of Endometrium in Implantation', *Hum Reprod* (1997), 12:11 Suppl., 170-5.
11. Simon, C., Gimeno, M.J., et al., 'Embryonic Regulation of Integrins beta 3, alpha 4, and alpha 1 in human endometrial epithelial cells in vitro', *J Clin Endocrinol Metab.* (1997); 82,8, 2607-16.
12. Reese J, op. cit.
13. Huang, H.Y., Krussel, J.S., et al., 'Use of Reverse Transcription-polymerase Chain Reaction to Detect Embryonic Interleukin-1 System Messenger RNA in Individual Preimplantation Mouse Embryos co-cultured with Veto Cells', *Human Reprod.* (1997); 12, 7,1537-44.
14. Takacs, P., Kauma, S., 'The Expression of Interleukin-1 α Interleukin-1 β , and Interleukin-1 Receptor Type 1 mRNA during Preimplantation Mouse Development', *J Reprod Immunol.* (1996); 32, 1,27-35.
15. Yoshimura, Y., 'Integrins: Expression, Modulation, and Signaling in Fertilization, Embryo genesis and Implantation', *Keio J Med.* (1997); 46(1), 16-24.
16. Widra, E.A., Weeraratna, A., et al., 'Modulation of Implantation-associated Integrin Expression but Not Uteroglobin by Steroid Hormones in An Endometrial Cell Line', *Mol Hum Reprod.* (1997); 3, 7,563-68.
17. Glasier, A., 'Emergency Postcoital Contraception', *NEJM*, (1997); 337, 1058-64.
18. Grimes, D.A., 'Emergency Contraception—Expanding Opportunities for Primary Prevention', *NEJM*, (1997); 337,1078-79.
19. Guillebaud, J., 'Time for Emergency Contraception with Levonorgestrel Alone', *Lancet* (1998); 385,416.
20. Moore, K.L., Persaud, T.V.N., *The Developing Human—Clinically Orientated Embryology*, (W.B. Saunders)—6th edition—, 532.
21. *Mosby's Dictionary*, 1309.
22. Simon, *J Reprod Immun.* (1993); 31,165-184.
23. *Ibid.*, 180.
24. *Ibid.*, 166.
25. *Ibid.*, 180.
26. Simon, C., Velasco, J., et al., 'Increasing Uterine Receptivity by Decreasing Estradiol Levels During the Preimplantation Period in High Responders with the Use of Follicle-stimulating Hormone Step-down regimen', *Fert Steril.* (1998); 70,2,234-9.
27. Huang, op. cit.
28. Simon, *J Reprod Immun.* *Ibid.*, p. 181
29. *Loc cit.*
30. *Mosby's*, op cit., p. 1201.
31. *Ibid.*, p. 773.
32. Simon, C., *Fert Steril.* (1998); 237, Table 3.
33. *Ibid.*, p. 238.
34. Rahwan Professor R., *Chemical Contraceptives, Interceptives, and Abortifacients* (1998), 5.
35. Swahn, M.L., Westlund, P., et al., 'Effects of Post-coital Contraceptive Methods on the Endometrium and the Menstrual Cycle', *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* (1996); 75, 738^44.
36. *Ibid.*, p. 742.
37. *Ibid.*, p. 743.
38. *Loc cit.*
39. Sato, S., Kume, K., et al., 'Up-regulation of the Intracellular Ca²⁺ Signaling and mRNA Expression of Platelet-activating Factor Receptor by Estradiol in Human Uterine Endometrial Cells', *Adv Exp Med Biol.* (1997); 416,95-100.
40. *Mosby's Medical Dictionary*—5th edition—(1998), 1390.
41. Ahmed, A., Deam, S., Shams, M., et al., 'Localization, Quantification, and Activation of Platelet-activating Factor Receptor in Human Endometrium During the Menstrual Cycle: PAF Stimulates NO, VEGF, and FAK', *The FASEB Journal* (1998); 12,831^3.
42. Spinks, N.R., Ryan, J.P., O'Neill, C., 'Antagonists of Embryo-derived Platelet-activating Factor Act by Inhibiting the Ability of the Mouse Embryo to Implant', *J Reprod Fert.* (1990); 88,1,241-8.
43. Ahmed, op cit., p. 842.
44. Sato S., op cit., p. 99.
45. Ahmed, op cit., p. 836.
46. Sato, op cit., p. 99.
47. Ahmed, op cit., p. 841.
48. Rabe, T., Nitsche, D.C., Runnebaum, B., 'The Effects of Monophasic and Triphasic Oral Contraceptives on Ovarian Function and Endometrial Thickness', *Eura J Contra of Reprod Health Care* (1997); 2,39-51.
49. *Ibid.*, table 4, p. 46.
50. Grimes, A., Godwin, A.J., et al., op cit., p. 34.
51. *Ibid.*, p. 33.

52. Sieghart, M.A., 'What is the pill doing to my body?'. *The Times* 21st October 1995 (U.K.).
53. Hedon, B., Cristol, P., *et al.*, 'Ovarian Consequences of the Transient Interruption of Combined Oral Contraceptives', *Int J Fert.* (1995); 37, 5, 270-6.
54. Hamilton, C.J., Hoogland, H.J., 'Longitudinal Ultrasonographic Study of the Ovarian Suppressive Activity of a Low-dose Triphasic Oral Contraceptive During Correct and Incorrect Pill Intake', *Am J Obstet Gynecol.* (1989); 161,5,1159-62.
55. Letterie, G.S., 'A Regimen of Oral Contraceptives Restricted to the Perioviatory Period May Permit Folliculogenesis but Inhibit Ovulation', *Contraception* (1998); 57, 39-14.
56. *Ibid.*, p. 39.
57. Private Correspondence. (Nov 11,1998).
58. MIMS on CD. MediMedia Australia P/L St. Leonards N.S.W. (Aust) 1590 (www.mims.com.au).
59. Wilks, J., *A Consumer's Guide the Pill (A.L.L., 1997) 2nd Edition*, 5.
60. Rabe, op. cit., p. 48.
61. *Ibid.*, p. 43.
62. Sullivan, H., Furniss, H., *et al.*, 'Effect of 21-day and 24-day Oral Contraceptive Regimens Containing Gestodene (60ug) and Ethinyl Estradiol (15ug) on Ovarian Activity', *Fert Steril.* (1999); 72, 1, 115-120 'Ovulation was defined as the presence of a follicle-like structure that was <13mm in diameter and ruptured within 48 hours combined with serum 1713-E2 and progesterone concentrations of >30pg/ml and >1.6ng/ml, respectively, in the same cycle'. *Ibid.*, p. 116.
63. Rabe, op. cit., p. 45.
64. Goodman and Oilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (McGraw-Hill 1996), 9th edition, 1417.
65. *Ibid.*, p. 48.
66. Microgynon 20ED. Informação aprovada sobre o produto. Administração de Artigos Terapêuticos aprovados, Novembro, 1998.
67. Issacs, J.D., Wells, C.S., Williams, D.B., *et al.*, 'Endometrial Thickness is a Valid Monitoring Parameter in Cycles of Ovulation Induction with Menotropins Alone', *Fert Steril.* (1996); 65, 2,262-6.
68. Spandorfer, S.D., Bamhart, K.T., 'Endometrial Stripe Thickness as a Predictor of Ectopic Pregnancy', *Fert Steril.* (1996); 66,3,474-7.
69. Shoham, Z., Di Carlo, C., Patel, A., *et al.*, 'Is it Possible to Run a Successful Ovulation Induction Based Solely on Ultrasound Monitoring? The Importance of Endometrial Measurements', *Fert Steril.* (1991); 56, 5, 836-41.
70. Yoshimura, Y., 'Integrins: Expression, Modulation, and Signaling in Fertilization, Embryo genesis and Implantation', *Kei J Med.* (1997); 46(1), 16-24.
71. Somkuti, S.C., Yuan, L., *et al.*, 'Epidermal Growth Factor and Sex steroids Dynamically Regulate a Marker of Endometrial Receptivity in Ishikawa Cells', *J Clin Endo Metab.* (1997); 82(7), 2192-7.
72. Gonen, Y., Casper, R.F., *Journ In Vitro Fert Embryo Tranf* (1990); 7, 3, 146-52. (8.5mm +/- 0.4mm vs. 7.5mm +/- 0.2mm, P, 0.01).
73. Rabe, Table 3, p.44.
74. *Ibid.*, Figures 4 & 5, pp. 46.
75. *Ibid.*, p. 43.
76. *Ibid.*, p. 48.
77. Lessey, B.A., Ilesanmi, A.O., *et al.*, 'Luminal and Glandular Endometrial Epithelial Express Integrins Differentially Throughout the Menstrual Cycle: Implications for Implantation, Contraception, and Infertility', *Am J Reprod Immunol* (1996); 35,3,195-204.
78. Yoshimura, Y., op. cit., pp. 17,20.
79. Etzioni, A., 'The Glue of Life', *Lancet* (1999); 353,341-3.
80. Somkuti, S.C., Fritz, M.A., *et al.*, 'The Effect of Oral Contraceptive Pills on Markers of Endometrial Receptivity', *Fert Steril* (1996); 65,3,484-8.
81. *Ibid.*, p. 484.
82. Lessey, B.A., Ilesanmi, A.O., Lessey, M.A., *et al.*, 'Luminal and Endometrial Epithelium Contraception, and Fertility', *Am J Reprod Immunol.* (1996); 35(3), 195-204.
83. Widra, E.A., Weeraratna, A., *et al.*, 'Modulation of Implantation—Associated Integrin Expression but Not Uteroglobin by Steroid Hormones in an Endometrial Cell Line', *Mol Hum Reprod.* (1997); 3,7,563-8.
84. Somkuti, S.C., *J Clin Endo Metab.*, p. 2192.
85. Lessey, B.A., Castelbaum, A.J., *et al.*, 'Integrins as Markers of Uterine Receptivity in Women with Primary Unexplained Infertility', *Fert Steril* (1995); 63(3), 535^2.
86. Somkuti, *Fert Steril.*, (1996), 488.
87. Yoshimura, Y., op. cit., p. 18.
88. Widra, op. cit., p. 566, table 1.
89. *Ibid.*, p. 563.
90. Castelbaum, A.J., Ying, L., *et al.*, 'Characterization of Integrin Expression in a Well-differentiated Endometrial Adenocarcinoma Cell Line (Ishikawa)', *J Clin Endo Metab.* (1997); 82(1), 136-42.
91. Somkuti, *J Clin Endo Metab.* (1997), 2192.
92. *Loc. cit.*
93. Castelbaum, op. cit., p. 140.
94. Giudice, L.N., Mark, S.P., Irwin, J.C., 'Paracrine Actions of Insulin-like Growth Factors and IGF Binding Protein-1 in Non-pregnant Human Endometrium and at the Decidual-trophoblast Interface', *J Reprod Immunol.* (1998); 39,133-48.
95. Giudice, p. 135.
96. Han, V.K., 'The Ontogeny of Growth Hormone, Insulin-like Growth Factors and Sex Steroids: Molecular Aspects', *Horm Res.* (1996); 45, 1-2, 61-6.
97. Han, V.K., Bassett, N., *et al.*, 'The Expression of Insulin-like Growth Factor and IGF-binding Protein Genes in the Human Placenta and Membranes: Evidence for IGF-IGFBP Interactions at the Feto-maternal Interface', *J Clin Endocrinol Metab.* (1996); 81, 7,2680-93.
98. Suikkari, A.M. *et al.*, 'Oral Contraceptives Increase Insulin-like Growth Factor Binding protein-1 (IGFBP-1) Concentration in Women with Polycystic Ovarian Disease', *Fert Steril.* (1991); 55,5,895-9.
99. Westwood, M., Gibson, J.M., *et al.*, 'Modification of Plasma Insulin-growth Factors and Binding Proteins during Oral Contraceptive Use and the Normal Menstrual Cycle', *Am J Obstet Gynecol.* (1999); 180, 530-6.
100. Westwood, p. 533.
101. Giudice, p. 134.
102. Giudice, p. 138.
103. Giudice, p. 142.
104. Giudice, p. 141.
105. Widra, op. cit., p. 563.
106. Simon, C., Valbuena, D., *et al.*, 'Interleukin-I Receptor Antagonist Prevents Embryonic Implantation by a Direct Effect on the Endometrial Epithelium', *Fert Steril.* (1998); 70(5), 896-906.
107. Cohen, S.A., 'Objections, Confusion Among Pharmacists Threaten Access to Emergency Contraception', *The Guttmacher Report on Public Health.* (June 1999), 1-3.

John Wilks, B.Pharm MPS MACPP, é farmacêutico em Baulkham Hills, Austrália.