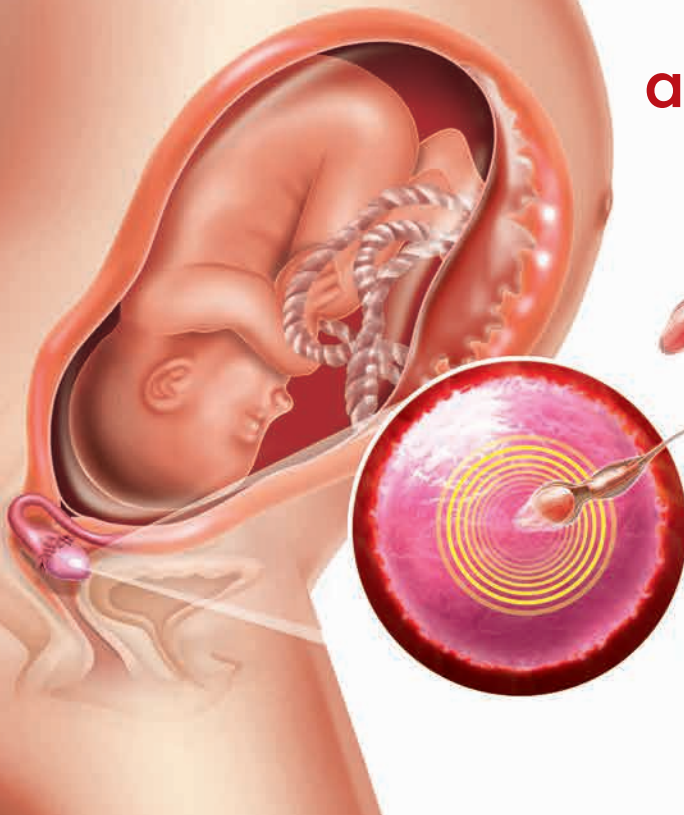


ARNALDO SCHIZZI CAMBIAGHI
ROGERIO B. F. LEÃO

Manual prático de
REPRODUÇÃO
ASSISTIDA PARA O
GINECOLOGISTA

Pesquisa, tratamento e preservação da fertilidade

**Direto
ao assunto**



IPGO[®]
MEDICINA DA REPRODUÇÃO
Dividindo Sonhos... Multiplicando Alegrias!

O Centro de Reprodução Humana do **IPGO** vem, há muitos anos, trabalhando em prol do bem-estar da mulher e acolhendo com sucesso vários casais com problemas para engravidar, vindos de todo o Brasil e do exterior.

O **“Manual Prático de Reprodução Assistida para o Ginecologista – Direto ao assunto”** tem um formato inusitado de comunicação que representa um marco na Reprodução Assistida pela facilidade de compreensão e utilização de esquemas simplificados. Indica o nome comercial de cada medicamento relacionado ao seu princípio ativo e orienta os profissionais a selecionar e individualizar seus pacientes para o tratamento.

O **IPGO** espera que após a leitura do **“Manual Prático de Reprodução Assistida para o Ginecologista – Direto ao assunto”**, os ginecologistas tenham maior confiança e segurança para realizar procedimentos de baixa ou alta complexidade até o limite do conhecimento de cada profissional. Pretende da mesma forma, que os profissionais tenham noções claras sobre banco de sêmen, doação de óvulos, diagnóstico pré-implantacional, congelamento de óvulos e embriões, preservação da fertilidade e, atrelado a tudo isso, atuem de forma consciente e ética.

“O sucesso do tratamento de fertilização assistida não se restringe ao teste de gravidez positivo. Muito mais que isso, é a garantia de que a mãe e o bebê permanecerão saudáveis desde o início dos procedimentos até o nascimento da criança. Afinal, de nada adianta alcançar rapidamente a gravidez única, gemelar ou até mesmo tripla, se o tratamento e a gravidez provocarem complicações que levem ao comprometimento da saúde do bebê e da mãe durante o tratamento a que estiver sendo submetida”

Arnaldo Schizzi Cambiaghi

Manual prático de

REPRODUÇÃO
ASSISTIDA PARA O
GINECOLOGISTA

Pesquisa, tratamento e preservação da fertilidade

ARNALDO SCHIZZI CAMBIAGHI

ROGERIO B. F. LEÃO

Manual prático de

REPRODUÇÃO ASSISTIDA PARA O GINECOLOGISTA

Pesquisa, tratamento e preservação da fertilidade

**Direto
ao assunto**

Todos os direitos reservados. Nenhuma parte desta edição pode ser utilizada ou reproduzida em qualquer meio ou forma, seja mecânico, fotocópia, gravações, etc., nem sofrer apropriação ou ser estocada em sistema de banco de dados sem a expressa autorização da Editora LaVidapress.

Ilustrações de capa – Erika Onodera – infografista
Ilustrações do miolo – Julio Loureiro Leite e Gabriel Fernandes
Projeto Gráfico – Cesar Godoy
Roteiro e projeto final – Arnaldo Schizzi Cambiaghi
Revisão de texto – Cármen Guaresemín e Thaís Cambiaghi
Colaboração: Carmem Franco e Rosana E. Rolo

ISBN 978-85-98127-35-4

LaVidapress
Assessoria de Comunicação e Editora
Especializada em Medicina e Saúde

Editora LaVidapress
R. Abílio Soares, 1.111 sala 07 – Paraíso
Cep: 04005-004
São Paulo – SP – Brasil
editora@lavidapress.com.br
Tel. (11) 3057-1796/3887-7764

Contato com o autor:
saude@ipgo.com.br
www.ipgo.com.br

AGRADECIMENTOS

Às nossas famílias

Por nos apoiar e tolerar a nossa constante ausência e
Por compreender o nosso entusiasmo, às vezes exagerado, pela
medicina

Às recepcionistas, enfermeiras e todos os funcionários do IPGO

Pela força diária que nos proporcionam no trabalho e por atender
nossas pacientes com amabilidade e disponibilidade

A todas as pacientes

Por nos inspirar e motivar todos os dias para que possamos procurar sempre o melhor.

AUTORES

ARNALDO SCHIZZI CAMBIAGHI

- Médico Ginecologista Obstetra Especialista em Reprodução Humana;
- Diretor do Centro de Reprodução Humana do Instituto Paulista de Ginecologia e Obstetrícia – IPGO;
- Membro da European Society of Human Reproduction and Embriology;
- Membro efetivo da ASRM (American Society for Reproductive Medicine);
- Membro da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana;
- Membro efetivo da Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida;
- Membro da The American Association of Gynecologic Laparoscopists;
- Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões (Ginecologia);
- Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Laparoscópica;
- Membro da International Society Fertility Preservation.

ROGERIO B. F. LEÃO

- Medico da equipe do IPGO;
- Graduado pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP);
- Residente em Ginecologia e Obstetrícia, no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM/ UNICAMP);

- Especializado em Endoscopia Ginecológica, pelo Hospital Pérola Byington (São Paulo –SP) e em Infertilidade Conjugal, pela Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (São Paulo –SP);
- Mestre em Ciências Médicas pelo Departamento de Tocoginecologia da FCM / Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP);
- Especialista em Ginecologia e Obstetrícia – (TEGO n°0732 / 2004);
- Médico Assistente na área de Ginecologia do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM/ UNICAMP).

PROFISSIONAIS QUE COLABORARAM PARA ESTA EDIÇÃO

Dra. Amanda Volpato Alvarez

- Médica do IPGO especialista em Ginecologia- Obstetrícia e Reprodução Humana
- Formada em Medicina pela Universidade Federal de Santa Catarina.
- Residência médica em Ginecologia e Obstetrícia na Maternidade Carmela Dutra, Florianopolis-SC.
- Título de Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Febrasgo.
- Especialização em Ginecologia Endócrina e Reprodução Humana pela USP.
- Fellow em Medicina Reprodutiva no Center for Reproductive Medicine, Cleveland Clinic – Cleveland- Ohio.

Dra. Paula Bortolai Martins Araújo

- Médica da equipe do IPGO.
- Graduada na Faculdade de Medicina do ABC 2001-2006.
- Residência médica em Ginecologia e Obstetrícia na Faculdade de Medicina do ABC (2006-2010).
- Título de Especialista pela Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia em 2010.
- Especialização na área de Reprodução Humana no Instituto Ideia Fértil (2010-2012).
- Especialista em Ginecologia, Obstetrícia e Reprodução Humana.

Dra Luciene Kanashiro Tsukuda

- Médica formada pela Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto;
- Especialista em Ultrassonografia Geral e Doppler em Ginecologia e Obstetrícia;
- Membro Titular do Colégio Brasileiro de Radiologia;
- Médica do IPGO especialista em ultrassom;

Débora de Souza Rosa - Nutricionista

- Nutricionista do IPGO
- Formada pela Universidade de Mogi das Cruzes (2003), pós-graduada pelo Centro Universitário São Camilo (2006) e Universidade Gama Filho – São Paulo (2010) em Nutrição Clínica e Nutrição Materno Infantil respectivamente.
- Curso de Gastronomia Natural pela Sydney Cooking School em Sydney- Austrália (fev/2014).
- Proprietária da Nutriterapia – Assessoria Nutricional Materno Infantil e Familiar
- Co-autora do livro Fertilidade e Alimentação, em conjunto com Dr. Arnaldo Schizzi Cambiaghi
- Autora do blog Nutriterapias.

Patrícia Figueiredo do Nascimento - Embriologista

- Graduada em Biomedicina pela Universidade Metodista de São Paulo com Habilitação em Reprodução Humana pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).
- Especialização na área de Reprodução Assistida pela Faculdade Nossa Cidade e Projeto Alfa.
- Embriologista do IPGO.

Dr. Dalmo de Barros e Silva - Urologista

- Urologista/Andrologista do IPGO.
- Urologista pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Residente em Cirurgia Geral no Departamento de Cirurgia da Santa Casa de São Paulo.
- Atuação em: Infertilidade Masculina- Disciplina de Urologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, Reprodução Humana no Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Santa Casa de São Paulo e participação no Curso de Ultrassonografia em Urologia- Centro de Treinamento em Ultrassonografia de São Paulo (Cetrus).
- Especialista em Urologia pelo CNRM/MEC.
- Urologista do Hospital Santa Isabel.
- Membro da equipe de Urologia da Dix Amico.

Dra. Juliana Cuzzi - Geneticista

- Graduação em Ciências Biológicas Modalidade Médica pela UNESP, Botucatu (2000), mestrado em Genética pela Universidade de São Paulo - USP (2004) e doutorado também em Genética pelo Departamento de Genética da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.
- Doutorado USP (2008). em parceria com as Universidades de Toronto - Princess Margaret Hospital, Toronto, Canadá (2004 e 2005) e Autônoma de Barcelona, Bellaterra, Espanha (2007 e 2008). Possui experiência na área de Genética Humana e Médica, com ênfase em Citogenética-Molecular aplicada ao Diagnóstico Genético Pré-Implantacional (PGD), tendo como tema de sua tese de doutorado a aplicabilidade da Híbridação Genômica Comparativa (CGH) no PGD.
- Gerente de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico da Genesis Genetics Brasil na qual além de se responsabilizar pela inserção de novas metodologias diagnósticas também presta atendimento aos casais inférteis que buscam o PGD.

Eliane Gasparini Rovigatti - Psicóloga

- Psicóloga do IPGO.
- Doutora e Mestre em Psicologia Clínica – PUCCAMP.
- Psicóloga visitante do Departamento de Psicologia em Saúde Mental aplicada à Reprodução Assistida da Universidade de Yale-EUA.
- Especialista em Assessoria Psicológica em Saúde Reprodutiva – UNICAMP.

Dra Beatriz Pássaro Bísaro

- Formada em medicina pela Faculdade de Ciências Médicas de Santos.
- Residência médica em Ginecologia e Obstetrícia pelo Hospital e Maternidade Leonor Mendes de Barros.
- Especialista em Reprodução Humana no Centro de Reprodução Humana do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP.
- Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO).
- Médica do Corpo Clínico do IPGO.

SUMÁRIO

| | |
|--|-----|
| Agradecimentos..... | 5 |
| Autores..... | 7 |
| Profissionais que colaboraram para esta edição..... | 9 |
| | |
| O porquê deste manual..... | 15 |
| A pesquisa da fertilidade..... | 19 |
| Fertilidade do homem..... | 63 |
| Medicamentos utilizados nos tratamentos de infertilidade..... | 99 |
| A escolha do melhor tratamento..... | 111 |
| O coito programado e a inseminação intrauterina..... | 117 |
| Fertilização <i>in vitro</i> (FIV/ICSI)..... | 135 |
| A escolha do melhor esquema e a melhor dosagem para estimulação ovariana na fertilização <i>in vitro</i> (FIV)..... | 165 |
| Más respondedoras..... | 185 |
| A Síndrome da Hiperestimulação Ovariana: o vilão da indução da ovulação..... | 209 |
| Por que a fertilização <i>in vitro</i> pode falhar..... | 223 |
| Genética da reprodução humana..... | 243 |
| Diagnóstico genético pré-implantacional..... | 255 |
| O congelamento de óvulos..... | 269 |
| Oncofertilidade – Preservação da fertilidade em pacientes com câncer..... | 281 |
| A tireoide..... | 319 |
| Cirurgias na infertilidade – Cirurgias “do mal” e cirurgias “do bem”..... | 327 |
| Doação de óvulos..... | 341 |
| Tratamentos de fertilização em casais sorodiscordantes..... | 357 |

| | |
|---|-----|
| Imunização antes e depois da gestação..... | 367 |
| Ética em medicina reprodutiva..... | 379 |
| Falência ovariana prematura..... | 389 |
| Abortos de repetição..... | 407 |
| Síndrome dos ovários policísticos – SOP..... | 429 |
| Laboratório de reprodução humana | 449 |
| Endometriose..... | 469 |
| Alimentação: como ela pode interferir na fertilidade..... | 497 |
| Aspectos psicológicos da infertilidade | 509 |
| A gravidez após os tratamentos de fertilização | 521 |
| | |
| Índice remissivo | 541 |
| | |
| Outros livros publicados pelo IPGO..... | 555 |
| Visite nossos sites | 559 |

O PORQUÊ DESTE MANUAL

O mundo está muito rápido. A informação está disponível para todas as pessoas. Mesmo aquelas consideradas com poucos recursos financeiros conseguem, de alguma forma, ter acesso a um computador, à internet. São raros os pacientes que não buscam o conhecimento dos seus problemas de saúde por este meio. Mas, se por um lado isso pode ser bom, uma vez que eu acredito que o conhecimento é sempre uma vantagem, por outro pode ser constrangedor e arriscado para um médico que não está totalmente alinhado com as atualidades da profissão que exerce. E isso, hoje em dia acontece com frequência graças ao Google e às redes sociais, uma realidade que não tem retorno e com a qual teremos que conviver cada vez mais.

O mundo está muito rápido. Temos que ir “**direto ao assunto**” em tudo. Não temos tempo para nada, e a aquisição da atualização médica deve ser feita de forma objetiva, frequente, contínua e rápida. Temos que trabalhar para ter novas pacientes, operar, aprender, viajar, ter tempo para a família, o lazer e outras coisas mais.

E na área de reprodução humana/infertilidade, a informação tende a ser ainda mais intensa. Os casais que necessitam desses tratamentos são participativos, conversam entre eles e frequentam fóruns de discussão. Tem se observado nos últimos anos, o aumento de casais que procuram clínicas e consultórios de ginecologistas para tratamentos de infertilidade. A justificativa para isso tem sido baseada no avanço científico, na divulgação desses problemas ao público leigo através dos meios de comunicação, na desmistificação dos problemas de fertilidade do homem e no desejo da mulher de postergar a busca da maternidade para após os 35 anos, período este em que se inicia a

queda natural e progressiva da fertilidade. Apesar dessas mudanças de comportamento, observa-se também um aumento absoluto das dificuldades dos casais em terem filhos. Há poucos anos, a *US National Survey of Family Growth* realizou um levantamento sobre casais que tinham dificuldade de engravidar e, surpreendentemente, observou um aumento maior desses problemas em casais jovens, com menos de 25 anos (42%), comparado com o crescimento de 12% em casais entre 25 e 34 anos e de 6% nos casais de 35 a 44 anos. Isso, segundo a publicação, pode sugerir que as alterações ambientais dos últimos anos têm prejudicado mais os jovens, por terem sido expostos a essas substâncias tóxicas num período de vida mais precoce.

O sentimento de procriação é milenar. A humanidade quer se perpetuar e o instinto de reprodução é inato. Essa verdade vale tanto para os homens como para os animais. Os seres humanos, quando não conseguem gerar filhos, acabam muitas vezes tornando-se infelizes, inconformados e frustrados.

A procriação deve ser um direito de todos e é reconhecida na Declaração Universal dos Direitos do Homem (Resolução da III Sessão Ordinária da Assembleia Geral das Nações Unidas, aprovada em Paris em 10 de dezembro de 1978).

Estatisticamente, considera-se que 15% dos casais em idade fértil, com vida sexual ativa e com relações sexuais habituais (de duas a três vezes por semana) e que desejam ter filhos têm dificuldade em conseguir-lo. Se imaginarmos que no Brasil existem aproximadamente 200 milhões de habitantes, metade mulheres, e que 40% delas estão em uma idade fértil e 50% devem ser casadas, observaremos que os 15% desse total significam ao redor de quase 3 milhões. Conclui-se, portanto, que é muito importante ter um número cada vez maior de médicos ginecologistas qualificados para esse tipo de atendimento. O médico dessa especialidade é geralmente o primeiro contato do casal, e é seu papel alertar a mulher sobre a perda natural da fertilidade ao longo dos anos, orientar e indicar técnicas de preservação da fertilidade, falar sobre hábitos que podem interferir na mesma, saber investigar casais inférteis e tratar ou encaminhá-los para um tratamento especializado, quando necessário.

O mundo está muito rápido, e por isso é meu dever ir “DIRETO AO ASSUNTO”.

Espero que, com a leitura deste manual, os leitores ginecologistas:

- conheçam os principais exames para a pesquisa da fertilidade, utilizando o tratamento mais adequado para a idade e o histórico da paciente;
- saibam orientar a indução da ovulação e o melhor tratamento;
- saibam tratar a sua paciente de maneira consciente e objetivando o melhor resultado das taxas de gravidez;
- sintam confiança e segurança em realizar procedimentos de baixa complexidade e saibam iniciar procedimentos de maior complexidade, até o limite do seu conhecimento;
- tenham noções claras sobre banco de sêmen, doação de óvulos, diagnóstico pré-implantacional e congelamento de embriões;
- saibam orientar técnicas de preservação da fertilidade;
- façam parcerias com clínicas de reprodução humana para que possam iniciar e acompanhar, em seus consultórios, os tratamentos de reprodução assistida;
- deem a um número maior de pacientes a oportunidade de serem submetidas aos tratamentos de fertilização.

Arnaldo Schizzi Cambiaghi

A PESQUISA DA FERTILIDADE

DOUTOR, EU NÃO CONSIGO ENGRAVIDAR!!!

Esta é a primeira frase que o ginecologista escuta da paciente que deseja engravidar e não consegue. Já neste primeiro contato, é possível observar alguns sinais na aparência física do casal que poderão ajudar na confirmação do diagnóstico, como a idade da mulher e do parceiro, a obesidade de ambos, se a mulher tem pelos em excesso (pensamos em Síndrome dos Ovários Policísticos – SOP) ou até se são tabagistas (pelo odor característico, rouquidão, pigarro próprio dos fumantes crônicos e até, muitas vezes, uma boca com deformações sutis, mas típicas e proporcionais ao tempo de tabagismo). Nesta primeira consulta já se deixa claro que o conceito de fertilidade é do casal e que a responsabilidade na dificuldade em ter filhos pertence aos dois, conforme demonstra o Quadro 2-1. É claro que existem algumas situações que contradizem essa afirmação, como nos casos de homens com vasectomia ou mulheres com falência ovariana (Capítulo 22).

Quanto ao lado masculino, muitos maridos, para se esquivarem do exame do sêmen (espermograma), gostam de concluir antecipadamente que são férteis, relatando histórias de que “engravidaram uma namorada quando eram mais jovens”. Não importa o que digam, o espermograma inicial é obrigatório.

QUADRO 2-1. CAUSAS DE INFERTILIDADE*

| MULHER: 40% | HOMEM: 40% |
|--------------------------------|--|
| Causas anatômicas | Espermograma alterado - Concentração - Motilidade - Morfologia |
| Causas hormonais - ovulatórias | |
| Endometriose | |
| Cromossômicas / Genéticas | |
| Causas Imunológicas | Cromossômicas / Genéticas |
| Outras | Outras |
| AMBOS: 20% | |

* excluindo os 15% de casais onde não se encontra uma causa (Infertilidade sem Causa Aparente)

O QUE FAZER? PENSE NO CONCEITO INICIAL: O QUE É INFERTILIDADE?

Um indivíduo, homem ou mulher, é considerado infértil quando apresenta alterações no sistema reprodutor que diminuem sua capacidade ou o impedem de ter filhos. A princípio, um casal é considerado infértil quando, após de 12 a 18 meses de relações sexuais frequentes e regulares, sem nenhum tipo de contracepção, não consegue a gestação. Entretanto, esse período pode variar de acordo com a idade da mulher e a ansiedade do casal.

Não é necessário que um casal cuja mulher tenha mais de 35 ou 38 anos espere esse tempo, pois nesta fase de vida em que a fertilidade diminui gradativa e progressivamente, seis meses valem muito, e, por isso, poderemos abreviar esse período para 6 a 12 meses, ou menos.

Após os 40 anos, 3 ou 4 meses já são suficientes. Nem sempre os casais, mesmo os mais jovens, com menos de 30 anos, aguentam a ansiedade e esperam os 18 meses. Por isso, mesmo tendo conhecimento do período teórico de espera, muitas vezes antecipamos a pesquisa para ajustar a ciência ao bom-senso e ao bem-estar do casal (Quadro 2-2).

QUADRO 2-2. SUGESTÃO DO IPGO DE QUANTO TEMPO ESPERAR PARA COMEÇAR A PESQUISA DA FERTILIDADE

| FAIXA DE IDADE | TEMPO DE ESPERA PARA A GRAVIDEZ NATURAL |
|----------------|---|
| < 28 anos | 1,5 ano |
| 28 a 34 anos | 1 ano |
| 35 a 38 anos | 6 meses |
| 39 a 40 anos | 4 meses |
| 40 a 43 anos | 3 meses |
| 44 a 45 anos | 2 meses |

**variável de acordo com ansiedade e histórico do casal*

A chance de um casal que não tenha nenhum tipo de problema e mantenha relações sexuais nos dias férteis conceber por meios naturais é de 20% ao mês. Com o auxílio de técnicas de reprodução assistida, a taxa de gestação pode chegar a 50% ao mês em mulheres com menos de 35 anos.

Portanto, para se definir o momento ideal para o início da pesquisa, deve-se levar em consideração o histórico do casal (por exemplo, se tem antecedentes como SOP ou endometriose – Capítulos 21 e 26), o tempo de infertilidade (quanto mais tempo, maior a dificuldade) e a idade da mulher, pois, após os 35 anos diminuem as chances de gravidez e aumentam as possibilidades de abortos e anomalias cromossômicas (aneuploidias). A ansiedade do casal também deve ser considerada, pois, uma vez definido o desejo de ter filhos, a cada mês que o bebê não vem, ela aumenta mais e mais (Quadro 2-3).

QUADRO 2-3. PONDERAÇÕES IMPORTANTES NA PESQUISA E CONTRÔLE DA FERTILIDADE

| | |
|---------------------------|----------------------------------|
| Histórico | |
| Tempo de infertilidade | |
| Idade da mulher > 35 anos | Chances de sucesso |
| | Risco de aborto |
| | Risco de anomalias cromossômicas |
| Ansiedade do casal | |

A infertilidade pode ser primária, quando o casal nunca engravidou, ou secundária, quando já houve gestação anterior. Antigamente utilizava-se o termo esterilidade como sendo a impossibilidade de gestação e infertilidade quando havia a diminuição da capacidade de conceber. Atualmente as duas palavras são geralmente empregadas como sinônimos. Estudos mostram que até 15% dos casais em idade fértil apresentam dificuldade para engravidar, e metade deles terá de recorrer a tratamentos de reprodução assistida.

A investigação do casal infértil começa pela anamnese. Um questionário detalhado ajuda muito a verificar detalhes da saúde do casal (Quadro 2-4).

QUADRO 2-4. FORMULÁRIO PRÉ-CONSULTA DO IPGO

| ANAMNESE FEMININA – Data do preenchimento / / | | |
|---|--|--|
| IDENTIFICAÇÃO | | |
| Nome completo: | | |
| Idade: | Profissão: | |
| Nome do marido (parceiro): | Profissão do marido (parceiro): | |
| Endereço: | | |
| Telefone residencial: () | | |
| Comercial: () | | |
| Celular: () | | |
| Estado civil: <input type="checkbox"/> Solteiro <input type="checkbox"/> Casado <input type="checkbox"/> Separado <input type="checkbox"/> Divorciado <input type="checkbox"/> Outros | | |
| Religião: | | |
| Queixa principal: | | |
| Está tentando engravidar? | Em caso de sim, há quanto tempo? | |
| <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> 6 meses ou menos <input type="checkbox"/> Mais de 1 ano | |
| | <input type="checkbox"/> Mais de 2 anos <input type="checkbox"/> Outros | |
| 1. Avaliação ginecológica básica | | |
| Idade da 1ª menstruação: | | |
| Ciclos regulares? | Em caso de NÃO: | Número de ciclos por ano: |
| <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | | Quanto tempo dura em média cada ciclo? |
| | | |
| Fluxo menstrual | Cólica menstrual? | Intensidade |
| <input type="checkbox"/> Intenso <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Pequena quantidade | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Fraca <input type="checkbox"/> Média <input type="checkbox"/> Forte |

| | | | | |
|--|---|--|---|--|
| Há sangramento entre os ciclos? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Data da última menstruação: / / | Frequência de relações sexuais (por semana): | | |
| TPM <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Se a resposta for sim <input type="checkbox"/> Depressiva <input type="checkbox"/> Agressiva | | | |
| Dor no ato sexual <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Doença inflamatória pélvica <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | | | |
| Uso de lubrificante vaginal <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Saída de secreção pela mamas <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | | | |
| Excesso de pelos <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | | | | |
| Uso de DIU <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Doenças infecciosas <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Acne <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | | |
| Alergias? Se a resposta for sim, quais? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | | | | |
| Corrimento <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Se SIM, quais as características? | Cor: <input type="checkbox"/> Branco <input type="checkbox"/> Amarelo | Odor: <input type="checkbox"/> Agressivo <input type="checkbox"/> Sem cheiro | Coceira <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| Toma vitaminas? Se a resposta for sim, quais são? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | | | | |
| Toma ácido fólico? Se a resposta for sim, quais são? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | | | | |
| Toma outras medicações? Se a resposta for sim, quais são? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | | | | |
| 2. Exames ginecológicos recentes | | | | |
| Mamografia <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Ressonância Magnética Pélvica <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | | | |
| Papanicolau <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Ultrassonografia Endovaginal <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | | | |
| Exames de secreção vaginal <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Básico da Infertilidade <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | | | |
| Histerossalpingografia <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | | | | |
| Outras considerações: | | | | |
| 3. Hábitos e vícios | | | | |
| Tabagismo Se a resposta for sim, quantos cigarros por dia? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | | | | |
| Drogas <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Café <input type="checkbox"/> Sim Quantos por dia? <input type="checkbox"/> Não | Álcool <input type="checkbox"/> Sim Quantas vezes por semana? <input type="checkbox"/> Não | | |
| Exercícios regulares <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Se sim, quantas vezes por semana? | | | |
| Mudança de Peso: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Prefiro não comentar | | | | |

| | | |
|--|---|--|
| Exposição a substâncias químicas <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Qual(is)? | |
| Exposição a radiação <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Qual(is)? | |
| 4. Histórico clínico (Você já apresentou algum dos itens abaixo?) | | |
| Problemas neurológicos <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Arritmia <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Enjoo <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| Alterações visuais <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Palpitação <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Úlcera péptica <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| Sudorese/fogachos <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Anemia <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Refluxo gastroesofágico <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| Cefaleia <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Transusão de sangue <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Apendicite <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| Convulsões <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Hemorragias <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Constipação intestinal <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| Derrame <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Coagulopatia <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Doenças do rim <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| Doenças do pulmão <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Tromboflebite <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Infecção urinária <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| Asma <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Sangramento gengival/nasal <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Câncer <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| Apneia do sono <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Problemas de tireoide <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Catapora <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| Tuberculose <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Diabetes <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Endometriose <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| Doenças do coração <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Problemas gástricos <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Hepatite <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| Hipertensão arterial <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Cansaço <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | |
| Outras considerações e detalhes dos itens assinalados: | | |
| 5. Avaliação do nível de ansiedade/estresse: | | |
| 1- Você se considera uma pessoa ansiosa? <input type="checkbox"/> pouco <input type="checkbox"/> moderadamente <input type="checkbox"/> muito <input type="checkbox"/> extremamente | | |
| 2- Você se considera uma pessoa exigente com você mesma? <input type="checkbox"/> pouco <input type="checkbox"/> moderadamente <input type="checkbox"/> muito <input type="checkbox"/> extremamente | | |
| 3- Você considera que o problema que a motivou para esta consulta afeta sua vida emocional, sua personalidade? <input type="checkbox"/> pouco <input type="checkbox"/> moderadamente <input type="checkbox"/> muito <input type="checkbox"/> extremamente | | |

4- Você considera que o problema que a motivou para esta consulta afeta outras áreas da sua vida: social, conjugal, profissional ou familiar?

pouco moderadamente muito extremamente

5- Você tem distúrbio do sono – dificuldade de pegar no sono, dorme demais ou muito pouco?

pouco moderadamente muito extremamente

6- Você se considera irritadiça a ponto de ter impulso de ser rude com outras pessoas por pouca provocação?

pouco moderadamente muito extremamente

6. Pesquisa de doenças infecciosas e imunização (vacinas)

| Doenças infecciosas | Já contraí a doença | Sou vacinada | Obs.: |
|---------------------|--|--|-------------------------------------|
| Rubéola | <input type="checkbox"/> Imune <input type="checkbox"/> Não imune | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Não lembra |
| Hepatite A e B | <input type="checkbox"/> Imune <input type="checkbox"/> Não imune | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Não lembra |
| Hepatite C | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Alterado | <input type="checkbox"/> Não lembra |
| | Já contraí a doença | Último exame | |
| Toxoplasmose | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Alterado | <input type="checkbox"/> Não lembra |
| Sífilis (Lues) | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Alterado | <input type="checkbox"/> Não lembra |
| Citomegalovirus | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Alterado | <input type="checkbox"/> Não lembra |
| HTLV/ HIV | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Alterado | <input type="checkbox"/> Não lembra |

7. Antecedentes familiares

| | | | |
|---|--|---|---|
| Infertilidade <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Alterações cromossômicas <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Doenças genéticas <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> Não | Ovários <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> Não |
| Menopausa precoce <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Câncer de ovário <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Fibrose cística <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> Não | Hipertensão arterial <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> Não |
| Síndrome de Down <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Defeitos no nascimento <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Diabetes <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> Não | Doença na tireoide <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> Não |
| Surdez <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Hemofilia <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Rins policísticos <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> Não | Distúrbios de sangramento <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> Não |

| | | | |
|---|--|--|--|
| Câncer de mama <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Infarto <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Leucemia <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> Não | Cegueira <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> Não |
| Doença psiquiátrica <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Distrofia muscular <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Embolia <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> Não | Espinha bífida <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> Não |
| Trombose <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Trombofilias <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Abortos de repetição <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> Não | |
| Outros: | | | |
| 8. Antecedentes cirúrgicos (cirurgias a que já foi submetida) | | | |
| <input type="checkbox"/> Mioma | <input type="checkbox"/> Cisto de ovário | <input type="checkbox"/> Vesícula | <input type="checkbox"/> Apendicite |
| <input type="checkbox"/> Endometriose | <input type="checkbox"/> Videolaparoscopia | <input type="checkbox"/> Videohisteroscopia | <input type="checkbox"/> Aderências |
| Outras: | | | |
| 9. Antecedentes obstétricos (gestações) | | | |
| Engravidou alguma vez? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | | Se a resposta for sim, quantas vezes? | |
| Se já tiver filhos: quantos são e qual a idade e sexo deles? | | | |
| Teve abortos? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | | Se a resposta for sim, quantas vezes? | |
| | | Com quantas semanas de gestação ocorreram? | |
| Outras considerações e detalhes: | | | |
| 10. Exames básicos | | | |
| Hemograma <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Valor: | Glicemia de jejum <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Valor: | | |
| Colesterol <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Valor: | Insulina <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Valor: | | |
| Triglicérides <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Valor: | HOMA-IR <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Valor: | | |
| 11. Pesquisa de alterações hormonais e reserva ovariana | | | |
| FSH (3° a 5° dia do ciclo) <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Valor: | Prolactina <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Valor: | | |
| LH <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Valor: | TSH <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Valor: | | |
| Ant Mulleriano <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Valor: | T4 livre <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Valor: | | |
| Inibina B | SDHEA <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Valor: | | |
| Tetosterona total <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Valor: | Testosteronalivre <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Valor: | | |
| Androstenediona <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Valor: | Progesterona <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Valor: | | |

| 12. Exames avançados para pesquisa da fertilidade | | | | | |
|---|------------------------------|------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
| Anticoagulante Lúpico | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Normal | <input type="checkbox"/> Anormal | <input type="checkbox"/> Não lembra |
| Fator antinuclear (FAN) | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Normal | <input type="checkbox"/> Anormal | <input type="checkbox"/> Não lembra |
| Anticardiolipina (IgA, IgG, IgM) | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Normal | <input type="checkbox"/> Anormal | <input type="checkbox"/> Não lembra |
| Antiperoxidase | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Normal | <input type="checkbox"/> Anormal | <input type="checkbox"/> Não lembra |
| Antitireoglobulina | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Normal | <input type="checkbox"/> Anormal | <input type="checkbox"/> Não lembra |
| Células Natural Killer (sangue) | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Normal | <input type="checkbox"/> Anormal | <input type="checkbox"/> Não lembra |
| Células Natural Killer (endométrio – CD 56 e CD16) | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Normal | <input type="checkbox"/> Anormal | <input type="checkbox"/> Não lembra |
| Pesquisa de endometrite (Plasmócitos – CD138) | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Normal | <input type="checkbox"/> Anormal | <input type="checkbox"/> Não lembra |
| Antifosfatidil Serina (IgA, IgG, IgM) | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Normal | <input type="checkbox"/> Anormal | <input type="checkbox"/> Não lembra |
| Beta 2 Glicoproteína I | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Normal | <input type="checkbox"/> Anormal | <input type="checkbox"/> Não lembra |
| Anticorpo anti-espermatozoide | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Normal | <input type="checkbox"/> Anormal | <input type="checkbox"/> Não lembra |
| Homocisteína | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Normal | <input type="checkbox"/> Anormal | <input type="checkbox"/> Não lembra |
| Antitrombina III | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Normal | <input type="checkbox"/> Anormal | <input type="checkbox"/> Não lembra |
| Proteína S | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Normal | <input type="checkbox"/> Anormal | <input type="checkbox"/> Não lembra |
| Proteína C | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Normal | <input type="checkbox"/> Anormal | <input type="checkbox"/> Não lembra |
| Fator V de Leyden Mutação | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Normal | <input type="checkbox"/> Anormal | <input type="checkbox"/> Não lembra |
| MTHFR mutação | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Normal | <input type="checkbox"/> Anormal | <input type="checkbox"/> Não lembra |
| Protombina Mutação | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Normal | <input type="checkbox"/> Anormal | <input type="checkbox"/> Não lembra |
| Anticorpo anti-DNA | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Normal | <input type="checkbox"/> Anormal | <input type="checkbox"/> Não lembra |
| Anticorpo antiovariano | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Normal | <input type="checkbox"/> Anormal | <input type="checkbox"/> Não lembra |
| Vitamina D | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Normal | <input type="checkbox"/> Anormal | <input type="checkbox"/> Não lembra |
| Crossmatch | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Normal | <input type="checkbox"/> Anormal | <input type="checkbox"/> Não lembra |
| | | | | | |
| 13. Pesquisa de doenças cromossômicas | | | | | |
| Cariótipo com Banda G | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não | | | |
| | | | | | |
| 14. Tratamentos previamente realizados | | | | | |
| Indução da ovulação: | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não | Quantos ciclos: | N° de folículos: | |
| Coito programado: | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não | Quantos ciclos: | N° de folículos: | |
| Utilizou medicações? | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não | Se sim, qual(is)? | | |
| Inseminação intrauterina: | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não | Quantos ciclos: | N° de folículos: | |
| Utilizou medicações? | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não | Se sim, qual(is)? | | |
| Fertilização <i>in vitro</i> : | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não | Quantos ciclos: | N° de folículos: | |
| Utilizou medicações? | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não | Se sim, qual(is)? | | |
| Outras considerações | | | | | |

| ANAMNESE MASCULINA – Data do preenchimento / / | | | |
|--|--|--|--|
| IDENTIFICAÇÃO | | | |
| Nome completo: | | | |
| Idade: | | Profissão: | |
| Religião: | | | |
| Queixa principal: | | | |
| Número de gestações com a parceira atual: | | | |
| Casado há: | | | |
| Casamento(s) anterior(es): <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | | | |
| Idade(s) dos filhos (se existirem): | | | |
| Outras considerações: | | | |
| 1. Histórico clínico | | | |
| Doenças do coração <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Doenças do pulmão <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Doenças do estômago (gastrite) <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Alterações hormonais <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| Problemas com músculos e articulações <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | | Problemas neurológicos ou na coluna <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | |
| Outros <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Quais? | | |
| Cirurgias <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Quais? | | |
| Alergias <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Quais? | | |
| Usa medicações <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Quais? | | |
| 2. Antecedentes urológicos | | | |
| Testículos ectópicos <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Machucou os testículos <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Herniorrafia Varicocele <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Cirurgia na próstata <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| Infecção no trato urinário <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Vasectomia <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Problemas para atingir a ereção <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Problemas na ejaculação <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| DSTs <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Puberdade tardia <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Desenvolvimento sexual anormal <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | |
| Febre por mais de três meses <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Alguém da família já teve problemas quanto à fertilidade? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | | |
| 3. Espermograma | | | |
| <input type="checkbox"/> Sim | Último resultado / / | Quantas vezes realizou esse exame? | <input type="checkbox"/> Normal |
| <input type="checkbox"/> Não | | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> Anormal |
| | | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> Não lembra |
| | | <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> Mais de | |

| 4. Pesquisa de doenças cromossômicas | | | | |
|---|--|---|---|--|
| Cariótipo com Banda G <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | | | | |
| 5. Hábitos e vícios | | | | |
| Tabagismo <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Se sim, quantos cigarros por dia? | | | | |
| Drogas <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | | Café <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Quantos por dia? | | |
| Álcool <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Quantas vezes por semana? | | | | |
| Exercícios regulares <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Quantas vezes por semana? | | | | |
| Mudança de peso: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Prefiro não comentar | | | | |
| Exposição a substâncias químicas <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Qual(is)? | | | | |
| Exposição a radiação <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Qual(is)? | | | | |
| 6. Avaliação do nível de ansiedade/estresse: | | | | |
| 1- Você se considera uma pessoa ansiosa? <input type="checkbox"/> pouco <input type="checkbox"/> moderadamente <input type="checkbox"/> muito <input type="checkbox"/> extremamente | | | | |
| 2- Você se considera uma pessoa exigente consigo mesmo? <input type="checkbox"/> pouco <input type="checkbox"/> moderadamente <input type="checkbox"/> muito <input type="checkbox"/> extremamente | | | | |
| 3- Você considera que o problema que o motivou para esta consulta afeta sua vida emocional, sua personalidade? <input type="checkbox"/> pouco <input type="checkbox"/> moderadamente <input type="checkbox"/> muito <input type="checkbox"/> extremamente | | | | |
| 4- Você considera que o problema que o motivou para esta consulta afeta outras áreas da sua vida: social, conjugal, profissional ou familiar? <input type="checkbox"/> pouco <input type="checkbox"/> moderadamente <input type="checkbox"/> muito <input type="checkbox"/> extremamente | | | | |
| 5- Você tem distúrbio do sono – dificuldade de pegar no sono, dorme demais ou muito pouco? <input type="checkbox"/> pouco <input type="checkbox"/> moderadamente <input type="checkbox"/> muito <input type="checkbox"/> extremamente | | | | |
| 6- Você se considera irritado a ponto de ter impulso de ser rude com outras pessoas por pouca provocação? <input type="checkbox"/> pouco <input type="checkbox"/> moderadamente <input type="checkbox"/> muito <input type="checkbox"/> extremamente | | | | |
| 7. Antecedentes familiares | | | | |
| Infertilidade <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Alterações cromossômicas <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Abortos de repetição <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Doenças genéticas <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Fibrose cística <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| Doença psiquiátrica <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Síndrome de Down <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Defeitos no nascimento <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Diabetes <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | |
| Distúrbio da tireoide <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Hipertensão arterial <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Hemofilia <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Surdez <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | |
| Disfunção renal <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Distúrbios de sangramento <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Câncer de mama <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Distrofia muscular <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | |
| Leucemia <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Cegueira <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Infarto <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Espinha bífida <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Outros Quais? |
| Outras considerações: | | | | |

| 8. Exames básicos | | |
|---|---|---|
| Hematologia | | Resultado |
| Hemograma completo | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> Não lembra |
| Colesterol | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> Não lembra |
| Triglicérides | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> Não lembra |
| Glicemia de jejum | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> Não lembra |
| | | |
| 9. Pesquisa de doenças infecciosas e imunização (vacinas) | | |
| | | Resultado |
| Sífilis (Lues) | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Imune <input type="checkbox"/> Não imune <input type="checkbox"/> Não lembra |
| Rubéola | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Imune <input type="checkbox"/> Não imune <input type="checkbox"/> Não lembra |
| Hepatite A e B | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Imune <input type="checkbox"/> Não imune <input type="checkbox"/> Não lembra |
| Hepatite C | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Imune <input type="checkbox"/> Não imune <input type="checkbox"/> Não lembra |
| HIV | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Imune <input type="checkbox"/> Não imune <input type="checkbox"/> Não lembra |
| HTLV | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Imune <input type="checkbox"/> Não imune <input type="checkbox"/> Não lembra |
| | | |
| 10. Hormônios | | |
| FSH | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Valor |
| LH | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Valor |
| Androstenediona | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Valor |
| Testosterona total | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Valor |
| Testosterona livre | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Valor |
| TSH | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Valor |
| T4 livre | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Valor |
| Prolactina | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Valor |

INVESTIGAÇÃO INICIAL

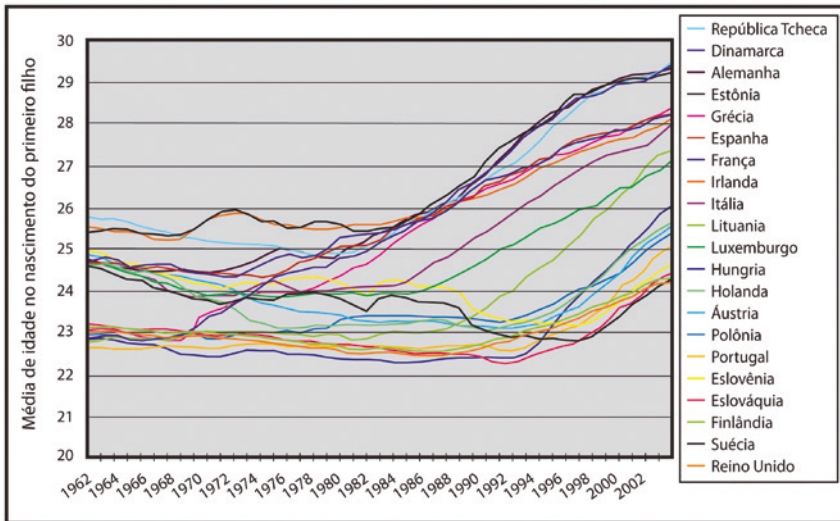
1- Avalie a idade da mulher, mas veja também a do homem

O número de homens e mulheres que desejam ter filhos em uma idade mais avançada vem crescendo nos últimos anos e, com isso, cada vez mais aumenta o interesse pelo efeito do envelhecimento na capacidade de ter filhos.

Segundo algumas publicações, o número de mulheres que tem seu primeiro filho ao redor dos 20 anos diminuiu em um terço desde 1970, ao passo que o daquelas na casa dos 30 ou 40 anos quadruplicou neste mesmo período. Na maioria das vezes, isso se deve à incorporação da

mulher de forma intensa na vida profissional, visando o sucesso da sua carreira e a busca da estabilidade financeira; ou pelo início tardio de uma vida afetiva que desperte o desejo de ter filhos, seja pela dificuldade de encontrar um parceiro, seja pelo ingresso em um novo casamento. Esta é uma realidade cada vez mais comum (Quadro 2-5).

QUADRO 2-5. MÉDIA DE IDADE MATERNA NO NASCIMENTO DO PRIMEIRO FILHO AO LONGO DOS ANOS NA EUROPA



A mulher tem uma queda progressiva da fertilidade ao longo dos anos, o que se acentua após os 35 anos (Quadro 2-6). Paralelamente, há aumento do risco de aborto e de ter filhos com anomalias cromossômicas (Quadros 2-7 e 2-8).

Os homens também têm sua fertilidade diminuída com os anos, não com a mesma intensidade das mulheres, mas de uma forma mais lenta. Da mesma maneira que com as mulheres, notou-se nas últimas décadas um aumento de 20% no número de pais com idade superior a 35 anos. No Brasil e na Europa, neste mesmo período, mais homens entre 50 e 65 anos têm procurado os serviços médicos em medicina reprodutiva com o desejo de serem pais.

Alguns estudos têm demonstrado que em homens com mais idade há um declínio progressivo da fertilidade. Foi comparado o tempo de

demora em conseguir a gestação entre dois grupos de mulheres com menos de 35 anos casadas com homens de diferentes faixas etárias. Em um grupo, mulheres casadas com homens entre 25 e 30 anos e em outro, mulheres casadas com homens com mais de 50. As mulheres com maridos mais velhos demoraram mais para engravidar, e suas taxas de aborto foram maiores. Portanto, esses dados comprovam que a gravidez é mais fácil para casais com homens mais jovens. A relação da idade do homem com a fertilidade envolve muitos fatores, entre eles, os hormônios sexuais, disfunção erétil, função testicular, alterações genéticas do sêmen e a fragmentação do DNA espermático.

QUADRO 2-6. QUEDA DA TAXA DE FERTILIDADE DE ACORDO COM A IDADE DA MULHER

| IDADE MATERNA (ANOS) | CHANCES DE GRAVIDEZ (%) |
|----------------------|-------------------------|
| até 25 anos | |
| 25 a 30 anos | (-) 4% |
| 30 a 35 anos | (-) 19% |
| 35 a 40 anos | (-) 40% |
| > 40 anos | (-) 95% |

**Queda da Taxa de Fertilidade de acordo com a idade da paciente (valores e estatísticas que se aplicam às mulheres de uma maneira geral, podendo haver grandes variações de mulher para mulher). *Febrasgo.*

QUADRO 2-7. RISCO DE ABORTO CONFORME O AUMENTO DA IDADE

| IDADE MATERNA (ANOS) | ABORTO ESPONTÂNEO (%) |
|----------------------|-----------------------|
| 15-19 | 9,9 |
| 20-24 | 9,5 |
| 25-29 | 10,0 |
| 30-34 | 11,7 |
| 35-39 | 17,7 |
| 40-44 | 33,8 |
| > 45 | 53,2 |

** Gindoff PR & Jewelewicz R. Fertil Steril. 1986;46(6):989-1001.*

QUADRO 2-8. RISCO DE ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS EM RECÉM-NASCIDOS DE ACORDO COM A IDADE MATERNA

| IDADE MATERNA (ANOS) | RISCO DE SÍNDROME DE DOWN | RISCO TOTAL DE ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS |
|----------------------|---------------------------|--|
| 20 | 1/1.667 | 1/526 |
| 25 | 1/1.250 | 1/476 |
| 30 | 1/952 | 1/385 |
| 35 | 1/378 | 1/192 |
| 40 | 1/106 | 1/66 |
| 41 | 1/82 | 1/53 |
| 42 | 1/63 | 1/42 |
| 43 | 1/49 | 1/33 |
| 44 | 1/38 | 1/26 |
| 45 | 1/30 | 1/21 |
| 46 | 1/23 | 1/16 |
| 47 | 1/18 | 1/13 |
| 48 | 1/14 | 1/10 |
| 49 | 1/11 | 1/8 |

* Creasy, RK, Resnik R. *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*. Philadelphia: Ed. WB Saunders, 1994:7.

Portanto, a perda da fertilidade é um fato inexorável para homens e mulheres, embora a idade da mulher conta muito mais.

2- Pense nos hábitos e no estilo de vida do casal

Tabagismo (cigarro): o cigarro é considerado o veneno reprodutivo mais potente do século 21. Vários estudos científicos comprovam seu efeito deletério sobre a saúde reprodutiva. A fumaça do cigarro contém centenas de substâncias tóxicas, incluindo a nicotina, monóxido de carbono, polônio radioativo, alcatrão, fenol, ácido fórmico, ácido acético, chumbo, cádmio, níquel, benzopireno e substâncias radioativas, as quais afetam a função reprodutiva em vários níveis. No homem, alteram a produção dos espermatozoides e a qualidade do sêmen, além de levar ao aumento na fragmentação do DNA do espermatozoide, o que está

associado à maior taxa de aborto e de insucesso nos tratamentos de reprodução. Na mulher, o cigarro altera a motilidade tubária, a divisão das células do embrião, formação do blastocisto, muco cervical, receptividade endometrial (mesmo com óvulos/embriões doados) e implantação. Mulheres fumantes também podem apresentar maior incidência de irregularidade menstrual e amenorreia, além de acelerar a menopausa. A fertilidade é reduzida em 25% nas mulheres que fumam até 20 cigarros ao dia, e em 43% naquelas que fumam mais de 20 cigarros, ou seja, o declínio da fertilidade tem relação direta com a dose de nicotina. Durante a gestação, o fumo pode aumentar a incidência de restrição de crescimento fetal, placenta prévia, descolamento prematuro da placenta e parto prematuro. Deve-se sempre estimular as pessoas a pararem de fumar, especialmente os casais que estão tentando engravidar. No caso do homem, isso é principalmente importante quando apresentam contagem de sêmen no limite inferior à normalidade. Entretanto, mesmo com contagem de sêmen normal, o fumo deve ser desencorajado.

Frente a seu grande efeito deletério sobre a saúde reprodutiva, a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM) publicou nota alertando sobre todos os efeitos do cigarro quanto à fertilidade humana, que estão listados abaixo:

- Homens e mulheres fumantes têm chance três vezes maior de sofrerem de infertilidade quando comparados àqueles que não fumam.
- Tentando estabelecer uma relação causal, os estudos atuais mostram que 13% dos casos de infertilidade feminina podem ser atribuídos ao cigarro. Lembrando que dez cigarros por dia já são suficientes para prejudicar a fertilidade.
- Mulheres tabagistas crônicas entrarão mais cedo na menopausa (um a quatro anos antes), o que pode ser atribuído à aceleração da diminuição da reserva ovariana.
- O hábito de fumar está associado a um aumento do risco de abortamento (aumento em até 27%) e a gravidez ectópica.
- O cigarro na gravidez prejudica a fertilidade do filho homem.
- Filhos de mães fumantes têm, em média, mais dificuldade no aprendizado escolar.
- Filhos de pais fumantes têm maior chance de câncer.

- Mutação genética é um possível mecanismo pelo qual o cigarro pode afetar a fecundidade e a função reprodutiva.
- Estudos científicos demonstraram que mulheres fumantes necessitam de duas vezes mais tentativas de fertilização *in vitro* (FIV) que as não fumantes, além de precisarem, nesses tratamentos, de uma quantidade maior de medicamentos.
- Homens que fumam têm muito mais espermatozoides anormais que os não fumantes, e a porcentagem de anormais está diretamente ligada ao número de cigarros fumados por dia.
- Fumantes passivos (tanto homens como mulheres) com exposição excessiva ao cigarro também têm maior incidência de todas as alterações descritas acima.

E MAIS: estudos têm demonstrado que bebês nascidos de mães que fumam tendem a nascer prematuramente, têm menor peso ao nascer e são mais propensos a morrer de síndrome da morte súbita infantil (SMSI). Filhos de fumantes também podem ter pior desempenho em testes de QI e seu crescimento físico pode ser mais lento. Além disso, as mulheres que frequentam locais de fumantes, com exposição ao fumo passivo, são mais propensas a ter bebês de baixo peso. Também pode haver perigos do “fumo de terceira mão” – os produtos químicos, partículas e gases de tabaco que são deixados no cabelo, roupas e mobiliário.

Drogas recreativas: a cada ano, novas drogas são introduzidas no “mercado do vício”, mas nem todas são possíveis de serem estudadas em relação à fertilidade, embora o prejuízo causado por elas possa ser suspeitado quando comparadas a outras mais antigas. Todas elas agem no sistema nervoso central: estimulando, bloqueando e interferindo nos hormônios, principalmente do eixo hipotálamo-hipofisário, fundamentais para o bom funcionamento do sistema reprodutor. Por isso, podemos afirmar que perturbam a fertilidade tanto do homem como da mulher.

Álcool: em doses diminutas, o álcool possui discreta ou nenhuma ação sobre as funções reprodutiva e sexual. O consumo crônico e prolongado, no entanto, prejudica ambos esses aspectos, podendo atingir mais de 80% do comprometimento de tais funções nos dependentes. Uma

meta-análise indicou que as mulheres que bebem três ou mais drinques por dia têm 60% maior risco de apresentar infertilidade, quando comparadas àquelas que não bebem. Nesses estudos não houve distinção entre o tipo de bebida, incluindo vinho, cerveja e coquetéis. Abaixo, listamos os possíveis efeitos do excesso de álcool na fertilidade e na sexualidade dos homens e mulheres.

No homem:

- Diminui o desempenho e o desejo sexual.
- Atrofia as células de Leydig, produtoras de testosterona, causando infertilidade.
- Provoca danos à irrigação sanguínea, causando impotência ligada à falta de ereção.
- Diminui o número e a qualidade dos espermatozoides.
- Está associado a comportamento sexual de risco, levando às DSTs.

Na mulher:

- Interfere no eixo hipotálamo-hipofisário, podendo levar a oligo/amenorreia e anovulação.
- Aumenta o risco de infertilidade.
- Aumenta o risco de abortamento.
- Interfere no desenvolvimento fetal.
- Está associado a comportamento sexual de risco, levando às DSTs.
- Leva a ganho de peso, pois bebidas alcoólicas são hipercalóricas.

Cafeína: alta dose de cafeína (> 500 mg/dia, equivalente a 5 xícaras por dia) está associada à queda da fertilidade feminina. Durante a gravidez, consumir mais de 300 mg/dia de cafeína aumenta o risco de aborto. O consumo moderado (1 a 2 xícaras por dia) não demonstra efeitos adversos na fertilidade ou na gravidez.

Uma dieta apropriada: ter uma dieta equilibrada antes e durante a gravidez não só é bom para a saúde geral da mãe, mas essencial para um feto nutrido. Além disso, a dieta interfere na fertilidade do homem e da mulher (Capítulo 27).

3- Peso corporal

O ideal é que a futura gestante tenha um peso adequado antes e durante a gravidez. As mulheres que estão acima do peso podem ter uma gravidez desconfortável, além de possíveis problemas médicos, como hipertensão, pré-eclâmpsia e diabetes. Mulheres que estão abaixo do peso podem ter bebês com baixo peso ao nascer. Quanto mais em forma ela estiver, mais fácil a gravidez e o parto poderão ser, mas os exageros deverão ser evitados. Em relação à fertilidade, tanto a obesidade quanto o baixo peso podem ser prejudiciais. As estatísticas demonstram que até 12% das causas de infertilidade são resultados do excessivo ou baixo peso. Mulheres obesas demoram até duas vezes mais tempo para engravidar em relação àquelas no peso adequado. Por outro lado, pacientes abaixo do peso normal podem levar até quatro vezes mais tempo. Ambos os casos apresentam distúrbios ovulatórios. Pacientes com extremo baixo peso podem inclusive entrar em amenorreia hipotalâmica. A obesidade, além de alterações ovulatórias, leva a menor taxa de implantação e maior taxa de aborto.

4- Antecedentes de doenças genéticas

Testes de sangue realizados antes da gravidez podem detectar possíveis distúrbios genéticos na família como anemia falciforme, a doença de Tay-Sachs e a Fibrose Cística, além de outras desordens genéticas, podem ser detectados por testes de sangue antes da gravidez. Se houver risco para qualquer doença hereditária, este deve ser avaliado e testes de triagem serão necessários.

5- Histórico médico pessoal do casal

É necessária uma avaliação do histórico médico pessoal do casal, principalmente da mulher, para determinar se há alguma condição médica que possa exigir cuidados especiais durante o tratamento e na gravidez, como epilepsia, diabetes, pressão alta, anemia, alergias, trombofilias, além de cirurgias e gestações anteriores complicadas. Essas doenças podem exigir cuidados extras e devem ser acompanhadas por especialis-

tas antes que a gravidez ocorra. Uma investigação do histórico familiar, tanto materno como paterno (ou, na falta do pai, de algum membro familiar dele), deve ser feita para que se avalie as condições médicas de doenças que possam interferir na gravidez ou no parto.

6- Estado de vacinação

Mulheres que desejam engravidar devem estar em dia com o calendário de vacinação. Uma avaliação da imunidade da paciente é importante, principalmente contra a rubéola, uma vez que contrair a doença durante a gravidez pode causar defeitos congênitos graves no bebê (Capítulo 20).

7- Avaliação das doenças infecciosas

As mais importantes são as sorologias para Sífilis, Hepatites A, B e C, HIV 1 e 2, HTLV 1 e 2, Rubéola, Toxoplasmose, Citomegalovírus e Chagas. Na verdade, essa triagem deve ser feita independentemente da fertilidade, para qualquer mulher que deseja gestar. Chamam a atenção a Rubéola, Toxoplasmose e o Citomegalovírus, por apresentarem quase nenhum sintoma nos adultos, serem mais comuns do que se imagina e causarem danos graves e irreversíveis à saúde do bebê.

8- Outros exames

Hemograma completo, Glicemia de jejum, Tipagem Sanguínea ABO-Rh, Coombs Indireto, avaliação da tireoide (Capítulo 25), Urina I (com urocultura) e conteúdo vaginal (na mulher).

9- Prevenção de defeitos congênitos

Três meses antes, a futura grávida deverá tomar ácido fólico. São necessários 400 microgramas (0,4 mg) de ácido fólico por dia, e ele pode ser encontrado em alimentos como os vegetais de folhas verdes, nozes,

feijão, cereais matinais fortificados, legumes, frutas como laranjas, melão e banana, grãos, leite e carnes de órgãos (como fígado de frango), além de alguns suplementos vitamínicos. O ácido fólico ajuda a reduzir o risco de defeitos congênitos do tubo neural. Mulheres que não recebem ácido fólico suficiente durante a gravidez têm mais probabilidade de ter um bebê com alterações encefálicas ou na medula espinhal. É importante tomar ácido fólico antes de engravidar, porque esses problemas se desenvolvem muito cedo na gravidez – apenas 3 a 4 semanas após a concepção. As vitaminas C e E, por suas ações antioxidantes, também contribuem para a diminuição do risco de anomalias cromossômicas, além de promover a melhora da fertilidade feminina e masculina.

10- Exposição a substâncias nocivas:

As mulheres grávidas devem evitar a exposição a substâncias químicas e tóxicas, como o chumbo e pesticidas, e à radiação. Mudanças ambientais têm preocupado autoridades no mundo todo. Muitas delas têm sido causadas pela evolução tecnológica gerada pelo próprio homem, e interferem no bem-estar das pessoas, agredindo vários órgãos do corpo humano e causando problemas de saúde. Existem alterações no meio ambiente que estão muito próximas de nós no dia a dia, e prejudicam a fertilidade dos casais, fato que tem sido demonstrado em experiências laboratoriais realizadas em animais. Embora muitos desses efeitos maléficis não sejam comprovados no ser humano, existem evidências que sugerem a interferência negativa dessas substâncias na fertilidade (Quadro 2-9). Com os dados até hoje obtidos, podem ser tiradas algumas conclusões quanto a prevenção, evitando, dentro do possível, o contato com essas toxinas. Essa tarefa preventiva, na maioria das vezes é complicada e de difícil incorporação à rotina das pessoas, mas estar ciente destes problemas poderá ser útil e ainda exigirá algumas reflexões. São várias as substâncias, mas as mais conhecidas e discutidas são as dioxinas, furanos e PCBs.

Dioxinas, furanos e PCBs: as dioxinas, que agrupam substâncias como o furano e PCBs, formam um grupo de compostos muito tóxicos ao ser humano. São produzidas principalmente na natureza pela queima de produtos orgânicos que contêm cloro, na presença de pouco oxigê-

nio (combustão). Muitos países da Europa (e também o Japão) julgaram que a queima do lixo em incineradores era a solução perfeita para que se livrassem do lixo doméstico, mas descobriram que o resfriamento dos gases provenientes dessa combustão liberava as dioxinas e furanos que, ao se propagarem pela atmosfera, depositavam-se no meio aquático e no solo.

Em contato com os pastos, elas passam para os animais e para a água. Por serem pouco solúveis acumulam-se em sedimentos na natureza e em regiões do organismo dos seres vivos, como o tecido gorduroso. São transmitidas ao ser humano pelo alimento animal, como linguiça, queijos, leite, manteiga e carne, entre outros, e até no leite materno. Entretanto isso não significa que as mães não devam amamentar, pelo contrário, pois os efeitos benéficos desse ato são ainda muito superiores.

QUADRO 2-9. PRODUTOS ENCONTRADOS NO MEIO AMBIENTE QUE INTERFEREM NA FERTILIDADE

| OS PRODUTOS E ONDE PODEM SER ENCONTRADOS | EFEITOS NOCIVOS NA MULHER | EFEITOS NOCIVOS NO HOMEM |
|--|---|--|
| PERCLOROETILENO Tintas, produtos de limpeza, tinturaria e alimentos com corantes | Abortos espontâneos, malformação cromossômica, alterações no sistema imunológico | Desconhecidos |
| TOLUENO Produtos domésticos, cola, solventes, produtos de limpeza e gasolina, esmalte para unhas | Aborto espontâneo, diminui a fertilidade em geral | Diminuição da concentração de espermatozoides |
| FTALATOS Materiais plásticos como polivinil, adesivos plásticos e pigmentos para pintura. É também muito usado em loções, cosméticos e solventes de perfumes | Diminuem a fertilidade e causam abortos e complicações obstétricas como a toxemia gravídica (pré-eclampsia) | Danos ao sêmen de um modo geral |
| BISFENOL Embalagens plásticas, latas de alimentos, CDs e impermeabilizantes para dentes | Alterações cromossômicas em ratos. Não existem estudos no ser humano | Diminui a concentração de espermatozoides. Não existem estudos em homens |
| FORMALDEÍDO Usado em alguns materiais de construção, produtos domésticos, cosméticos, tinturas e produção de borracha | Menstruação irregular e diminui a fertilidade | Desconhecido |

| | | |
|--|---|--|
| ÉTER GLICOICO Encontrado em solventes como tintas, vernizes, cosméticos, perfumes, alguns pesticidas, impressos e impressões fotográficas | Abortamentos, infertilidade, alterações menstruais e alterações do desenvolvimento do feto | Diminuição da quantidade de espermatozoides |
| SOLVENTES Em geral (misturas) | Abortamentos, infertilidade, alterações hormonais, diminui o hormônio LH | Alterações no sêmen |
| CHUMBO Pilhas, cerâmicas, joias, água potável (através de corrosão de encanamentos) e tintas | Abortos. Podem atingir o feto causando danos ao sistema nervoso | Reduz a fertilidade pela diminuição do número de espermatozoides |
| CLORIDRATO DE HIDROCARBONETO Alguns pesticidas, plásticos de indústria farmacêuticos, Dioxinas e PCB's | Endometriose, abortos, alterações na formação do óvulo e no desenvolvimento do embrião | Alteração do espermatozoide |
| PESTIÇIDAS (DDT) Herbicidas e fungicidas | Abortos, óbito fetal, infertilidade | Diminuição da concentração de espermatozoides |
| DIOXINA Produto de combustão transportada pelo ar, deposita-se no meio aquático e no solo. Tem afinidade por alimentos com gordura: cai nas pastagens, passa para gordura dos animais e daí para alimentação | Endometriose, Infertilidade, abortos, redução do número de folículos e alterações hormonais | Interfere na qualidade da fragmentação dos espermatozoides |
| PCB'S Bifenilpoliclorado (polychlorinated biphenyl), usados em aplicações industriais e comerciais, incluindo os de eletricidade, equipamentos hidráulicos, plásticos, produtos de borracha e papéis | Endometriose, Infertilidade, abortos, redução do número de folículos e alterações hormonais | Interfere na qualidade da fragmentação dos espermatozoides |
| ARSÊNICO, CÁDMIO, MERCÚRIO Doenças profissionais que utilizam esses materiais | Abortamentos, infertilidade, alterações no desenvolvimento do feto | Diminuição de quantidade de espermatozoides |
| FURANS OU FURANE (Diabenzofuranospoliclorados) composto orgânico produzido na combustão de madeiras | Endometriose, Infertilidade, abortos, redução do número de folículos e alterações hormonais | Interfere na qualidade dos espermatozoides e fragmentação do DNA |

**Schettler T. Explore (NY). 2006 Jul-Aug;2(4):357-60.*

IMPORTANTE: é bem difícil, praticamente impossível, evitar o contato com diversas dessas substâncias. Mas o conhecimento desse prejuízo é importante, pois, muitas vezes, algumas medidas podem ser tomadas para evitar esse contato. Entretanto, os interessados não devem, de forma alguma, ter um comportamento obsessivo e diferente daqueles que levam uma vida normal.

11- Avaliação dos efeitos dos remédios que o casal já estiver tomando

É importante que o casal tenha conhecimento de que alguns medicamentos podem interferir negativamente na gestação e por isso precisam ser evitados. Na dúvida, devem conversar com o especialista que receitou.

12- Exercícios físicos

Os exercícios em demasia afetam a ovulação e a concentração dos espermatozoides. Na mulher impedem a ovulação e no homem abaxam o nível de testosterona. Homens que realizam exercícios extenuantes, musculação ou corrida quatro vezes por semana podem ter uma diminuição expressiva na sua quantidade de espermatozoides. Estudos científicos compararam a influência dos exercícios físicos na qualidade do sêmen quando um grupo de homens passava a praticá-los quatro vezes por semana, ao invés de duas. Houve uma queda da concentração de 43%, diminuição da motilidade e aumento de formas imaturas. Além disso, o uso de bicicleta por cinco ou mais horas semanais está associado à redução na concentração e motilidade do sêmen, por aumento da temperatura na região genital.

Nas mulheres, o exercício em excesso pode levar a perturbações hormonais, ovulação inadequada e até amenorreia.

OBSERVAÇÃO: exercícios moderados são recomendáveis, desde que não haja contra-indicação.

13- Relações sexuais

Casais que desejam engravidar têm que estar cientes de que a eficiência reprodutiva aumenta com o número das relações, sendo a frequência ideal a cada um ou dois dias, num total de pelo menos duas a três vezes por semana. É muito importante conversar com o casal sobre sua vida sexual, pois isso pode dar informações importantes na investigação da fertilidade. Deve-se saber se há ereção e ejaculação, se há penetração completa, se o parceiro ejacula dentro da vagina ou se usa algum lubrificante. É importante alertar o casal que lubrificantes, mesmo à base de

água, podem atrapalhar a motilidade dos espermatozoides. Outro ponto importante é saber se o casal tem relações durante o período fértil. Em relação a posições, ao contrário de algumas crenças populares, isso não interfere na chance de gravidez.

EXAMES QUE AVALIAM A FERTILIDADE DO CASAL

Para um casal engravidar, é necessário que tanto o homem como a mulher tenham um organismo saudável e funcionando adequadamente. A mulher deve ovular, e o caminho a ser percorrido pelo óvulo e pelos espermatozoides deve estar completamente livre. A gravidez pressupõe relações sexuais adequadas que devem acontecer na época da ovulação, seguida da fecundação e da implantação dos embriões (Quadro 2-10).

Na pesquisa da fertilidade, os fatores são estudados levando-se em consideração cada uma das etapas no processo de reprodução. Para cada uma delas existem exames básicos que devem ser solicitados, alguns já na primeira consulta, com o objetivo de afastar ou confirmar hipóteses diagnósticas. Resumindo de uma forma didática, são seis os fatores que devem ser pesquisados e que podem atrapalhar um casal para ter filhos. Entretanto, deve-se considerar que cerca de 15% dos casais não conseguem a gestação durante um determinado período e não se encontram justificativas médicas para esta dificuldade, a chamada Infertilidade Inexplicável ou Infertilidade Sem Causa Aparente (ISCA), o que consideraremos a partir de agora como um sexto fator.

QUADRO 2-10. FATORES QUE INFLUENCIAM A SAÚDE REPRODUTIVA



Os fatores de infertilidade são:

NA MULHER

- I. Fator hormonal e fator ovariano: problemas hormonais da mulher e da ovulação;
- II. Fator anatômico: pesquisa da integridade anatômica do útero, tubas, colo uterino e aderências;
- III. Fator endometriose;
- IV. Outros: fatores imunológicos e trombofilias.

NO HOMEM

- V. Fator masculino. (Capítulo 3)

OS DOIS

- VI. Infertilidade de causas genéticas/cromossômicas;
- VII. Infertilidade Inexplicável – Infertilidade Sem Causa Aparente (ISCA).

NA MULHER

I- Fator hormonal e fator ovariano

Esse fator representa cerca de 50% dos casos de infertilidade por causa feminina, por anovulação ou por um defeito da mesma (disovulia). A pesquisa hormonal pode ser dividida em:

A- Pesquisa hormonal básica: para toda paciente infértil, deve-se descartar alterações tireoidianas e de prolactina. Assim, sempre devem ser pedidos:

Prolactina

TSH

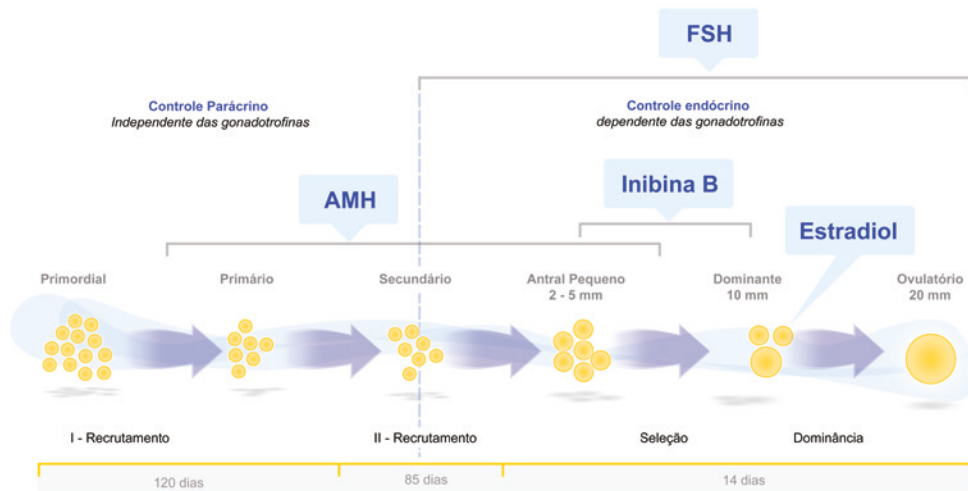
T4livre

Anticorpos antitireoidianos (antitireoglobulina e antiperoxidase)

B- Pesquisa de reserva ovariana

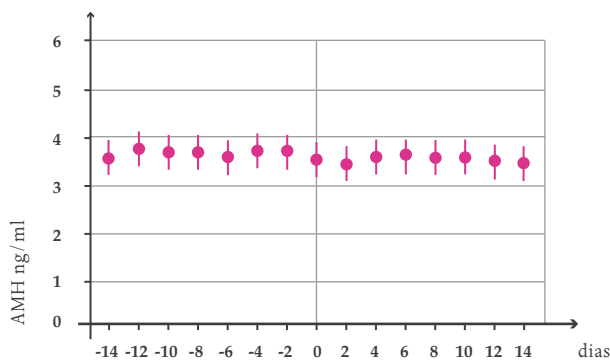
- a) FSH, LH e Estradiol (entre o 3º e o 5º dia do ciclo menstrual) – FSH maior que 10 mUI/ml e estradiol maior que 35 pg/ml geralmente sugerem uma baixa reserva ovariana. Assim, é importante saber que não se pode adiar muito o tratamento e a tendência será avançar mais rapidamente para técnicas de reprodução assistida de alta complexidade, além de alertar ao risco de a paciente ser uma “má respondedora” aos estímulos hormonais (*Poor Responder*) (Capítulo 9). Por outro lado, apesar de FSH menor que 10 mUI/ml e estradiol menor que 35 pg/ml geralmente sugerirem uma “boa respondedora” aos estímulos hormonais (*Good Responder*), este exame é pouco sensível, assim, sua normalidade não descarta uma baixa reserva ovariana.
- b) Inibina-B: é um hormônio produzido pelas células da granulosa de folículos antrais e dominantes que inibe a secreção de FSH, contribuindo para a atresia dos folículos não dominantes durante o período pré-ovulatório e, assim, facilitando a formação de um único folículo ovulatório (Figura 2-1). Pode ser utilizado como biomarcador de reserva ovariana pois reflete indiretamente o *pool* de folículos antrais. Com a diminuição progressiva da reserva ovariana há uma queda deste hormônio, com o conseqüente aumento do FSH. Como a queda da inibina B precede o aumento do FSH, este exame é mais sensível que a dosagem somente do FSH pra prever a resposta ovariana.
- c) Hormônio antimulleriano (AMH): é um hormônio produzido pelas células da granulosa de folículos pré-antrais e antrais iniciais (menores de 8 mm) (Figura 2-1). Assim, reflete o número não só dos folículos em desenvolvimento como em todos os estágios anteriores. Dessa forma, quanto maior o número de folículos remanescentes, maior sua concentração sérica, sendo, juntamente com a contagem de folículos antrais, a medida mais fidedigna de reserva ovariana e o principal preditor de resposta ovariana ao estímulo hormonal. Esse exame tem ainda a vantagem de poder ser dosado em qualquer fase do ciclo menstrual, já que apresenta pouca variabilidade inter e intraciclo (Quadro 2-11).

FIGURA 2-1. SECREÇÃO HORMONAL PELOS FOLÍCULOS OVARIANOS



* La Marca et. al, Hum Reprod, 2009;24:2264

QUADRO 2-11. VARIAÇÃO INTRACICLO DO AMH

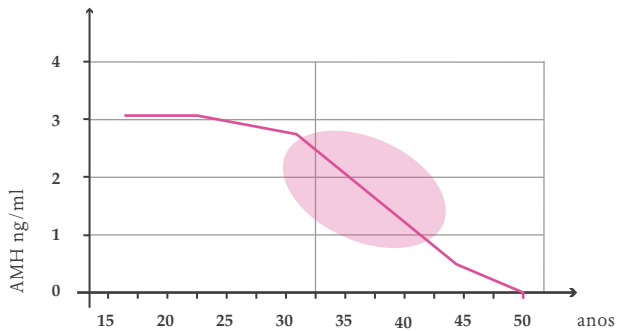


*La Marca et al. Hum Reprod Update. 2010;16(2):113-30.

Considerando que a reserva ovariana diminui ao longo dos anos de vida da mulher, é esperado que haja uma curva de declínio do AMH, que é fisiológica, tornando-se indetectável cerca de cinco anos antes da menopausa (Quadro 2-12). Assim, é esperado que uma mulher mais velha tenha valores de AMH menores que as jovens. Entretanto, independentemente da idade, a dosagem do AMH prediz muito bem

o risco de uma má resposta, tem a vantagem ainda de prever as pacientes de risco de uma hiper-resposta, podendo auxiliar na escolha do melhor protocolo de estimulação e dosagem, evitando complicações como a síndrome da hiperestimulação ovariana (Capítulo 10). Uma ressalva que se faz é que este exame consegue prever a resposta ovariana em quantidade (número de óvulos e embriões conseguidos), mas não prediz qualidade oocitária e, portanto, não prediz bem a chance de gravidez. A idade ainda é o melhor preditor de gravidez.

QUADRO 2-12. CURVA DO AMH AO LONGO DOS ANOS



**La Marca et al. Hum Reprod. 2006;21(12):3103-7.*

Em relação a prognóstico da resposta, a interpretação dos resultados do AMH deve ser feita independentemente da idade. Não existe consenso sobre valores de corte. No Quadro 2-13 listamos o que o IPGO adota.

QUADRO 2-13. AMH X RESPOSTA OVARIANA ESPERADA

| AMH (ng/mL) | INTERPRETAÇÃO |
|-------------|--------------------------|
| <0,16 | Baixa chance de resposta |
| 0,16 - 1,0 | Risco de má resposta |
| 1,0 - 2,5 | Normorespondedoras |
| > 2,5 | Risco de hiper-resposta |

Obs.: alguns laboratórios emitem resultado do AMH em pmol/L. Neste caso, a conversão é: pmol/L ÷ 7,14 = valor em ng/mL.

Além disso, o resultado também deve ser interpretado como esperado ou não para a idade, pois mulheres com valores de AMH abaixo do esperado devem ser alertadas sobre o risco de uma falência ovariana precoce (Capítulo 22).

- d) Ultrassonografia: realizada entre o 3º e o 5º dia do ciclo menstrual, avalia o tamanho, o volume dos ovários e a presença de folículos antrais. A contagem de folículos antrais (*antral follicle count* - AFC) consiste em contar todos os folículos de tamanho entre 2 e 10 mm. Tem a vantagem de ser mais barata que a dosagem do AMH, com acurácia semelhante em prever tanto má resposta como hiper-resposta. Apresenta a desvantagem de necessitar ser feito em um período específico do ciclo e muita variação inter-observador.

QUADRO 2-14. CONTAGEM DE FOLÍCULOS ANTRAIS (AFC) X RESPOSTA OVARIANA ESPERADA

| AFC | INTERPRETAÇÃO |
|--------|--------------------------|
| < 2 | Baixa chance de resposta |
| 2 - 7 | Risco de má resposta |
| 8 - 14 | Normorespondedoras |
| ≥ 15 | Risco de hiper-resposta |

C- Pesquisa da ovulação: pela história, já podemos inferir se os ciclos são ovulatórios ou não. Mulheres com ciclos regulares têm alta chance de estar normalmente ovulando, enquanto pacientes com irregularidade geralmente são anovulatórias. Entretanto, pesquisar a ovulação é essencial na investigação. Pode ser feita por meio de métodos indiretos que, em conjunto, dão o diagnóstico da existência ou não da ovulação. São eles:

- Dosagens de progesterona sérica no 21º dia do ciclo menstrual: valores acima de 1,5 mg/ml são sugestivos de ovulação.
- Biópsia de endométrio: feita entre 19º-26º dia do ciclo menstrual, através de anátomo-patológico mostrando endométrio secretor. Não indicamos de rotina, considerando que temos outros exames menos invasivos.

- c) Ultrassonografia transvaginal seriada: por meio deste exame, acompanha-se o crescimento do folículo que, nos momentos que antecedem a ovulação, atinge seu tamanho máximo (mais ou menos 20 mm). Se houver ovulação, este folículo se transforma em corpo lúteo. O acompanhamento ultrassonográfico da ovulação prevê facilmente o dia mais fértil da mulher em determinado mês.

II – Fator anatômico

Consiste na pesquisa de alterações do órgão reprodutor, que possam impedir o encontro do espermatozoide com o óvulo dentro das tubas e a conseqüente fecundação ou que dificultem a implantação do embrião no endométrio e seu crescimento. O útero e as tubas devem exibir normalidade na sua morfologia e no seu funcionamento. As alterações ocorrem em 20% a 30% dos casos de infertilidade de causa feminina. Podem ser alterações congênicas (malformações mullerianas), patologias adquiridas (miomas ou pólipos) ou sequelas de processos inflamatórios, infecciosos ou procedimentos cirúrgicos.

Essa pesquisa consiste em:

Pesquisa Básica

- **Ultrassonografia transvaginal:** é importante na avaliação inicial da paciente infértil. Pode-se usar o ultrassom vaginal para diagnosticar uma variedade de problemas:

Útero:

- miomas uterinos (tamanho e localização);
- anomalias estruturais, como alterações do formato do útero (útero bicorno ou didelfo);
- pólipo endometrial (Figura 2-2);
- alterações anatômicas do endométrio.

Ovários:

- cistos;
- tumores;
- aspecto policístico (Capítulo 24);
- reserva ovariana (CFA).

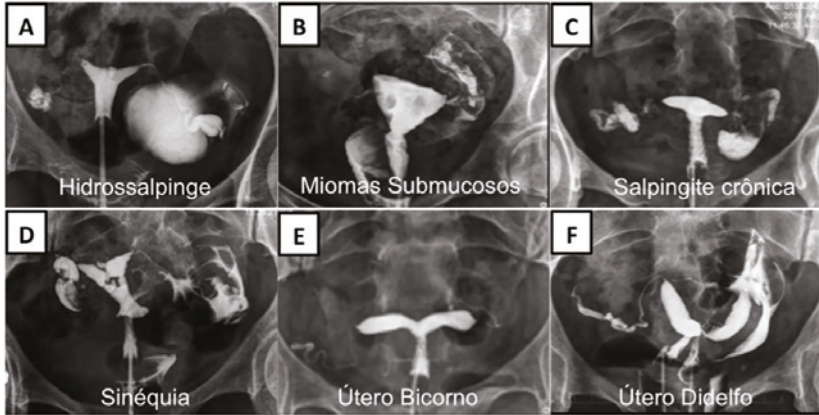
Os quadros clínicos sugestivos de endometriose profunda com comprometimento intestinal e outros órgãos podem ser avaliados pelo ultrassom transvaginal, precedido de preparo intestinal e realizado por um médico especialista.

FIGURA 2-2. PÓLIPO ENDOMETRIAL AO ULTRASSOM



Histerossalpingografia: é um raio X contrastado. Constitui um importante exame para que o ginecologista avalie a integridade morfológica e funcional das tubas e da cavidade uterina, o que é essencial na avaliação da fertilidade. O médico deve estar envolvido diretamente na interpretação e, sempre que possível, acompanhar a própria execução do procedimento. A avaliação das imagens do exame deve ser cuidadosa, verificando a presença de estenoses, sinéquias, septos, pólipos, malformações uterinas, obstruções tubárias e lesões mínimas tubárias. Os casos que demonstrem anormalidade podem seguir-se de videolaparoscopia e vídeo-histeroscopia diagnósticas para prosseguir na avaliação. É interessante observar que até 20% das histerossalpingografias normais podem mostrar anormalidade na videolaparoscopia. Alguns achados anormais na histerossalpingografia podem ser vistos na Figura 2-3.

FIGURA 2-3. ALTERAÇÕES VISTAS PELA HISTEROSALPINGOGRAFIA

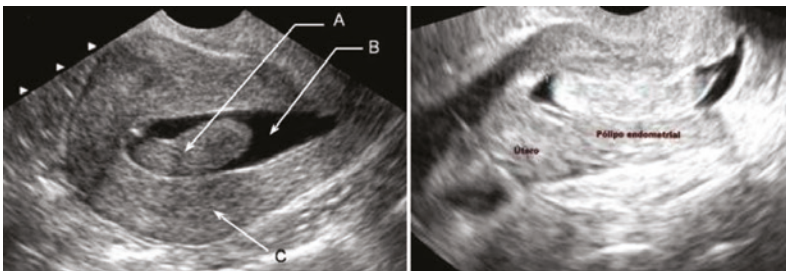


**imagens cedidas por Dra. Cassia Danielle Domit*

Avaliação Especializada

Histerossonografia: neste procedimento ambulatorial, uma sonda especial é colocada no útero por via vaginal, e, através dela, injeta-se um fluido que distende a cavidade uterina, atinge as tubas e a cavidade pélvica. Tudo é acompanhado pelo ultrassom, que permite avaliar a anatomia da cavidade uterina e, indiretamente, dá a ideia da permeabilidade tubária pelo acúmulo de líquido intra-abdominal atrás do útero. Entretanto, este exame não substitui a histerossalpingografia para avaliação das tubas.

FIGURA 2-4. PÓLIPO ENDOMETRIAL VISUALIZADO POR HISTEROSSONOGRRAFIA



Videolaparoscopia: o diagnóstico e o tratamento cirúrgico por videolaparoscopia devem ser feitos por profissionais com experiência em infertilidade e microcirurgia. Ao se detectar determinada alteração durante um exame, o cirurgião especializado em reprodução humana deve ter experiência e capacidade para discernir as reais vantagens de um tratamento cirúrgico. Caso contrário, os traumas dessa cirurgia poderão piorar ainda mais a saúde reprodutiva dessa paciente. As aderências constituem um obstáculo na captação dos óvulos pela(s) tuba(s), que deve(m) estar sem obstrução em toda a sua extensão. Muitas vezes, os órgãos aderem uns nos outros, impedindo que exerçam sua função adequada. Geralmente, isso provém de infecções pélvicas, endometriose ou cirurgias nessa região. O diagnóstico inicial é sugerido pela histerossalpingografia, mas a confirmação é feita por meio da videolaparoscopia, o único exame que permite o diagnóstico definitivo e, concomitantemente, o tratamento cirúrgico. Quando não for possível a resolução pela via endoscópica, deve-se realizar a cirurgia pelas técnicas convencionais, levando-se em consideração os princípios da microcirurgia.

Vídeo-histeroscopia: pode ser feita em consultório. É possível diagnosticar, na cavidade uterina, a existência de alterações, como miomas, pólipos, processos inflamatórios, malformações e aderências, que são corrigidos cirurgicamente, quando necessário, pela mesma via, mas em ambiente hospitalar. A biópsia do endométrio pode ser realizada durante este exame.

Colo do útero: o muco cervical é importante no processo de fertilização, pois é nele que o espermatozoide “nada” em direção ao óvulo a ser fecundado. A análise desse fator é de suma importância e pode ser feita por meio da história clínica, avaliação do muco cervical, da vídeo-histeroscopia (se suspeita de estenose de colo) e da colposcopia.

III – Fator endometriose

Os indícios da existência dessa doença podem ser dados, além da história clínica, pela dosagem no sangue de um marcador chamado CA125

e por imagem suspeita vista pelo ultrassom com preparo intestinal. É recomendável que esse exame seja realizado por profissionais especialistas nessa doença. Em casos mais avançados, devem ser solicitadas ressonância magnética, ecocolonoscopia e urografia excretora. Novos marcadores podem representar, no futuro, uma opção para pesquisa e tratamentos imunológicos dessa patologia. Para confirmar o diagnóstico e graduar o comprometimento dos órgãos afetados pela doença, a videolaparoscopia é essencial, podendo, por meio dela, obter também a cura com a cauterização e ressecção dos focos. Um especialista em endometriose deve avaliar o caso. O tratamento clínico medicamentoso complementar é uma alternativa que deve ser avaliada caso a caso (Capítulo 26).

IV – Outros fatores

O fator imunológico tornou-se restrito e, atualmente, sua contribuição como causa de infertilidade é bastante limitada. Alguns testes como o pós-coito (ou Sims-Huhner), que consiste em identificar, sob a luz do microscópio, o comportamento dos espermatozoides em contato com o organismo feminino, já há algum tempo deixou de ser utilizado. Normalmente incluímos ainda pesquisa de anticorpos anticardiolipina e anticoagulante lúpico, uma vez que a síndrome dos anticorpos antifosfolípedes pode ter relação com perdas gestacionais muito precoces e falha de implantação. Outros exames, incluindo outras trombofilias – antifosfatidilserina, Fator V de Leiden, mutação da metilenotetrahydrofolato redutase (MTHFR), mutação do gene da protrombina, beta-2-glicoproteína, antitrombina III, proteína C e proteína S; além de dosagem de vitamina D e pesquisa de células *Natural killers* (NK) no endométrio podem ser indicados em situações específicas. Em alguns casos especiais, e somente nos muito bem selecionados, pode ser solicitado o exame *Cross Match*, que avalia a “rejeição” do embrião pelo organismo materno, mas tem contra a sua indicação a falta de evidências científicas.

NO HOMEM

V – Fator masculino

A pesquisa da fertilidade no homem é um tópico importante na reprodução humana e será discutida no Capítulo 3.

PARA OS DOIS

VI. Infertilidade de causas genético-cromossômicas

As causas genéticas/ cromossômicas podem ser consideradas uma causa de infertilidade, já que podem levar à formação de embriões aneuploides, com as consequentes falhas de implantação e a abortos muito precoces, nem sempre fáceis de serem diagnosticados. Dentre as causas cromossômicas, temos as inversões e translocações balanceadas. Essas alterações não causam problema algum em seu portador porque, apesar de o material genético estar “no local errado”, ele o tem em quantidade adequada. Porém, no momento da gametogênese, podem ser produzidos gametas com falta ou excesso de material genético, gerando embriões com uma translocação ou inversão desbalanceada, que em sua maioria são incompatíveis com a vida ou podem gerar crianças com algum déficit cognitivo. Esses indivíduos podem ter como único sinal a infertilidade ou abortos de repetição. Por isso, junto a este grupo de exames, recomendamos acrescentar a pesquisa da integridade cromossômica do casal pelo cariótipo com banda G (46XX e 46XY), mesmo sem histórico de abortos pregressos.

VII – Infertilidade Inexplicável – Infertilidade Sem Causa Aparente (ISCA)

É muito difícil para um casal quando, após o término da realização de todos os exames solicitados (Quadro 2-15), ao retornar ao consultório ou clínica, eles têm como resposta do médico que todos os resulta-

dos estão normais. Ante essa normalidade, alguns exames são repetidos, outros novos são sugeridos, uns mais difíceis e outros mais invasivos. Mas, às vezes, ainda assim a resposta final é: NORMALIDADE. Qual o motivo, então, da dificuldade para engravidar? Não tem explicação? A resposta é: NÃO.

A Infertilidade Inexplicável, ou Infertilidade Sem Causa Aparente (ISCA), é a dificuldade de um casal para engravidar sem nenhuma razão aparente, após um ano ou mais de relações sexuais frequentes e sem o uso de qualquer método anticoncepcional. Aproximadamente de 10% a 15% dos casais inférteis pertencem a esse grupo. Sem dúvida, esta “falta de diagnóstico” definitivo leva as pessoas a um sentimento de frustração e angústia bastante grande. Entretanto, não podemos nos esquecer de que a ciência progride numa velocidade tão grande que o desconhecido de hoje poderá, em um curto prazo de tempo, ser esclarecido, e o que hoje não tem explicação, amanhã pode ser explicável e tratável. Portanto, quando se fala em Infertilidade Inexplicável, isso significa inexplicável no presente, e não no futuro. Mas o que interessa ao casal que procura um especialista é um diagnóstico e um tratamento para o presente.

QUADRO 2-15. PESQUISA FEMININA BÁSICA E AVANÇADA

| | EXAMES | INDICAÇÃO |
|-------------------------------|-----------------------------|-----------|
| EXAMES BÁSICOS | Papanicolau | TODAS |
| | Mamografia e/ou US de mamas | |
| | Sorologias: | TODAS |
| | Rubéola | |
| | Toxoplasmose | |
| | Citomegalovírus | |
| | Sífilis | |
| | Hepatite B e C | |
| | HTLV 1 e 2 | |
| | HIV 1 e 2 | |
| Secreção vaginal: | TODAS | |
| <i>Chlamydia trachomatis</i> | | |
| <i>Ureaplasma urealyticum</i> | | |
| <i>Mycoplasma hominis</i> | | |
| <i>Neisseria Gonorrhoea</i> | | |
| Bactérias aeróbias | | |

 Continua

| | | |
|--|--|--|
| FATOR HORMONAL | FSH, LH e Estradiol (3 ^o -5 ^o d) Prolactina TSH e T4 livre | TODAS |
| | Reserva ovariana: AFC e/ou AMH | TODAS |
| | Controle de ovulação: Ultrassom Seriado Progesterona (21 ^o do ciclo) | TODAS |
| | Andrógenos Testosterona total e livre SDHEA Androstenediona 17(OH)Progesterona | Se irregularidade Menstrual e/ou Hirsutismo |
| | Glicemia de jejum HOMA-IR | Se irregularidade Menstrual e/ou Hirsutismo |
| AVALIAÇÃO DA INTEGRIDADE ANATÔMICA E FUNCIONAL DOS ÓRGÃOS REPRODUTORES | Ultrassom Transvaginal (USTV) Histerossalpingografia (HSG) | TODAS |
| | Histerossonografia | Alteração de cavidade endometrial ao USTV ou HSG |
| | Histeroscopia | Alteração de cavidade endometrial ao USTV ou HSG e/ou Pré-FIV |
| | Videolaparoscopia | Alteração tubo-peritoneal na HSG (não necessário se já indicação de FIV) |
| FATOR ENDOMETRIOSE | CA 125 Ultrassom com preparo intestinal Ressonância magnética Videolaparoscopia | Suspeita de endometriose pela clínica e/ou USTV |
| FATOR IMUNOLÓGICO /TROMBOFILIAS | FAN Anticorpo Anticardiolipina Anticoagulante lúpico Anticorpo Antitireoideanos Antiperoxidade Antitireoglobulina | TODAS |
| FATOR GENÉTICO | Cariótipo com banda G | TODAS |

O QUE FAZER?

A conduta médica deve ser baseada na idade da mulher, no tempo de infertilidade, na ansiedade e expectativa do casal e na disponibilidade econômica. Se uma mulher é extremamente jovem e está tentando engravidar há pouco tempo (um ano, por exemplo), pode-se aguardar ou realizar tratamentos simples e conservadores, como a indução da ovulação (ou relação sexual programada, coito programado, “namoro” programado). Para esses casais, a introdução de terapias naturais ou com-

plementares e algumas mudanças de hábitos podem trazer benefícios. Mulheres com mais idade merecem tratamentos com maiores chances de êxito (inseminação intrauterina, FIV), pois, com o passar dos anos, as chances de gravidez diminuem gradativamente. O importante é deixar claro que a Infertilidade Sem Causa Aparente é bastante comum em casais que não conseguem ter filhos.

NO FINAL DA PESQUISA

No final da pesquisa, o ginecologista deverá propor, quando necessário e indicado, um tratamento. Entretanto, deverá estar preparado para responder alguns questionamentos habituais para todos os casais (Quadro 2-16).

QUADRO 2-16 - DICAS ANTES DA ESCOLHA DO TRATAMENTO

Para que o casal possa tomar uma decisão diante das opções de tratamento, é necessário que tenha a resposta para as seguintes perguntas:

1. Em quanto esse tratamento vai aumentar as chances de gravidez?
2. Quais são os potenciais riscos, complicações e efeitos colaterais?
3. Qual a duração média do tratamento para que se possa obter bons resultados?
4. Em caso de falha, haverá outras alternativas após o término desse tratamento?
5. Qual o custo?

A indicação terapêutica baseia-se na história clínica do casal, juntamente com a avaliação da pesquisa básica laboratorial. Leva-se também em consideração a ansiedade dos dois e as alterações encontradas nos exames realizados. A idade da mulher tem força decisiva por ser um fator que desequilibra as tendências e norteia o melhor caminho para obtenção da gestação. Quase sempre haverá mais do que um tratamen-

to disponível e, na maioria das vezes, caberá ao casal a decisão final de qual escolher. O médico ginecologista ou especialista dará as opções, orientando e ponderando, mas quem decidirá o caminho será a mulher e o homem que desejam ter filho.

Referências Bibliográficas

1. Agarwal A, Deepinder F, Cocuzza M, Short RA, Evenson DP. Effect of vaginal lubricants on sperm motility and chromatin integrity: a prospective comparative study. *Fertil Steril*. 2008 Feb;89(2):375–379.
2. Akmal M, Qadri JQ, Al-Waili NS, Thangal S, Haq A, Saloom KY. Improvement in human semen quality after oral supplementation of vitamin C. *J Med Food*. 2006 Fall; 9(3):440-2.
3. Alviggi C, Humaidan P, Ezcurra D. Hormonal, functional and genetic biomarkers in controlled ovarian stimulation: tools for matching patients and protocols. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012 Feb 6;10:9.
4. Badawy ZS, Chohan KR, Whyte DA, Penefsky HS, Brown OM, Soud AK. Cannabinoids inhibit the respiration of human sperm. *Fertil Steril*. 2009 Jun;91(6):2471–2476.
5. Balercia G, Mancini A, Paggi F, et al. Coenzyme Q10 and male infertility. *J Endocrinol Invest*. 2009 Jul;32(7):626–632.
6. Barbieri RL. Infertility, empirical therapy for infertility. In: Yen SSC, Jaffe RV, Barbieri RL, editors. *Reproductive endocrinology*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1999. pp. 585–587.
7. Bari M, Battista N, Pirazzi V, Maccarrone M. The manifold actions of endocannabinoids on female and male reproductive events. *Front Biosci*. 2011 Jan 1;16:498–516.
8. Bonetti A, Tirelli F, Catapano A, et al. Side effects of anabolic androgenic steroids abuse. *Int J Sports Med*. 2008 Aug;29(8):679–687.
9. Borges WC, Borges WP, Costa Z. Propedêutica : Fator Feminino. In: Dizik A, Pereira D, Cavagna M, Amaral W. eds. *Tratado de Reprodução Assistida*. São Paulo: segmento Farma, 2010. pp. 37-48.
10. Braga DP, Halpern G, Figueira Rde C, Setti AS, Iaconelli A Jr, Borges E Jr. Food intake and social habits in male patients and its relationship to intracytoplasmic sperm injection outcomes. *Fertil Steril*. 2012 Jan;97(1):53–59.

11. Broer SL, Mol BW, Hendriks D, Broekmans FJ. The role of antimüllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril*. 2009 Mar;91(3):705-14.
12. Broer SL, Dólleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mol BW, Broekmans FJ. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2011 Jan-Feb;17(1):46-54.
13. Campagne DM. Can Male Fertility Be Improved Prior to Assisted Reproduction through The Control of Uncommonly Considered Factors? *Int J Fertil Steril*. 2013 Jan;6(4):214-223.
14. Committee on Gynecologic Practice of the American College of Obstetricians and Gynecologists, The Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine. Age-related fertility decline: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2008 Nov;90(Suppl 5):S154-5.
15. Coutifaris C, Myers E, Guzick DS et al. Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status. *Fertil Steril*. 2004 Nov;82(5):264–1272.
16. Creasy, RK, Resnik R. *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*. Philadelphia: Ed. WB Saunders, 1994:71.
17. Dondorp W, de Wert G, Pennings G, et al. Lifestyle-related factors and access to medically assisted reproduction. *Hum Reprod*. 2010 Mar;25(3):578–583.
18. Dzik A, Banzato P, Miklos T. Reserva Ovariana. In: Dizik A, Pereira D, Cavagna M, Amaral W. eds. *Tratado de Reprodução Assistida*. São Paulo: segmento Farma, 2010. pp. 83-90.
19. Esposito MA, Coutifaris C, Barnhart KT. A moderately elevated day 3 FSH concentration has limited predictive value, especially in younger women. *Hum Reprod*. 2002 Jan;17(1):118-23.
20. Farhi J, Ben-Haroush A. Distribution of causes of infertility in patients attending primary fertility clinics in Israel. *Isr Med Assoc J*. 2011 Jan;13(1):51–54.
21. Fleming R, Kelsey TW, Anderson RA, Wallace WH, Nelson SM. Interpreting human follicular recruitment and antimüllerian hormone concentrations throughout life. *Fertil Steril*. 2012 Nov;98(5):1097-102.
22. Fronczak CM, Kim ED, Barqawi AB. The insults of recreational drug abuse on male fertility. *J Androl*. 2012 Jul-Aug;33(4):515–528.

23. Gindoff PR, Jewelewicz R. Reproductive potential in the older woman. *Fertil Steril*. 1986 Dec;46(6):989-1001.
24. Hazout A, Bouchard P, Seifer DB et al. Serum antimüllerian hormone/müllerian-inhibiting substance appears to be a more discriminatory marker of assisted reproductive technology outcome than follicle-stimulating hormone, inhibin B, or estradiol. *Fertil Steril*. 2004 Nov;82(5):1323-1329.
25. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF et al. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. *Fertil Steril*, 2005 Feb;83(2):291-301.
26. La Marca A, Broekmans FJ, Volpe A, Fauser BC, Macklon NS; ESHRE Special Interest Group for Reproductive Endocrinology-AMH Round Table. Anti-Mullerian hormone (AMH): what do we still need to know? *Hum Reprod*. 2009 Sep;24(9):2264-75.
27. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D et al. Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update*. 2010 Mar-Apr;16(2):113-130.
28. La Marca A, Stabile G, Artenisio AC, Volpe A. Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod*. 2006 Dec;21(12):3103-7
29. Ledger WL. Clinical utility of measurement of anti-mullerian hormone in reproductive endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Dec;95(12):5144-5154.
30. Lessey BA. Assessment of endometrial receptivity. *Fertil Steril*. 2011 Sep;96(3):522-529.
31. Maneesh M, Dutta S, Chakrabarti A, Vasudevan DM. Alcohol abuse-duration dependent decrease in plasma testosterone and antioxidants in males. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2006 Jul-Sep;50(3):291-296.
32. McLean M, Wellons MF. Optimizing natural fertility: the role of lifestyle modification. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012 Dec;39(4):465-77.
33. Nelson SM, Yates RW, Lyall H, Jamieson M, Traynor I, Gaudoin M, Mitchell P, Ambrose P, Fleming R. Anti-Müllerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception. *Hum Reprod*. 2009 Apr;24(4):867-75.

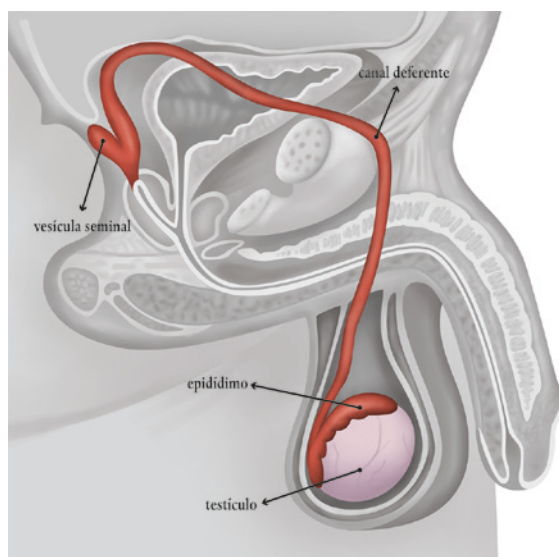
34. Nelson SM. Biomarkers of ovarian response: current and future applications. *Fertil Steril*. 2013 Mar 15;99(4):963-9.
35. Nudell DM, Monoski MM, Lipshultz LI. Common medications and drugs: how they affect male fertility. *Urol Clin North Am*. 2002 Nov;29(4):965-973.
36. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Optimizing natural fertility practice guideline. *Fertil Steril*. 2013 Sep;100(3):631-7.
37. Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine Committee opinion: role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 2012 Mar;97(3):539-545.
38. Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine and The Society of Reproductive Surgeons Myomas and reproductive function. *Fertil Steril*. 2008 Nov;90(Suppl 5):S125-S130.
39. Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012 Aug;98(2):294-301.
40. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Aggerholm AS, Jensen MS, Toft G, Bonde JP. Is smoking a risk factor for decreased semen quality? A cross-sectional analysis. *Hum Reprod*. 2007 Jan;22(1):188-196.
41. Safarinejad MR, Azma K, Kolahi AA. The effects of intensive, long-term treadmill running on reproductive hormones, hypothalamus-pituitary-testis axis, and semen quality: a randomized controlled study. *J Endocrinol*. 2009 Mar;200(3):259-271.
42. Schettler T. An ecological view of health. *Explore (NY)*. 2006 Jul-Aug;2(4):357-60.
43. Tremellen K, Miari G, Froiland D, Thompson J. A randomised control trial examining the effect of an antioxidant (Menevit) on pregnancy outcome during IVF-ICSI treatment. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2007 Jun;47(3):216-221.
44. Tso L, Duarte Filho O. Epidemiologia da Infertilidade. In: Dizik A, Pereira D, Cavagna M, Amaral W. eds. *Tratado de Reprodução Assistida*. São Paulo: segmento Farma, 2010. pp. 1-9.
45. Vargas J, Crausaz M, Senn A, Germond M. Sperm toxicity of “non-spermicidal” lubricant and ultrasound gels used in reproductive medicine. *Fertil Steril*. 2011 Feb;95(2):835-836.

46. Vaziri MH, Sadighi Gilani MA, Kavousi A, et al. Occupational hazards and male infertility. *Int J Fertil Steril*. Jul;5(2):66-71.
47. Vine MF. Smoking and male reproduction: a review. *Int J Androl*. 1996 Dec;19(6):323-337.
48. Walczak-Jedrzejowska R, Wolski JK, Slowikowska-Hilczler J. The role of oxidative stress and antioxidants in male fertility. *Cent European J Urol*. 2013;66(1):60-67.
49. Wirth JJ, Mijal RS. Adverse effects of low level heavy metal exposure on male reproductive function. *Syst Biol Reprod Med*. 2010 Apr;56(2):147-167.
50. Zitzmann M, Rolf C, Nordhoff V, et al. Male smokers have a decreased success rate for in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2003 Jun;79 Suppl 3:1550-1554.

FERTILIDADE DO HOMEM

Infelizmente, na maioria das vezes, a investigação no homem só é iniciada quando as dificuldades para engravidar são percebidas pelo casal que acaba procurando o médico ginecologista para exames de rotina. Entretanto, como muitos casais estão adiando a gravidez, levando à diminuição das chances de gestação quando a mulher completa 35 anos, recomenda-se que este homem faça uma investigação de sua fertilidade antes mesmo de decidir programar um filho. Em nenhuma hipótese, qualquer tratamento de infertilidade deve ser iniciado sem a investigação mínima do homem. Uma boa avaliação da fertilidade masculina inicia-se com o histórico do paciente, seus antecedentes e espermograma. Outros exames podem ser necessários quando houver um histórico suspeito ou um espermograma alterado. Na prática, a primeira avaliação é sempre feita por esse exame, incluindo a pesquisa de infecções e, às vezes, a capacitação espermática. Quando necessário, segue-se com outras etapas, que consistem na investigação hormonal para avaliação da atividade testicular (FSH, LH, prolactina, androgênios e outros, se necessário), investigação da anatomia dos testículos (palpação pelo exame clínico e ultrassonografia), fragmentação do DNA do espermatozoide, estudo genético, além de outros específicos para cada caso. O exame clínico normalmente não é feito pelo ginecologista e, se for necessário, caberá ao andrologista essa avaliação.

FIGURA 3-1. ANATOMIA DO SISTEMA REPRODUTOR MASCULINO



CAUSAS DE INFERTILIDADE

A avaliação inicial da fertilidade masculina é feita, na maioria das vezes, pelo ginecologista, que, quase sempre, é o primeiro médico que avalia a fertilidade do casal. Por isso, mesmo que depois seja necessário procurar um andrologista, já é possível, no início da pesquisa, conhecer o potencial fértil do homem.

As causas da infertilidade masculina podem ser classificadas em quatro categorias: pré-testicular, testicular, pós-testicular e desconhecidas.

Causa pré-testicular: é provocada por alterações externas ao sistema reprodutor masculino, que interferem no eixo hipotálamo-hipofisário. São alterações hormonais que mexem no funcionamento do testículo, como hipotireoidismo, diabetes, tumores produtores de androgênios, tumores da hipófise (adenomas e prolactinomas), doenças sistêmicas do fígado e rins e problemas congênitos como as síndromes de Kallmann (hipogonadismo hipogonadotrófico) e de Prader-Willi. Existem ainda drogas e medicamentos que também interferem na produção dos espermatozoides por inibir a produção central de gonadotrofinas,

como os esteroides anabolizantes, usados por fisioculturistas e alguns atletas (Durateston, Androxon etc.).

Causa testicular: é resultado de doenças do testículos propriamente ditas. Inclui a varicocele, substâncias tóxicas, criptorquidismo, problemas genéticos, quimioterapia, radioterapia e infecções.

Causa pós-testicular: são problemas que impedem a saída de espermatozoides na ejaculação. São as obstruções ou a ausência do canal deferente, dificuldades de ejaculação, disfunção sexual e ejaculação retrógrada.

Causas desconhecidas: representam 25% das causas de infertilidade masculina. Muitas novidades estão em estudo e poderão esclarecer diversos diagnósticos ainda sem explicação.

ANAMESE

1- Antecedentes Mórbidos

É importante conhecer os antecedentes da puberdade do paciente. Muitas doenças poderão influenciar a fertilidade futura, como a caxumba, diabetes, criptorquidia, traumas, torção de testículos e infecções anteriores. Deve ser perguntado sobre o uso de drogas, medicamentos e a proximidade com toxinas do meio ambiente que podem influenciar a produção dos espermatozoides.

Caxumba: é uma das doenças mais frequentes na infância e pode causar infertilidade. A infecção se inicia na glândula parótida. Essa infecção, chamada parotidite, pode migrar para os testículos, cujo tecido tem características semelhantes às da glândula onde se originou a infecção. Costuma-se dizer que “a caxumba desceu para os testículos”. Essa con-

taminação testicular pode levar à atrofia do órgão e interromper a produção dos espermatozoides.

Diabetes: embora os pacientes diabéticos possam ter um espermograma normal, ainda assim pode haver problemas de fertilidade. Estudos demonstraram alterações do DNA das células (fragmentação do DNA), com maior intensidade do que em pacientes com fertilidade comprovada. Portanto, a diabetes pode causar infertilidade não evidente no espermograma, mas presente em nível molecular.

Criptorquidia: nestes casos (0,8%), se mesmo após o nascimento os testículos permanecem no interior do abdômen por alguns anos, poderá levar à infertilidade. Esse problema só é corrigido através de cirurgia, que deverá ser realizada nos primeiros dois anos de vida.

Torção dos testículos: a torção de testículos é um processo agudo que ocorre em uma a cada quatro mil crianças e adolescentes e pode causar infertilidade. É uma situação de emergência, que causa dor aguda na região dos testículos. O tratamento é cirúrgico e deve ser realizado num período máximo de 8 a 12 horas, para que não haja prejuízo da qualidade dos espermatozoides.

Ejaculação retrógrada: consiste no movimento contrário do sêmen durante a ejaculação. Os espermatozoides, ao invés de saírem pela uretra, são direcionados para a bexiga. Essa situação ocorre em 1% das causas de infertilidade masculina, e o tratamento baseia-se na recuperação dos espermatozoides na urina e a posterior fertilização *in vitro* (FIV). Deve-se, de 2 a 3 dias antes da coleta, alcalinizar a urina com bicarbonato de sódio via oral. Eventualmente, o tratamento clínico poderá ser indicado. A maioria dos homens não percebe que tem este problema.

Paraplegia: a paraplegia pode ser causa de infertilidade. São milhares os casos de trauma de coluna (raquimedular) que ocorrem no mundo anualmente. Destes, 80% acontecem em homens nos primeiros anos de idade reprodutiva, e a infertilidade é uma das sequelas mais frustrantes para esses jovens sem filhos. As principais consequências são a disfunção erétil, a falta de ejaculação e a baixa qualidade do sêmen. A disfunção

erétil e a de ejaculação podem ser tratadas com medicação oral, prótese peniana, aparelho de ereção a vácuo, injeções nos corpos cavernosos e aparelhos específicos, como estimulação vibratória peniana (PVS – *Penile Vibratory Estimulation*) e eletroejaculação com probe retal (RPE - *Retal Probe Elettroejaculation*). A baixa qualidade do sêmen é geralmente em relação à baixa motilidade, e pode ser tratada utilizando-se as técnicas de fertilização assistida.

Doenças reumáticas: doenças como Artrite Reumatoide, Lupus Erimatoso Sistêmico e Espondilite Anquilosante podem interferir na fertilidade do homem. Os autoanticorpos e distúrbios hormonais presentes em muitas dessas doenças, além de algumas drogas utilizadas nos tratamentos, atuam negativamente na capacidade reprodutiva. Entretanto, com o auxílio das técnicas de reprodução assistida, esses inconvenientes podem ser resolvidos.

2- Hábitos e Fatores Externos

Estilo de vida inadequado – fatores tóxicos: drogas recreativas, como cigarro, bebida alcoólica e maconha, põem em risco a fertilidade masculina. Estudos têm demonstrado que fumar mais do que 20 cigarros por dia leva a alterações de concentração e da motilidade dos espermatozoides e à piospermia (presença de leucócitos no sêmen). O mesmo ocorre naqueles que fumam maconha e crack ou utilizam LSD, heroína, ecstasy e cocaína. Outras drogas mais recentemente utilizadas e pouco comentadas, como narguile, santo daime, GHB (gamahidroxibutirato), *special K* (cetamina – utilizada inicialmente só por veterinários), merla (obtido da pasta da coca) e cogumelos têm igualmente efeitos negativos sobre a fertilidade do homem. Mesmo componentes químicos do meio ambiente ou alguns tipos de trabalho podem interferir na fertilidade. O álcool em excesso está associado à diminuição da testosterona e do volume do sêmen. O uso de esteroides anabolizantes sintéticos e suplementos à base de testosterona, muito utilizados pelos frequentadores de academias de ginásticas que desejam hipertrofia muscular, inibem a produção de gonadotrofinas, prejudicando a produção espermática e, em casos mais prolongados, podem levar à atrofia testicular.

Exercícios físicos em excesso: os exercícios em demasia diminuem a concentração dos espermatozoides e abaixam o nível de testosterona. De acordo com alguns autores, homens que realizam exercícios, musculação ou corrida em excesso e sem supervisão têm uma diminuição expressiva na sua quantidade de espermatozoides. Estudos científicos compararam a influência dos exercícios físicos na qualidade do sêmen quando um grupo de homens passava a praticá-los quatro vezes por semana de forma intensa, em vez de duas. Houve uma queda da concentração de 43%, diminuição da motilidade e aumento de formas imaturas. Mais de quatro horas por semana de bicicleta também prejudica a qualidade de sêmen, por aumento da temperatura local.

Peso a mais, peso a menos (obesidade e magreza): o ideal é manter o IMC entre 20 e 25, podendo ser aceitável até 30. Homens e mulheres com IMC abaixo de 20 ou acima de 30 terão sua fertilidade prejudicada. Alguns estudos demonstram que homens com IMC maior do que 25 têm maior índice de fragmentação do DNA do espermatozoide, o que pode levar à falha no processo de fertilização. A obesidade masculina pode gerar ainda alterações hormonais. Homens muito magros podem ter alterações da concentração, motilidade e morfologia dos espermatozoides.

Medicamentos que podem interferir na fertilidade: existem vários medicamentos que podem interferir negativamente na fertilidade masculina. Entre eles estão finasterida e duasterida, espirolactona, bloqueadores de cálcio para a hipertensão arterial, colchicina, alupurinol, cimetidina e ranitidina, para o tratamento de gastrite e úlceras, cetoconazol para o tratamento de micoses, antibióticos à base de nitrofurantoína, ertitromocina, sulfadiazina, tetraciclina e gentamicina (alteram a fertilidade apenas em experimentos *in vitro*) alguns redutores do colesterol e agentes psicoterápicos à base de tricíclicos, fenotiazida e antipsicóticos, entre outros.

A quimioterapia e a radioterapia podem prejudicar a fertilidade masculina e, por isso, homens que não têm filhos devem ser alertados sobre o congelamento de sêmen ou biópsia testicular seguida de congelamento como opções para a preservação da fertilidade (Capítulo 15).

A ejaculação retrógrada pode ser causada por alguns medicamentos, por exemplo, os alfabloqueadores, utilizados no tratamento de doença da próstata e na hipertensão arterial, como Prazosim (minipress) e Terazosin (Hydrin).

Fatores ambientais: as toxinas do meio ambiente, como os solventes, pesticidas e alguns metais como o chumbo e o manganês, e exposições ao calor em algumas profissões, além de doenças ocupacionais, podem prejudicar a fertilidade masculina. Os efeitos tóxicos geralmente são reversíveis assim que a ação do produto é descontinuada.

Fatores iatrogênicos: correspondem aos efeitos colaterais e indesejados dos tratamentos, que foram aplicados corretamente, mas causaram efeitos inconvenientes no organismo. Uma pequena parcela dos homens submetidos a cirurgias para a correção de hérnia inguinal tem apresentado aderências que obstruem os ductos deferentes, impedindo a saída do sêmen. Portanto, o uso de alguns materiais cirúrgicos sintéticos deve ser analisado e talvez evitado em homens que se preocupam com a fertilidade.

Alguns procedimentos cirúrgicos podem levar a alterações na diminuição do sêmen na ejaculação, problemas ejaculatórios ou de ereção, como as cirurgias de próstata.

3- Fatores ligados à relação sexual

Problemas diretamente ligados ao ato sexual podem levar à infertilidade. Casais que desejam engravidar devem ter relações pelo menos a cada 48 horas na época da ovulação. Um estudo demonstrou que casais que têm menos de uma relação sexual por semana alcançam taxa de gravidez de 16,7% em seis meses, ao passo que os que contabilizam ao redor de quatro relações sexuais por semana chegam a uma taxa de gestação de 83,3% no mesmo período. Outros fatores que atrapalham a fertilidade são impotência, ejaculação precoce, ejaculação retrógrada, falta de ejaculação e dificuldade na penetração. A maioria desses homens, ao serem tratados, resolve o problema da infertilidade. O uso de lubrificantes, mesmo os à base de água, pode prejudicar a motilidade espermática e deve ser evitado.

IMPORTANTE: estudos demonstram que 21% dos homens não sabem o período fértil de suas mulheres.

EXAME FÍSICO

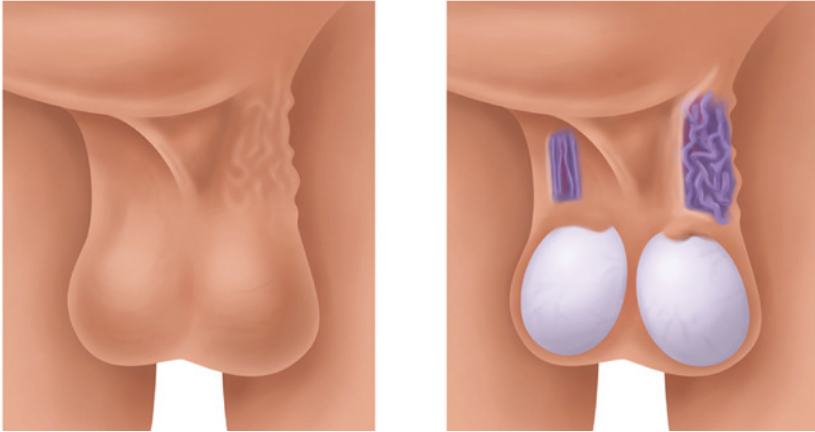
Em alguns casos, um andrologista deve ser consultado. Este profissional realizará um exame clínico completo analisando a distribuição dos pelos pelo corpo, o que já pode dar noções superficiais sobre as condições hormonais do paciente, o pênis e os testículos. Os testículos devem ser avaliados no tamanho, consistência, volume, palpação dos ductos deferentes, epidídimos e a presença de varicocele (varizes escrotais) ou outras alterações.

Varicocele

A varicocele é considerada a causa mais comum de infertilidade masculina por provocar um defeito valvular nos vasos sanguíneos que envolvem os testículos (Figura 3-2).

Acredita-se que essa alteração causa aumento da temperatura local, prejudicando a produção dos espermatozoides. A varicocele ocorre em 15% da população masculina e é encontrada em 50% dos homens com dificuldade de ter o seu primeiro filho e em até 69% dos homens que já foram pais pelo menos uma vez. Em 60% dos casos, não tem interferência na fertilidade. Estudos pós-cirúrgicos da varicocele, em um grupo de pacientes, concluíram que é possível melhorar a qualidade seminal (concentração espermática, morfologia e motilidade) em alguns pacientes, podendo, em certos casos, melhorar a taxa de gravidez após a intervenção cirúrgica. As indicações cirúrgicas, entretanto, para melhora de função reprodutiva, devem ser criteriosamente analisadas, e o paciente deve estar ciente dos possíveis resultados insatisfatórios após a intervenção, uma vez que em 20% a 30% dos casos não existe melhora da concentração e da qualidade dos espermatozoides. Os resultados são melhores em homens mais jovens.

FIGURA 3-2. VARICOCELE



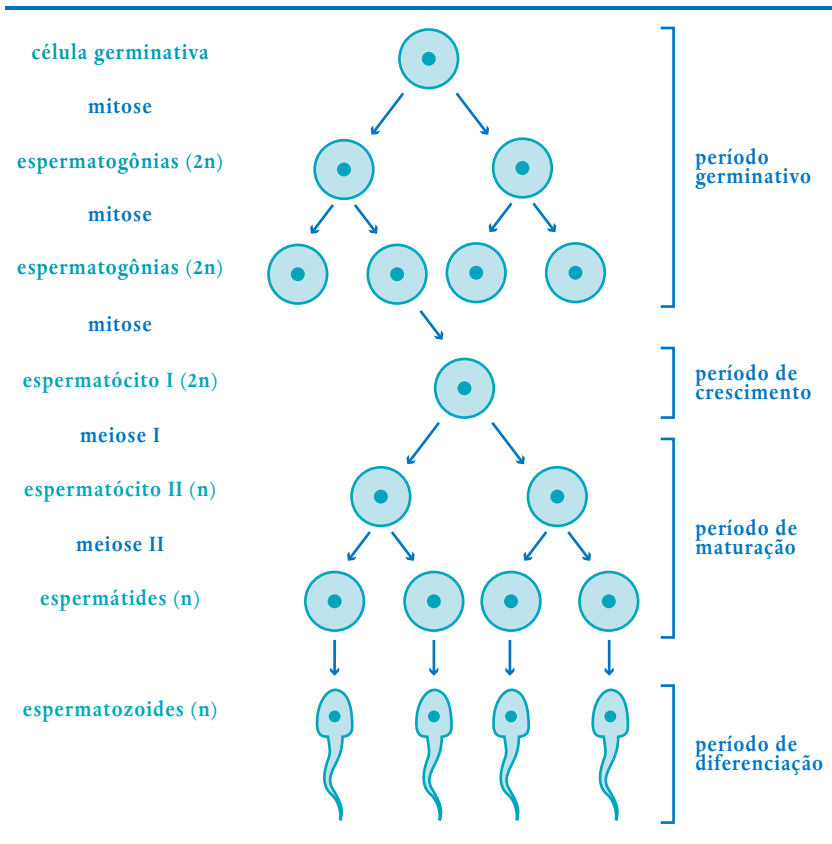
O ESPERMATOZOIDE E O ESPERMOGRAMA

O espermatozoide:

O espermatozoide e o óvulo são células muito particulares. São as únicas haploides (23 cromossomos, sendo um deles X ou Y). A união dos gametas recomporá o número cromossômico, formando um novo ser diploide (46 cromossomos, sendo XX na mulher ou XY no homem).

A espermatogênese é um processo no qual ocorre a formação dos espermatozoides. Tem duração de cerca de 64-74 dias, portanto, após algum tratamento, só veremos resultados no espermograma cerca de três meses depois. A espermatogênese ocorre nos túbulos seminíferos dos testículos e divide-se em quatro fases: Multiplicação, Crescimento, Maturação e Diferenciação ou Espermiogênese (Figura 3-3).

FIGURA 3-3. ESPERMATOGÊNESE



Período germinativo (Multiplicação): as células primordiais dos testículos (espermatogônias) diploides, localizadas na periferia dos tubos seminíferos, multiplicam-se por mitoses sucessivas, aumentando de número e garantindo a sua contínua substituição. Esse processo se inicia na vida intrauterina, intensifica-se na puberdade e se mantém por toda a vida.

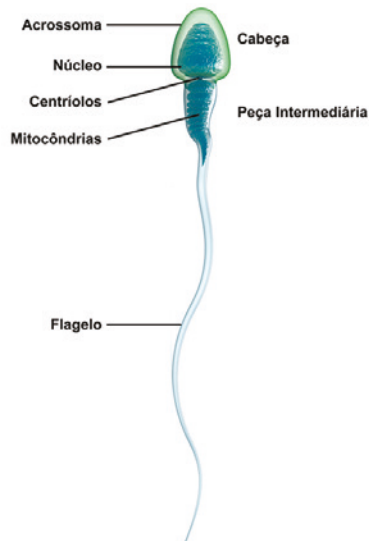
Crescimento: algumas espermatogônias sofrem o processo de crescimento pelo qual aumentam ligeiramente de volume, dando origem aos espermatócitos primários (ou espermatócitos I), também diploides.

Maturação: corresponde ao período de ocorrência da meiose. Depois da primeira divisão meiótica, cada espermatócito I origina dois espermatócitos secundários (ou espermatócitos II). Como resultam da primeira di-

visão da meiose, já são haploides, mas com os cromossomos duplicados. Com a ocorrência da segunda divisão meiótica, os dois espermatócitos de segunda ordem originam quatro células haploides (espermátides).

Espermiogênese (ou Diferenciação): é o processo em que as espermátides se transformam em espermatozoides, perdendo quase todo o citoplasma. As vesículas do complexo de Golgi fundem-se, formando o acrossomo, localizado na extremidade anterior dos espermatozoides. O acrossomo contém enzimas que perfuram as membranas do óvulo, na fecundação. Os centríolos migram para a região imediatamente posterior ao núcleo da espermátide e participam da formação do flagelo, estrutura responsável pela movimentação dos espermatozoides. Grande quantidade de mitocôndrias, responsáveis pela respiração celular e pela produção de ATP, concentra-se na região entre a cabeça e o flagelo, conhecida como peça intermediária (Figura 3-4).

FIGURA 3-4. ESPERMATOZOIDE



Para que o espermatozoide fertilize um óvulo, ele precisa de uma série de propriedades: formato adequado (oval), movimentos direcionados, reconhecer e aderir ao óvulo e, posteriormente, penetrar no seu interior para fertilizá-lo. É fácil entender que o potencial de fertilização depende da integração de todas essas propriedades, que contribuem para sua competência.

Espermograma: avaliação mínima do homem

O espermograma é o exame inicial, o mais importante e o principal parâmetro para avaliar a fertilidade masculina, embora não seja o único, nem definitivo. Muitos homens o consideram constrangedor, principalmente quando num laboratório comum de análises clínicas são convocados em voz alta pelas enfermeiras, na frente de outras pessoas, para se dirigirem à sala de coleta do sêmen. Muitos ainda se sentem indignados por considerarem que este exame estará avaliando a sua sexualidade, masculinidade ou potência sexual. Deixe sempre claro que isso não tem nada a ver, pois este exame é tão habitual quanto outros, e isso é uma rotina no laboratório. Mesmo assim, para alguns, a coleta do material pode ser uma situação embaraçosa, que gera ansiedade e nervosismo e, por isso, muitas vezes, pode haver uma repercussão negativa nos resultados. Mesmo porque, ainda que em condições ideais, os resultados podem ser variáveis, hora melhor, hora pior. Por isso, nem sempre um único exame garante a conclusão do resultado, sendo necessária em alguns casos a repetição por mais uma ou duas vezes, em intervalos de pelo menos 15 dias. É importante que o médico ginecologista oriente o casal na escolha de um laboratório de excelência, que siga todas as recomendações internacionais para a análise do sêmen. Caso contrário, o exame poderá ser incompleto e inconclusivo e repercutirá negativamente na avaliação do casal.

O sêmen é obtido por masturbação após dois ou três dias de abstinência sexual. Períodos inferiores a um dia ou superiores a cinco não são recomendados.

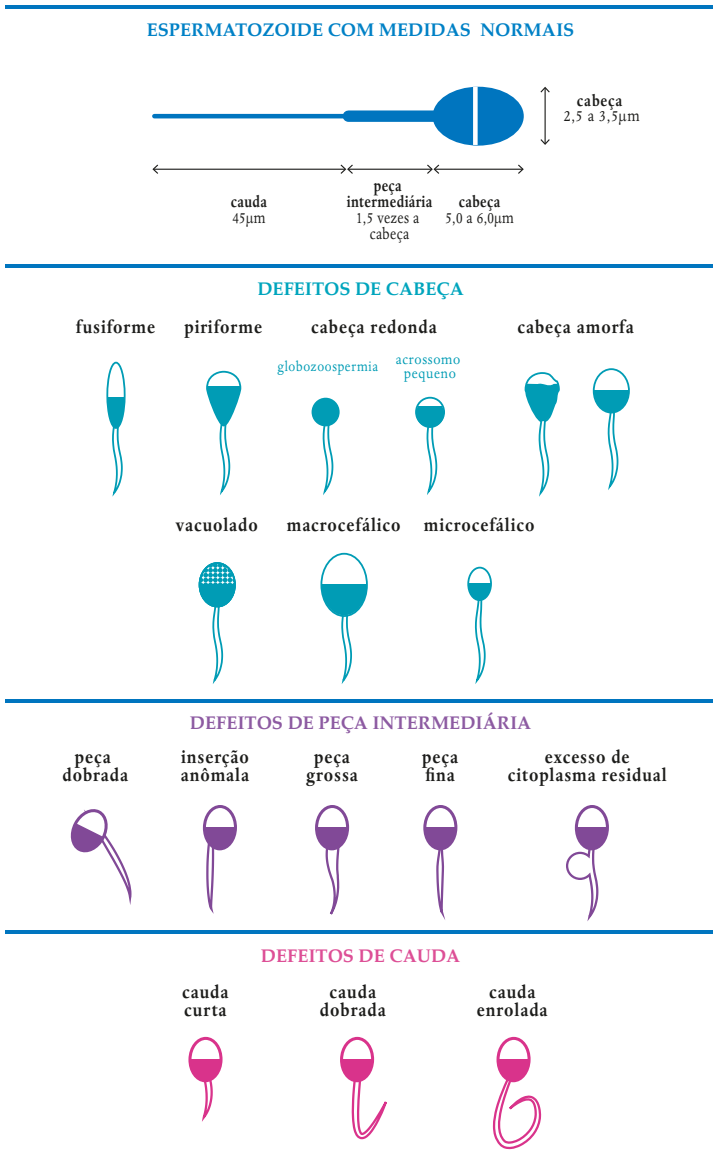
O Espermograma normal: os principais parâmetros do espermograma são a concentração, a motilidade, a vitalidade e a morfologia (formato do espermatozoide). São levados também em consideração o volume, a acidez e a existência de infecções. A concentração deve ser superior a 20 milhões. A motilidade analisa quatro tipos de movimentos divididos em quatro grupos, nomeados de A, B, C e D.

O Grupo A (progressão linear rápida) é considerado o melhor por ter a maior chance de fertilizar o óvulo, e deve estar presente na proporção de 25% da concentração total. O Grupo B (progressão linear lenta) é também considerado bom, e deve estar em uma proporção que, somada à do tipo A, totalize 32%. O Grupo C (motilidade não progressiva) tem menor chance de fertilização mas, ainda assim, tem chance. São

considerados “espermatozoides móveis” o somatório dos grupos A, B e C (A+B+C), que devem totalizar 40%. O Grupo D é totalmente imóvel e incapaz de fertilizar o óvulo.

A morfologia (Figura 3-5) é avaliada pelos critérios da OMS (Organização Mundial da Saúde) ou de Kruger (morfologia estrita de Kruger).

FIGURA 3-5. MORFOLOGIA DO ESPERMATOZOIDE



Os espermatozoides com a cabeça com formato oval e com a parte intermediária e cauda perfeitas, são os que têm maior chance de fertilização. Pelo critério da OMS, este índice deve ser igual ou maior 30% e, pelo critério de Kruger, igual ou maior que 4%.

Em 2010 houve mudança nos critérios de normalidade do espermo-grama, conforme demonstra o Quadro 3-1.

QUADRO 3-1. VALORES DE NORMALIDADE DO ESPERMOGRAMA
(ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE – OMS)

| | COMO ERA | COMO FICOU |
|--------------------------------------|----------|------------|
| PARÂMETROS SEMINAIS | 1999 | 2010 |
| TEMPO ABSTINÊNCIA SEXUAL (DIAS) | 2 a 5 | 2 a 7 |
| CONCENTRAÇÃO (M/ml) | ≥ 20 | ≥ 15 |
| CONCENTRAÇÃO TOTAL (M/EJACULADO) | ≥ 40 | ≥ 39 |
| VOLUME (mL) | ≥ 2,0 | ≥ 1,5 |
| MOTILIDADE TOTAL (PROGRESSIVOS E NP) | ≥ 60 | ≥ 40 |
| MOTILIDADE (SPTZS PROGRESSIVOS) | ≥ 50 | ≥ 32 |
| VITALIDADE (%) | > 75 | ≥ 58 |
| MORFOLOGIA DE KRUGER (%) | > 14 | ≥ 4 |

M: x 10⁶

O **espermoograma alterado** é classificado de acordo com o tipo de alteração:

Azoospermia: é a ausência completa de espermatozoides na ejaculação, após a centrifugação. Na maioria das vezes, este problema pode ser resolvido pelas técnicas de reprodução assistida. Pode ser em decorrência de insuficiência testicular, chamada azoospermia não obstrutiva (os espermatozoides não são produzidos) ou por obstrução, chamada azoospermia obstrutiva (os espermatozoides são produzidos, mas existe uma obstrução que impede a saída do material ejaculado).

As causas da NÃO obstrutiva são os processos infecciosos, DSTs, ca-xumba, irradiação, drogas, problemas hormonais, alterações anatômi-

cas e doenças congênitas, como a microdeleção do cromossomo Y e a Síndrome de Klinefelter.

As causas das obstrutivas mais comuns são a ausência do ducto deferente (fibrose cística), a vasectomia, as infecções e os traumatismos. Todos podem obstruir o trajeto.

Oligospermia: corresponde à diminuição do número de espermatozoides. Pode ser discreta, moderada ou severa, dependendo da proporção dessa redução. As causas podem ser hormonais, efeitos colaterais de medicamentos, fatores ambientais, infecções (DSTs), hábitos inadequados, varicocele e outros.

Astenospermia: é quando a motilidade dos espermatozoides está diminuída e, segundo alguns autores, é a alteração mais frequente no espermograma. As causas mais comuns são as infecções imunológicas, varicocele, tabagismo, alcoolismo, medicamentos, problemas psíquicos e endócrinos, estresse e doenças profissionais.

Necrospermia: refere-se à diminuição do número de espermatozoides vivos.

Teratospermia: são alterações do formato do espermatozoide. Os principais responsáveis por essas alterações são: as inflamações, algumas drogas, origem congênita e varicocele. Os espermatozoides capazes de fertilização devem ter formato perfeito.

QUADRO 3-2. ALTERAÇÕES DO ESPERMOGRAMA

| NOME CIENTÍFICO | ALTERAÇÃO DOS ESPERMATOZOIDES |
|---------------------|---|
| Azoospermia | Ausência de espermatozoides |
| Oligospermia | Abaixo de 20 milhões/ml |
| Oligospermia severa | Abaixo de 5 milhões/ml |
| Polispermia | Acima de 250 milhões/ml |
| Necrospermia | Espermatozoides mortos acima de 30% |
| Astenospermia | Abaixo de 32% de motilidade progressiva |
| Teratospermia | Abaixo de 4% de morfologia normal |

Infecções: no espermograma, é avaliada a presença de leucócitos no sêmen (leucospermia), que pode ser sinal de infecção. Complementa-se

a investigação com espermocultura. A infecção genital pode ser um fator importante de infertilidade masculina. As bactérias mais frequentes, que comprometem a fertilidade do homem, são: *Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoea*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* e *Ureaplasma urealyticum*. O diagnóstico pode ser complementado com outros exames laboratoriais. Em alguns casos, a ultrassonografia da próstata, transretal ou pélvica, pode auxiliar no diagnóstico de infecção crônica da próstata e vesículas seminais.

LEMBRETE: relembramos aqui que, normalmente, para a conclusão do diagnóstico por meio do espermograma, é necessário que este exame seja repetido por três vezes com intervalo de 15 dias entre elas. O homem deve ser tratado sempre que for possível.

Processamento seminal / capacitação espermática: é uma complementação do espermograma, feita quando o resultado do exame for discretamente abaixo do normal. Esse processo separa os espermatozoides de melhor motilidade. Ao final dele, dependendo da concentração final dos espermatozoides recuperados, poderá ser definida a melhor opção de tratamento para o casal: inseminação artificial intrauterina ou fertilização *in vitro* (FIV). **Quando após a capacitação se recuperam menos que cinco milhões de espermatozoides móveis/ml, normalmente indicamos partir direto para a FIV.**

Coleta em casa: alguns laboratórios aceitam que a amostra seja colhida em casa, desde que sejam obedecidas as condições ideais de esterilização e o tempo de chegada ao laboratório não seja superior a 30 minutos.

PESQUISA AVANÇADA DA FERTILIDADE DO HOMEM

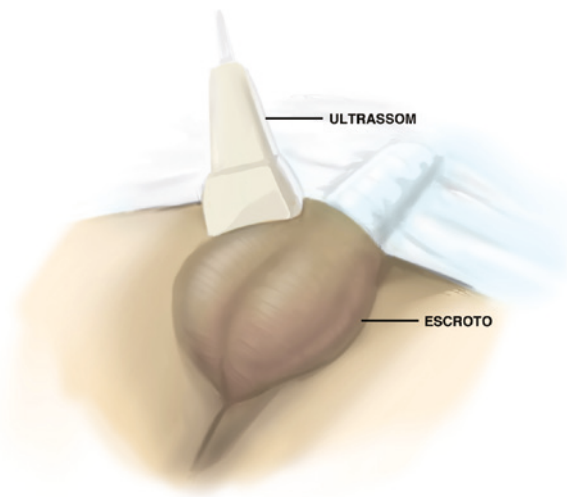
Pesquisa imunológica

O fator imunológico é uma causa de infertilidade, mas geralmente está acompanhado de outras causas. A indicação deste exame é discutível por não trazer grandes benefícios ao tratamento do casal. Para constatação do problema, identificam-se anticorpos no sêmen e no sangue. Os principais exames são *Mar Test* e o teste de *Immunobeads*. O primeiro verifica os anticorpos no esperma e, indiretamente, no sangue. O segundo (*Immunobeads*) utiliza esferas de poliacrilamida e também deve ser feito no sêmen e no plasma sanguíneo.

Ultrassom pélvico e de bolsa escrotal

Por meio deste exame é possível avaliar a próstata, as vesículas seminais e, principalmente, o epidídimo e os testículos. Nesse último caso, avalia-se o tamanho e, com a ajuda do Doppler acoplado ao ultrassom, estuda-se o fluxo sanguíneo (varicocele), além de eventuais tumores (Figura 3-6).

FIGURA 3-6. ULTRASSOM DE BOLSA ESCROTAL



Avaliação hormonal

Os principais hormônios avaliados são FSH, LH, testosterona total, testosterona livre, androstenediona, SDHEA e prolactina. Esses exames são indicados quando houver um espermograma com concentração muito baixa. Frente a esses resultados, poderá ser identificada se a origem da baixa quantidade é em decorrência de empecilhos para a produção, da própria produção ou na eliminação dos espermatozoides (causas pré-testicular, testicular ou pós-testicular).

Fragmentação do DNA do espermatozoide – estresse oxidativo

Embora um espermograma completo possa demonstrar normalidade na concentração, mobilidade e na morfologia de Kruger dos espermatozoides e este seja um exame fundamental que pode nortear os tratamentos de infertilidade, em muitos casos, os resultados obtidos, mesmo que normais, podem ser insuficientes para concluir a saúde reprodutiva total do homem. A pesquisa da fragmentação do DNA do espermatozoide complementa essa primeira, pois, quando houver essas alterações, ela pode ser responsável pela dificuldade de engravidar, pelos insucessos dos tratamentos de fertilização *in vitro* e abortos. Quando as taxas de fragmentação forem superiores a 16%, a chance de sucesso de gestação natural e dos tratamentos de fertilização assistida será menor. As causas mais comuns dessa alteração são o estresse oxidativo, dieta inadequada, poluição, fumo, drogas e idade avançada, além de outras ainda em estudo. A erradicação dessas causas pode melhorar esse problema, mas, se isso não for suficiente, o tratamento com medicamentos antioxidantes poderá ajudar a reverter o processo. Durante a fertilização *in vitro*, um recurso laboratorial chamado PICS (Physiological Intracytoplasmic Sperm Injection - injeção intracitoplasmática de espermatozoide fisiológica), que consiste em selecionar os espermatozoides para serem injetados no óvulo de um modo semelhante ao que ocorre naturalmente no organismo. Nesse caso, o esperma é colocado em uma placa laboratorial contendo ácido hialurônico (Hyalozima), substância também encontrada na camada externa dos óvulos. Essa substância atrai os espermatozoides de melhor qualidade, que serão isolados e encaminhados para a fertilização. Em alguns casos, podem

ser prescritos antibióticos e, em situações extremas, poderá ser realizada a punção dos espermatozoides diretamente do testículo, onde costumam ter grau menor de fragmentação. Essa alteração do espermatozoide pode influenciar negativamente as chances de gravidez.

Avaliação genética/cromossômica

Cariótipo com banda G: O cariótipo clássico com bandeamento é o primeiro exame para avaliar problemas cromossômicos e o mais simples que investiga alterações numéricas, translocações balanceadas e inversões – todas responsáveis pela infertilidade do homem e podendo causar problemas futuros no bebê que virá. A alteração mais comum de cariótipo é a síndrome de Klinefelter (47XXY), que, em seu quadro clássico, cursa com quadro de hipogonadismo hipergonadotrópico e azoospermia, embora pode ter quadros clínicos variados e até ser possível haver produção de espermatozoides, embora muito raro estarem presentes no ejaculado. Acomete 11% dos pacientes azoospermicos.

Outras alterações de cariótipo como inversões e translocações podem não causar repercussões no homem, mas estão relacionadas infertilidade pela formação de gametas com alterações cromossômicas (Capítulo 12).

Microdeleção do cromossomo Y: o cromossomo Y é o que define o sexo masculino e é o menor do genoma humano. Tem três braços: dois curtos e um longo, que é dividido em três regiões chamadas AZFa, AZFb e AZFc, que contêm informações genéticas responsáveis pela produção e maturação dos espermatozoides. Chama-se microdeleção a ausência total ou parcial das informações que estão no DNA dessas regiões. Microdeleções são identificadas em 15% a 25% dos homens azoospermicos e em 10% dos homens com produção dos espermatozoides gravemente comprometida, a chamada oligospermia severa (menos do que cinco milhões de espermatozoides por ml). Homens com quantidades maiores só em casos raros têm esse tipo de problema.

Essa alteração não é percebida no cariótipo normal, e só pode ser estudada por um exame específico no sangue pela técnica de PCR (Reação da Cadeia da Polimerase).

Todos os homens portadores de microdeleções devem receber aconselhamento genético e ser orientados sobre os tratamentos de infertilidade, a constituição de sua família, a herança genética aos filhos do sexo masculino e a possibilidade de tornar-se azoospermico. A indicação preventiva do congelamento do esperma pode ser uma boa opção. Não existem outras implicações na saúde do indivíduo, e essa alteração só poderá ser herdada em bebês do sexo masculino. O tratamento da fertilidade é feito por técnicas de fertilização *in vitro*, geralmente buscando-se espermatozoides diretamente nos testículos.

Nos casos de azoospermia com presença de microdeleção na região AZFc, há boa chance de se encontrar espermatozoides no testículo. Se microdeleções nas outras regiões, as chances de se encontrar espermatozoides são muito pequenas.

Pesquisa de Fibrose Cística: a Fibrose Cística é uma doença autossômica recessiva que cursa com doença pulmonar progressiva, disfunção pancreática exócrina e concentração elevada de eletrólitos no suor. Os homens são inférteis por agenesia congênita ou hipoplasia de ductos deferentes, levando a um quadro de azoospermia obstrutiva. Em alguns quadros leves, esta é a única manifestação da doença. É possível gravidez com recuperação de espermatozoides diretamente no testículo, entretanto é importante o aconselhamento genético do casal, com pesquisa se a mulher é heterozigota, pelo risco de filho acometido. Nestes casos, pode ser realizado teste genético pré-implantacional (Capítulo 13).

outros: existem outras alterações genéticas mais raras que podem ser pesquisadas na história familiar ou quadro clínico. Um exemplo é a Síndrome de Kartagener, doença autossômica recessiva que leva a uma discinesia ciliar, com deficiência no transporte muco-ciliar. Cursa com a tríade: sinusite crônica, bronquiectasia e *situs* inverso. Por alteração no flagelo do espermatozoide, podem apresentar infertilidade.

Biópsia testicular

Consiste na retirada de um fragmento do tecido do testículo e, atualmente, é pouco indicada, uma vez que os exames citados anteriormente

são capazes de dar o diagnóstico final com boa precisão. Pode ser recomendado quando houver a ausência de espermatozoides. Esse procedimento, normalmente, só é indicado no momento da fertilização, para recuperar os espermatozoides e enviá-los para o Laboratório de Reprodução Humana para o processo de fertilização.

QUADRO 3-3. AVALIAÇÃO DA FERTILIDADE MASCULINA

| Pesquisa Básica | |
|--|---|
| EXAME | INDICAÇÃO |
| Espermograma Capacitação espermática Espermocultura | Todos os casos |
| Pesquisa Avançada | |
| EXAME | INDICAÇÃO |
| Avaliação de bolsa escrotal - Exame Físico e ultrassom de bolsa escrotal | Qualquer alteração seminal |
| Avaliação hormonal -FSH, LH , prolactina, estradiol, SDHEA, androstenediona, testosterona total e livre | Qualquer alteração seminal |
| Fragmentação do DNA dos Espermatozoides | Idade Avançada Hábitos Inadequados Alteração da morfologia dos espermatozoides Falha de tratamento anterior Aborto Recorrente |
| Cariótipo com Banda G | Oligospermia severa Azoospermia Falha de tratamento anterior Aborto Recorrente |
| Microdeleção do Cromossomo Y | Oligospermia severa Azoospermia não obstrutiva |
| Pesquisa de Fibrose Cística | Azoospermia obstrutiva por agenesia do ducto deferente |
| Biópsia testicular | Indicada pelo urologista em situações especiais de azoospermia |

COMO MELHORAR A FERTILIDADE

Manter ou buscar o peso ideal e os bons hábitos é fundamental. Afastar-se de cigarro, bebida alcoólica e drogas, além de tomar cuidado com medicamentos que podem interferir na fertilidade, é obrigatório. Se todos estes itens estiverem sendo cumpridos, já será um grande passo para maximizar a fertilidade. O homem deve estar atento também à alimentação e a atividades físicas.

Alimentação

A alta ingestão de gordura trans está associada à queda na fertilidade, tanto masculina quanto feminina, enquanto a ingestão de ômega 3 está relacionada à melhora. A gordura trans está presente em carne vermelha, leite e derivados, que devem ser evitados. O ômega 3 está presente em peixes, frutos do mar, amêndoas, nozes e óleos vegetais (como de canola, algodão, linhaça e oliva).

Vitaminas e suplementos nutricionais

Uma das causas da infertilidade é o “estresse oxidativo”, causado por vários fatores, entre eles os radicais livres, a poluição e o próprio estresse diário das pessoas. Frente a isso, vários produtos têm sido lançados no mercado com o objetivo de bloquear a ação deletéria da poluição do meio ambiente e hábitos de vida inadequados, mas nem todos têm mostrado resultados convincentes. No momento, as únicas substâncias que têm demonstrado algum efeito benéfico são ácido fólico e as vitaminas C e E, a coenzima Q10, o picnogenol, o selênio e o zinco. Outras, como a L-Carnitina e o Pro-Seed, têm sido consideradas ineficazes e por isso não estão sendo recomendadas por nós e outros especialistas. Vários destes alimentos podem ser encontrados nos alimentos (Quadro 3-4).

QUADRO 3-4. FONTES DE ALIMENTOS QUE MELHORAM A FERTILIDADE DO HOMEM

| | |
|------------|--|
| VITAMINA E | Óleo de germe de trigo, óleo de girassol, nozes, amendoim e brócolis. |
| VITAMINA C | Laranja, brócolis, couve e couve-flor. |
| ÁC. FÓLICO | Nozes, soja, queijo, ovos, brócolis, espinafre, aspargos, vagem branca, leguminosas, ervilha, suco de laranja, laranja, bananas, morango, pão integral, toranja. |
| ZINCO | Cereais integrais, carne de peru escura, ostras, frutos do mar, germe de trigo, ovos, abóbora, avelãs e outras nozes, feijões, levedo de cerveja, cebolas. |
| SELÊNIO | Fígado, rins, frutos do mar, cereais integrais, alho, castanha do Pará e cogumelo. Este mineral também ajuda a prevenir contra o câncer de próstata. |
| VITAMINA D | Peixes (salmão, sardinha, arenque fresco), gema de ovo, leite (recomenda-se principalmente a exposição à luz solar em horários adequados do dia). |

Exercícios físicos moderados

Tanto para o homem como para a mulher, os exercícios moderados são úteis e ajudam a aumentar a chance de concepção do casal. Aqueles que **NÃO** estão habituados a essa prática, devem iniciar lentamente, supervisionados por profissionais especializados, aumentando progressivamente a carga e as atividades, e de acordo com o permitido pelo organismo; exageros não são bem-vindos! As atividades mais aconselháveis para os iniciantes são: caminhada, natação e ioga. Correr mais que 16 quilômetros por semana é exagero e pode ser prejudicial.

Medicamentos hormonais

Os medicamentos hormonais para melhorar a fertilidade só devem ser tomados em casos especiais, após confirmação laboratorial da insuficiência de algum hormônio, e só um especialista poderá prescrevê-los.

TRATAMENTOS EM CASOS DIFÍCEIS

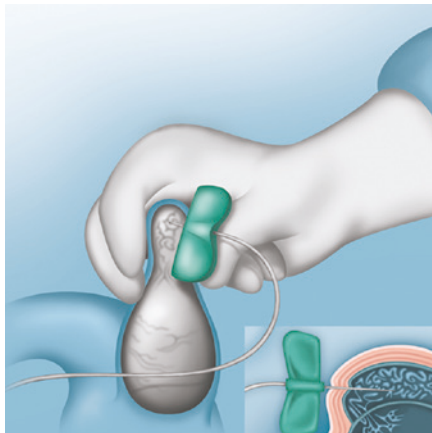
A maioria dos casos de alteração seminal pode ser resolvida com a Fertilização *in vitro*, associada à ICSI (*Intracytoplasmatic Sperm Injection* - Injeção Intracitoplásmica de Espermatozoide) (Capítulo 7). Com essa, são necessárias quantidades mínimas de espermatozoides. Entretanto, nos casos de azoospermia, podem ser necessárias técnicas mais avançadas para recuperação dos espermatozoides.

Recuperação dos espermatozoides diretamente dos testículos ou do epidídimo

Em alguns casos, a quantidade ou qualidade dos espermatozoides são tão inadequadas que é impossível realizar um tratamento usando a coleta obtida pela ejaculação. Nesses casos, os espermatozoides são recuperados diretamente do testículo (ou do epidídimo) e, através de ICSI, os óvulos são fertilizados. As principais técnicas são:

PESA (Aspiração Percutânea de Espermatozoides do Epidídimo): aspira-se uma pequena quantidade de sêmen do epidídimo e os espermatozoides recuperados são utilizados para fertilização por ICSI (Figura 3-7).

FIGURA 3-7. PESA (ASPIRAÇÃO PERCUTÂNEA DE ESPERMATOZOIDEOS DO EPIDÍDIMO)



TESA (Aspiração de Espermatozoides do Testículo): é uma técnica similar, na qual os espermatozoides são retirados por uma minúscula biópsia de tecido testicular. Depois, são recuperados e, a exemplo da técnica anterior, são utilizados para fertilização por ICSI.

Microtese (microdissecção testicular): é uma microcirurgia que possibilita a retirada dos espermatozoides diretamente dos ductos seminíferos, que é o local onde eles estão em maior concentração. Essa técnica é utilizada em homens que não eliminam espermatozoides pela ejaculação, mas fabricam em pequena quantidade.

Os resultados de PESA, TESA e microtese têm sido bastante encorajadores, sugerindo que os homens que, por motivos diversos (inclusive vasectomia), são incapazes de ejacular ou produzir esperma, são agora capazes, por essas técnicas, de suprir os espermatozoides para fertilização dos óvulos de sua esposa. A mulher, evidentemente, deve seguir os procedimentos rotineiros de superovulação e coleta de óvulos.

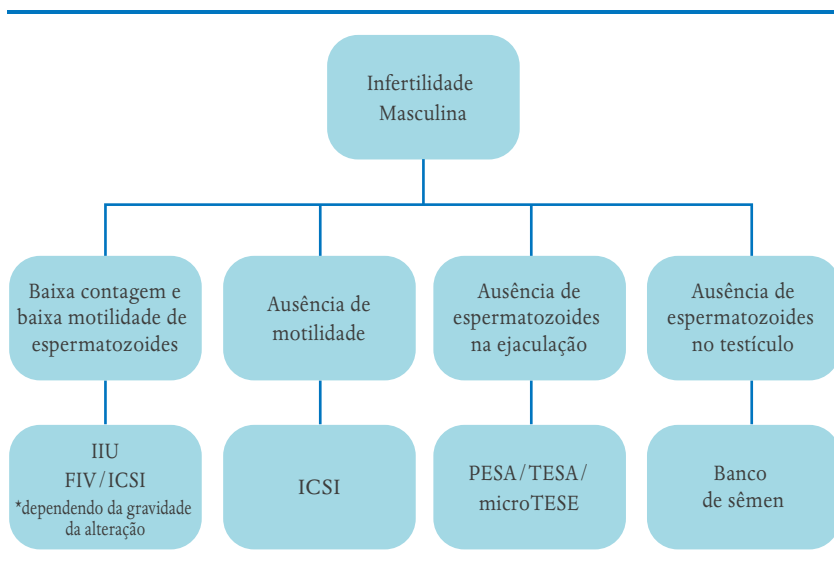
Quando for indicado o procedimento para obtenção dos espermatozoides, em alguns casos há a necessidade de uma avaliação do urologista, prévia ao procedimento, por serem situações em que pode haver dificuldade na obtenção dos espermatozoides. São eles:

- paciente obeso (risco de testículos embutidos no tecido adiposo);
- paciente com histórico de rádio e/ou quimioterapia em qualquer idade;
- paciente com histórico de varicocele e/ou criptorquidia, operado ou não;
- paciente com histórico de cirurgia em testículo (ex.: hidrocele, cisto de epidídimo, testículo retrátil, torção de testículo e orquiectomia);
- paciente azoospermico e/ou oligospermico grave (< 500.000 espermatozoides no ejaculado e/ou volume ejaculado menor que 0,5ml);
- paciente que já tenha sido submetido a procedimentos de obtenção de espermatozoides invasivos e/ou pouco invasivos em outras clínicas (PESA, TESA ou Microdissecção);
- paciente com FSH elevado;
- paciente com mais de 20 anos de vasectomia.

Sêmen do doador (*Banco de Esperma*)

Em algumas situações especiais de infertilidade masculina grave, a única opção é a utilização de espermatozoides de doador, guardado em um Banco de Esperma de idoneidade indiscutível. São casos de falta total de espermatozoides (azoospermia), doenças hereditárias transmissíveis e tratamentos de quimioterapia. Mulheres solteiras que desejam ter filhos, dentro dos princípios éticos, podem também se beneficiar desse recurso. Os doadores são selecionados segundo critérios rigorosos: idade entre 18 e 45 anos, integridade física e mental comprovada, fertilidade reconhecida, sempre anônimos e de acordo com as características físicas e intelectuais que estejam em harmonia com o interesse do casal. Muitas vezes há dificuldade de se encontrar um doador com características compatíveis com o casal, e por isso, pode ser necessário recorrer a bancos de sêmen internacionais, que disponibilizam um número maior de doadores.

QUADRO 3-5. RESUMO DOS TIPOS DE TRATAMENTO DE ACORDO COM O DIAGNÓSTICO



Legendas: IUI – Inseminação Intrauterina; FIV – Fertilização in vitro; ICSI – Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoide; PESA - Aspiração Percutânea de Espermatozoides do Epidídimo, TESA - Aspiração de Espermatozoides do Testículo; e microTESE - Microdissecção Testicular.

A PERDA DA FERTILIDADE NO DECORRER DA IDADE

O número de homens que busca a paternidade em idades mais avançadas vem aumentando nos últimos anos e, com isso, também vem crescendo o interesse pelo efeito do envelhecimento na fertilidade do homem. Nos Estados Unidos, houve um aumento de 20% nas últimas décadas de pais com idade superior a 35 anos. Na Europa e no Brasil, nesse mesmo período, mais homens entre 50 e 65 anos têm procurado pela “pesquisa de sua fertilidade”. Muitos motivos, sociais e econômicos, têm justificado esse aumento da vontade de ter filhos numa fase mais avançada da vida. Entre eles está o aumento do número de uniões desfeitas, que leva um indivíduo a um outro casamento, muitas vezes com uma mulher que não tem filhos e os deseja, além dos avanços das técnicas de reprodução assistida.

Até pouco tempo atrás, quase nada se falava ou se publicava a respeito da queda de fertilidade do homem com o passar da idade. O tema envelhecimento e incapacidade de ter filhos, abortamentos e más formações era sempre ligado à mulher. Não havia referência a homens. Entretanto, nos últimos tempos, vêm aumentando os relatos que comparam a fertilidade masculina no decorrer dos anos da vida.

Alguns estudos demonstram esse declínio progressivo da fertilidade, comparando o tempo de demora para conseguir a gestação entre dois grupos de mulheres, com menos de 35 anos, casadas com homens de duas diferentes faixas etárias. Num grupo, mulheres casadas com homens que têm entre 25 e 30 anos e, num outro, mulheres casadas com homens com mais de 50. As com maridos mais velhos demoraram mais para engravidar, e as suas taxas de aborto foram maiores. Portanto, esses dados comprovam que a gravidez é mais fácil com homens mais jovens.

A relação da idade do homem com a fertilidade envolve muitos fatores, entre eles hormônios sexuais, disfunção sexual, função testicular, alterações genéticas do sêmen e a fragmentação do DNA do espermatozoide.

Qualidade do sêmen x Idade

O espermograma é o exame básico que avalia a fertilidade do homem. O estudo das alterações desse exame com a evolução da idade

tem sido inconclusivo. Algumas publicações têm demonstrado diminuição de quase todos os parâmetros – concentração, volume, motilidade e morfologia –, mas outras contrariam essas afirmações. O IPGO estudou 479 homens com idade entre 25 e 65 anos (média de 37,6, dividindo em quatro grupos, de acordo com a idade). Cerca de 25% foram homens com idade superior a 40 anos. Conclui-se com esse estudo que o volume e a motilidade diminuem com o aumento da idade (Quadro 3-6), o que não ocorre com a concentração nem com a morfologia.

QUADRO 3-6. COMPARAÇÃO DE PARÂMETROS QUE INDICAM A QUALIDADE DO SÊMEN DE ACORDO COM A IDADE

| PARÂMETROS | < 30 ANOS GRUPO I | 30-40 ANOS GRUPO II | 41-50 ANOS GRUPO III | > 50 ANOS GRUPO IV |
|----------------------|----------------------|------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Nº de pacientes | 38 | 302 | 123 | 16 |
| Volume | 3,3±1,5* | 3,2±1,7 | 2,7±1,4* | 2,5±1,6 |
| Concentração | 46±4,9 | 49±5,2 | 47±5,4 | 54,6±6,1 |
| Morfologia de Kruger | 10±3 | 11±4 | 12±3 | 9±3 |
| Motilidade | 36±18 | 31±17 | 26±18 | 21±12 |

**Dados do IPGO*

Fragmentação do DNA

A fragmentação do DNA também aumenta com a idade. Alguns estudos demonstram que homens com idade superior a 50 anos apresentam um índice de fragmentação maior que os mais jovens (15% para os com menos de 30 anos e 34% para os maiores de 50). As razões para essas alterações ainda não estão esclarecidas, mas são constatações que demonstram a perda do potencial reprodutivo do sexo masculino com o passar da idade (Quadro 3-7).

QUADRO 3-7. COMPARAÇÃO DAS TAXAS DE FRAGMENTAÇÃO DO DNA NO DECORRER DA IDADE

| Idade | < 30 ANOS | 30-34 ANOS | 35-39 ANOS | 40-44 ANOS | ≥ 45 ANOS |
|--------------------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| N | 57 | 386 | 406 | 187 | 89 |
| Taxa de Fragmentação (%) | 15,2 ± 8,4 | 19,4 ± 12,1 | 20,1 ± 10,9 | 26,4 ± 16,0 | 32,0 ± 17,1 |

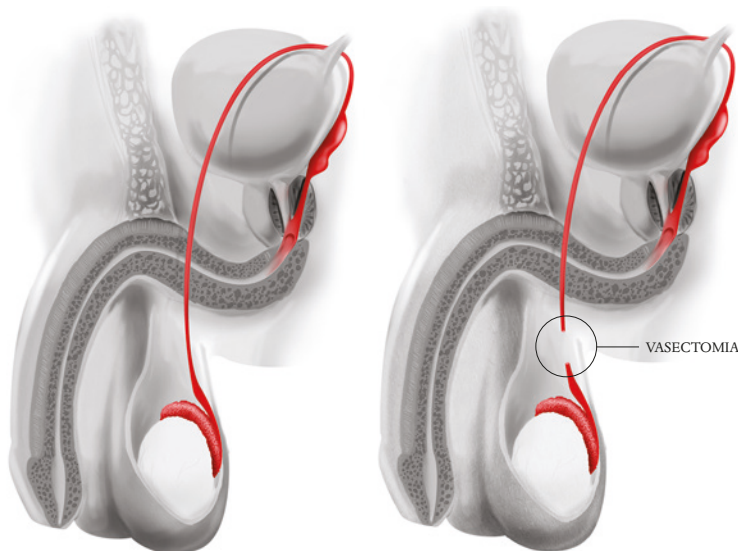
* Moskvtsev SI, Willis J, Mullen JB. *Fertil Steril.* 2006;85(2):496-9.

O “relógio biológico da reprodução” não deve ser considerado um fator exclusivo da mulher e, por isso, a ideia de apontar limitação da idade como um fenômeno só do sexo feminino representa, atualmente, uma das grandes injustiças da sociedade. Até pouco tempo atrás, a opinião dominante era: “culpe a mãe”; entretanto, os últimos estudos têm demonstrado que quanto mais velho for o pai, menor será a chance de gravidez. É tempo de reconsiderar.

GRAVIDEZ APÓS A VASECTOMIA

É muito comum encontrarmos no consultório pacientes que, por vários motivos, decidiram optar por métodos de esterilização definitiva e, mais tarde, resolvem que desejavam novamente uma gravidez. Na maioria das vezes, são casais provenientes de outros casamentos desfeitos e que, numa nova união, querem ter um filho, sendo que um deles fez esterilização. Com o advento de novas tecnologias e aperfeiçoamento de técnicas mais antigas, hoje podemos oferecer várias opções para que esse tipo de casal possa ter filhos.

FIGURA 3-8. VASECTOMIA



Na vasectomia é feita a ligadura e secção do ducto deferente, mas a produção de espermatozoides permanece. Para que a paciente fique grávida, existem duas alternativas:

- 1 Reversão da vasectomia;
- 2 Fertilização *in vitro*, através de obtenção de espermatozoides diretamente do testículo ou do epidídimo.

Da mesma forma que a laqueadura, a opção indicada deve ser baseada em fatores como os anseios do casal, disponibilidade financeira e idade da mulher, além do tempo de existência da vasectomia.

Reversão da vasectomia

Trabalhos demonstram que, após cinco anos de vasectomia, há diminuição da função testicular na produção de espermatozoides, além da formação de anticorpos contra os mesmos. O tempo de vasectomia é um ponto crítico para os bons resultados. Quanto maior o tempo, menor a chance de sucesso. A vantagem em tentar sempre

a reversão é que, mesmo não se alcançando o sucesso desejado, a obtenção de espermatozoide para a fertilização *in vitro* fica mais fácil, desde que se consiga uma quantidade mínima. Se for alcançado o sucesso, o casal poderá tentar a gravidez todos os meses em casa e ter quantos filhos desejar.

Fertilização in vitro

Ocorre com a obtenção de espermatozoides diretamente do epidídimo ou do testículo. É uma alternativa mais complexa, que agrada aos homens que querem evitar cirurgias e beneficia os casais que desejam somente mais um filho. Entretanto pode tornar-se inviável pelo custo elevado. A mulher deverá ter seu tratamento de indução da ovulação para um procedimento normal de fertilização *in vitro*, e os espermatozoides poderão ser obtidos através das seguintes possibilidades:

- **PESA** (Aspiração percutânea de espermatozoides do epidídimo): é a primeira técnica utilizada para a obtenção dos espermatozoides. A quantidade obtida geralmente é suficiente para que sejam injetados no óvulo, através da ICSI.
- **TESA** (biópsia do tecido testicular): quando não se obtém espermatozoides pela PESA, o que é raro, esta passa a ser a alternativa seguinte.

Referências Bibliográficas

1. Agarwal A, Allamaneni SS. Sperm DNA damage assessment: a test whose time has come. *Fertil Steril*. 2005 Oct;84(4):850-3.
2. Agarwal A, Deepinder F, Cocuzza M, Short RA, Evenson DP. Effect of vaginal lubricants on sperm motility and chromatin integrity: a prospective comparative study. *Fertil Steril*. 2008;89(2):375-379.
3. Akmal M, Qadri JQ, Al-Waili NS, Thangal S, Haq A, Saloom KY. Improvement in human semen quality after oral supplementation of vitamin C. *J Med Food*. 2006 Fall; 9(3):440-2.
4. Aziz N, Agarwal A. Evaluation of sperm damage: beyond the World Health Organization criteria. *Fertil Steril*, 2008 Sep;90(3):484-5.

5. Badawy ZS, Chohan KR, Whyte DA, Penefsky HS, Brown OM, Souid AK. Cannabinoids inhibit the respiration of human sperm. *Fertil Steril*. 2009 Jun;91(6):2471–2476.
6. Balercia G, Mancini A, Paggi F, Tiano L, Pontecorvi A, Boscaro M, et al. Coenzyme Q10 and male infertility. *J Endocrinol Invest*. 2009 Jul;32(7):626–632.
7. Barbieri RL. Infertility, empirical therapy for infertility. In: Yen SSC, Jaffe RV, Barbieri RL, editors. *Reproductive endocrinology*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1999. pp. 585–587.
8. Bari M, Battista N, Pirazzi V, Maccarrone M. The manifold actions of endocannabinoids on female and male reproductive events. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2011 Jan 1;16:498-516.
9. Bartoov B, Berkovitz A, Eltes F, et al. Pregnancy rates are higher with intracytoplasmic morphologically selected sperm injection than with conventional intracytoplasmic injection. *Fertil Steril*. Dec, 80, 1413-9.
10. Belloc S, Hazout A, Zini A, et al. How to overcome male infertility after 40: Influence of paternal age on fertility. *Maturitas*. 2014 May;78(1):22-9.
11. Benchaib M, Lornage J, Mazoyer C, Lejeune H, Salle B, François Guerin J. Sperm deoxyribonucleic acid fragmentation as a prognostic indicator of assisted reproductive technology outcome. *Fertil Steril*. 2007 Jan;87(1):93-100.
12. Bonetti A, Tirelli F, Catapano A, et al. Side effects of anabolic androgenic steroids abuse. *Int J Sports Med*. 2008 Aug;29(8):679–87.
13. Braga DP, Halpern G, Figueira Rde C, Setti AS, Iaconelli A Jr, Borges E Jr. Food intake and social habits in male patients and its relationship to intracytoplasmic sperm injection outcomes. *Fertil Steril*. 2012 Jan;97(1):53–59.
14. Campagne DM. Can Male Fertility Be Improved Prior to Assisted Reproduction through The Control of Uncommonly Considered Factors?. *Int J Fertil Steril*. 2013 Jan;6(4):214-223. Epub 2013 Mar 3.
15. Carrell DT, Liu L, Peterson CM, et al. Sperm DNA fragmentation is increased in couples with unexplained recurrent pregnancy loss. *Arch Androl*. 2003 Jan-Feb;49(1):49-55.
16. Colagar AH, Marzony ET, Chaichi MJ. Zinc levels in seminal plasma are associated with sperm quality in fertile and infertile men. *Nutr Res*. 2009 Feb;29(2):82–88.

17. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, et al: World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update*. 2010 May-Jun;16(3):231-45.
18. Dondorp W, de Wert G, Pennings G, et al. Lifestyle-related factors and access to medically assisted reproduction. *Hum Reprod*. 2010 Mar;25(3):578–583.
19. Esteves S. Azoospermia obstrutiva. In: Dizik A, Pereira D, Cavagna M, Amaral W. eds. *Tratado de Reprodução Assistida*. São Paulo: segmento Farma, 2010. pp. 161-7.
20. Esteves SC, Miyaoka R and Agarwal A. Sperm retrieval techniques for assisted reproduction. *Int Braz J Urol* 2011 sep-Oct;37(5): 570-83.
21. Esteves SC, Miyaoka R and Agarwal A. Surgical treatment of male infertility in the era of intracytoplasmic sperm injection – new insights. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 66(8): 1463-78.
22. Evenson D, Wixon R. 2006. Meta-analysis of sperm DNA fragmentation using the sperm chromatin structure assay. *Reprod Biomed Online*. Apr;12(4):466-72.
23. Farhi J, Ben-Haroush A. Distribution of causes of infertility in patients attending primary fertility clinics in Israel. *Isr Med Assoc J*. 2011 Jan;13(1):51–54.
24. Fronczak CM, Kim ED, Barqawi AB. The insults of recreational drug abuse on male fertility. *J Androl*. 2012 Jul-Aug;33(4):515–528.
25. Hjelmstedt A, Andersson L, Skoog-Svanberg A, Bergh T, Boivin J, Collins A. Gender differences in psychological reactions to infertility among couples seeking IVF- and ICSI-treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1999 Jan;78(1):42–48.
26. Kamal KM, Jarvi K, Zini A: Microsurgical varicocelectomy in the era of assisted reproductive technology: influence of initial semen quality on pregnancy rates. *Fertil Steril*. 2001 May;75(5):1013-6.
27. Kennedy C, Ahlering P, Rodriguez H, Levy S, Sutovsky P. 2011. Sperm chromatin structure correlates with spontaneous abortion and multiple pregnancy rates in assisted reproduction. *Reprod Biomed Online*. Mar;22(3):272-6.
28. Krausz C. Male infertility: pathogenesis and clinical diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011 Apr;25(2):271–285.
29. Liu DY, Baker HW. Evaluation and assessment of semen for IVF/ICSI. *Asian J Androl*. 2002 Dec;4(4):281–285.

30. Maneesh M, Dutta S, Chakrabarti A, Vasudevan DM. Alcohol abuse-duration dependent decrease in plasma testosterone and antioxidants in males. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2006 Jul-Sep;50(3):291–296.
31. Miyaoka R, Esteves S. A Critical Appraisal on the Role of Varicocelelectomy in Male Infertility. *Adv Urol.* 2012;2012:597495.
32. Moskovtsev SI, Willis J, Mullen JB. Age-related decline in sperm deoxyribonucleic acid integrity in patients evaluated for male infertility. *Fertil Steril.* 2006 Feb;85(2):496-9.
33. Nordkap L, Joensen UN, Blomberg Jensen M, Jørgensen N. Regional differences and temporal trends in male reproductive health disorders: semen quality may be a sensitive marker of environmental exposures. *Mol Cell Endocrinol.* 2012 May 22;355(2):221–230.
34. Nudell DM, Monoski MM, Lipshultz LI. Common medications and drugs: how they affect male fertility. *Urol Clin North Am.* 2002 Nov;29(4):965–973.
35. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Optimizing natural fertility practice guideline. *Fertil Steril.* 2008 Nov;90(Suppl 5):S1–S6.
36. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Aggerholm AS, Jensen MS, Toft G, Bonde JP. Is smoking a risk factor for decreased semen quality? A cross-sectional analysis. *Hum Reprod.* 2007 Jan;22(1):188–196.
37. Richardson I, Grotas AB, Nagler HM: Outcomes of varicocelelectomy treatment: an updated critical analysis. *Urol Clin North Am.* 2008 May;35(2):191-209.
38. Safarinejad MR, Azma K, Kolahi AA. The effects of intensive, long-term treadmill running on reproductive hormones, hypothalamus-pituitary-testis axis, and semen quality: a randomized controlled study. *J Endocrinol.* 2009 Mar;200(3):259-71.
39. Safarinejad MR. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on semen profile and enzymatic anti-oxidant capacity of seminal plasma in infertile men with idiopathic oligoasthenoteratospermia: a double-blind, placebo-controlled, randomised study. *Andrologia.* 2011 Feb;43(1):38–47.
40. Singh K, Jaiswal D. Human male infertility: a complex multifactorial phenotype. *Reprod Sci.* 2011 May;18(5):418–425.
41. Suganthi R, Vijesh VV, Vandana N, Fathima Ali Benazir J. Y Choro-

- mosomal Microdeletion Screening in The Workup of Male Infertility and Its Current Status in India. *Int J Fertil Steril*. 2014 Jan;7(4):253-266.
42. Tremellen K, Miari G, Froiland D, Thompson J. A randomised control trial examining the effect of an antioxidant (Menevit) on pregnancy outcome during IVF-ICSI treatment. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2007 Jun;47(3):216–221.
 43. Tunc O, Thompson J, Tremellen K. Improvement in sperm DNA quality using an oral antioxidant therapy. *Reprod Biomed Online*. 2009 Jun;18(6):761–768.
 44. Vargass J, Crausaz M, Senn A, Germond M. Sperm toxicity of “non-spermicidal” lubricant and ultrasound gels used in reproductive medicine. *Fertil Steril*. 2011 Feb;95(2):835–836.
 45. Vieira M, Barros LR, Glina S. Propedêutica : Fator Masculino. In: Dizik A, Pereira D, Cavagna M, Amaral W. eds. *Tratado de Reprodução Assistida*. São Paulo: segmento Farma, 2010. pp. 49-57.
 46. Vine MF. Smoking and male reproduction: a review. *Int J Androl*. 1996 Dec;19(6):323–337.
 47. Walczak-Jedrzejowska R, Wolski JK, Slowikowska-Hilczler J. The role of oxidative stress and antioxidants in male fertility. *Cent European J Urol*. 2013;66(1):60-67.
 48. Wirth JJ, Mijal RS. Adverse effects of low level heavy metal exposure on male reproductive function. *Syst Biol Reprod Med*. 2010 Apr;56(2):147–167.
 49. Yauk CL, Berndt ML, Williams A, Rowan-Carroll A, Douglas GR, Stämpfli MR. Mainstream tobacco smoke causes paternal germ-line DNA mutation. *Cancer Res*. 2007 Jun 1;67(11):5103–5106.
 50. Zini A. 2011. Are sperm chromatin and DNA defects relevant in the clinic? *Syst Biol Reprod Med*. Feb;57(1-2):78-85.
 51. Zitzmann M, Rolf C, Nordhoff V, Schröder G, Rickert-Föhring M, Gassner P, et al. Male smokers have a decreased success rate for in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2003 Jun;79(Suppl 3):1550–1554.

MEDICAMENTOS UTILIZADOS NOS TRATAMENTOS DE INFERTILIDADE

Para muitos ginecologistas, os tratamentos de infertilidade parecem ser complicados e muito invasivos, principalmente a fertilização *in vitro* (FIV), que utiliza um número maior de medicamentos. Portanto, é importante que conheçam como cada um desses medicamentos funciona, lembrando que a maioria deles é injetável e tem uma maneira peculiar na sua preparação e aplicação, o que implica em um conhecimento ainda maior do médico.

A OVULAÇÃO SEM MEDICAMENTOS

O ciclo menstrual reflete a integração de um mecanismo hormonal em perfeita sintonia, que culmina com a ovulação de um único óvulo. Embora o mecanismo de ovulação ocorra no ovário, as ordens desse processo hormonal partem do hipotálamo, que trabalha em harmonia com a glândula hipófise, coordenando o funcionamento do ovário (Figura 4-1).

A chave desse processo são hormônios chamados gonadotrofinas ou gonadotropinas, que incluem FSH (hormônio folículo-estimulante), LH (hormônio luteinizante) e hCG (gonadotrofina coriônica humana). O FSH e o LH são sintetizados e secretados pela glândula hipófise anterior sob estimulação pulsátil do hormônio liberador de Gonadotrofina (GnRH) do hipotálamo, enquanto o hCG é produzido pelas células do sinciciotrofoblasto.

O FSH estimula o recrutamento e o crescimento de folículos antrais iniciais (2-5 mm de diâmetro). Somente as células da granulosa do folículo expressam receptores de FSH, enquanto os receptores de LH são expressos tanto pela granulosa como pela teca.

Recrutamento e crescimento folicular

O ovário contém milhares de folículos primordiais, que abrigam um oócito com a meiose parada em prófase I. Esses folículos são continuamente recrutados, e os que não chegam à ovulação entram em atresia, num processo contínuo que se mantém mesmo em períodos de anovulação ou na gravidez. Esse fenômeno contínuo é coordenado por mecanismos não conhecidos. O desenvolvimento folicular inicial (de primordial até antral) demora um período de tempo de vários ciclos menstruais (cerca de 150 dias) e é independente das gonadotrofinas. Folículos antrais tornam-se sensíveis ao FSH e formam um *pool* de folículos que podem ser estimulados a crescer.

No final do ciclo menstrual anterior, com a atresia do corpo lúteo, cai a produção de estradiol, aumentando a produção pela hipófise de FSH. Sob influência do FSH no início do ciclo menstrual, um grupo de 3-11 folículos são estimulados a crescer num processo chamado recrutamento.

O FSH estimula a proliferação e o crescimento das células da granulosa, induz nelas a atividade da enzima aromatase (responsável em converter andrógenos em estradiol), aumenta seus receptores de FSH, tornando o folículo cada vez mais sensível a este hormônio, e estimula a expressão de receptores de LH na granulosa (inicialmente ausentes).

Estereidogênese ovariana

A produção de estrogênio pelo ovário envolve o chamado sistema de duas células: granulosa e teca. Receptores de FSH só se encontram na granulosa, enquanto que receptores de LH inicialmente estão somente na teca. A produção de esteroides começa com a síntese de andrógenos (testosterona e androstenediona) a partir do colesterol por células da teca, sob ação do LH. Andrógenos são, então, transferidos às células da granulosa onde são convertidos a estrogênio pela enzima aromatase (presente somente na granulosa) sob ação do FSH. Contribuem para isso outros peptídeos, como IGF (*insulin growth factor*), ativina e inibina, secretados pela teca e pela granulosa.

Seleção folicular

Com o crescimento folicular e esteroidogênese, aumenta o nível de estradiol circulante e de inibina, levando a um *feedback* negativo no hipotálamo, com a consequente queda do FSH. Essa queda no meio da fase folicular leva à atresia dos folículos menores, incapazes de crescer sem adequado nível de FSH. Por outro lado, o maior folículo (que atingiu mais de 10 mm) continua seu crescimento, pois desenvolveu mais receptores de FSH, podendo manter seu desenvolvimento mesmo com níveis baixos deste hormônio. Nesta fase, a granulosa já adquiriu receptores de LH, que aumentam a ação do hormônio na granulosa e estimulam a esteroidogênese, tornando o folículo ainda menos dependente de FSH. Com isso, há incremento da produção de estrogênio, que inicialmente é lenta, mas na fase pré-ovulatória atinge um pico (>200 pg/ml), que é seguido do pico de LH. Sob ação do LH, a granulosa passa a produzir progesterona também.

No endométrio, o estradiol é responsável pelo crescimento por sua ação proliferativa, e a progesterona responsável pelas modificações secretoras finais, essenciais para a implantação.

Ovulação

O pico de LH leva à retomada da meiose pelo oócito e à produção de prostaglandinas essenciais para ruptura folicular, que ocorre em geral 36 horas depois.

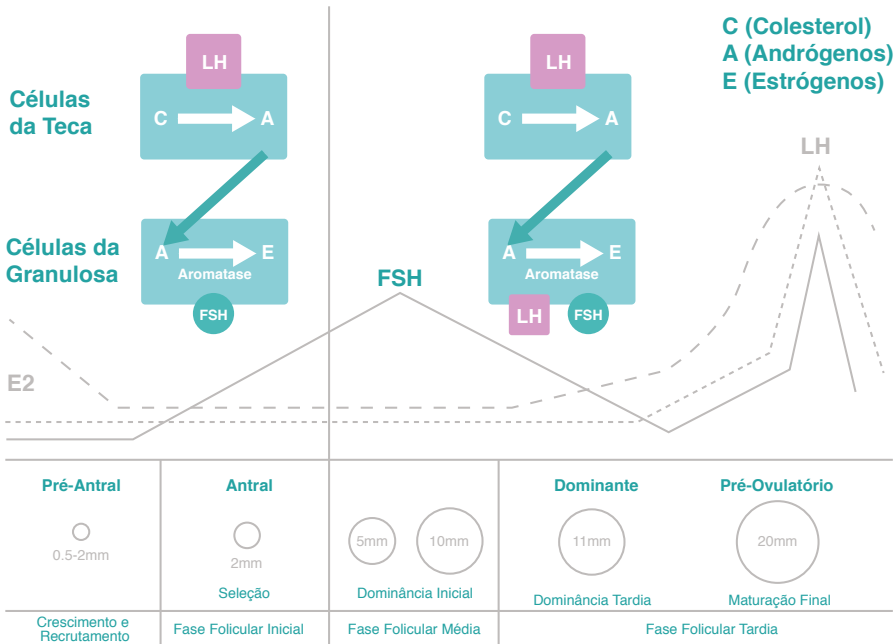
Em humanos, somente um folículo chega à ovulação. Ocasionalmente, dois folículos atingem juntos os 10 mm e continuam a crescer até o fim, levando à possibilidade de gestação gemelar dizigótica.

Assim que o óvulo se desprende do ovário e é captado pela tuba, deve, em até 24 horas, entrar em contato com os espermatozoides para fecundação. Após esse fenômeno, inicia-se a migração pela tuba do embrião recém-formado, em direção à cavidade uterina – percurso este que deve durar cerca de quatro dias.

Depois da ovulação, o corpo lúteo é formado, mantendo a produção de estradiol e progesterona sob ação do LH. Com o avanço da fase lútea, a progesterona inibe a produção de LH, cuja queda leva à involução e atresia do corpo lúteo (geralmente 14 dias após a ovulação).

Se ocorrer a implantação, células do sinciciotrofoblasto começam a produzir hCG, que age nos receptores de LH mantendo a função lútea até a placenta estar formada.

FIGURA 4-1. CICLO MENSTRUAL



Todo esse processo serve de base para os tratamentos de fertilização. Eles devem ser individualizados pela idade da paciente, os problemas médicos que envolvem cada caso e a logística (distância da residência ou trabalho da paciente ao centro de reprodução humana), além dos fatores financeiros, morais e religiosos. De um modo geral, os tratamentos são diferentes uns dos outros, mas devem ser comparados entre si quanto a taxa de sucesso de gravidez, desconforto, complicações e custo. Todos têm o objetivo de aproximar ao máximo o óvulo do espermatozoide e obter a gestação, desde os mais simples – como a indução da ovulação ou o coito programado, que sincroniza o dia do ato sexual com o dia provável da ovulação – até os mais complexos como a FIV.

OS MEDICAMENTOS ORAIS NOS TRATAMENTOS

As medicações utilizadas nos tratamentos buscam melhorar a qualidade e o número dos óvulos, embora este aumento deva ser ponderado pelo médico e proporcional aos tratamentos executados. Obter muitos óvulos e arriscar a gestação de múltiplos em nenhuma hipótese deverá ser objetivo dos tratamentos. Os medicamentos podem ser tomados por via oral ou injetável.

SERM (selective estrogen receptor modulator)

São moduladores seletivos do receptor de estrógeno, podendo ter efeito agonista ou antagonista, dependendo do órgão. O mais comum é o citrato de clomifeno (nomes comerciais: Serophene, Clomid ou Indux). É uma droga conhecida desde 1967, sendo o indutor de ovulação mais usado. Ele apresenta uma estrutura semelhante ao estrógeno, unindo-se aos seus receptores, bloqueando-os. Assim, torna o eixo hipotálamo-hipófise insensível à retroalimentação negativa do estrógeno, aumentando a produção endógena de GnRH e, conseqüentemente, os níveis circulantes de LH e FSH. Dessa forma, ocorre um melhor recrutamento folicular. As doses recomendadas são variáveis de acordo com o perfil da paciente e o tratamento proposto que pode ser desde a indução da ovulação para coito programado até tratamentos mais complexos como a fertilização *in vitro*, muito usada em casos especiais, como de mulheres com mais idade ou com ovários que respondem mal a outras drogas.

O citrato de clomifeno tem as grandes vantagens de ser via oral e de baixo custo. Entretanto, apresenta algumas desvantagens devido à sua ação antiestrogênica no útero, levando ao antagonismo do estrógeno no endométrio e no muco cervical, prejudicando-os. Por essa razão, nos tratamentos mais complexos, quando utilizamos citrato de clomifeno, os embriões são congelados pela técnica de vitrificação, que produz taxas de gravidez semelhantes aos embriões não congelados, e transferidos para o útero em um próximo ciclo. Há um estudo que sugere uma maior incidência de malformações fetais com uso desta droga, entretanto, pelo número pequeno de casos, a inconsistência com outros estudos

e a dificuldade de saber o quanto esse risco se deve ao uso do medicamento ou pela própria subfertilidade, devemos ter cautela na interpretação, sendo o citrato de clomifeno considerado um medicamento seguro.

Apesar de ser uma droga mais simples e muito conhecida pelos médicos, não pode ser administrada sem controle do ultrassom, pois pode ser responsável por hiperestimulação ovariana e suas consequências. Os efeitos colaterais também não devem ser desconsiderados (gestação múltipla, mal-estar, sudorese noturna e retenção de líquido).

Outra opção é o tamoxifeno que, como o clomifeno, tem efeito antagonista no hipotálamo e hipófise. A vantagem é que nos receptores de estrógeno do útero, o tamoxifeno tem efeito agonista, não prejudicando endométrio e muco cervical, como clomifeno. É uma boa opção para pacientes com câncer de mama por sua ação antagonista nos receptores de estrógeno mamários.

Inibidores da aromatase

É um grupo de indutores da ovulação utilizado por via oral, cujos principais representantes são o letrozole (nome comercial: Femara) e o anastrozole (Arimidex). Estas drogas não estão registradas para uso em reprodução, somente em câncer de mama, mas cada vez mais vêm sendo usadas para estimulação ovariana, apesar da indicação ser *off-label* (fora da bula). Sua ação mimetiza a ação do citrato de clomifeno, uma vez que bloqueiam a enzima aromatase, diminuindo a produção de estrogênio, que então não faz o *feedback* negativo no hipotálamo e hipófise, com o conseqüente aumento da produção endógena de FSH/LH. Em geral, levam a uma resposta monofolicular. Têm a vantagem sobre o citrato de clomifeno de não ter os efeitos negativos sobre o muco cervical e o endométrio.

OS MEDICAMENTOS INJETÁVEIS NOS TRATAMENTOS

As medicações injetáveis incluem dois tipos principais de medicação: gonadotrofinas e análogos do GnRH.

Gonadotrofinas

São as mais importantes utilizadas nos tratamentos de reprodução, pois são as que levam aos melhores resultados. Esses medicamentos contêm o hormônio FSH, principal hormônio responsável pelo recrutamento e crescimento folicular. Os produtos comerciais com FSH produzidos pela indústria farmacêutica diferem entre si pelo grau de pureza. O FSH puro pode ser produzido pela técnica de DNA recombinante, como a folitropina alfa (Gonal) e a folitropina beta (Puregon), ou obtido por técnicas de purificação sofisticada da urina de mulheres menopausadas (Bravelle). Ambas são eficazes e de uso por via subcutânea. Existem ainda outros tipos que apresentam FSH associado ao LH. Estes podem também ser extraídos da urina, como a chamada menotropina ou hMG (Menopur), que apresentam ação FSH:LH na proporção de 1:1. O LH também pode ser conseguido de forma recombinante, tendo apresentação isolada (Luveris) ou associado a FSH recombinante (Pergoveris) na proporção FSH:LH de 2:1 (150 UI de FSH + 75 UI de LH).

O tempo de indução de ovulação para uma paciente varia de oito a 12 dias, o que se traduz no mesmo número de injeções, uma vez que, geralmente, as aplicações são diárias. Uma nova medicação produzida pelo laboratório MSD, com o nome comercial Elonva (Corifolitropina alfa), reduz o número de aplicações de sete para uma única, de longa duração, o que diminui muito o número de picadas e o inconveniente das injeções diárias, levando mais conforto para as pacientes. As medicações hormonais para a indução da ovulação já foram amplamente estudadas como responsáveis por aumentar a incidência de câncer, mas até hoje nada foi comprovado em relação a câncer de mama, colo, endométrio ou ovário. O FSH é a medicação de escolha para a maioria dos tratamentos de FIV.

Existe ainda a gonadotrofina coriônica (hCG), injetável por via subcutânea, que imita a ação do LH produzido pelo organismo. Assim, esta medicação finaliza a maturação ovular como o pico de LH. Geralmente é utilizada em quase todos os tratamentos de fertilização assistida, desde o coito programado até a FIV. Na primeira hipótese, define-se o melhor momento para o ato sexual ou inseminação artificial, e, na segunda, os óvulos são coletados 35 horas após a medicação ser injetada na paciente. Também pode ser extraída da urina (Choriomon ou Choragon) ou fabricada por DNA recombinante (ovidrel).

Análogos do GnRH:

São medicações que bloqueiam a secreção de GNRH e, assim, indiretamente a hipófise. Normalmente são utilizados somente nos tratamentos de maior complexidade (FIV), pois impedem que a ovulação ocorra antecipadamente e os óvulos sejam perdidos antes de serem coletados. Existem duas categorias: os GnRH agonistas (Lupron, Synarel e Gonapeptyl) e os GnRH antagonistas (Cetrotide e Orgalutan). Eles são aplicados por injeções subcutâneas ou via nasal (Synarel) e impedem o pico do hormônio LH, que causa a ovulação.

Todos são igualmente eficazes e a escolha vai depender de cada caso e do profissional que trata da paciente. Os agonistas são administrados desde antes do início da estimulação ovariana, e os antagonistas aplicados de cinco a seis dias após o início da indução da ovulação. Os agonistas podem provocar efeitos colaterais como sudorese noturna, ondas de calor, secura vaginal, dores de cabeça e eventuais reações alérgicas. Os antagonistas causam menos efeitos colaterais, necessitam de menos picadas, mas custam mais caro.

MEDICAMENTOS PARA PREPARO ENDOMETRIAL E SUPORTE DE FASE LÚTEA

Após ocorrer a fertilização, alguns tratamentos necessitam de suporte hormonal e, por isso, a progesterona deve ser administrada por via intramuscular ou vaginal, em forma de creme ou supositórios. Alguns centros de reprodução humana preferem a progesterona injetável, mas, considerando que a via intramuscular é dolorosa, somente indicamos em casos específicos. O estrogênio (oral, vaginal, intramuscular ou transdérmico) é recomendado em algumas situações para melhorar a qualidade do endométrio, mas é mais frequentemente utilizado em ciclos de doação de óvulos ou transferência de embriões congelados. Ainda neste item, merece ser comentada a utilização, em condições excepcionais, do sildenafil (Viagra) e da pentoxifilina (Trental), com o objetivo de melhorar a qualidade do endométrio – mas os benefícios são ainda questionáveis.

CONCLUSÃO

A infertilidade é um problema que atinge 15% dos casais que desejam a concepção, e existem inúmeras drogas disponíveis que proporcionam ótimos resultados. Porém, o conhecimento científico e o bom senso na utilização das medicações são essenciais para o sucesso dos tratamentos. Os efeitos colaterais devem ser bem conhecidos pelos profissionais especialistas que as utilizam. Obter os melhores resultados com menos efeitos colaterais e complicações deve ser o objetivo de todos os tratamentos desta especialidade (Quadro 4-1).

QUADRO 4-1. MEDICAMENTOS UTILIZADOS NOS TRATAMENTOS DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA

Obs.: as abreviaturas estão explicadas ao final desta tabela

| CLASSE | PRINCIPIO ATIVO | NOME COMERCIAL | LOCAL DE AÇÃO | VIA | FINALIDADE | EFEITOS COLATERAIS |
|---|--------------------------------------|-----------------------------|--|-----|----------------------|--|
| Inibidor da Aromatase | Citrato Clomifeno | Clomid Serofene Indux | Bloqueia receptores de estrógeno do Hipotálamo /Hipófise | VO | Estimulação ovariana | Gestação múltipla Retenção de líquido Sudorese Noturna Formação de cistos |
| | Tamoxifeno | Novaldex | | VO | Estimulação ovariana | |
| | Letrozole | Femara | Ovário (aromatase) | VO | | |
| Anastrozole | Arimidex | | | VO | | |
| FABRICADOS COM URINA DE MULHERES MENOPAUSADAS | | | | | | |
| FSH Urinário | Urofolitropina (FSH) | Bravelle | Ação FSH nos ovários | SC | Estimulação ovariana | Irritação local Gestação múltipla Retenção de líquido Formação de cistos |
| | | Fostimon | | SC | | |
| Gonadotrofina Menopausal (hMG) | Menotropina Purificada | Menopur | Ação FSH e LH nos ovários | SC | Estimulação ovariana | SHO |
| | | Merional | | SC | | |
| | | hMG | Menogon | | | |
| FABRICADOS PELA ENGENHARIA GENÉTICA | | | | | | |
| FSH recombinante | Folotropina alfa Folotropina beta | Gonal-F | Ação FSH nos ovários | SC | Estimulação ovariana | Irritação local Gestação múltipla Retenção de líquido Formação de cistos |
| | | Puregon Pen | | SC | | |
| FSH recombinante de longa duração | Coriofolitropina alfa | Elonva | Ação FSH nos ovários (Uma única aplicação dura 7 dias) | SC | Estimulação ovariana | SHO |
| LH recombinante | Lutropina alfa | Luveris | Ação LH nos ovários | SC | Estimulação ovariana | |
| FSH + LH recombinantes (150UI: 75UI) | Folotropina alfa+ Lutropina alfa | Pergoveris | Ação FSH e LH nos ovários | SC | Estimulação ovariana | |

| MATURAÇÃO FINAL/OVULAÇÃO | | | | | | | |
|---|----------------------------|------------------------------------|---|---|---|---|------------------|
| hCG urinário | hCG | Choriomon Choragon | Ovário (simula pico de LH) | SC | Maturação oocitária final na FIV e ovulação em CP e IIU | Irritação local SHO | |
| hCG recombinante | Coriofolitropina alfa | Ovidrel | | SC | | | |
| ANÁLOGOS DO GNRH | | | | | | | |
| Agonista | Leuprolide | Lupron | Hipotálamo | SC | Bloquear o pico prematuro de LH | Irritação local Cefaleia Ondas de calor Sudorese noturna Secura vaginal | |
| | Triptorelina | Gonapeptyl Daily | | SC | | | |
| | Nafarelina | Synarel | | IN | | | |
| Agonista de depósito | Leuprolide de depósito | Zoladex | Hipotálamo | IM | Bloquear o pico prematuro de LH | | |
| | Leuprorrelina de depósito | Lorelim | | IM | | | |
| | | Lectrum | | IM | | | |
| | Triptorelina de depósito | Decapeptyl | | IM | | | |
| Antagonista | Acetato de Cetorelix | Cetrotide | Hipotálamo | SC | Bloquear o pico prematuro de LH | Irritação local Cefaleia | |
| | Acetato de Ganirelix | Orgalutran | | SC | | | |
| | | | | | | | |
| MEDICAMENTOS COMPLEMENTARES (CASOS ESPECIAIS) | | | | | | | |
| Sensibilizador de Insulina | Metformina | vários | Diminui produção hepática de glicose (diminui insulina) | VO | SOP com resistência a insulina | Náuseas Diarrea | |
| Vasodilatador Pélvico | Pentoxifilina | Trental | Endométrio | VO/VV | Melhorar irrigação endometrial | Cefaleia Obstrução nasal | |
| | Sildenafil | Viagra | | VO/VV | | | |
| Agonista Dopaminérgico | Bromocriptina | Parlodel | Hipófise | VO | Diminui prolactina | Náusea Vômito Sonolência | |
| | Cabergolina | Dostinex | | VO/VV | | | |
| SUPORTE HORMONAL | | | | | | | |
| Progesterona | Progesterona Oleosa | Progesterone | Útero | IM | Suporte hormonal para CP, IIU, FIV, FET e OR | Dor Irritação Local Escape vaginal Irritação local | |
| | Progesterona Gel | Crinone | Útero | VV | | | |
| | Progesterona Micronizada | Utrogestan | Útero | VO/VV | | | |
| | | Evocanil | | VO/VV | | | |
| Desogestrel | Duphaston | | Útero | VO | | Cefaleia Náuseas | |
| | Estrógenios isolados orais | Estradiol | Natifa | Útero | VO | Suporte hormonal para FET e OR | Cefaleia Náuseas |
| | | 17beta-Estradiol | Estrofem | | VO | | |
| | | | Oestrogel | | SC | | |
| | Valerato de Estradiol | Primogyna | | VO | | | |
| Estrógenios isolados transdérmicos | 17beta-Estradiol | Estradot | Útero | TD | Suporte hormonal para FET e OR | Irritação local Cefaleia | |
| | Estradiol | Estraderm | | TD | | | |
| | | Climaderm | | TD | | | |
| | | Fem 7 | | TD | | | |
| | | Ginedisc | | TD | | | |
| IM = Intramuscular | | VO = Via Oral | | FET = transferência de embriões congelados | | | |
| IN = Intranasal | | VV = Vaginal | | OR = receptoras de oócitos | | | |
| SC = Subcutânea | | FIV = Fertilização <i>in vitro</i> | | SHO = Síndrome de Hiperestimulação Ovariana | | | |
| TD = Transdérmica | | IIU = Inseminação Intrauterina | | SOP = Síndrome dos Ovários Policísticos | | | |

Referências Bibliográficas

1. Coutts JRT, Gaukroger JM, Kader AS, et al. Steroidogenesis by the Human Graafian Follicle. In: Coutts JRT: Functional Morphology of the Human Ovary. Lancaster, MTP, 1981: pp. 56–72.
2. Jeppesen JV, Kristensen SG, Nielsen ME, et al. LH-receptor gene expression in human granulosa and cumulus cells from antral and preovulatory follicles. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Aug;97(8):E1524-31.
3. Liu JH, Yen SSC. Induction of midcycle gonadotropin surge by ovarian steroids in women: a critical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983 Oct;57(4):797-802.
4. Medeiros S. Fisiologia da Reprodução. In: Dizik A, Pereira D, Cavagna M, Amaral W. eds. *Tratado de Reprodução Assistida*. São Paulo: segmento Farma, 2010. pp. 11-23.
5. Pache TD, Wladimiroff JW, de Jong FH, Hop WC, Fauser BC. Growth patterns of nondominant ovarian follicles during the normal menstrual cycle. *Fertil Steril.* 1990 Oct;54(4):638-42.
6. Speroff L, Fritz MA. Chapter 2: Hormone Biosynthesis, Metabolism, and Mechanisms of Action. Stereoidogenesis. In Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: pp. 109-16.
7. Speroff L, Fritz MA. Chapter 3: The ovary: embryology and development. In Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: pp. 215-16.
8. Speroff L, Fritz MA. Chapter 5: Neuroendocrinology In Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: pp. 295-6.
9. Speroff L, Fritz MA. Chapter 6: Regulation of the Menstrual Cycle. In Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: pp. 348-83.
10. Sullivan MW, Stewart-Akers A, Krasnow JS, Berga SL, Zeleznik AJ. Ovarian responses in women to recombinant follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone (LH): a role for LH in the final stages of follicular maturation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Jan;84(1):228-32.

11. Vegetti W, Alagna F. FSH and folliculogenesis: from physiology to ovarian stimulation. *Reprod Biomed Online*. 2006 Jun;12(6):684-94.
12. Zeleznik AJ, Hillier SG. The role of gonadotropins in the selection of the preovulatory follicle. *Clin Obstet Gynecol* 1984 Dec;27(4):927-40.
13. Zeleznik AJ. The physiology of follicle selection. *Reprod Biol Endocrinol*. 2004 Jun 16;2:31.

A ESCOLHA DO MELHOR TRATAMENTO

Após uma avaliação médica e laboratorial, quando necessário, um reposicionamento dos hábitos e do estilo de vida do casal, chega-se a um possível diagnóstico. Lembramos aqui que 15% dos casais não conseguem um diagnóstico preciso (ISCA – Infertilidade Sem Causa Aparente – Capítulo 2). Nesses casos, a idade da mulher passa a ser um ponto decisivo para a conduta e escolha do tipo de tratamento. Os tratamentos podem ser clínicos, cirúrgicos ou mais complexos, necessitando de acompanhamento especializado, daí a importância da autoavaliação do ginecologista e de saber até onde ele pode chegar. Todo profissional deve ter consciência dos seus limites de ação e não avançar além do que permite o seu conhecimento e a sua habilidade técnica para determinado assunto. É muito preocupante observar que alguns profissionais “seguram” a paciente por anos seguidos, adiando um tratamento especializado, pois o passar do tempo e o envelhecimento dos ovários são irreversíveis. Devemos estar sempre atentos à reserva ovariana e aos 35 anos da mulher. Não é raro observar pacientes revoltadas com os seus ginecologistas que, por anos, repetiam “está tudo bem”, sem pedirem uma pesquisa mais detalhada da sua saúde reprodutiva nem alertarem ao fator idade.

OS TRATAMENTOS

Tratamento medicamentoso

Realizado com medicamentos que corrigem fatores que estariam prejudicando a fertilidade, como distúrbios hormonais (hiperprolactine-

mia, alterações da tireoide, Síndrome dos Ovários Policísticos, hiperplasia adrenal congênita etc.) e infecções (clamídia, DSTs etc.). Esse tratamento pode ser realizado pelo ginecologista e, muitas vezes, corrigindo esses fatores, a gestação pode ser conseguida.

Tratamento cirúrgico

Realizado para correção das alterações anatômicas dos órgãos reprodutores – por microcirurgia, vídeohisteroscopia ou videolaparoscopia (Capítulo 17). No homem, inclui a correção da varicocele, reversão de vasectomia e as técnicas para recuperação dos espermatozoides (Capítulo 3).

Reprodução assistida

Consiste em um conjunto de técnicas laboratoriais utilizadas pelos médicos e embriologistas para promover a fecundação do oócito pelo espermatozoide, quando ela não ocorre por meios naturais. Esses procedimentos podem ser classificados quanto à complexidade:

- I **Baixa complexidade:** indução da ovulação – coito programado (CP).
- II **Média complexidade:** inseminação intrauterina (IIU).
- III **Alta complexidade:** fertilização *in vitro* (FIV), que pode ainda estar associada a:
 - congelamento de embriões;
 - congelamento de óvulos;
 - biópsia embrionária: DPI (Diagnóstico Pré-Implantacional) ou PGD (*Pre-implantation Genetic Diagnosis*).

Banco de sêmen

Geralmente quando o homem não produz espermatozoides ou situações especiais, podendo ser usado tanto para IIU como para FIV.

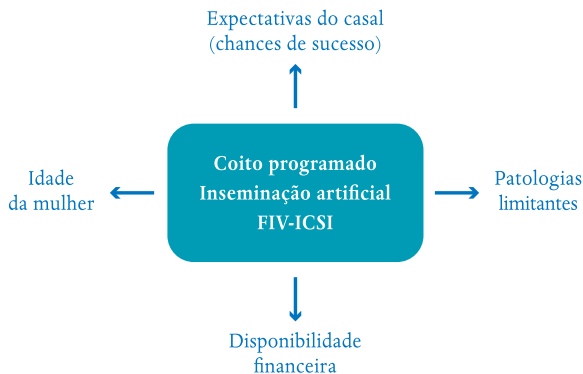
Doação de óvulos:

Quando a mulher não tem mais óvulos ou em situações especiais (Capítulo 18).

A DECISÃO COMPARTILHADA

A decisão de um determinado tratamento para os casais com infertilidade não exige só um conhecimento médico técnico, mas também um envolvimento do profissional com o universo da vida do casal em questão (Quadro 5-1). Esses casais geralmente estão frustrados pelo fracasso de um planejamento antigo de uma futura família com filhos e não imaginavam que isso poderia ter dificuldades. Sentem-se diferentes dos amigos, muitos deles já casados e com filhos, e são cobrados por eles, pelos pais e pela sociedade: “quando vem o herdeiro?” e “ainda não se decidiram?” são as perguntas mais frequentes. Sem contar que são praticamente obrigados a frequentar festas infantis, e ainda demonstrar felicidade quando alguém muito próximo a eles engravida, o que aumenta ainda mais a frustração: “só nós não conseguimos”, pensam. Ao conviver com crianças nascendo, têm um sentimento misto de felicidade que se confunde com “inveja”, e sentem-se mal com esse conflito.

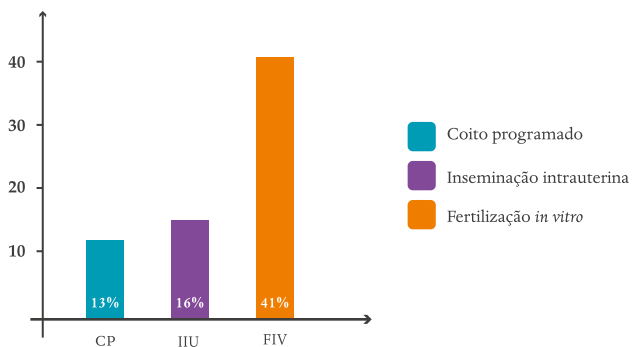
QUADRO 5-1. FATORES QUE INTERFEREM NA DECISÃO DO TRATAMENTO DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA



FIV: Fertilização in vitro. ICSI: Injeção Intracitoplasmática de Espermatozóide.

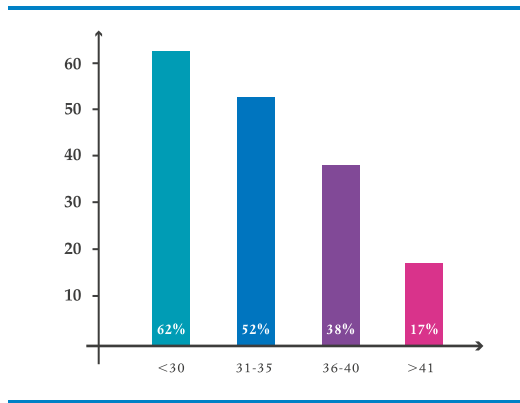
Assim, o médico ginecologista que atende a paciente deve ser sensível a essas frustrações e ajudar o casal na escolha do melhor caminho, ponderando as possibilidades de tratamentos. Não há dúvida de que, em primeiro lugar, as patologias limitantes devem ser respeitadas, como a obstrução tubária ou a falta de espermatozoides e outras, mas, muitas vezes, existe mais de uma alternativa para um mesmo objetivo. Quando isso acontece, o casal deve ser alertado quanto às chances de cada uma das possibilidades, levando-se sempre em consideração a idade da mulher (Quadro 5-2 e 5-3) e algumas vezes a do homem também. Em diversos casos, mesmo sendo um caso de infertilidade sem causa aparente (ISCA), a falta de um filho pode estar afetando o relacionamento afetivo do casal e desgastando a vida a dois pelo fato de terem relações sexuais com objetivos puramente reprodutivos, esquecendo-se do lado romântico do casamento. Mas jamais se deve culpar como o único vilão da infertilidade “o lado emocional” ou “a ansiedade”. Por isso, é importante que sejam demonstradas aos pacientes as estatísticas e as chances de sucesso de cada tratamento, para que, juntos, o casal e o médico decidam qual o melhor caminho. O lado econômico, a fé e religiosidade e todas as dificuldades dos dois devem ser ponderadas. Nem sempre a melhor conduta médica está fundamentada exclusivamente no conhecimento técnico. É importante saber discernir para ajudar o casal da melhor forma.

QUADRO 5-2. TAXA DE GRAVIDEZ COM TRATAMENTOS DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA



* Dados estatísticos das médias publicadas por diversos autores.

QUADRO 5-3. TAXA DE GRAVIDEZ COM FERTILIZAÇÃO IN VITRO (FIV) DE ACORDO COM A IDADE



* Dados do IPGO.

O tratamento de casais com infertilidade exige do médico compreensão, reflexão, tolerância e uma assistência quase integral. Às vezes aos sábados, domingos e feriados. Esses casais necessitam não só da HABILIDADE dos profissionais que os atendem, mas também de sua AMABILIDADE e DISPONIBILIDADE.

O QUE OS CASAIS GOSTAM DE SABER?

Perguntas mais frequentes:

- Qual a chance de sucesso?
- Qual a chance de ter gêmeos?
- Se for FIV, quantos embriões são transferidos?
- Qual a chance de malformação?
- É possível escolher o sexo?
- O que fazer com os embriões excedentes?
- Qual o custo?
- Quais os potenciais riscos de complicações e efeitos colaterais?
- Qual a duração média do tratamento?

O COITO PROGRAMADO E A INSEMINAÇÃO INTRAUTERINA

Nos tratamentos de coito programado (baixa complexidade) e inseminação intrauterina (média complexidade), a fertilização ocorre no próprio organismo e não necessita de uma estrutura de laboratório complexa nem ambiente cirúrgico para sua realização. Além disso, utilizam protocolos simples e de baixo risco para estimulação ovariana, sendo mais fáceis de ser realizados pelo ginecologista geral.

Já na alta complexidade, a fertilização ocorre no laboratório, por isso chamamos fertilização *in vitro* (FIV), necessitando de um equipamento laboratorial sofisticado além de envolver protocolos mais complexos de estimulação ovariana.

Para definirmos o melhor tratamento é importante uma avaliação completa do casal (Capítulos 2 e 3) para saber se devemos começar por algo mais simples ou se seria indicado ir direto para o de alta complexidade. Isso se justifica, pois, qualquer tratamento, por mais simples que seja, envolve desgaste emocional e frustração se o resultado for negativo. Assim, é necessária uma pesquisa mínima da fertilidade antes da indicação de um determinado tratamento para que não se insista em uma opção com baixa chance de sucesso.

Quais os exames mínimos necessários?

- 1 Espermograma completo;
- 2 Histerossalpingografia ou videolaparoscopia;
- 3 Ultrassonografia endovaginal;
- 4 Dosagens hormonais – FSH e LH (do 3º ao 5º dia do ciclo), TSH, T4 livre e prolactina;
- 5 Avaliação da reserva ovariana;
- 6 Sorologias do casal.

Os principais requisitos que determinam a possibilidade de tratamento de baixa complexidade são:

- permeabilidade tubária (comprovada por histerossalpingografia ou laparoscopia);
- espermograma com morfologia normal e processamento seminal com mais de cinco milhões de espermatozoides móveis.

Nos casos em que estes requisitos não forem preenchidos, recomenda-se, com o entendimento e consentimento do casal, a indicação da FIV. Há ainda outros fatores que não são excludentes de um tratamento de baixa complexidade, mas muito importantes na decisão: idade, tempo de infertilidade e fatores de infertilidade associados. Idade maior que 37 anos, tempo de infertilidade maior que cinco anos, reserva ovariana baixa e endometriose moderada/grave são mau prognóstico para baixa complexidade, assim esses casos devem ser avaliados criteriosamente, um a um. Não se deve esquecer ainda que pesam nessa decisão: a ansiedade, a vontade e a disponibilidade financeira do casal.

I- COITO PROGRAMADO OU “NAMORO” PROGRAMADO (BAIXA COMPLEXIDADE)

O coito programado é a determinação do melhor período do ciclo menstrual para o casal ter relações sexuais e conseguir a gestação, utilizando-se o conhecimento médico e a tecnologia. Ele pode ser em ciclo natural ou com medicamentos indutores da ovulação. As principais indicações do coito programado são:

- pacientes jovens (abaixo de 37 anos);
- pacientes com fator ovulatório como única causa de infertilidade;
- virgens de tratamentos anteriores;
- qualidade adequada do sêmen;
- integridade anatômica do sistema reprodutor feminino.

Que conhecimentos e recursos são necessários para realizar o coito programado?

- 1 conhecimento sobre as drogas e as complicações dos esquemas de indução da ovulação;
- 2 ultrassom endovaginal;
- 3 se for possível, um laboratório à disposição, para dosagem rápida de hormônios.

II- INSEMINAÇÃO INTRAUTERINA (MÉDIA COMPLEXIDADE)

A inseminação intrauterina é a introdução no interior do útero de sêmen preparado no laboratório, com objetivo de se obter gestação. A inseminação aproxima o(s) óvulo(s) dos espermatozoides para que a fertilização ocorra naturalmente na tuba uterina.

As indicações da inseminação intrauterina são:

- falha em três a seis ciclos de coito programado;
- fator cervical;
- Infertilidade Sem Causa Aparente (ISCA);
- endometriose mínima ou leve;
- anovulação;
- incapacidade de depositar o sêmen na vagina (hipospádia, ejaculação retrógrada, impotência neurológica);
- alteração seminal leve.

Que conhecimentos e recursos são necessários para realizar a IIU?

- 1 conhecimento sobre as drogas e as complicações dos esquemas de indução da ovulação;
- 2 ultrassom endovaginal;
- 3 se for possível, um laboratório à disposição, para dosagem rápida de hormônios;
- 4 laboratório para o preparo de sêmen.

Assim como o coito programado, a IIU pode ser realizada em ciclos espontâneos, entretanto, vários autores já demonstraram maiores índices de sucesso quando os ciclos são estimulados.

III- COITO PROGRAMADO E IIU PASSO A PASSO

Estimulação ovariana

A estimulação ovariana é uma etapa importante para o sucesso do tratamento de CP e IIU. Tem o objetivo de estimular mais de um oócito, dois ou três no máximo, para que se aumente a taxa de um resultado positivo, pela quantidade e a qualidade dos oócitos produzidos.

Muitos estudos têm demonstrado os benefícios da estimulação ovariana quando comparados aos ciclos espontâneos. A taxa de gravidez sem estimulação ovariana é muita baixa, tanto no coito programado (cerca de 1,5%) quanto na inseminação (cerca de 4%). Comparando-se as taxas de gravidez entre grupos de pacientes que tiveram os ovários estimulados com outras que não tiveram, foram encontradas taxas de gestação até cinco vezes maior no grupo que recebeu o estímulo.

Para a estimulação ovariana, é importante que o ginecologista não só tenha conhecimento dos medicamentos utilizados na rotina deste procedimento (Capítulo 4), como também realize exames de ultrassom para o acompanhamento do desenvolvimento folicular. Se o profissional não tiver este recurso, deverá ter parceria com uma clínica de ultrassom experiente que possa avaliar o ciclo ovulatório desde o início da menstruação. O primeiro exame deverá ocorrer no 2º ou 3º dia da menstruação para que se confirme a inexistência de folículos remanescentes do ciclo anterior, e depois deve ser repetido de acordo com o desenvolvimento folicular, até que se obtenha pelo menos um folículo com o diâmetro médio de 18 mm e o endométrio com espessura superior a 7 mm. Um laboratório de análises clínicas que entregue em poucas horas o resultado de dosagens hormonais de estradiol e progesterona pode ser útil nas situações em que houver dúvidas quanto à real fase do ciclo ovulatório ou se a ovulação ocorreu antes do período previsto. Quando isso ocorrer, deve ser ponderado o cancelamento do procedimento.

A indução da ovulação pode utilizar vários diferentes medicamentos, orais ou injetáveis, isolados ou em associação. Os principais esquemas são:

a. Citrato de clomifeno

É o fármaco mais usado nas induções de ovulação desde 1965. A dose é de 50 a 150mg/dia por cinco dias, iniciando entre o 2º e o 5º dia do ciclo. Normalmente começamos com 50 mg ao dia e, se não houver resposta, aumentamos para 100 e 150 mg/d (Quadro 6-1). O citrato de clomifeno tem as grandes vantagens de ser via oral e de baixo custo. Entretanto, apresenta algumas desvantagens devido à sua ação antiestrogênica no útero, levando ao antagonismo do estrógeno no endométrio e no muco cervical, prejudicando-os. Além disso, quando comparado às gonadotrofinas injetáveis, desenvolve menos folículos.

b. Tamoxifeno

É um SERM (*selective estrogen receptor modulator*), ou seja, um modulador seletivo do receptor de estrógeno, podendo ter efeito agonista ou antagonista, dependendo do órgão. Como no hipotálamo e na hipófise tem efeito antagonista, tem ação semelhante ao citrato de clomifeno. A vantagem é que nos receptores de estrógeno do útero, o tamoxifeno tem efeito agonista, não prejudicando o endométrio e o muco cervical, como o clomifeno. Não é muito utilizado na prática. A dose recomendada é 20 a 60 mg/d por cinco dias, iniciando entre o 2º e o 5º dia do ciclo (Quadro 6-2).

c. Inibidor de aromatase (Anastrozole e Letrozole)

Em geral, leva a uma resposta monofolicular. Tem a vantagem sobre o clomifeno de não ter os efeitos negativos sobre o muco cervical e o endométrio. É uma opção para as pacientes resistentes ao citrato de clomifeno ou que apresentaram endométrio fino (< 7 mm) com seu uso. A dose é 5 mg/dia de letrozole ou 2 mg/dia de anastrozole por cinco dias, iniciando entre o 2º e o 5º dia do ciclo (Quadro 6-3).

d. Gonadotrofinas injetáveis

Podem ser derivadas de urina de mulheres menopausadas, como o FSH isolado ou com componente LH (hMG), ou sintetizadas por engenharia genética, como o FSH recombinante. As gonadotrofinas têm

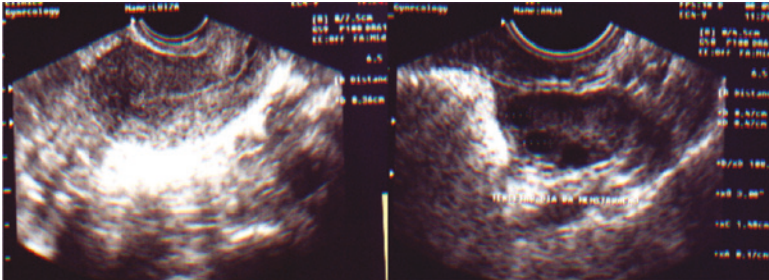
a desvantagem de ter um custo elevado e ser de uso subcutâneo. Mas em geral levam ao crescimento de mais folículos e têm melhores taxas de sucesso. A dose é geralmente de 75 UI em dias alternados (ou diária), iniciando-se no 2º ou 3º dia do ciclo (Quadro 6-4). Não há diferença entre as variadas gonadotrofinas injetáveis em termos de eficácia de um modo geral. Nas pacientes com Síndrome dos Ovários Policísticos, a utilização de FSH isolado costuma ter melhores resultados, uma vez que estas apresentam níveis elevados de LH. Em mulheres com hipogonadismo hipogonadotrópico, como há déficit de produção endógena de gonadotrofinas, o indutor oral não tem resposta, sendo necessárias gonadotrofinas injetáveis, de preferência com componente LH associado (hMG). As urinárias têm ainda a vantagem de ser mais baratas.

e. Esquemas mistos

Algumas vezes podemos associar um dos indutores via oral com gonadotrofinas injetáveis, em diferentes esquemas (Quadro 6-5 e 6-6).

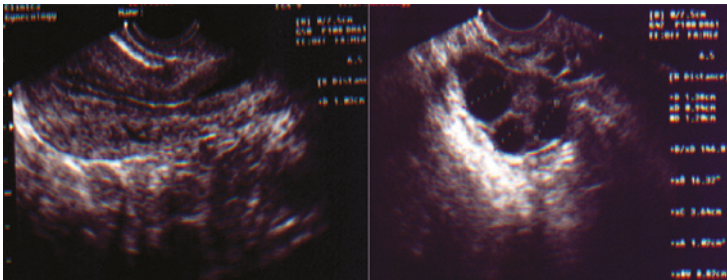
Os tratamentos iniciam-se entre o 2º e o 5º dia do ciclo menstrual com a realização de uma ultrassonografia transvaginal para a avaliação ovariana, verificação da existência de cistos remanescentes, reserva ovariana e checagem do endométrio (Figura 6-1). A partir daí inicia-se ou não a indução da ovulação. Por volta do 8º dia do ciclo, a paciente retorna para controle ultrassonográfico seriado a cada dois dias, até a obtenção de um ou mais folículos (três no máximo) com 18 mm de diâmetro médio (Figura 6-2 e 6-3). Caso haja mais de três folículos maiores que 16 mm, o ciclo deve ser suspenso e a paciente orientada a ter relações com preservativo, pelo risco de gravidez múltipla. Outra possibilidade é converter o ciclo em um de fertilização *in vitro*. É importante também avaliar a espessura endometrial. Caso o endométrio não ultrapasse 7 mm, o que ocorre principalmente com o uso do clomifeno, também vale a pena suspender o ciclo e trocar a estimulação ovariana para inibidores de aromatase ou gonadotrofinas injetáveis.

FIGURA 6-1. ULTRASSOM NO 2º-3º DIA DO CICLO MENSTRUAL PARA INICIAR ESTIMULAÇÃO OVARIANA PARA COITO PROGRAMADO OU INSEMINAÇÃO INTRAUTERINA



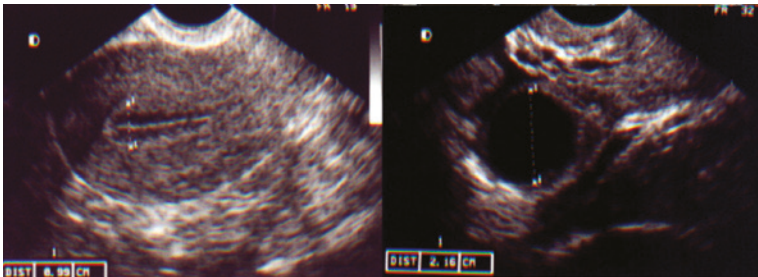
Observa-se endométrio fino (< 5 mm) e ausência de folículos ovarianos > 10 mm.

FIGURA 6-2. ULTRASSOM DE 8º DIA DO CICLO MENSTRUAL COM ESTIMULAÇÃO OVARIANA PARA COITO PROGRAMADO OU INSEMINAÇÃO INTRAUTERINA



Observa-se endométrio tornando-se mais espesso e de aspecto trilaminar e ovários com três folículos em crescimento.

FIGURA 6-3. ULTRASSOM DE 10º DIA DO CICLO MENSTRUAL COM ESTIMULAÇÃO OVARIANA PARA COITO PROGRAMADO OU INSEMINAÇÃO INTRAUTERINA



Observa-se endométrio de padrão trilaminar com espessura > 7 mm e presença de folículo pré-ovulatório >18 mm.

2. Pico de LH

Quando o maior folículo atinge mais de 18 mm, em ciclos de coito programado, podemos aguardar ocorrer o pico espontâneo de LH ou simular este pico através da utilização da gonadotrofina coriônica ou hCG, que se une aos receptores de LH com ação semelhante deste hormônio. A vantagem de sua utilização é garantir a ovulação, pois nem sempre o pico de LH ocorre. Além disso sabemos o momento em que a paciente irá ovular (36 horas após seu uso). Nos ciclos de inseminação sempre utilizamos para poder programar a hora da inseminação, que pode ser de 24 a 48 horas após sua aplicação. Em pacientes com hipogonadismo hipogonadotrópico também é sempre necessário, uma vez que a paciente é incapaz de desencadear o pico endógeno de LH. A dose recomendada é 5.000 UI do hCG urinário ou 250 mcg (1 ampola) do hCG recombinante.

3. A inseminação intrauterina

Nos casais realizando coito programado, após o hCG, orienta-se que tenham relações sexuais diariamente ou em dias alternados. Nos casais que irão realizar a inseminação intrauterina, em geral ela acontece 36 horas após o hCG. Alguns autores mostraram bons resultados com a inseminação dupla com 12 e 36 horas após a aplicação do hCG.

Para a inseminação uterina é necessário o preparo seminal. A coleta pode ser feita em casa (neste caso a amostra tem que estar no laboratório no máximo 45 minutos após a coleta) ou no laboratório. A coleta é realizada por masturbação e armazenada diretamente em um frasco, que deve ser identificado.

4. Preparo do sêmen para a inseminação intrauterina

Para a realização da inseminação intrauterina, é necessário o preparo da amostra seminal em laboratório.

O método ideal para a coleta seminal é a masturbação, numa sala apropriada, anexa ao laboratório. O frasco coletor deve ser fornecido

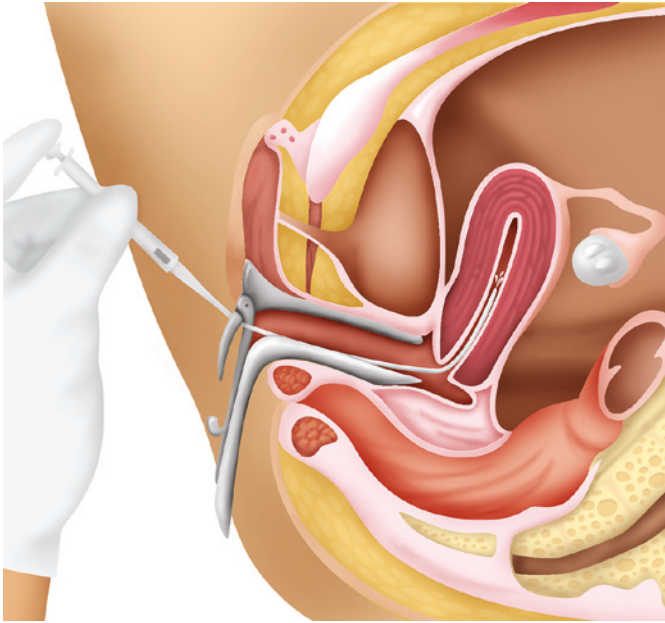
pelo laboratório e deve apresentar boca larga e ser de material previamente testado quanto à toxicidade para a motilidade espermática. Todo o material ejaculado é depositado no frasco coletor. A coleta domiciliar segue as mesmas orientações, sendo necessário retirar um *kit* no laboratório. O material deverá ser avaliado em até uma hora após a coleta.

As técnicas mais utilizadas para o processamento seminal no laboratório são:

- **Gradiente descontínuo de densidade:** esta técnica se baseia na aplicação de uma força centrífuga sobre os espermatozoides e outros elementos particulados do sêmen, obrigando-os a vencer gradientes de densidades diferentes. Os espermatozoides de maior qualidade ultrapassam essas camadas e formam o precipitado. O plasma seminal, debris, células germinativas, leucócitos e espermatozoides anormais que ficaram retidos no sobrenadante são desprezados, resultando em uma amostra limpa e com os melhores espermatozoides.
- **Migração ascendente (*swim-up*):** o sêmen é depositado no fundo de um tubo de ensaio e coberto por uma pequena quantidade de meio de cultura tamponado. Os melhores espermatozoides se desprendem e nadam para a superfície. Após um período, retira-se o sobrenadante, o qual contém espermatozoides com excelente motilidade.
- **Lavagem seminal (*sperm-wash*):** consiste na adição de meio de cultura tamponado ao sêmen e posterior centrifugação para separar o plasma dos espermatozoides.

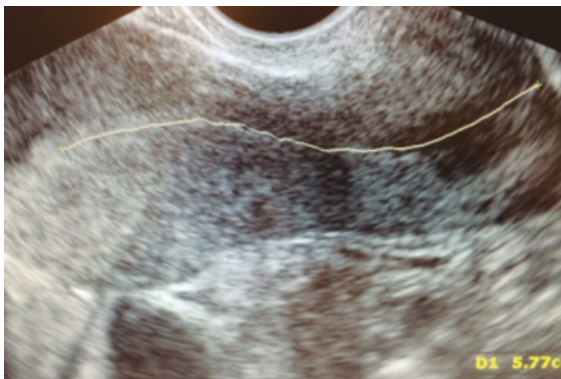
Realizado o processamento seminal, a amostra é ressuspensa em 0,5 ml e o cateter para inseminação carregado. O médico introduz o cateter pelo canal cervical e deposita a amostra seminal lentamente na cavidade uterina (Figura 6-4).

FIGURA 6-4. INSEMINAÇÃO INTRAUTERINA



Para evitar que o cateter bata no fundo, pode-se realizar a inseminação guiada por ultrassom abdominal. Outra opção, é fazer uma histerometria prévia com ultrassom transvaginal (Figura 6-5).

FIGURA 6-5. HISTEROMETRIA



Após o procedimento, a paciente permanece em repouso por 30 minutos, e, tendo alta, volta à vida normal, mantendo o ritmo das relações sexuais, incluindo no dia da inseminação.

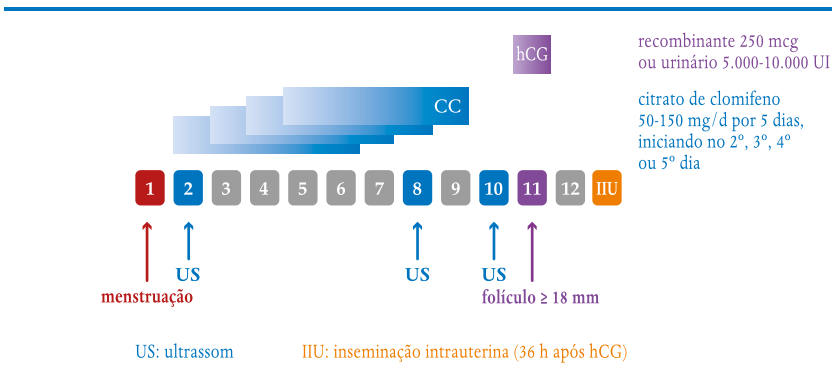
5- Suporte de fase lútea

Para o suporte de fase lútea, pode-se usar a progesterona ou o hCG. No mercado existem diferentes formas de apresentação da progesterona (oral, vaginal, injetável), não havendo diferenças significativas entre elas. Normalmente, utilizamos 200 mg de progesterona micronizada (utrogestan ou evocanil) via vaginal. Quando comparada ao hCG (utilizado em 1.500 UI a cada três dias), a progesterona apresenta menor risco de hiperestímulo.

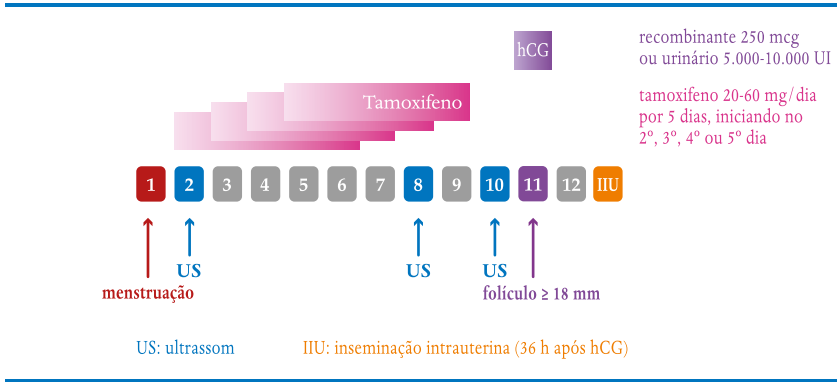
Orienta-se o teste de gravidez 14 dias após a inseminação intrauterina ou 16 dias após o hCG, no coito programado.

VI. ALGUNS EXEMPLOS DE PROTOCOLOS DE ESTIMULAÇÃO OVARIANA PARA COITO PROGRAMADO/INSEMINAÇÃO INTRAUTERINA

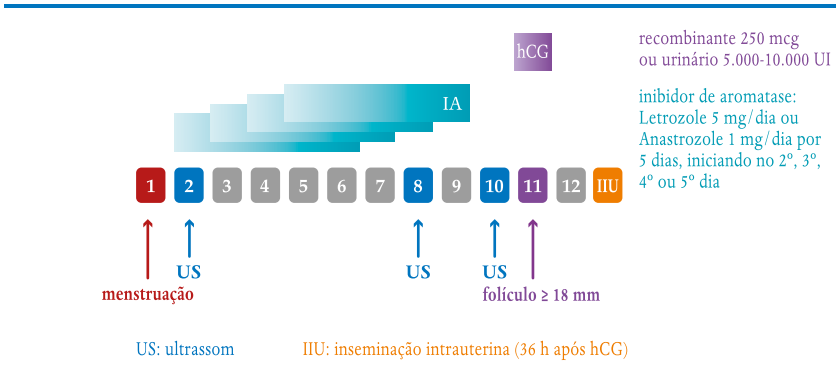
QUADRO 6-1. CITRATO DE CLOMIFENO



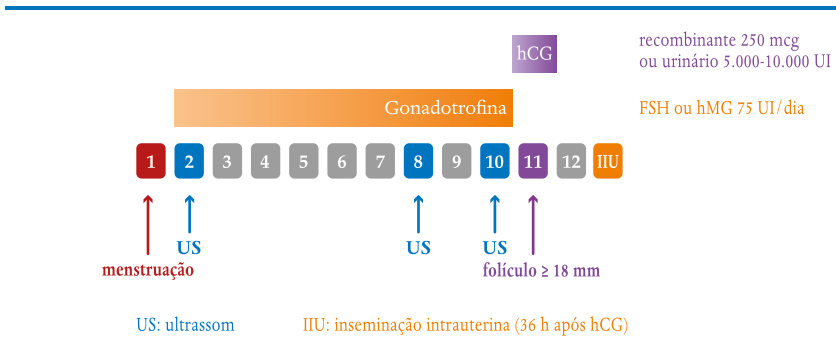
QUADRO 6-2. TAMOXIFENO



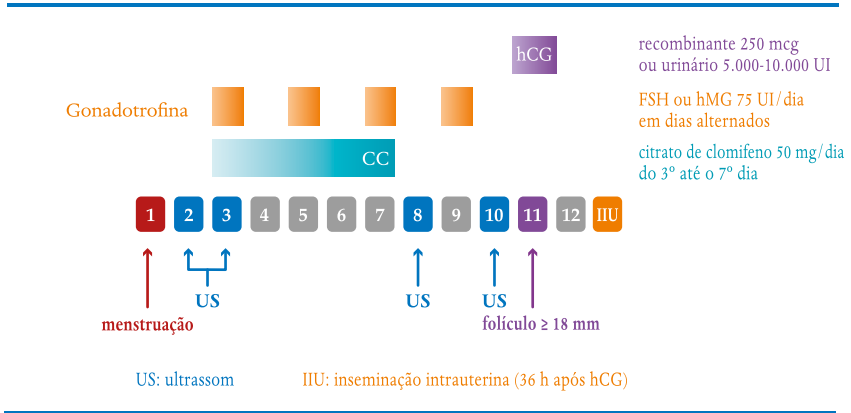
QUADRO 6-3. INIBIDOR DE AROMATASE



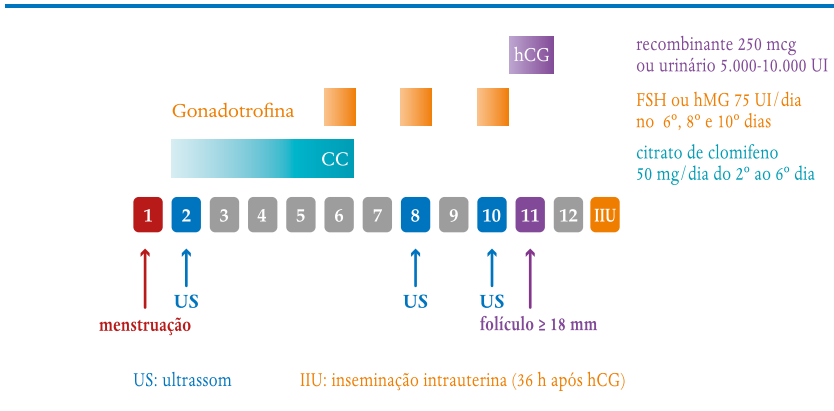
QUADRO 6-4. GONADOTROFINAS INJETÁVEIS



QUADRO 6-5. CITRATO DE CLOMIFENO + GONADOTROFINAS INJETÁVEIS I



QUADRO 6-6. CITRATO DE CLOMIFENO + GONADOTROFINAS INJETÁVEIS II



IV. COMPLICAÇÕES

Complicações são raras neste tipo de procedimento. Mas, dentre as possibilidades, existe um risco muito baixo de infecção (0,2%), reação alérgica e síndrome do hiperestimulação ovariana (1% a 2%) (Capítulo 10). A principal complicação é a gestação múltipla (16%) quando utilizamos medicamentos para estimulação ovariana.

V. TAXAS DE SUCESSO

Quanto à taxa de sucesso dos tratamentos de baixa complexidade, ela está muito relacionada com a causa da infertilidade, mas é inferior à das técnicas de alta complexidade.

Em pacientes anovulatórias, temos uma taxa de ovulação de 70% a 80% com estimulação ovariana e, quando esta é a única causa de infertilidade, a taxa de gravidez com coito programado chega até a 20-25% por ciclo, com uma taxa de gravidez cumulativa em seis meses de até 60-75% nestes casos. Após este tempo, o prognóstico é ruim. Em outros casos, as chances com coito programado são baixas.

Na inseminação intrauterina em pacientes abaixo de 30 anos, a taxa de gravidez é de 15% a 20%, mas acima de 37 anos cai para 6,2%. Quando levamos em consideração a causa, tem melhores resultados quando ela é ovulatória, por fator masculino leve ou sem causa aparente. Alterações tubárias e endometriose têm chances reduzidas.

Nas pacientes com infertilidade sem causa aparente, a inseminação tem melhores resultados que o coito programado quando associada à estimulação ovariana. E o uso de gonadotrofinas tem resultados melhores que indutores orais (Quadro 6-7).

A maioria das gestações acontece nos primeiros quatro meses de tratamento. Nos casos em que o casal não engravida após seis meses de tratamento, outras técnicas de reprodução assistida devem ser consideradas, sempre individualizando o caso, levando-se em consideração a idade da paciente, um dos principais fatores prognósticos de sucesso dos tratamentos, o tempo de infertilidade e a causa.

QUADRO 6-7. TAXAS DE GRAVIDEZ/CICLO COM BAIXA COMPLEXIDADE EM PACIENTES COM INFERTILIDADE SEM CAUSA APARENTE

| | COITO PROGRAMADO | INSEMINAÇÃO INTRAUTERINA |
|-------------|------------------|--------------------------|
| SEM INDUÇÃO | 1,4% | 3,8% |
| CLOMIFENO | 5,6% | 8,3% |
| hMG | 7,7% | 17,1% |

Referências Bibliográficas

1. Annapurna V, Dhaliwal LK, Gopalan S. Effect of two anti-estrogens, clomiphene citrate and tamoxifen, on cervical mucus and sperm-cervical mucus interaction. *Int J Fertil Womens Med.* 1997 May-Jun;42(3): 215-8.
2. Badawy A, Gibreal A. Clomiphene citrate versus tamoxifen for ovulation induction in women with PCOS: a prospective randomized trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011 Nov;159(1):151-4.
3. Balasch J. Gonadotrophin ovarian stimulation and intrauterine insemination for unexplained infertility. *Reprod Biomed Online.* 2004 Dec;9(6):664-72.
4. Brown J, Farquhar C, Beck J, Boothroyd C, Hughes E. Clomiphene and anti-oestrogens for ovulation induction in PCOS. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4):CD002249.
5. Cantineau AE, Cohlen BJ, Heineman MJ. Ovarian stimulation protocols (anti-oestrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists) for intrauterine insemination (IUI) in women with subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Apr 18;(2):CD005356
6. Casper RF, Mitwally MF. Use of the aromatase inhibitor letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 2011 Dec;54(4):685-95.
7. Chaffkin LM, Nulsen JC, Luciano AA, Metzger DA. A comparative analysis of the cycle fecundity rates associated with combined human menopausal gonadotropin (hMG) and intrauterine insemination (IUI) versus either hMG or IUI alone. *Fertil Steril.* 1991 Feb;55(2):252-7.
8. Clark JH, Markaverich BM. The agonistic-antagonistic properties of clomiphene: a review. *Pharmacol Ther.* 1981;15(3):467-519.
9. Cole PA, Robinson CH. Mechanism and inhibition of cytochrome P-450 aromatase. *J Med Chem* 1990 Nov;33:2933–294.
10. Costello MF. Systematic review of the treatment of ovulatory infertility with clomiphene citrate and intrauterine insemination. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2004 Apr;44(2):93-102.
11. Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, Rye PH, Pyrzak R. Risk factors for high-order multiple pregnancy and multiple birth after controlled ovarian hyperstimulation: results of 4,062 intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril.* 2005 Mar;83(3):671-683.

12. Driscoll GL, Tyler JP, Hangan JT, Fisher PR, Birdsall MA, Knight DC. A prospective, randomized, controlled, double-blind, double-dummy comparison of recombinant and urinary hCG for inducing oocyte maturation and follicular luteinization in ovarian stimulation. *Hum Reprod.* 2000 Jun;15(6):1305-10.
13. Ganesh A, Goswami SK, Chattopadhyay R, Chaudhury K, Chakravarty B. Comparison of letrozole with continuous gonadotropins and clomiphene-gonadotropin combination for ovulation induction in 1387 PCOS women after clomiphene citrate failure: a randomized prospective clinical trial. *J Assist Reprod Genet.* 2009 Jan; 26(1): 19–24.
14. Gregoriou O, Vlahos NF, Konidaris S, Papadias K, Botsis D, Creatsas GK. Randomized controlled trial comparing superovulation with letrozole versus recombinant follicle-stimulating hormone combined with intrauterine insemination for couples with unexplained infertility who had failed clomiphene citrate stimulation and intrauterine insemination. *Fertil Steril.* 2008 Sep;90(3):678-83.
15. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N Engl J Med.* 1999 Jan 21;340(3):177-83.
16. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, et al. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril.* 1998 Aug;70(2):207-13.
17. He D, Jiang F. Meta-analysis of letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online.* 2011 Jul;23(1):91-6.
18. Ibrahim MI, Moustafa RA, Abdel-Azeem AA. Letrozole versus clomiphene citrate for superovulation in Egyptian women with unexplained infertility: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2012 Dec;286(6):1581-7.
19. Kamath MS, George K. Letrozole or clomiphene citrate as first line for anovulatory infertility: a debate. *Reprod Biol Endocrinol.* 2011 Jun 21;9:86.
20. Keck C, Gerber-Schäfer C, Breckwoldt M. Intrauterine insemination as first line treatment of unexplained and male factor infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998 Aug;79(2):193-7.
21. Kerin JF, Liu JH, Phillipou G, Yen SS. Evidence for a hypothalamic site of action of clomiphene citrate in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985 Aug;61:265–8.
22. Kettel LM, Roseff SJ, Berga SL, Mortola JF, Yen SS. Hypothalamic-pituitary-ovarian response to clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1993 Mar;59:532–8.;

23. Nahid L, Sirous K. Comparison of the effects of letrozole and clomiphene citrate for ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol.* 2012 Jun;64(3):253-8.
24. Nulsen JC, Walsh S, Dumez S, Metzger DA. A randomized and longitudinal study of human menopausal gonadotropin with intrauterine insemination in the treatment of infertility. *Obstet Gynecol.* 1993 Nov;82(5):780-6.2.
25. Oliani A, Freitas C, Vaz-Oliani DC. Técnica de Baixa Complexidade: IIU. In: Dizik A, Pereira D, Cavagna M, Amaral W. eds. *Tratado de Reprodução Assistida.* São Paulo: segmento Farma, 2010. pp. 183-91.
26. Practice Committee of the ASRM. Use of clomiphene citrate in women. *Fertil Steril.* 2003 Nov;5:1302-8.
27. Requena A, Herrero J, Landeras J, et al. Use of letrozole in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2008 Nov-Dec;14(6):571-82.
28. Roumen FJ. Decreased quality of cervix mucus under the influence of clomiphene: a meta-analysis. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1997 Dec 6;141(49): 2401-5.
29. Sh Tehrani Nejad E, Abediasl Z, Rashidi BH, Azimi Nekoo E, Shariat M, Amirchaghmaghi E. Comparison of the efficacy of the aromatase inhibitor letrozole and clomiphene citrate gonadotropins in controlled ovarian hyperstimulation: a prospective, simply randomized, clinical trial. *J Assist Reprod Genet.* 2008 May;25(5):187-90.
30. Tur R, Barri PN, Coroleu B, Buxaderas R, Parera N, Balasch J. Use of a prediction model for high-order multiple implantation after ovarian stimulation with gonadotropins. *Fertil Steril.* 2005 Jan; 83: 116-121.
31. Veltman-Verhulst SM1, Cohlen BJ, Hughes E, Heineman MJ. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Sep 12;9:CD001838.
32. Wallace KL, Johnson V, Sopolak V, Hines R. Clomiphene citrate versus letrozole: molecular analysis of the endometrium in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2011 Oct;96(4):1051-6.
33. Zadehmodares S, Niyakan M, Sharafy SA, Yazdi MH, Jahed F. Comparison of treatment outcomes of infertile women by clomiphene citrate and letrozole with gonadotropins underwent intrauterine insemination. *Acta Med Iran.* 2012;50(1):18-20.

FERTILIZAÇÃO *IN VITRO* (FIV/ICSI)

O primeiro bebê de fertilização *in vitro* (FIV), que recebeu o nome de Louise Brown, nasceu em 25 de julho de 1978 às 23h47 com 2,608 kg no *Oldham General Hospital*, em Oldham, Inglaterra, através de uma cesariana. Isso só foi possível depois de pesquisas realizadas desde 1966 pelo Dr. Patrick Steptoe, ginecologista do Hospital Geral de Oldham, e pelo Dr. Robert Edwards, um fisiologista da Universidade de Cambridge. A FIV é a mais avançada das técnicas de reprodução assistida e a que produz as melhores taxas de sucesso, quando comparada às técnicas de baixa e média complexidade, como o coito programado e a inseminação intrauterina. Para se realizar este procedimento, a mulher deve receber diferentes tipos de medicamentos para estimulação ovariana, geralmente com maiores doses do que na baixa e média complexidade, para se obter um maior número de oócitos recrutados. Os folículos também têm seu crescimento acompanhado por dosagens hormonais e pela ultrassonografia até que atinjam um diâmetro aproximado de 18 mm, e o endométrio, uma espessura superior a 7 mm. Quando isso ocorre, a paciente recebe uma última medicação (hCG), que termina o amadurecimento dos óvulos, que são aspirados (ou coletados) ao redor de 35 horas depois, por meio de uma agulha conectada ao transdutor do ultrassom transvaginal. Em seguida, os óvulos são encaminhados ao laboratório que está acoplado à sala de coleta e submetidos ao processo de fertilização, que poderá ser pela FIV clássica (quando se coloca os espermatozoides em contato com os óvulos e a fecundação ocorre naturalmente) ou pela ICSI (*Intracytoplasmic Sperm Injection* ou Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoide), que consiste na injeção de um espermatozoide dentro do óvulo. Os embriões são desenvolvidos e acompanhados no labo-

ratório, sendo então transferidos ao útero. A chance de sucesso desta técnica pode chegar a até 60% em condições favoráveis e em pacientes com menos de 35 anos.

Com as orientações que serão dadas a seguir, esperamos aproximar ao máximo os ginecologistas a esse tratamento de fertilização assistida, para que possam iniciar ou pelo menos acompanhar, em seus consultórios, os tratamentos de FIV. Desta maneira, estaremos dando a oportunidade a um número maior de casais de terem suas famílias.

SAIBA ANTES DE COMEÇAR O TRATAMENTO

As indicações clássicas

- mulheres com alterações peritoneais (aderências);
- obstrução tubária;
- Infertilidade Sem Causa Aparente (ISCA), ou infertilidade inexplicável;
- endometriose;
- falhas repetidas em tratamentos anteriores menos complexos;
- idade avançada;
- fator masculino (contagem baixa, alteração grave em morfologia ou motilidade dos espermatozoides);
- situações especiais, como ansiedade exagerada do casal, exaustão da relação afetiva dos dois em função da busca de um bebê, o casal morar em cidades distantes de Centros de Reprodução Humana, um dos membros do casal viajar muito e ter dificuldade de estar presente para ter relações no dia fértil, e outras.

Quais as condições mínimas necessárias?

- cavidade uterina normal;
- ovários funcionantes;
- número mínimo de espermatozoides;
- não esquecer da Pesquisa Básica (Capítulo 2).

Quais os exames complementares mínimos e necessários para se realizar o procedimento?

- vídeo-histeroscopia ou histerossalpingografia para avaliação da cavidade endometrial;
- ultrassom transvaginal: anatomia e reserva ovariana;
- exames gerais: doenças infecciosas e alterações hormonais (Capítulo 2);
- espermograma e exames gerais do homem.

Como é o ovário da sua paciente? Esteja atento aos seguintes itens

- idade da mulher;
- tamanho do ovário e o número de folículos antrais – baixa respondedora e SOP;
- reserva ovariana: FSH, LH, estradiol e hormônio antimulleriano (AMH) (Capítulo 2).
- histórico de tratamentos anteriores: quais medicações, dose e como foi a resposta.

Tenha à mão os recursos mínimos para realizar um ciclo de FIV. Mas esteja atento aos seus limites – cada profissional tem o seu

- ultrassom endovaginal;
- parceria com laboratório de análises clínicas que dê resultados rápidos;
- parceria com um profissional experiente ou Centro de Reprodução Humana para “situações de perigo” (**Seja prudente!**);
- conhecimentos básicos das drogas, dos esquemas e complicações da indução da ovulação;
- estar atualizado sobre o que há de novo nos tratamentos de reprodução assistida.

O que casais gostam de saber? Perguntas mais frequentes:

- Qual a chance de sucesso?
- Qual a chance de gêmeos?
- Quantos embriões são transferidos?
- Qual a chance de malformação?
- É possível escolher o sexo?
- O que fazer com os embriões excedentes?
- Qual o custo?
- Quais os potenciais riscos de complicações e efeitos colaterais?
- Qual a duração média do tratamento?

A TÉCNICA

A técnica é relativamente complexa, e sua execução pode ser dividida em seis fases:

- 1ª Fase – Bloqueio hipofisário
- 2ª Fase – Estímulo do crescimento folicular
- 3ª Fase – Coleta dos óvulos
- 4ª Fase – Fertilização dos óvulos
- 5ª Fase – Transferência do(s) embrião(ões) para o útero
- 6ª Fase – Controle hormonal até o teste de gravidez

Assim, detalhadamente, temos:

1ª Fase – Bloqueio hipofisário:

Consiste no bloqueio da hipófise por meio de agonista ou antagonista do GnRH. Com esta conduta, é possível ter o controle da função ovariana, não havendo perigo de ocorrer um pico de LH e a consequente ovulação fora do momento previsto. Este bloqueio poderá ser realizado antes ou depois do início da estimulação ovariana. O bloqueio pode ser pelo protocolo “longo”, que se inicia no 21º dia do ciclo anterior, ou pelo protocolo “curto” que começa após alguns dias do início da estimulação ovariana

(Quadro 7-1). Com a introdução do uso de agonistas/antagonistas ao ciclo de FIV, reduziu-se a luteinização prematura de 20% para menos de 2%.

QUADRO 7-1. TIPOS DE BLOQUEIO HIPOFISÁRIO PARA CICLOS DE FERTILIZAÇÃO *IN VITRO*

| TIPO DE ANÁLOGO | MEDICAMENTOS | NOME COMERCIAL | PROTOCOLO | INÍCIO DO BLOQUEIO |
|---------------------|---------------|------------------|-----------|--|
| Agonista do GnRH | Leuprorrelina | Lupron kit | Longo | 21º dia do ciclo anterior |
| | Triptorrelina | Gonapeptyl daily | | |
| | Nafarelina | Synarel | | |
| Antagonista do GnRH | Cetrorelix | Cetrotide | Curto | Folículo de 14 mm ou 6º dia de estimulação |
| | Ganirelix | Orgalutran | | |

2ª Fase – Estímulo do crescimento e desenvolvimento dos folículos:

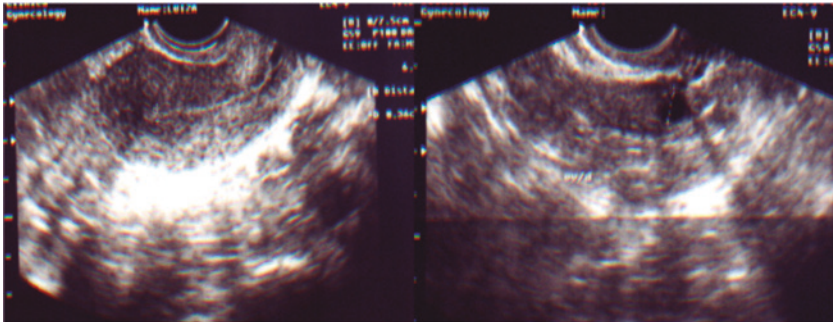
Existem vários esquemas de medicação para estimular o crescimento de um maior número de folículos que, pela maior quantidade, poderão aumentar as chances de gravidez. A estimulação ovariana se faz normalmente com uso de FSH recombinante ou FSH urinário. Pode-se também usar hMG, uma associação de FSH+LH urinário, ou adicionar LH recombinante. Pode-se ainda usar FSH de ação prolongada (detalhe de todos os medicamentos no Capítulo 4). Esta fase dura de oito a 12 dias e é acompanhada pelo ultrassom transvaginal e por dosagens hormonais. Quando os maiores folículos atingem 18 mm, para-se a estimulação hormonal e é simulado um pico de LH para completar a maturação final dos oócitos (reativar a meiose que estava parada em Profase I). Isto é feito com hCG recombinante ou urinário. Em situações especiais, em ciclos com antagonista, pode-se utilizar agonista do GnRH no lugar do hCG (Capítulo 10).

O objetivo da indução da ovulação é estimular o crescimento de alguns folículos para o posterior estágio de maturação. Os protocolos mais utilizados são:

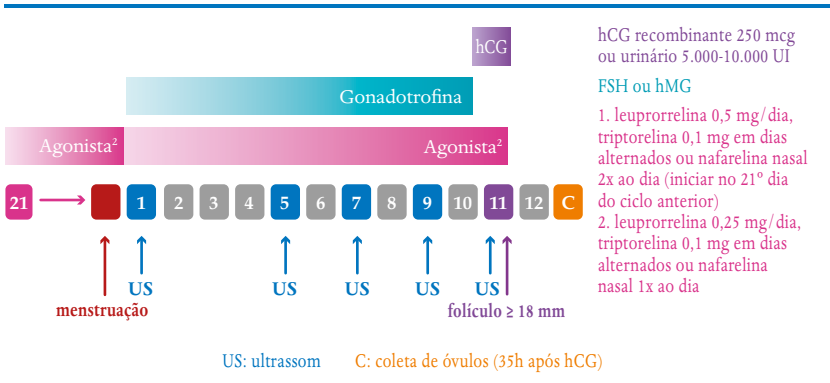
1- Protocolo longo: *Down-Regulation* da hipófise é obtido com agonistas do GnRH. O início das aplicações é no 21º dia do ciclo anterior à indução da ovulação. São aplicações diárias subcutâneas (Lupron) ou em dias alternados (Gonapeptyl daily), injeções únicas de depósito (Lupron

depot, Lorelim, Zoladex ou similares) ou aplicações nasais (Synarel). São administradas durante 10-15 dias até o bloqueio total da hipófise, quando o estradiol atinge níveis extremamente baixos (< 50 pg/mL). A finalidade deste bloqueio é impedir o pico de LH, o que poderia provocar uma ovulação inesperada, antes do momento da captura dos óvulos. Após a menstruação, ao redor do 3º dia do ciclo menstrual, quando o endométrio tiver uma espessura fina, ao redor de 3 mm, e os ovários não tiverem folículos maiores que 10 mm, remanescentes do ciclo menstrual anterior, a estimulação ovariana é iniciada (Figura 7-1). Neste momento, a dose do agonista geralmente deverá ser reduzida pela metade. O bloqueio se manterá até o final da estimulação ovariana (Quadro 7-2).

FIGURA 7-1. ULTRASSOM NO 3º DIA DO CICLO APÓS BLOQUEIO COM AGONISTA

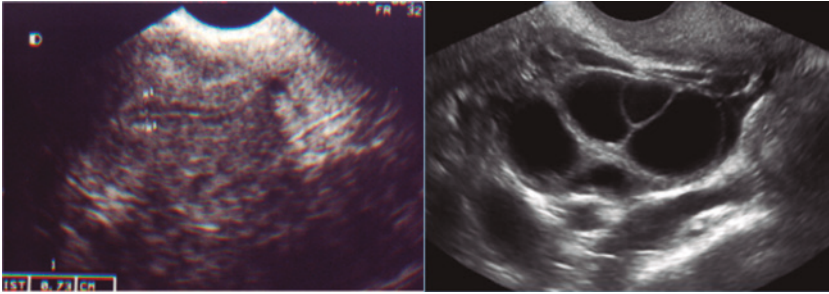


QUADRO 7-2. PROTOCOLO LONGO COM AGONISTA



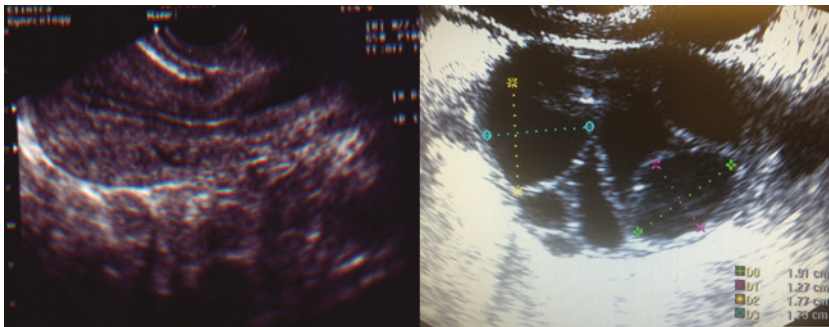
Um novo controle ultrassonográfico é repetido no 5º dia de estimulação para acompanhar o crescimento dos folículos e do endométrio (Figura 7-2). Deverão ser medidos todos os folículos pelo seu diâmetro médio. De acordo com o ultrassom, pode-se alterar a dose e o tipo de gonadotrofina utilizada.

FIGURA 7-2. CONTROLE ULTRASSONOGRÁFICO NO 5º DIA DA ESTIMULAÇÃO OVARIANA PARA CICLO DE FERTILIZAÇÃO *IN VITRO*



Segue-se então mantendo-se a estimulação e o bloqueio diariamente, com controle ultrassonográfico em dias alternados. Quando os maiores folículos atingem mais de 18 mm, uma ampola de hCG é aplicada. Neste dia, normalmente não se faz a dose da gonadotrofina, somente o bloqueio (Figura 7-3). A coleta dos óvulos é então agendada para 35 horas após o hCG. Dosagem de estradiol e progesterona podem ser úteis neste momento (Capítulo 11).

FIGURA 7-3. CONTROLE ULTRASSONOGRÁFICO NO 11º DIA DA ESTIMULAÇÃO OVARIANA PARA CICLO DE FERTILIZAÇÃO *IN VITRO*

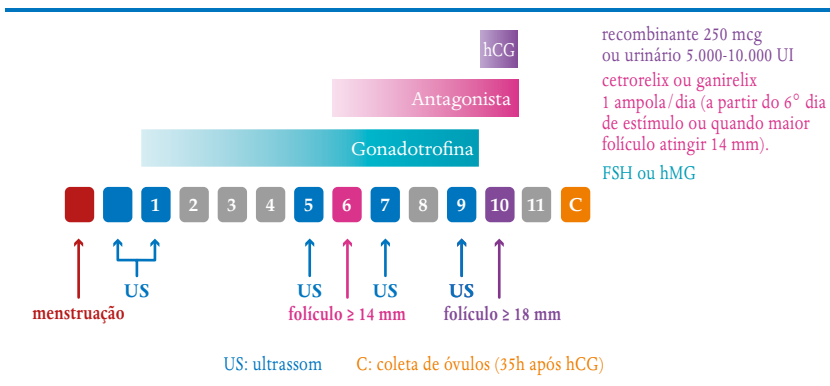


2- Protocolo curto com antagonista: a supressão da hipófise é feita pelo antagonista do GnRH (Orgalutran ou Cetrotide). O antagonista tem a mesma função que o agonista do GnRH, mas tem a vantagem de causar um bloqueio hipofisário imediato, sem o efeito *flare-up* inicial, assim, pode ser administrado depois do início da estimulação, levando a paciente a receber menos picadas. Por isso, hoje em dia, tende a ser mais utilizado que o protocolo longo. Como no protocolo anterior, realiza-se um ultrassom entre 2º e 3º dia do ciclo, para avaliar ausência de cistos e endométrio fino. Inicia-se então as gonadotrofinas, com controles ultrassonográficos também no 5º dia e então em dias alternados.

Existem várias propostas em relação ao momento ideal de iniciar o antagonista, que variam entre o 5º e o 6º dia da indução ou, para alguns, quando os folículos atingirem o diâmetro de 14 mm. Cada clínica tem a sua preferência, o IPGO tem preferido utilizar o protocolo flexível, ou seja, quando a dimensão do maior folículo atingir 14 mm (Quadro 7-3). Uma vez iniciando o antagonista, mantém-se até o dia do hCG, que tem critérios de realização idênticos ao protocolo longo.

A maior vantagem deste protocolo está nos casos de pacientes que têm risco de ter Síndrome de Hiperestimulação Ovariana. Nestes casos o hCG que finaliza a maturação folicular é trocado por uma dose única do agonista de GnRH, e com isso evitam-se as complicações desta Síndrome (Capítulo 10).

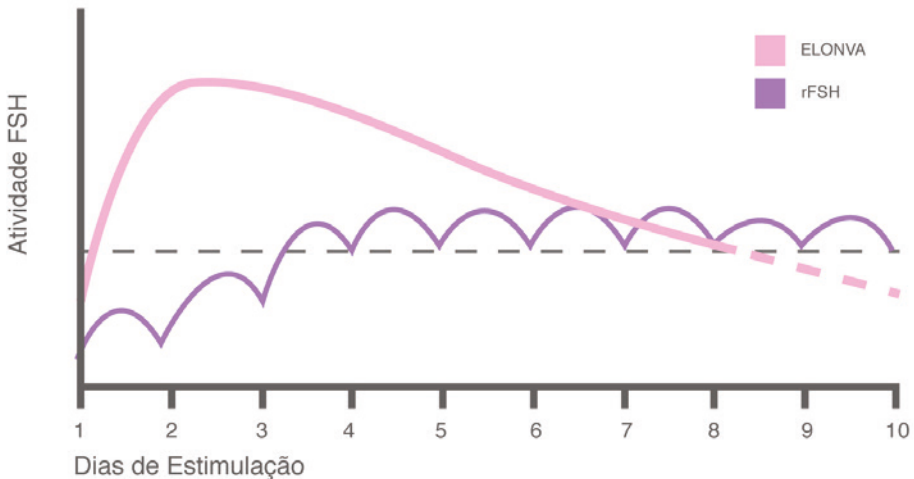
QUADRO 7-3. PROTOCOLO CURTO COM ANTAGONISTA



Protocolo com FSH de ação prolongada – Elonva (corifolitropina alfa): não há dúvidas de que uma reclamação frequente das mulheres que passam por um ciclo de FIV é o fato de precisarem tomar injeções diárias durante alguns dias. Embora este período normalmente não ultrapasse os dez dias, algumas pacientes chegam a desistir do tratamento por certo tempo e às vezes para sempre, por considerarem esta fase um sofrimento inesquecível.

Elonva é uma injeção única que vale por sete dias de aplicação de FSH, substituindo as aplicações diárias neste período (Quadro 7-4). É utilizada em mulheres submetidas a tratamentos de infertilidade que necessitam de estimulação ovariana para o desenvolvimento de mais que um óvulo maduro de cada vez. É administrada em dose única por injeção subcutânea. As mulheres que pesam 60 kg ou menos devem receber uma dose de 100 microgramas, ao passo que as mulheres que pesam mais de 60 kg devem receber uma dose de 150 microgramas. A própria paciente ou o seu parceiro podem aplicar a injeção no caso de terem recebido as instruções adequadas.

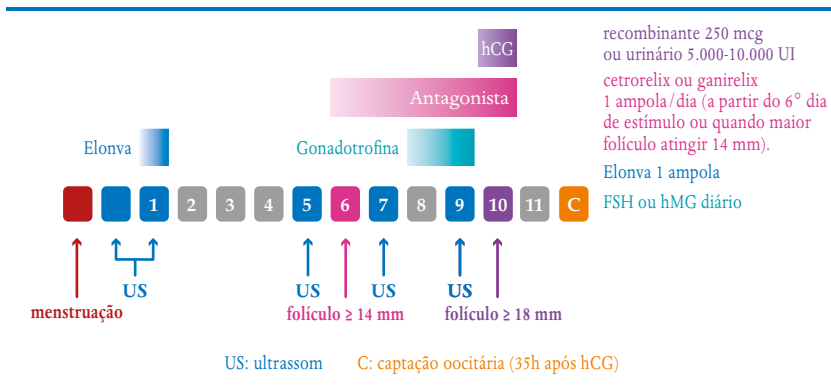
QUADRO 7-4. BIOATIVIDADE DO FSH COM ELONVA E COM INJEÇÕES DIÁRIAS DE FSH RECOMBINANTE (rFSH)



Cinco dias após a injeção do Elonva, dependendo da resposta dos ovários, inicia-se o tratamento com um antagonista da GnRH, que im-

pede uma liberação prematura dos óvulos pelos ovários. Sete dias após a injeção do Elonva, no caso de ser necessária uma estimulação ovariana adicional, podem ser administradas injeções diárias de gonadotrofinas (FSH ou FSH+LH), até o momento de se realizar o hCG. Elonva (corifolitropina alfa) tem ação semelhante a outros medicamentos que contêm FSH também utilizados para estimular os ovários nos tratamentos de fertilidade, mas tem a diferença de possuir uma ação prolongada no organismo. Em resultado disto, pode ser administrada uma dose única, substituindo desta forma sete injeções diárias necessárias para estes outros (Quadro 7-5).

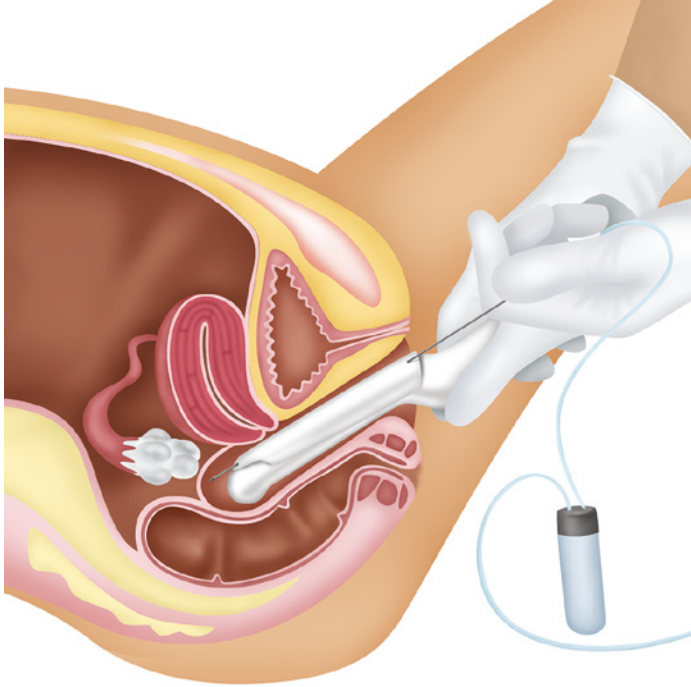
QUADRO 7-5. PROTOCOLO DE ESTIMULAÇÃO OVARIANA COM ELONVA EM CICLO COM ANTAGONISTA



3ª Fase – Coleta dos óvulos

Os folículos são aspirados através de uma agulha acoplada ao transdutor transvaginal e conectada a um sistema de aspiração, em um ambiente cirúrgico (Figura 7-4), 35h após a administração do hCG. Pode ser realizada com anestesia local mas, geralmente, opta-se por uma sedação profunda (Propofol). Este processo é indolor e dura alguns minutos. O conteúdo folicular é diretamente encaminhado para avaliação pelo embriologista. Neste dia, é também realizada a coleta do sêmen do marido.

FIGURA 7-4. COLETA DE ÓVULOS



Equipamentos Necessários para Coleta de Óvulos:

- sala especial acoplada ao laboratório;
- US transvaginal;
- agulha acoplada ao transdutor;
- sistema de sucção;
- equipamento mínimo de anestesia (ECG, Oxímetro, Pressão não invasiva, Propofol).

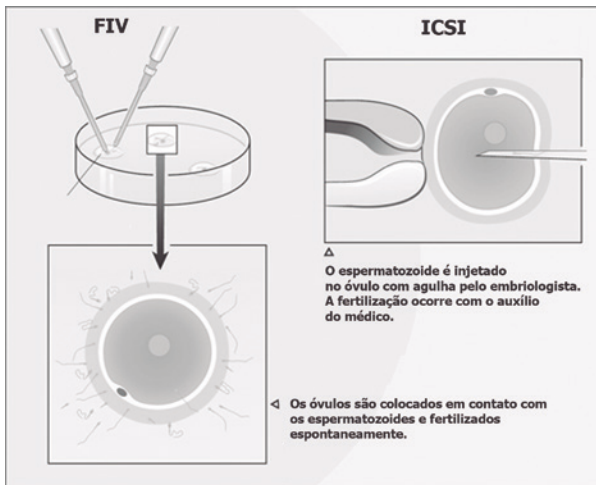
4ª Fase – Fertilização dos óvulos

No laboratório, após a aspiração, os óvulos são separados, cultivados e classificados quanto à sua maturidade. Posteriormente, a fertilização poderá ocorrer de quatro maneiras:

FIV clássica: os óvulos são colocados em uma incubadora no laboratório, junto dos espermatozoides, em condições ambientais semelhantes às encontradas na trompa uterina – local em que normalmente ocorre a fecundação (Figura 7-5).

ICSI (*Intracytoplasmic Sperm Injection* ou Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoide): quando a quantidade de espermatozoides for pequena, os óvulos são fertilizados através da micromanipulação dos gametas, injetando-se um espermatozoide em cada óvulo. A seleção dos espermatozoides para a ICSI é feita pela avaliação visual da motilidade e morfologia (Figura 7-5).

FIGURA 7-5. FERTILIZAÇÃO *IN VITRO* PELA FORMA CLÁSSICA E POR ICSI



ICSI Magnificado, Super-ICSI ou IMSI (*Intracytoplasmic Morphologically Select Sperm Injection*): é uma técnica que identifica com precisão os espermatozoides com maior capacidade de fertilização, usada quando houver alterações no seu formato (morfologia alterada), presença de vacúolos e fragmentação do DNA espermático. Utiliza um sistema ótico que apresenta objetivas de maior poder de ampliação eletrônica das imagens, podendo observar os espermatozoides em detalhes, detectar seus defeitos e selecionar os melhores, pois são aumentados em até 12.500 vezes. Identifica em tempo real

e com precisão os espermatozoides com maior capacidade de fertilização avaliando um conjunto de alterações que são denominadas pela sigla em inglês MSOME (*Motile Sperm Organellar Morphology Examination*). Espermatozoides com estas alterações podem formar embriões de má qualidade e o conseqüente insucesso da FIV. O IMSI ou “Super ICSI” pode ser indicado principalmente para casais cujo homem tem alterações importantes da morfologia dos espermatozoides, insucesso em tratamentos anteriores de FIV, altas taxas de fragmentação do DNA dos espermatozoides e abortos repetidos. Com esta nova técnica espera-se que a taxa de gravidez, que nestes casos pode estar abaixo do esperado, possa alcançar valores próximos a 60%, dependendo da idade da mulher.

PICSI (*Physiological Intracytoplasmic Sperm Injection*): a seleção ocorre entre os espermatozoides que se ligam (*in vitro*) a um “componente especial”, também presente na camada externa do óvulo (uma placa de ácido hialurônico). Em pesquisas recentes foi demonstrado que os espermatozoides selecionados pela PICSI (que se unem a esta placa) são maduros, possuem menos danos ao DNA e são sujeitos a menos aneuploidias (doenças genéticas) que os espermatozoides selecionados pela ICSI convencional. É indicado nos casos de fragmentação do DNA dos espermatozoides acima de 30%.

Em qualquer uma dessas técnicas, 18 horas após a coleta dos óvulos é confirmada a fertilização e, assim, passam a se chamar pré-embriões, cujo crescimento é acompanhado até o momento da transferência ou vitrificação. Nesta fase poderá ser realizada a biópsia embrionária - PGD (*Pré-Implantation Genetic Diagnosis*) ou DPI (Diagnóstico Pré-Implantacional) para pesquisa de aneuploidias ou doenças genéticas (Capítulo 13).

5ª Fase – Transferência dos embriões

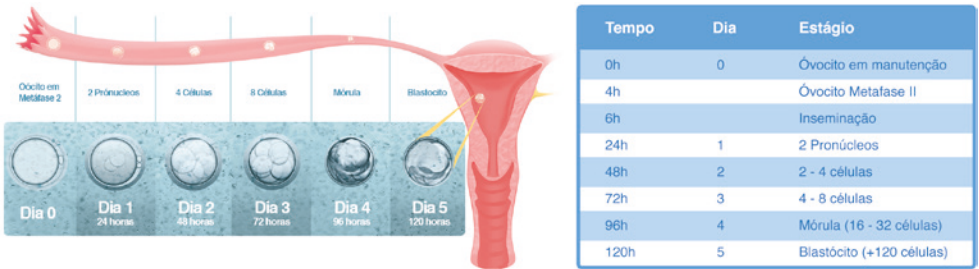
Dois a cinco dias após a fertilização, os embriões são transferidos para o útero. Neste dia, serão conhecidos os de melhor qualidade, e assim o médico especialista, o embriologista e o casal decidirão juntos quantos deles serão transferidos, número este que pode variar de um a quatro e que dependerá das regras da ética, da idade da mulher e da qualidade dos embriões.

Avaliação da qualidade dos embriões e escolha do dia da transferência (3º ou 5º dia?): no dia seguinte à fertilização, que ocorre horas após a aspiração dos óvulos, os embriões são analisados para verificar qual a porcentagem dos óvulos maduros que foram fertilizados. Na maioria das vezes, mesmo nos casos de ICSI, uma parte destes óvulos não se fertiliza. Já neste momento pode ser feita uma análise inicial microscópica e prognóstica da qualidade destes embriões e quais são os que têm maior chance de sobreviver e alcançar um estágio mais avançado de divisão celular. No 3º dia, estes embriões são mais uma vez estudados para que se faça uma nova classificação dos melhores. Esta classificação é baseada na “MORFOLOGIA”. Na morfologia do embrião, dois itens são analisados: o número de células (deverá ser de 6 a 8) e o índice de fragmentação (Figura 7-6). Quanto menor o grau de fragmentação e número adequado de células, teoricamente, melhor será este embrião e maior será a chance de implantação. Existem ainda outras formas não invasivas de avaliar o embrião, entre elas:

- taxa de respiração dos embriões (consumo de O₂);
- *spindle view*;
- expressão gênica;
- meios de cultura individualizados;
- *metabolomics*;
- *time lapse* (embrioscópio).

Normalmente, por vias naturais, o embrião chega à cavidade uterina com cinco ou seis dias de vida, em um estágio chamado BLASTOCISTO. Assim, parece claro que, quando transferimos para a mulher embriões neste estágio (ou seja, 5 ou 6 dias após a coleta dos óvulos), a chance de gravidez pode ser maior. Entretanto, nem sempre conseguimos que o embrião chegue a este estágio no laboratório e, além do mais, existe uma perda considerável no número de embriões durante estes cinco dias de desenvolvimento.

FIGURA 7-6. AVALIAÇÃO MORFOLÓGICA DO EMBRIÃO ATÉ O 5º DIA DE DESENVOLVIMENTO



24 hs



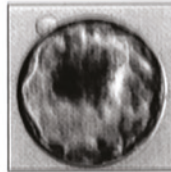
48 hs



72 hs Embrião não fragmentado "bonito"



96 hs Morula



120 hs Blastocisto



72 hs Embrião fragmentado "feio"

COMENTÁRIO IMPORTANTÍSSIMO: ao classificarmos um embrião de melhor ou pior, não estamos concluindo que as crianças nascidas destes embriões terão saúde diferente uma das outras. Significa simplesmente, que, ao implantar os embriões que passaram pelo período de divisão celular inicial com facilidade, a chance de gerar uma gravidez deve ser estatisticamente maior.

O embrião morfologicamente "mais feio" (menos células e mais fragmentado) poderá ter uma chance menor de implantação, mas gerar uma criança 100% saudável.

Se no 3º dia após a fertilização tivermos um número excessivo de embriões (superior a 4), uma boa conduta é aguardarmos que estes embriões atinjam a fase de BLASTOCISTOS para que os melhores passem

por mais esta prova de seleção. Assim, no 5º ou 6º dia, os embriões que atingirem esta fase serão os que terão maior chance de implantação.

E, mais uma vez, a decisão do dia da transferência será feita após a coleta dos óvulos e a avaliação inicial dos embriões. Dependerá de algumas variáveis importantes, por exemplo, idade da paciente, número de tentativas anteriores, número de óvulos coletados/maduros e, ainda, número e qualidade dos embriões obtidos.

Número de embriões transferidos: o Conselho Federal de Medicina (CFM), desde a resolução CFM nº 1.957/2010 (Normas Éticas para a Utilização das Técnicas de Reprodução Assistida), definiu:

“O número máximo de oócitos e embriões a serem transferidos para a receptora não pode ser superior a quatro. Em relação ao número de embriões a serem transferidos, são feitas as seguintes determinações:

- a) mulheres com até 35 anos: até dois embriões;
- b) mulheres entre 36 e 39 anos: até três embriões;
- c) mulheres com 40 anos ou mais: até quatro embriões.”

Essa norma é importante para diminuir o número de gestações múltiplas, fixando um número máximo de embriões de acordo com a idade. Como quanto maior a idade da mulher, menor a chance de implantação, podemos colocar mais embriões em mulheres com idades mais avançadas. Entretanto, não leva em conta a qualidade do embrião e se o embrião está em D3 ou blastocisto. Como blastocistos apresentam maior taxa de implantação que embriões em D3, tendemos a colocar um menor número de embriões quando estão nesta fase (Quadro 7-6).

QUADRO 7-6. ESQUEMA DO NÚMERO DE EMBRIÕES TRANSFERIDOS

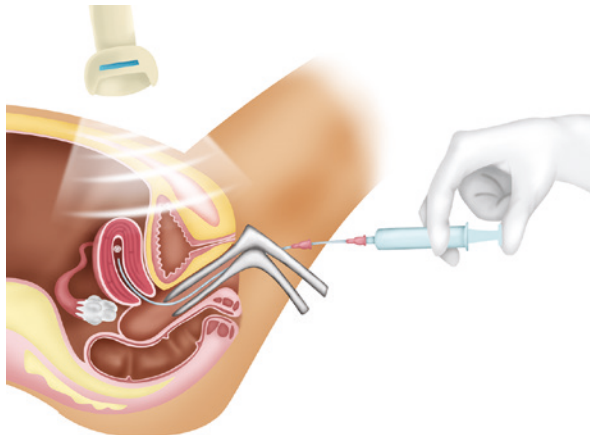
| IDADE | EMBRIÕES D3 | BLASTOCISTO |
|----------------------|-------------|-------------|
| ≤ 35 anos | 1-2 | 1-2 |
| 36-39 anos | 3 | 2-3 |
| ≥ 40 anos | 4 | 3-4 |
| Receptoras de óvulos | 2 | 1-2 |

IMPORTANTE:

- 1 Embriões excedentes não são descartados de imediato. Caso seja fertilizado um número maior de embriões que o esperado, o excedente poderá ser congelado (vitrificado) para utilização posterior. Se o casal não desejar ter mais filhos, poderá doá-los para outro casal, para a pesquisa científica ou, segundo a CFM nº 2013/13 do Conselho Federal de Medicina (CFM), poderão ser descartados após cinco anos.
- 2 Os casais que em nenhuma hipótese concordarem com o congelamento dos embriões poderão ter um número limitado de óvulos fertilizados, impedindo assim o excesso e a necessidade do congelamento (vitrificação).

Técnica de transferência de embriões: a transferência é indolor, realizada sob a visão do ultrassom, com cateter flexível, geralmente sem anestesia, através da vagina. O(s) embrião(ões) deve(m) ser colocado(s) de 1,5 cm a 2 cm abaixo do fundo uterino. Este procedimento é indolor e semelhante ao desconforto do exame ginecológico. A passagem do cateter deve ser um movimento delicado, pois as chances de gravidez têm muita ligação com este momento. Trata-se de um procedimento simples, mas que exige tranquilidade, um bom relaxamento da paciente e experiência do profissional (Figura 7-7). Após essa etapa, a paciente deverá ficar deitada por cerca de 20 a 30 minutos, retornando posteriormente para casa com atividades físicas limitadas e orientada com as devidas medicações.

FIGURA 7-7. TRANSFERÊNCIA DE EMBRIÕES



**RECOMENDAÇÕES DO IPGO PARA REALIZAR
UMA BOA TRANSFERÊNCIA EMBRIONÁRIA:**

- 1 Histeroscopia prévia. Dá a oportunidade de se avaliar as imperfeições do colo uterino, suas irregularidades e eventuais estreitamentos (estenoses). Caso sejam observadas estas alterações, o médico especialista poderá tomar providências antes do início do procedimento. Na impossibilidade, uma opção é realizar um teste com cateter através do orifício interno do colo antes da transferência.
- 2 Histerometria prévia (medida do útero) durante o controle da ovulação. Esta medida ajudará o especialista a dar a curvatura ideal no cateter e posicioná-lo da maneira adequada, principalmente nos úteros retrovertidos, e permitirá a colocação dos embriões no melhor local para a implantação. Evitará também que o cateter toque o fundo uterino e cause sangramentos indesejáveis.
- 3 Ultrassom transabdominal com a bexiga parcialmente cheia durante a transferência. Médicos experientes nem sempre precisam deste acompanhamento, embora mostre melhores resultados, além de permitir que a paciente tenha visualização de que os embriões foram colocados no lugar.
- 4 Lavagem do colo com meio de cultura para remover o excesso de muco com cotonete ou aspiração com seringa.
- 5 Cateter de Sidney, com 30 microlitros de meio de cultura, contendo embriões nos últimos 10 microlitros do fluido e a coluna de fluido contínuo com a seringa.
- 6 Inserção lenta do cateter guiado por ultrassom, para evitar que toque no fundo do útero.
- 7 Depositar o embrião na área central do endométrio.
- 8 Injetar os embriões lentamente a 1,5-2 cm do fundo, confirmado por ultrassom.
- 9 Retirar o cateter lentamente.
- 10 Inspeção do cateter pelo embriologista para verificar sangue, muco e embriões retidos. Caso haja embriões retidos no cateter, repetir o procedimento.

6ª Fase – Suporte hormonal:

No dia seguinte à coleta de óvulos, inicia-se o suporte hormonal com progesterona. As doses são ajustáveis de acordo com a necessidade da paciente. São utilizadas uma das seguintes opções:

- progesterona injetável (Progesterone): 50 a 100 mg/dia – intramuscular;
- micronizada (Utrogestan/Evocanil): 600 a 1200 mg/dia - via vaginal;
- gel (Crinone 8%): 1 a 2x/dia, via vaginal.

Em algumas situações pode ser adicionado o Duphaston (didrogesterona 10 mg 12/12h via oral). Quando a paciente tiver poucos óvulos, o suporte da fase lútea poderá ser feito com três doses de hCG 1.500U SC a cada três dias. Não se deve utilizar hCG para suporte na fase lútea se o número de óvulos for maior pelo risco de Síndrome de Hiperestimulação Ovariana.

Durante a fase lútea, podem ser realizados exames de sangue que comprovam o equilíbrio hormonal (Estradiol > 200 pg/mL e progesterona > 20 ng/mL). Caso haja necessidade, as doses da progesterona poderão ser modificadas e/ou introduzido reposição de estradiol.

O teste de gravidez é realizado 11 dias após a transferência dos embriões.

RESUMO EXPLICATIVO DO ACOMPANHAMENTO MÉDICO EM FIV

Protocolo longo:

- 1 Ácido fólico + vitamina C e vitamina E.
- 2 Iniciar agonista no 21º dia do ciclo anterior.
- 3 Ultrassom transvaginal no 2º-3º dia da menstruação para verificar a inexistência de cistos remanescentes do ciclo anterior. Caso haja folículo > 10mm, a dosagem do estradiol plasmático pode ajudar bastante. Se < 50 pg/mL, pode iniciar estímulo.
- 4 Iniciar estimulação ovariana com gonadotrofinas ao redor do 3º dia da menstruação (dose variável). Diminuir dose do agonista.
- 5 Monitorização do crescimento dos folículos e da espessura do endométrio, para ajuste da dose: 5º dia de estímulo e, então, dias alternados.

- 6 Quando pelo menos dois folículos > 18 mm, administrar hCG. Neste dia, não é necessário administrar a gonadotrofina, somente o agonista.
- 7 Coleta dos óvulos 35 h após hCG.
- 8 Suporte fase lútea (dia seguinte da coleta).
- 9 Transferência embrionária (3º ou 5º dia após a coleta).
- 10 Beta-hCG 11 dias após a transferência.

Protocolo curto:

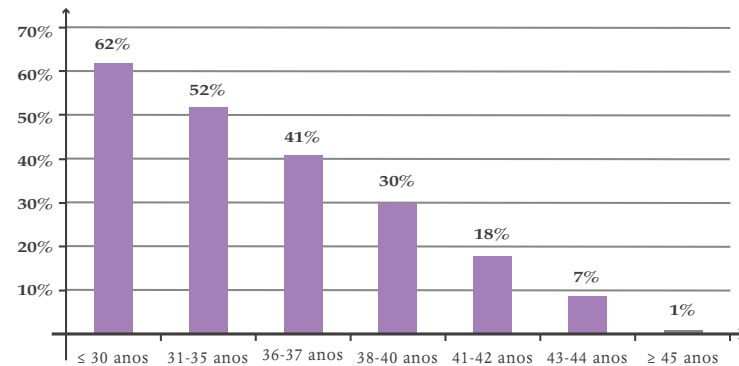
- 1 Ácido fólico + vitamina C e vitamina E.
- 2 Ultrassom transvaginal no 2º-3º dia da menstruação para verificar a inexistência de cistos remanescentes do ciclo anterior. Caso haja folículo > 10mm, a dosagem do estradiol plasmático pode ajudar bastante. Se < 50 pg/mL, pode iniciar.
- 3 Iniciar estimulação ovariana com gonadotrofinas ao redor do 3º dia da menstruação (dose variável).
- 4 Monitorização do crescimento dos folículos e da espessura do endométrio, para ajuste da dose: 5º dia e então em dias alternados.
- 5 Iniciar antagonista quando maior folículo atingir 14 mm.
- 6 Quando pelo menos dois folículos > 18 mm, administrar hCG. Neste dia, não é necessário administrar a gonadotrofina, somente o antagonista.
- 7 Coleta dos óvulos 35 h após hCG.
- 8 Suporte fase lútea (dia seguinte da coleta).
- 9 Transferência embrionária (3º ou 5º dia após a coleta).
- 10 Beta-hCG 11 dias após a transferência.

TAXAS DE SUCESSO

- O sucesso da FIV vai depender de vários fatores:
- idade da mulher;
- qualidade dos óvulos e espermatozoides;
- qualidade dos embriões;
- qualidade endometrial;
- transferência do embriões.

Entretanto, mesmo quando todos os parâmetros são favoráveis, ainda há chance de insucesso. A idade da mulher é o maior preditor de sucesso da FIV, caindo progressivamente com o avançar da idade. Enquanto mulheres abaixo dos 35 anos têm taxa de gravidez de mais de 50% em ciclos de FIV, essa taxa cai pra menos de 20% nas maiores de 40 anos (Quadro 7-7). Portanto, cabe ao ginecologista alertar a mulher acima dos 35 anos que não pode esperar muito, pois mesmo com tratamento suas chances caem bastante.

QUADRO 7-7. TAXA DE GRAVIDEZ POR TRANSFERÊNCIA EMBRIONÁRIA DE ACORDO COM A IDADE MATERNA



* dados do IPGO

OUTRAS CONSIDERAÇÕES

Congelamento de embriões (vitriificação)

No início de um tratamento de FIV, uma questão bastante importante para médicos e casais diz respeito ao número de óvulos que potencialmente serão produzidos durante o ciclo. Este dado inicialmente parece ser de pouca relevância, mas torna-se importante, pois o número de óvulos a serem produzidos está diretamente relacionado ao número de em-

briões que serão obtidos. Um número ideal de embriões oferece melhores condições para cultivos mais longos, como cultura de blastocistos.

No entanto, a obtenção de números altos de óvulos pode gerar uma grande quantidade de embriões excedentes ao ciclo realizado. Segundo o Conselho Federal de Medicina, atualmente os embriões excedentes aos ciclos de FIV podem ter quatro destinos: congelamento (vitrificação), doação a outro casal, doação à pesquisa científica e, por último, o descarte, após cinco anos de congelamento e se for do interesse do casal (Resolução CFM 2013/13).

O congelamento de embriões possui uma longa história dentro da medicina reprodutiva, com nascimento na metade da década de 1980, sendo, hoje, comprovadamente um procedimento já bastante disseminado nos centros de reprodução humana espalhados pelo mundo. Neste campo, existe uma variedade de leis que geralmente mudam de acordo com o país. Mas, de um modo geral, o congelamento de embriões é aceito pela maioria.

Ele não deve ser o objetivo do tratamento, mas possibilita que casais que produzam números altos de óvulos e, conseqüentemente, embriões, possam ter mais uma chance para obter a sua tão desejada gestação sem a necessidade de um novo estímulo ovariano. Do mesmo modo, casais que conseguiram ter sucesso na primeira tentativa e congelaram alguns embriões excedentes podem voltar depois de alguns anos e utilizar estes mesmos embriões para uma segunda tentativa. Os embriões a serem congelados (vitrificados) são estocados a -196°C em nitrogênio líquido. O tempo de permanência em nitrogênio líquido parece afetar pouco a viabilidade embrionária, já existindo casos de gestações após um período de oito anos de congelamento. A perda de viabilidade durante o armazenamento pela técnica de vitrificação é praticamente inexistente, contudo, ainda existem dúvidas quanto ao período máximo que os embriões poderiam aguentar.

Mesmo que ainda existam interrogações com relação aos processos de congelamento, o número de procedimentos realizados até agora e o índice de sucesso por tentativa mostram que este é um procedimento que oferece bons índices de sucesso e deve ser utilizado quando for necessário, ou seja, naqueles casais que produzem um alto número de embriões.

Algumas vezes, opta-se pro congelar todos os embriões para transferi-los em um ciclo natural ou com preparo endometrial. Isso ocorre por

exemplo quando se usa protocolos alternativos com associação de citrato de clomifeno (Capítulo 8), há elevação dos níveis de progesterona antes do hCG (Capítulo 11), risco de Síndrome de Hiperestimulação Ovariana (Capítulo 10) ou níveis muito elevados de estradiol durante a estimulação (Capítulo 11).

Armazenamento de embriões

Quando a mulher produz poucos óvulos por ciclo, uma conduta possível é o acúmulo de embriões por meio de várias coletas (Capítulo 9). Estes casais poderiam fazer vários ciclos com números baixos de embriões e congelá-los. Depois de alguns meses, este “estoque” de embriões seria utilizado de uma só vez, para maximizar suas chances. Este procedimento é muito realizado com os ciclos espontâneos, ou seja, quando só ocorre a produção de um óvulo, ou naquelas mulheres em que a produção de óvulos é muito baixa.

As induções da ovulação podem ser repetidas, isto é, os óvulos são coletados em duas ou três induções diferentes, em meses seguidos ou não, fertilizados, congelados (vitrificados) e transferidos, de uma só vez, em um ciclo seguinte. Esta possibilidade é interessante por reduzir as pressões emocionais, somadas nas várias tentativas que serão reduzidas a uma única transferência.

COMPLICAÇÕES

As complicações da FIV são incomuns e em geral não são graves, mas em uma pequena parcela de casos a situação pode se complicar e levar até a óbito. Essas complicações podem ser divididas em quatro grupos:

1- Complicações agudas decorrentes da estimulação ovariana

O ovário pode responder demais e levar à Síndrome de Hiperestimulação Ovariana (SHO). Casos leves têm frequência de até 20%, mode-

rados de 3-6% e, em sua forma mais severa, ocorre entre 0,5 a 2% dos ciclos de estimulação ovariana. Atualmente, a SHO tem diminuído de frequência devido ao uso de novos protocolos (Capítulo 10).

2- *Complicações decorrentes da coleta de óvulos:*

- Lesão da artéria ilíaca: é muito rara. Pode levar à laparotomia de urgência, com grande chance de complicações sérias.
- Sangramento ovariano após punção: também infrequente (0,5% dos casos), mas pode necessitar de internação para observação e até abordagem cirúrgica para cauterização.
- Infecção pós-punção: descrita em cerca de 0,3% dos casos, necessitando em casos mais graves de tratamento antibiótico e até cirúrgico.

3- *Complicações obstétricas:*

- Gravidez múltipla: chega a até 20% das gravidezes de FIV.
- Pré-eclâmpsia, prematuridade, descolamento de placenta, restrição de crescimento fetal e baixo peso ao nascer: bebês de FIV/ICSI têm até duas vezes mais risco de restrição de crescimento, baixo peso ao nascer e parto prematuro. Além disso, há maior risco da gestante desenvolver pré-eclâmpsia e ter descolamento de placenta. Entretanto, essas complicações só ocorrem em ciclos de FIV com embriões a fresco, não se vendo em ciclos com embriões congelados. Isso se deve ao fato dos níveis elevados de estradiol num ciclo de FIV alterarem a placentação, o que leva a essas complicações, sendo uma boa opção optar pelo congelamento dos embriões quando os níveis de estradiol se elevam muito.
- Malformações fetais: existe uma maior incidência de malformações fetais em fetos concebidos *in vitro* em relação aos de gestações espontâneas (risco relativo: 1.32; intervalo de confiança: 1.24-1.42).

4- Aumento do risco de câncer?

Apesar de já ter sido levantada essa possibilidade, as últimas meta-análises não demonstraram aumento de risco de câncer de mama, colo, endométrio ou ovário em pacientes submetidas a ciclos de FIV.

Referências Bibliográficas

1. Abou-Setta AM, Al-Inany HG, Mansour RT, Serour GI, Aboulghar MA. Soft versus firm embryo transfer catheters for assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2005 Nov;20(11):3114-21.
2. Abou-Setta AM, Mansour RT, Al-Inany HG, Aboulghar MM, Aboulghar MA, Serour GI. Among women undergoing embryo transfer, is the probability of pregnancy and live birth improved with ultrasound guidance over clinical touch alone? A systematic review and meta-analysis of prospective randomized trials. *Fertil Steril.* 2007 Aug;88(2):333-41.
3. Abou-Setta AM. What is the best site for embryo deposition? A systematic review and meta-analysis using direct and adjusted indirect comparisons. *Reprod Biomed Online.* 2007;14(5):611-9.
4. Coroleu B, Barri PN, Carreras O, et al. *Hum Reprod.* 2002 Feb;17(2):341-6;
5. Abou-Setta. Effect of passive uterine straightening during embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(5):516-22.
6. Aboulghar MA, Mansour RT. Ovarian hyperstimulation syndrome: classifications and critical analysis of preventive measures. *Hum Reprod Update.* 2003 May-Jun;9(3):275-89.
7. Bartoov B, Berkovitz A, Eltes F, Kogosovsky A, Yagoda A, Lederman H, Artzi S, Gross M, Barak Y. Pregnancy rates are higher with intracytoplasmic morphologically selected sperm injection than with conventional intracytoplasmic injection. *Fertil Steril.* 2003 Dec;80(6):1413-9.
8. Bergh T, Lundkvist O. Clinical complications during in-vitro fertilization treatment. *Hum Reprod.* 1992 May;7(5):625-6.

9. Brown J, Buckingham K, Abou-Setta AM, Buckett W. Ultrasound versus 'clinical touch' for catheter guidance during embryo transfer in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1):CD006107.
10. Buckett WM. A meta-analysis of ultrasound-guided versus clinical touch embryo transfer. *Fertil Steril.* 2003 Oct;80(4):1037-41.
11. Buckett WM. A review and meta-analysis of prospective trials comparing different catheters used for embryo transfer. *Fertil Steril.* 2006 Mar;85(3):728-34.
12. Derks RS, Farquhar C, Mol BW, Buckingham K, Heineman MJ. Techniques for preparation prior to embryo transfer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4):CD007682 .
13. Devroey P. GnRH antagonists. *Fertil Steril.* 2000 Jan;73(1):15-7.
14. Felberbaum RE, Albano C, Ludwig M, et al. Ovarian stimulation for assisted reproduction with HMG and concomitant midcycle administration of the GnRH antagonist cetrorelix according to the multiple dose protocol: a prospective uncontrolled phase III study. *Hum Reprod.* 2000 May;15(5):1015-20.
15. Fluker M, Grifo J, Leader A, et al. Efficacy and safety of ganirelix acetate versus leuprolide acetate in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril.* 2001 Jan;75(1):38-45.
16. Glujovsky D, Blake D, Farquhar C, Bardach A. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11(7):CD002118.
17. Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, et al. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *N Engl J Med.* 2001 Nov 8;345(19):1388-93.
18. Hansen M, Kurinczuk JJ, Milne E, de Klerk N, Bower C. Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2013 Jul-Aug;19(4):330-53.
19. Hershlag A , Paine T , Kvapil G , Feng H , Napolitano B. In vitro fertilization - intracytoplasmic sperm injection split (an insemination method to prevent fertilization failure). *Fertil Steril.* 2002 Feb;77(2):229-232.
20. Kasius A, Smit JG, Torrance HL, et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014 Jul;20(4):530-41.
21. Lan VT, Tuan PH, Canh LT, Tuong HM, Howles CM. Progesterone supplementation during cryopreserved embryo transfer cycles: effi-

- cacy and convenience of two vaginal formulations. *Reprod Biomed Online*. 2008 Sep;17(3):318–23.
22. Li LL, Zhou J, Qian XJ, Chen YD. Meta-analysis on the possible association between *in vitro* fertilization and cancer risk. *Int J Gynecol Cancer*. 2013 Jan;23(1):16-24.
 23. Liu DY, Baker HWG. Evaluation and assessment of semen for IVF/ICSI. *Asian J Androl*. 2002 Dec;4(4):281-5.
 24. Ludwig M, Diedrich K. Evaluation of an optimal luteal phase support protocol in IVF. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001 May;80(5):452-66.
 25. Ludwig M, Schwartz P, Babahan B, et al. Luteal phase support using either Crinone 8% or Utrogest: results of a prospective, randomized study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002 Jun 10;103(1):48-52.
 26. Majumdar G, Majumdar A. A prospective randomized study to evaluate the effect of hyaluronic acid sperm selection on the intracytoplasmic sperm injection outcome of patients with unexplained infertility having normal semen parameters. *J Assist Reprod Genet*. 2013 Nov;30(11):1471-5.
 27. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Murphy KE, et al. Preterm birth and low birth weight among *in vitro* fertilization singletons: a systematic review and meta-analyses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009 Oct;146(2):138-48.
 28. McGovern PG, Llorens AJ, Skurnick JH, Weiss G, Goldsmith LT. Increased risk of preterm birth in singleton pregnancies resulting from *in vitro* fertilization-embryo transfer or gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2004 Dec;82(6):1514-20.
 29. Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S, Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012 Sep-Oct;18(5):485-503.
 30. Parmegiani L, Cognigni GE, Bernardi S, et al. Comparison of two ready-to-use systems designed for sperm-hyaluronic acid binding selection before intracytoplasmic sperm injection: PICSi vs. Sperm Slow: a prospective, randomized trial. *Fertil Steril*. 2012 Sep;98(3):632-7.
 31. Polyzos NP, Messini CI, Papanikolaou EG, et al. Vaginal progesterone gel for luteal phase support in IVF/ICSI cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2010 Nov;94(6):2083-7.

32. Reissmann T1, Schally AV, Bouchard P, Riethmüller H, Engel J. The LHRH antagonist cetrorelix: a review. *Hum Reprod Update*. 2000 Jul-Aug;6(4):322-31.
33. Sallam HN, Sadek SS. Ultrasound-guided embryo transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2003 Oct;80(4):1042-6;
34. Santibañez A, García J, Pashkova O, et al. Effect of intrauterine injection of human chorionic gonadotropin before embryo transfer on clinical pregnancy rates from in vitro fertilisation cycles: a prospective study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014 Jan 29;12:9.
35. Sergentanis TN, Diamantaras AA, Perlepe C, Kanavidis P, Skalkidou A, Petridou ET. IVF and breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014 Jan-Feb;20(1):106-23.
36. Serhal PF, Ranieri DM, Kinis A, Marchant S, Davies M, Kadum IM. Oocyte morphology predicts outcome of intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod*. 1997 Jun;12(6):1267-70.
37. Setti AS, Paes de Almeida Ferreira Braga D, Iaconelli A Jr, Aoki T, Borges E Jr. Twelve years of MSOME and IMSI: a review. *Reprod Biomed Online*. 2013 Oct;27(4):338-52.
38. Simunic V, Tomic V, Tomic J, Nizic D. Comparative study of the efficacy and tolerability of two vaginal progesterone formulations, Crinone 8% gel and Utrogestan capsules, used for luteal support. *Fertil Steril* 2007 Jan;87(1):83-7.
39. Siristatidis C, Sergentanis TN, Kanavidis P, et al. Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: impact on ovarian, endometrial and cervical cancer--a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013 Mar-Apr;19(2):105-23.
40. Terriou P, Sapin C, Giorgetti C, Hans E, Spach JL, Roulier R. Embryo score is a better predictor of pregnancy than the number of transferred embryos or female age. *Fertil Steril*. 2001 Mar;75(3):525-31.
41. The European Orgalutran Study Group. Borm G, Mannaerts B. Treatment with the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is effective, safe and convenient: results of a controlled, randomized, multicentre trial. *Hum Reprod*. 2000 Jul;15(7):1490-8.

42. Tiras B, Polat M, Korucuoglu U, Zeyneloglu HB, Yarali H. Impact of embryo replacement depth on *in vitro* fertilization and embryo transfer outcomes. *Fertil Steril*. 2010 Sep;94(4):1341-5.
43. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Oct 5;(10):CD009154.
44. Zarutskie PW, Phillips JA. A meta-analysis of the route of administration of luteal phase support in assisted reproductive technology: vaginal versus intramuscular progesterone. *Fertil Steril*. 2009 Jul;92(1):163-9.

A ESCOLHA DO MELHOR ESQUEMA E A MELHOR DOSAGEM PARA ESTIMULAÇÃO OVARIANA NA FERTILIZAÇÃO *IN VITRO* (FIV)

A estimulação ovariana tem um papel fundamental nos tratamentos de reprodução assistida e, nos últimos anos houve grande avanço nas medicações utilizadas com este propósito. Isso tornou os tratamentos mais eficazes e seguros e com um grande número de protocolos. Frente a essa diversidade de opções, surge a dúvida: qual protocolo devemos utilizar? Uma série de estudos e meta-análises têm comparado a eficácia de diferentes medicamentos e protocolos e demonstraram que, em geral, apresentam resultados clínicos semelhantes. Entretanto, como há grande variabilidade na população infértil, recomendam-se protocolos de estimulação ovariana individualizados. Sabe-se que a idade da mulher é o principal fator preditivo de sucesso na FIV, entretanto, uma abordagem baseada somente na idade pode levar a surpresas, pois nem sempre a idade reflete a resposta ovariana. Existem vários outros fatores que interagem mutuamente para determinar a resposta ovariana, como reserva ovariana, índice de massa corpórea (IMC), perfil genético, causa da infertilidade e patologias associadas, como endometriose. Assim, o paradigma central da indução da ovulação mudou de protocolos já predeterminados para protocolos individualizados destinados a maximizar os efeitos benéficos do tratamento, minimizando complicações e riscos.

É muito importante conhecer bem a paciente que vai ser submetida ao tratamento e os seus ovários. Para isso é preciso saber o histórico de tratamentos prévios (quanto usou de medicação, que protocolo usou, quantos óvulos obteve, quantos embriões formaram e a qualidade dos embriões). Podem auxiliar ainda alguns biomarcadores de reserva ovariana, como hormônio antimulleriano (AMH) e contagem de folículos

antrais (*antral follicle count* – AFC), ferramentas úteis não só para prever a resposta ovariana à estimulação, antevendo quais pacientes estão em risco de uma resposta excessiva ou de uma má resposta, como auxiliar na escolha da melhor estratégia terapêutica.

Com estes critérios, identificamos mulheres com ovários mais sensíveis (altas respondedoras), podendo escolher protocolos que minimizem os riscos de Síndrome de Hiperestimulação Ovariana (SHO), como protocolo com antagonista, dose baixa de gonadotrofinas e o uso de agonista de GnRH para *trigger* final de ovulação. Por outro lado, há mulheres que têm ovários menos sensíveis, que inclui as categorias de pacientes mais velhas (≥ 35 anos), pacientes com grande supressão de LH endógeno (hipogonadismo hipogonadotrópico) e baixa reserva ovariana, grupos que podem se beneficiar de suplementação de LH.

Assim, a escolha do tratamento deve ser centrada na paciente, adaptando-se de acordo com cada perfil. Esta abordagem individualizada é especialmente relevante para otimizar a probabilidade de um ciclo de tratamento bem-sucedido e para prevenir os riscos de cancelamento do ciclo e complicações. Não podemos nos esquecer ainda do fator econômico. Os custos dos medicamentos são altos, e isso também deve pesar na hora de escolher o protocolo de estimulação. Com todos esses cuidados, conseguimos maximizar os resultados, minimizar os riscos e tornar o tratamento o mais tolerável e acessível possível.

1- ESCOLHA DO TIPO DE BLOQUEIO: PROTOCOLO LONGO (AGONISTA) OU CURTO (ANTAGONISTA)? (PARA DETALHES DOS PROTOCOLOS, VEJA O CAPÍTULO 3)

O bloqueio hipofisário é essencial na estimulação ovariana para evitar um pico prematuro de LH, com ovulação precoce e perda do ciclo. Com a introdução dos análogos do GnRH (agonista e antagonistas), reduziu-se essa ocorrência de 20% para menos de 2%. Os dois protocolos mais clássicos de estimulação ovariana para FIV são:

Protocolo longo (agonista)

Acetato de leuprorrelina (Lupron kit), nafarelina (Synarel) ou triptorelina (Gonapeptyl daily).

Protocolo curto (antagonista)

Acetato de cetrorelix (Cetrotide) ou ganirelix (Orgalutran).

Em relação à taxa de sucesso dos dois protocolos, de um modo geral, os estudos não mostram diferença. Ambos são eficazes e com resultados similares. Entretanto, existem alguns pontos positivos e negativos de cada um deles. O protocolo com agonista tem o inconveniente de ser mais longo, pois necessita inicialmente de um bloqueio a partir do 21º dia do ciclo anterior, sendo então, mais dias de injeções (quando utilizadas formulações injetáveis). Além disso, o número de dias de estimulação ovariana também tende a ser em média um pouco maior (cerca de 1 dia a mais que no protocolo curto), significando assim, uma maior dose total de gonadotrofinas. Por outro lado, fica mais fácil programar o início do estímulo, uma vez que, tendo sido confirmado o bloqueio hipofisário, pode-se adiar alguns dias para se iniciar as gonadotrofinas, não precisando ser como no protocolo curto, em que devem sempre ser iniciadas no segundo ou terceiro dia.

Além disso, o protocolo com agonista proporciona um crescimento folicular mais homogêneo, facilitando na decisão de quando encerrar a estimulação, uma vez que folículos com tamanhos muito discrepantes podem gerar a dúvida de se devemos esperar mais um dia para os menores crescerem, correndo o risco dos maiores passarem do tempo, ou se priorizamos os maiores, correndo o risco de vir muitos imaturos. Isso faz com que a curva de aprendizado com agonista seja mais rápida que com antagonista.

O protocolo com antagonista tem uma maior dificuldade de programação de início do ciclo, embora esse problema possa ser minimizado com o uso de anticoncepcional oral ou estradiol prévio ao ciclo. Tem a vantagem de poder começar a estimulação assim que vier a próxima menstruação, não ter os dias de injeções de bloqueio prévio ao estímulo

(tratamento mais curto e tolerável), menos dias de estímulo em média e de só necessitar introduzir o bloqueio a partir do quinto ou sexto dia do estímulo (ou quando o folículo dominante atingir 14 mm), diminuindo em muito o número de “picadas”. Além disso, como o bloqueio só ocorre tardiamente, pode-se associar à estimulação medicamentos que aumentam as gonadotrofinas endógenas, como citrato de clomifeno, tamoxifeno e inibidor de aromatase (letrozole), permitindo o uso de doses menores de gonadotrofinas exógenas.

Em relação à eficácia dos dois protocolos, os estudos não mostram diferença. Apesar de ser descrito um discreto número maior de óvulos com o protocolo longo, ambos têm taxas de gravidez e nascidos-vivos semelhantes.

Uma ressalva deve ser feita em relação a dois grupos de pacientes: aquelas com risco de baixa resposta ou de hiper-resposta. Acredita-se que em pacientes mais velhas, com reserva ovariana baixa ou antecedente de má resposta, o agonista tenha uma tendência a bloquear mais o ovário, prejudicando a resposta. Essa é uma impressão geral, mas as meta-análises não confirmam essa teoria. Na prática, para pacientes deste grupo, damos preferência ao protocolo curto ou a alguns dos esquemas alternativos (Capítulo 9).

Por outro lado, em pacientes de risco para SHO, também damos preferência para o antagonista, pois está relacionado com menor incidência da síndrome e permite o uso de agonista para *trigger*, medida esta que reduz a quase zero a chance de SHO (Capítulo 10). Nos demais grupos, a escolha vai depender da experiência, preferência de cada um e resposta da paciente em ciclos prévios.

Quanto aos custos, o protocolo com agonista costuma ser mais barato. Entretanto, a associação de medicamentos orais, nos ciclos de antagonista, pode reduzir a quantidade de gonadotrofinas necessária e, portanto, tornar o tratamento até mais acessível.

QUADRO 8-1. COMPARAÇÃO ENTRE PROTOCOLOS COM ANTAGONISTA E AGONISTA DO GNRH PARA ESTIMULAÇÃO OVARIANA PARA FERTILIZAÇÃO *IN VITRO*

| | ANTAGONISTA | AGONISTA |
|------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| Duração | mais curto | mais longo |
| Número de injeções | menos picadas | mais picadas |
| Programação | mais difícil de programar início* | mais fácil de programar início |
| Manejo | mais difícil | mais fácil |
| Dose total de gonadotrofinas | menor dose | maior dose |
| Crescimento folicular | mais assíncrono* | mais síncrono |
| Número de óvulos | menos óvulos | mais óvulos |
| Uso de medicações orais | é possível | não é possível |
| SHO | menos SHO | mais SHO |
| Custo | mais caro | mais barato |

SHO: Síndrome da Hiperestimulação Ovariana

* problemas resolvidos com uso de anticoncepcional prévio ao ciclo

2- ESCOLHA DA GONADOTROFINA A SER UTILIZADA

O hormônio principal da estimulação ovariana é o FSH. Assim, podemos utilizar medicamentos que aumentem o FSH endógeno (inibidor de aromatase, citrato de clomifeno ou tamoxifeno) ou administrar FSH exógeno. Classicamente, a estimulação ovariana é realizada com FSH exógeno. As formulações podem conter somente FSH ou componente LH também:

- FSH recombinante: folitropina alfa (Gonal) ou folitropina B (Gonal e Puregon);
- FSH urinário: Bravelle;
- hMG: urinário, com ação FSH:LH na proporção 1:1 (Menopur);
- FSH recombinante 150 UI + LH recombinante 75 UI (Pergoveris);
- LH recombinante (Luveris);
- Corifolitropina alfa: FSH de ação prolongada (Elonva).

Em relação à gonadotrofina a ser utilizada, para pacientes em geral, não há variação nas taxas de gravidez e nascidos-vivos entre as diferentes gonadotrofinas que contêm somente FSH e aquelas com ação FSH e

LH, independentemente de serem urinárias ou recombinantes. Entretanto, há algumas diferenças que podem pesar na escolha.

Comparando as gonadotrofinas que contêm FSH recombinante com o hMG, as recombinantes têm maior pureza, com menor variação entre lotes. Isso dá maior precisão na dose, além de recrutar mais folículos e, com isso, obter-se mais óvulos coletados. Além disso, apresentam “canetas” de aplicação que são mais fáceis de utilizar e mais toleráveis para as pacientes do que as ampolas das formulações urinárias. Por essas duas razões, permite-se variações de dosagem menores (a cada 25 UI, para folitropina beta; e 12,5 UI, para folitropina alfa), possibilitando assim pequenos ajustes da dose. Isso pode ser especialmente importante em pacientes com risco elevado de SHO. Já as formulações urinárias apresentam-se em frascos de 75 UI, não permitindo ajustes menores do que isso. Em pacientes de alto risco de SHO, por exemplo, 75 UI pode ser pouco, mas 150 UI pode ser muito.

Em contrapartida, as formulações urinárias têm menor custo, com taxas de gravidez semelhantes. Além disso, o hMG tem ação LH, e alguns grupos de pacientes podem se beneficiar de suplementação de LH. Associar LH exógeno de um modo geral não tem benefício, pois, mesmo com bloqueio hipofisiário e uso de FSH isolado, a quantidade mínima de LH circulante é suficiente para um adequado desenvolvimento folicular, considerando que basta 1% dos receptores de LH estarem ocupados para isso. Entretanto, para algumas pacientes essa suplementação pode ser necessária, por exemplo:

Idade avançada

Os níveis de andrógenos tendem a cair com a idade e esses hormônios são importantes, pois são substrato para a produção estrogênica, essencial para o desenvolvimento folicular. O LH tende a aumentar a produção androgênica ovariana com consequente melhora na esteroidogênese;

Más respondedoras

Podem apresentar ovários menos sensíveis às gonadotrofinas e, portanto, os níveis mínimos de LH circulantes após bloqueio hipofisiário podem ser insuficientes para um bom desenvolvimento folicular;

Hipogonadismo hipogonadotrófico

Pacientes que apresentam deficiência de gonadotrofinas (FSH e LH);

Pacientes que tem folículos adequados, mas que param de crescer durante o estímulo:

Nestes casos, a suplementação de LH pode resgatar o desenvolvimento folicular.

Não há consenso de quando iniciar com a suplementação de LH. Pode ser desde o começo, a partir do sexto dia ou quando se inicia o bloqueio hipofisiário (no protocolo com antagonista). Nestes dois últimos casos, principia-se com FSH isolado e então troca-se por gonadotrofina com componente LH (Menopur) ou suplementa-se LH (Pergoveris ou Luveris). Essa conduta é bem frequente, pois consegue recrutar mais folículos com o FSH isolado no início com um bom desenvolvimento folicular tardio pela ação LH. Acredita-se que 75 UI de LH/dia seja suficiente.

Por outro lado, para pacientes com SOP, dá-se prioridade a formulações de FSH isolado, pois costuma ter uma melhor resposta uma vez que geralmente estas pacientes têm níveis elevados de LH.

O Elonva equivale a uma aplicação de sete dias de injeções diárias de FSH. Após este período, se necessário, complementa-se com aplicações diárias de FSH ou hMG. Com isso reduz-se as aplicações, tornando o tratamento mais tolerável para as pacientes. Entretanto, não deve ser usado em pacientes com risco de hiper-resposta.

QUADRO 8-2. COMPARAÇÃO ENTRE FSH RECOMBINANTE E HMG EM CICLOS DE FERTILIZAÇÃO *IN VITRO*

| | FSH RECOMBINANTE | hMG |
|----------------------|-------------------------------|--|
| Ajuste de dose | a cada 12,5 ou 25 UI | a cada 75 UI |
| Via de administração | “canetas” (maior praticidade) | frasco para diluir (mais trabalhoso para preparar) |
| Tolerabilidade | aplicação mais tolerável | aplicação mais incômoda |
| Número de óvulos | maior número | menor número |
| Ação LH | não tem | tem ação LH |
| Custo | muito mais caro | mais barato |

3- ESCOLHA DA DOSE DE GONADOTROFINA

Num protocolo convencional de estimulação ovariana para FIV, a dose de FSH para se iniciar geralmente varia de 100 UI/dia a 300 UI/dia. Doses maiores que 300 UI já demonstraram que não aumentam a resposta e somente encarecem o tratamento. Doses menores de 100 UI não são frequentes, mas em pacientes com risco elevado de SHO, podem ser utilizadas. A escolha da dose a ser iniciada dependerá de vários fatores:

- idade;
- reserva ovariana;
- IMC
- resposta em ciclos anteriores;
- fatores de risco para SHO (Capítulo 10);
- fatores de risco para má resposta (Capítulo 9).

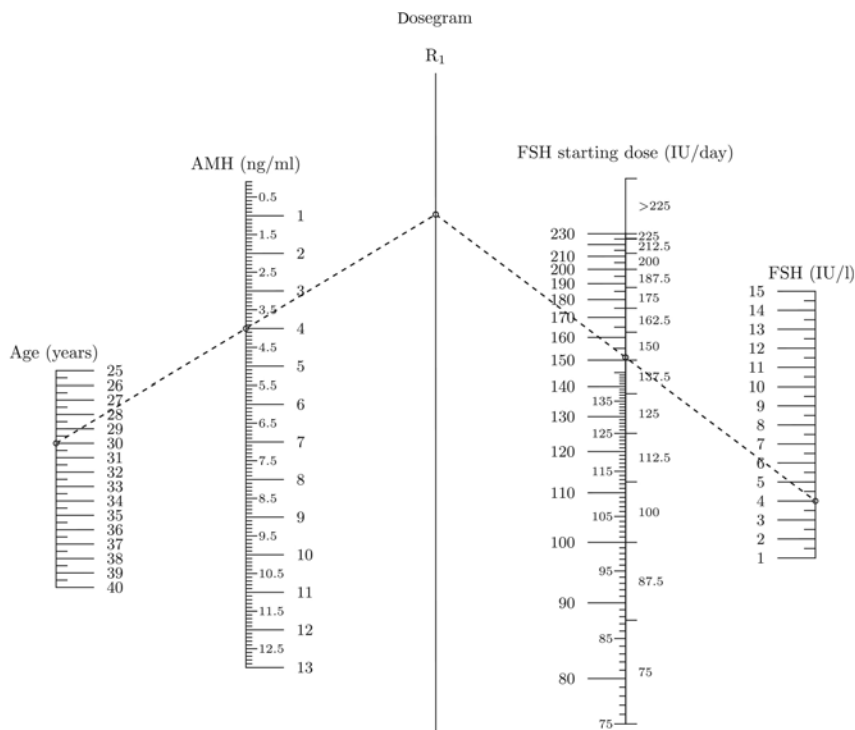
A resposta ovariana à estimulação ovariana é o melhor parâmetro para sabermos como o ovário responde. Assim, se em um ciclo prévio houve uma má resposta com uma dose baixa ou intermediária, normalmente aumentamos a dose num novo ciclo. Se houve má resposta com dose máxima, podemos optar por protocolos alternativos. Por outro lado, se houve uma hiper-resposta prévia, em uma próxima indução, tenderemos a diminuir a dose.

Em um primeiro ciclo, o ideal é que avaliemos muito bem a paciente para prever a resposta ovariana e programar o tratamento mais promissor para se obter um bom número de óvulos (pelo menos 6 a 8), evitando riscos de hiperestimulação. Existem diferentes algoritmos de cálculo da dose:

1- Nomograma proposto por La Marca et al

Baseado na idade, FSH (3^o e 5^o dia do ciclo) e AMH (Quadro 8-3).

QUADRO 8-3 - NOMOGRAMA BASEADO EM IDADE, FSH E AMH



* La Marca A, et al. BJOG. 2012. Sep. 119(10): 1171-9.

Pelo nomograma proposto, uma paciente de 30 anos, com AMH: 4 ng/mL e FSH: 4 UI/L, deve iniciar a estimulação com 150 UI de FSH/dia.

2- Esquema de dose baseado somente em AMH ou AFC:

Estudos já demonstraram que estes são os marcadores mais precisos de reserva ovariana e melhores preditores de resposta ovariana à estimulação (Quadro 8-4).

QUADRO 8-4. ESCOLHA DA DOSE INICIAL DE FSH DE ACORDO COM VALORES DE AMH OU CONTAGEM DE FOLÍCULOS ANTRAIS (AFC)

| AMH (ng/mL) | AFC | DOSE INICIAL DE FSH |
|-------------|------|---------------------|
| ≤ 1,0 | ≤7 | 300 UI |
| 1,1- 2,5 | 8-14 | 175-275 UI |
| >2,5 | ≥15 | 100-150 UI |

Obs.: valor em ng/mL = pmol/L ÷ 7,14

3- CONSORT

É um algoritmo proposto por Howles et al. que calcula a dose baseada na idade, AFC, FSH (3º e 5º dia do ciclo) e IMC.

Este último algoritmo leva em conta o IMC, que realmente deve pesar na decisão. Pacientes obesas têm uma menor biodisponibilidade das medicações administradas, e portanto a dose deve ser aumentada em relação a uma paciente não obesa com características semelhantes. Por outro lado, pacientes com endometriose tendem a ter uma resposta ovariana prejudicada, devendo-se então aumentar a dose inicial.

Obs.: quando opta-se pelo uso do Elonva, a dose vai depender do peso:

- ≤ 60 kg: 100 microgramas;
- > 60 Kg: 150 microgramas.

A seguir, um esquema que pode ser usado na definição do protocolo:

QUADRO 8-5. ESCOLHA DO PROTOCOLO PARA FERTILIZAÇÃO *IN VITRO*

| PARÂMETROS | BLOQUEIO | GONADOTROFINA |
|--|-------------------------|--|
| AFC ≥15 AMH >2,5 ng/mL Antecedente de SHO SOP | Antagonista | FSH recombinante 100-150 UI Trigger com agonista se necessário |
| AFC: 8-14 AMH: 1,1-2,5 ng/mL | Agonista ou antagonista | FSH ou hMG 175-275 UI |
| AFC ≤7 AMH ≤1 ng/mL Antecedente de má resposta FSH > 10 UI/L (3º e 5º dia do ciclo) | Antagonista | FSH 300 UI + 75 UI LH* hMG 300 UI* ou Mini-FIV ou Protocolos alternativos |

*Desde o início ou iniciar com 300 UI de FSH puro e a partir do sexto dia trocar por hMG ou associar LH

SHO: Síndrome de Hiperestimulação Ovariana

SOP: Síndrome dos Ovários Policísticos

4- MINI-FIV – MÍNIMA ESTIMULAÇÃO OVARIANA (MEO)

Mini fertilização *in vitro* (mini-FIV) é uma alternativa aos tratamentos de fertilização *in vitro* que torna o procedimento mais simples, oferece um custo financeiro reduzido e resultados semelhantes aos da FIV convencional. Baseia-se na hipótese já conhecida pela ciência de que são suficientes não mais do que dois a três óvulos em uma estimulação ovariana para produzir embriões de boa qualidade. Este procedimento utiliza uma mínima estimulação ovariana (MEO), formando menor número de embriões, mas aparentemente de melhor qualidade, com maior chance de implantação e com risco menor de aborto.

Muitos autores defendem que esta estratégia simplifica o tratamento, diminui o número de óvulos recrutados (mas de melhor qualidade), reduz o desconforto do grande número de injeções, tem menos efeitos colaterais decorrentes dos altos níveis de estradiol, risco pequeno de SHO e reduzido custo financeiro, mantendo praticamente a mesma taxa de gravidez. Nas “mulheres com idade avançada” (idade ao redor dos 40 anos), a taxa de gravidez pode ser superior à FIV convencional. Além disso, estas pacientes e aquelas com baixa reserva ovariana nor-

malmente respondem com baixo número de óvulos independentemente do protocolo mesmo com altas doses. Com a mini-FIV, acabam tendo igual número de óvulos.

Em pacientes que obtiveram embriões de má qualidade com protocolos convencionais, o mini-FIV também é uma opção para melhorar a qualidade embrionária e melhorar as taxas de gravidez.

O método simplificado foi idealizado pelo médico japonês Osmaru Kato, diretor da Kato Ladies Clinic, em Tóquio, Japão, registrado com o nome de “Mini-IVF” (*Mini-in vitro fertilization*), e introduzido nos Estados Unidos por John Zhang, do New Hope Fertility Center. Posteriormente, recebeu algumas modificações do professor Sherman Silber, do St. Luke’s Hospital, em St. Louis.

Para que casos o IPGO indica?

- mulheres que não desejam receber altas doses de hormônios;
- casais com restrições financeiras;
- mulheres com antecedente ou risco de SHO, que não desejam correr este risco;
- mulheres más respondedoras em ciclos convencionais;
- mulheres em idade avançada;
- mulheres com baixa reserva ovariana;
- mulheres com falhas de implantação prévia em ciclos convencionais.

Protocolo-1

Sherman Silber, do St. Luke’s Hospital

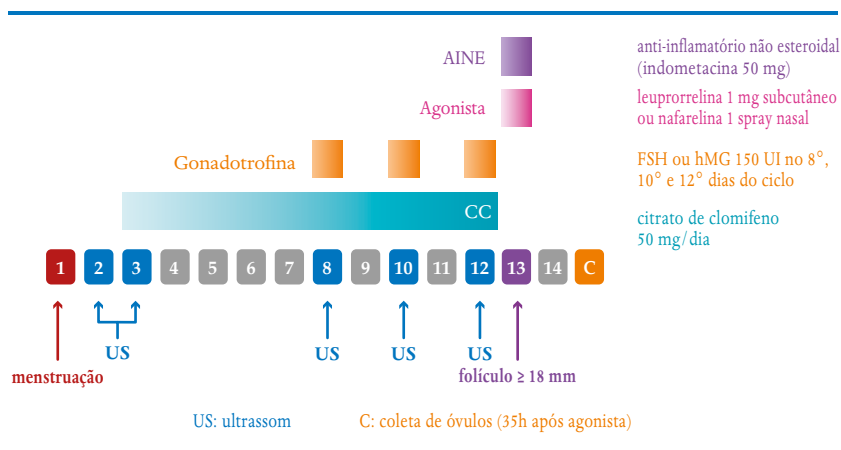
No 3º dia do ciclo pré-menstrual, inicia-se uma Citrato de Clomifeno (50 mg/dia), mas não apenas por cinco dias, como no método convencional. Essa medicação deve ser tomada diariamente até o folículo alcançar a medida pré-ovulatória (*no stop*). São adicionadas pequenas doses de FSH ou hMG – 150 UI no 8º, no 10º e no 12º dia do ciclo. O clomifeno não só estimula a ovulação pelo aumento de FSH produzido pelo próprio organismo mas também bloqueia o estímulo do LH,

impedindo a ovulação prematura de forma semelhante aos agonistas e antagonistas, que então, não são necessários. A maturação final dos óvulos é realizada com uma única dose de Synarel spray ou Lupron Kit injetável 1 mg subcutâneo, eficientes e mais baratos. Neste dia, para evitar a ovulação prematura, acrescenta-se indometacina 50 mg via oral.

Outra medida para evitar que a ovulação ocorra prematuramente é fazer dosagem de LH juntamente com os controles de ultrassom. Se sua concentração começar a subir, uma dose baixa de acetato de cetorelix (8 µg) é administrada no dia do *trigger* com agonista (Quadro 8-6).

Entretanto, há um problema neste protocolo: o clomifeno bloqueia o receptor de estrógeno, impedindo que haja no endométrio e com isso prejudicando sua qualidade e o tornando pouco receptivo para a implantação embrionária. Este problema tem sido resolvido pelos avanços das técnicas de congelamento embrionário, que hoje se utilizam da técnica de vitrificação. Por ela, os embriões fertilizados no ciclo de indução devem ser transferidos em um próximo ciclo, quando o endométrio apresentar características ideais para a implantação. Pode ser em um ciclo natural ou preparado.

QUADRO 8-6. MINI-FIV – PROTOCOLO KATO/SILBER



“Armazenamento” de embriões

Como alternativa, as induções podem ser repetidas, isto é, os óvulos são coletados em duas ou três induções diferentes, em meses seguidos ou não, fertilizados, congelados (vitrificados) e transferidos, de uma só vez, em um ciclo seguinte. Assim, utilizando-se menos medicação, obtém-se um número maior de embriões em uma única transferência. Esta possibilidade é interessante por reduzir as pressões emocionais somadas nas várias tentativas, que serão reduzidas a uma única transferência.

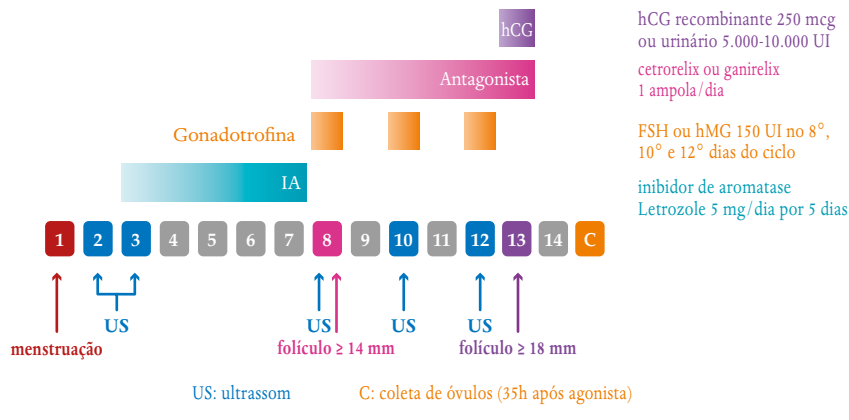
Protocolo 2: IPGO

Após confirmação da ausência de cistos nos ovários ou estradiol no sangue inferior a 50, inicia-se, no 3º dia do ciclo menstrual, a estimulação ovariana com 5 mg do inibidor de aromatase (Letrozole) uma vez ao dia, por cinco dias. Preferimos a não utilização do Clomifeno, pelos efeitos negativos causados ao endométrio já descritos anteriormente. Com isso torna-se possível a transferência dos embriões no mesmo ciclo, sem a necessidade de vitrificação dos mesmos e a transferência em outro mês. No 8º dia, é realizada uma nova avaliação pelo ultrassom, e de acordo com a resposta da paciente, são adicionadas pequenas doses de FSH/LH-150 UI, no 8º, no 10º e no 12º dia do ciclo. Quando o maior folículo atinge 14 mm, acrescenta-se o hormônio antagonista do GnRH (Cetrotide ou Orgalutran), até o dia do hCG, para impedir o pico de LH e a consequente ovulação antes do dia previsto (Quadro 8-7).

Este protocolo envolve mais hormônios que o anterior, e por isso é um pouco mais caro, entretanto, é mais seguro, de mais fácil execução (não necessitando de dosagens hormonais frequentes) e possibilita a transferência dos embriões no mesmo ciclo.

A realização e o sucesso do mini-FIV exige dedicação e conhecimento do profissional em estimulação ovariana, além de um programa de congelamento (vitrificação) de óvulos e embriões de alta qualidade. Essas características possibilitam uma transferência embrionária em ciclos posteriores sem prejuízo dos resultados.

QUADRO 8-7. MINI-FIV – PROTOCOLO IPGO



Referências Bibliográficas

1. Aghssa MM, Azargoon A, Ramezanzadeh F, Bagheri M. A comparison of the efficacy, tolerability, and convenience of two formulations of follitropin-alpha in Iranian woman undergoing intracytoplasmic sperm injection cycles. *Reprod Biomed Online*. 2007 Jul;15(1):31-7.
2. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI. Highly purified hMG achieves better pregnancy rates in IVF cycles but not ICSI cycles compared with recombinant FSH: a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2009 Jun;25(6):372-8.
3. Alviggi C, Humaidan P, Ezcurra D. Hormonal, functional and genetic biomarkers in controlled ovarian stimulation: tools for matching patients and protocols. *ReprodBiolEndocrinol*. 2012 Feb 6;10:9.
4. Bodri D, Sunkara SK, Coomarasamy A. Gonadotropin-releasing hormone agonists versus antagonists for controlled ovarian hyperstimulation in oocyte donors: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2011 Jan;95(1):164-9.
5. Bosch E, Vidal C, Labarta E, Simon C, Remohi J, Pellicer A. Highly purified hMG versus recombinant FSH in ovarian hyperstimulation with GnRH antagonists--a randomized study. *Hum Reprod*. 2008 Oct;23(10):2346-51.

6. Bosdou JK1, Venetis CA, Kolibianakis EM, Toulis KA, Goulis DG, Zepiridis L, Tarlatzis BC. The use of androgens or androgen-modulating agents in poor responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012 Mar-Apr;18(2):127-45.
7. Brinsden P, Akagbosu F, Gibbons LM, Lancaster S, Gourdon D, Enggrand P, et al. A comparison of the efficacy and tolerability of two recombinant human follicle-stimulating hormone preparations in patients undergoing in vitro fertilization–embryo transfer. *Fertil Steril* 2000;73:114–6.
8. Broer SL, Dólleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mol BW, Broekmans FJ. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2011 Jan-Feb;17(1):46-54. Epub 2010 Jul 28. Review.
9. Broer SL, Mol BW, Hendriks D, Broekmans FJ. The role of antimüllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril*. 2009 Mar;91(3):705-14. Epub 2008 Mar 5.
10. Coomarasamy A, Afnan M, Cheema D, van der Veen F, Bossuyt PM, van Wely M. Urinary hMG versus recombinant FSH for controlled ovarian hyperstimulation following an agonist long down-regulation protocol in IVF or ICSI treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2008;23(2):310-5.
11. Craenmehr E, Bontje PM, Hoomans E, Voortman G, Mannaerts BM. Follitropin-beta administered by pen device has superior local tolerance compared with follitropin-alpha administered by conventional syringe. *FertilSteril*. 2008 Oct;90(4):1043-8..
12. De Placido G, Alviggi C, Perino A, Strina I, Lisi F, Fasolino A, De Palo R, Ranieri A, Colacurci N, Mollo A; Italian Collaborative Group on Recombinant Human Luteinizing Hormone. Recombinant human LH supplementation versus recombinant human FSH (rFSH) step-up protocol during controlled ovarian stimulation in normogonadotrophic women with initial inadequate ovarian response to rFSH. A multicentre, prospective, randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2005 Feb;20(2):390-6. Epub 2004 Dec 2.
13. Devroey P, Pellicer A, Nyboe Andersen A, Arce JC; Menopur in GnRH antagonist cycles with single embryo transfer trial group.

- A randomized assessor-blind trial comparing highly purified hMG and recombinant FSH in a GnRH antagonist cycle with compulsory single-blastocyst transfer. *Fertil Steril* 2012; 97(3): 561-71.
14. Devroey P, Polyzos NP, Blockeel C. An OHSS-Free Clinic by segmentation of IVF treatment. *Hum Reprod*. 2011; 26: 2593-7.
 15. Ejzenberg D, Duarte O, Tognotti E. Indução da ovulação: Más respondedoras. In: Dizik A, Pereira D, Cavagna M, Amaral W. eds. *Tratado de Reprodução Assistida*. São Paulo: segmento Farma, 2010. pp. 246-53.
 16. Esteves SC, Schertz JC, Verza S Jr, Schneider DT, Zabaglia SF. A comparison of menotropin, highly-purified menotropin and follitropin alfa in cycles of intracytoplasmic sperm injection. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009 Oct 14;7:111.
 17. Fan W, Li S, Chen Q, Huang Z, Ma Q, Wang Y.. Recombinant Luteinizing Hormone supplementation in poor responders undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis. *GynecolEndocrinol*. 2013 Apr;29(4):278-84.
 18. Fiedler K, Ezcurra D. Predicting and preventing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): the need for individualized not standardized treatment. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012 Apr 24;10:32.
 19. Garcia-Velasco JA. Agonisttrigger: what is the best approach? Agonist trigger with vitrification of oocytes or embryos. *Fertil Steril*. 2012 Mar;97(3):527-8.
 20. Gerli S, Bini V, Favilli A, Di Renzo GC. Clinical efficacy and cost-effectiveness of HP-human FSH (Fostimon®) versus rFSH (Gonal-F®) in IVF-ICSI cycles: a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2013 Jun;29(6):520-9.
 21. Griesinger G, Diedrich K, Devroey P, Kolibianakis EM. GnRH agonist for triggering final oocyte maturation in the GnRH antagonist ovarian hyperstimulation protocol: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2006 Mar-Apr;12(2):159-68.
 22. Hill MJ, Levens ED, Levy G, Ryan ME, Csokmay JM, DeCherney AH, Whitcomb BW. The use of recombinant luteinizing hormone in patients undergoing assisted reproductive techniques with advanced reproductive age: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2012 May;97(5):1108-14.e1.
 23. Hompes PG, Broekmans FJ, Hoozemans DA, Schats R; FIRM group. Effectiveness of highly purified human menopausal gonadotropin

- vs. recombinant follicle-stimulating hormone in first-cycle in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection patients. *Fertil Steril* 2008; 89(6): 1685-93.
24. Howles CM, Saunders H, Alam V, Engrand P; FSH Treatment Guidelines Clinical Panel. Predictive factors and a corresponding treatment algorithm for controlled ovarian stimulation in patients treated with recombinant human follicle stimulating hormone (follitropinalfa) during assisted reproduction technology (ART) procedures. *Analysis of 1378 patients. Curr Med Res Opin.* 2006 May;22(5):907-18.
 25. Humaidan P, Kol S, Papanikolaou EG; Copenhagen GnRH Agonist Triggering Workshop Group. GnRH agonist for triggering of final oocyte maturation: time for a change of practice? *Hum Reprod Update.* 2011 Jul-Aug;17(4):510-24. Epub 2011 Mar 30.
 26. Humaidan P, Kol S, Papanikolaou EG; Copenhagen GnRH Agonist Triggering Workshop Group. GnRH agonist for triggering of final oocyte maturation: time for a change of practice? *Hum Reprod Update.* 2011; 17: 510-24
 27. Jee BC, Suh CS, Kim YB, Kim SH, Moon SY. Clinical efficacy of highly purified hMG versus recombinant FSH in IVF/ICSI cycles: a meta-analysis. *Gynecol Obstet Invest.* 2010;70(2):132-7.
 28. La Marca A, Papaleo E, Grisendi V, Argento C, Giulini S, Volpe A. Development of a nomogram based on markers of ovarian reserve for the individualisation of the follicle-stimulating hormone starting dose in in vitro fertilisation cycles. *BJOG.* 2012 Sep;119(10):1171-9.
 29. Lehert P, Kolibianakis EM, Venetis CA, Schertz J, Saunders H, Ariagada P, Copt S, Tarlatzis B. Recombinant human follicle-stimulating hormone (r-hFSH) plus recombinant luteinizing hormone versus r-hFSH alone for ovarian stimulation during assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2014 Feb 20;12:17.
 30. Lehert P, Schertz JC, Ezcurra D. Recombinant human follicle-stimulating hormone produces more oocytes with a lower total dose per cycle in assisted reproductive technologies compared with highly purified human menopausal gonadotrophin: a meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2010 Sep 16;8:112.
 31. Lehert P, Schertz JC, Ezcurra D. Recombinant human follicle-stimulating hormone produces more oocytes with a lower total dose per

- cycle in assisted reproductive technologies compared with highly purified human menopausal gonadotrophin: a meta-analysis. *ReprodBiolEndocrinol*. 2010 Sep 16;8:112.
32. Mahmoud Youssef MA, van Wely M, Aboulfoutouh I, El-Khyat W, van der Veen F, Al-Inany H. Is there a place for corifollitropinalfa in IVF/ICSIcycles? A systematicreview and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2012 Apr;97(4):876-85. Erratum in: *Fertil Steril*. 2012 Jun;97(6):1479.
 33. Mochtar MH, Van der Veen, Ziech M, van Wely M. Recombinant Luteinizing Hormone (rLH) for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2:CD005070.
 34. Nelson SM, Yates RW, Lyall H, Jamieson M, Traynor I, Gaudoin M, Mitchell P, Ambrose P, Fleming R. Anti-Müllerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception. *Hum Reprod*. 2009 Apr;24(4):867-75. Epub 2009 Jan 10.
 35. Nelson SM. Biomarkers of ovarian response: current and future applications. *FertilSteril*. 2013 Mar 15;99(4):963-9.
 36. Olivennes F, Howles CM, Borini A, Germond M, Trew G, Wikland M, et al. Individualizing FSH dose for assisted reproduction using a novel algorithm: the CONSORT study. *Reprod Biomed Online*. 2009;18(2):195-204. Republished in *Reprod Biomed Online*. 2011 Feb;22 Suppl 1:S73-82.
 37. Papanikolaou EG, Humaidan P, Polyzos N, et al. New algorithm for OHSS prevention. *Reprod Biol Endocrinol* 2011;9:147–51.
 38. Platteau P, Laurent E, Albano C, Osmanagaoglu K, Vernaeve V, Tour-naye H, Camus M, Van Steirteghem A, Devroey P. An open, randomized single-centre study to compare the efficacy and convenience of follitropin beta administered by a pen device with follitropin alpha administered by a conventional syringe in women undergoing ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum Reprod*. 2003 Jun;18(6):1200-4.
 39. Pouwer AW, Farquhar C, Kremer JA. Long-acting FSH versus daily FSH for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jun 13;6:CD009577.
 40. Pu D, Wu J, Liu J. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in poor ovarian responders undergoing IVF. *Hum Reprod*. 2011 Oct;26(10):2742-9.

41. Pundir J, Sunkara SK, El-Toukhy T, Khalaf Y. Meta-analysis of GnRH antagonist protocols: do they reduce the risk of OHSS in PCOS? *Reprod Biomed Online*. 2012 Jan;24(1):6-22. Epub 2011 Oct 13.
42. van Loendersloot LL, van Wely M, Limpens J, Bossuyt PM, Repping S, van der Veen F. Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010 Nov-Dec;16(6):577-89. Epub 2010 Jun 25.
43. vanWely M, Kwan I, Burt AL, Thomas J, Vail A, Van der Veen F, Al-Inany HG. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Feb 16;(2):CD005354.
44. Weiss N. Gonadotrophin products: empowering patients to choose the product that meets their needs. *Reprod Biomed Online*. 2007 Jul;15(1):31-7.
45. Xiao J, Chang S, Chen S. The effectiveness of gonadotropin-releasing hormone antagonist in poor ovarian responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2013 Dec;100(6):1594-601.
46. Zarek SM, Muasher SJ. Mild/minimal stimulation for in vitro fertilization: an old idea that needs to be revisited. *Fertil Steril*. 2011 Jun 30;95(8):2449-55.
47. Zhang J, Chang L, Sone Y, Silber S. Minimal ovarian stimulation (mini-IVF) for IVF utilizing vitrification and cryopreserved embryo transfer. *Reprod Biomed Online*. 2010 Oct;21(4):485-95.

MÁS RESPONDEDORAS

Em um ciclo de fertilização *in vitro* (FIV), normalmente utiliza-se uma estimulação ovarina para se obter um desenvolvimento folicular múltiplo e, assim, conseguir uma quantidade mínima de óvulos que formem pelo menos um embrião de boa qualidade, de preferência blastocisto. Considerando que, mesmo com grande avanço da técnica, nem todos os óvulos são fertilizados, e entre os embriões formados, nem todos serão de boa qualidade, recomenda-se a obtenção de pelo menos 6-8 oócitos maduros. Entretanto, uma parcela das mulheres submetidas a um ciclo de FIV, mesmo com altas doses de medicações, recrutam um número pequeno de folículos, apresentando o que chamamos de uma má resposta, ou seja, quando são coletados três óvulos ou menos.

Muitos protocolos e terapias adjuvantes já foram propostos para o tratamento de más respondedoras, com resultados controversos na literatura. Uma das grandes dificuldades de avaliação dos reais benefícios das diferentes condutas propostas é o fato de os estudos serem muito heterogêneos, dificultando meta-análises. Além disso, não existia uma unanimidade na definição do termo “má respondedora”, e cada autor usava a sua própria definição.

Para uniformizar o termo, em 2011, foi publicado o consenso de Bologna pela *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE), na qual se definiu como “má respondedora” quem **apresentar dois dos três critérios abaixo**:

- Idade materna avançada (≥ 40 anos) ou fatores de risco para má resposta
- Má resposta em ciclo de estimulação convencional prévio (≤ 3 oócitos)

- Provas de reserva ovariana alteradas:
Contagem de folículos antrais < 5-7
ou
Hormônio antimulleriano < 0.5-1.1ng/mL

ou apresentar dois episódios de má resposta em ciclos com máxima estimulação (300 UI de FSH).

Quando estes critérios são encontrados, existem protocolos específicos e terapias adjuvantes que podem ser benéficas. Entretanto, ainda assim, com resultados limitados. Por isso, ainda hoje, os casos de má resposta representam um desafio no tratamento de reprodução assistida.

Estima-se que entre 9% e 24% das pacientes em ciclos de FIV apresentam má resposta. Muitas dessas mulheres acabam não tendo nenhum embrião para transferir, o que representa grande frustração para as pacientes, principalmente quando isso é inesperado, só se chegando ao diagnóstico de “má respondedora” após o tratamento de FIV. Assim, é preferível determinar o problema antes do início do tratamento por meio de exames de reserva ovariana, já alertando a paciente sobre este risco e tomando medidas que possam ser benéficas para melhorar a resposta.

FATORES DE RISCO PARA MÁ RESPOSTA

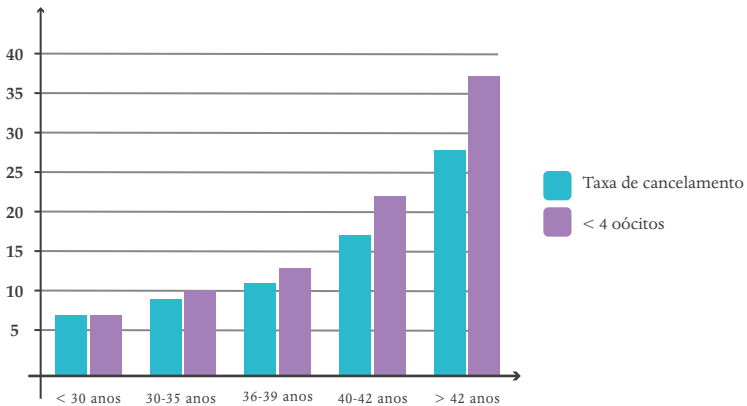
Antes de se iniciar um ciclo de FIV, é necessário uma avaliação individualizada da paciente para escolher o melhor tratamento, assim como estimar as chances de sucesso. Avaliar previamente se a paciente tem algum risco de má resposta é muito importante não só para programarmos um tratamento mais adequado, como também para alertarmos sobre a possibilidade de o tratamento não corresponder ao esperado, evitando frustrações e surpresas futuras.

A principal razão para uma má resposta ovariana ao estímulo hormonal deve-se à presença de um reduzido número de folículos, ou seja, uma reserva ovariana diminuída, o que ocorre, na maioria dos casos, de-

vido à idade avançada. Quanto maior a idade, menor a reserva ovariana e, assim, menor o número de folículos recrutáveis. Dessa forma, é esperado que a chance de uma má resposta aumente com a idade (Quadro 9-1). Assim, pacientes com mais de 40 anos apresentam mais de 50% de chance de uma má resposta.

Soma-se a isso, o fato de este declínio da reserva ovariana com a idade estar associado à redução na qualidade oocitária, diminuindo não só o número de embriões formados, mas também a chance de implantação, e ainda aumentando a taxa de perdas precoces, tornando a taxa de nascimento neste grupo de pacientes muito baixa (11,9% para 41-42 anos e 3,4% para 43-44 anos).

QUADRO 9-1. IDADE MATERNA X TAXA DE CANCELAMENTO POR MÁ RESPOSTA EM CICLO CONVENCIONAL DE FIV



*Ferraretti AP, et al. *Hum Reprod.* 2011 Jul;26(7):1616-24.

Além da idade, há outros fatores relacionados com uma diminuição na reserva ovariana, entre eles:

- antecedente de quimioterapia prévia: especialmente quando incluir agentes alquilantes (Capítulo 15);
- antecedentes de cirurgias ovarianas prévias;

- insuficiência ovariana precoce: a má resposta às gonadotrofinas pode ser a primeira manifestação de uma futura falência ovariana precoce (FOP). Entre as causas estão a idiopática, autoimune e alterações genéticas, por exemplo, o mosaico de Síndrome de Turner e a pré-mutação do gene FMR1. Assim, frente a uma paciente com má resposta, vale a pena investigar as causas de FOP (Capítulo 22).

Para sabermos se a paciente tem uma reserva ovariana adequada, há alguns exames que podem ser muito úteis (Capítulo 2). Entre eles:

- FSH sérico entre 3º e 5º dia do ciclo: valores acima de 10 UI/L representam um elevado risco de má resposta. Entretanto, este exame é pouco sensível, uma vez que muitas pacientes com FSH normal podem apresentar uma reserva ovariana diminuída.
- Hormônio antimulleriano (*anti-mullerian hormone* – AMH): é um hormônio produzido pelas células da granulosa de folículos pré-antrais e antrais iniciais (menores de 8 mm). Assim, quanto maior o número de folículos remanescentes, maior sua concentração sérica, sendo, juntamente com folículos antrais, o principal preditor de resposta ovariana. Esse exame tem a vantagem de poder ser dosado em qualquer fase do ciclo menstrual. Valor abaixo de 1,1ng/mL representa fator de risco para má resposta. (Obs.: muitas vezes os valores de AMH são apresentados em pmol/L. A conversão é feita da seguinte maneira: $\text{pmol/L} \div 7,14 = \text{valor em ng/mL}$). Por vezes um único valor do AMH isolado não expressa a velocidade de queda da reserva ovariana e para termos essa resposta ele deve ser colhido com um intervalo de três a seis meses.
- Contagem de folículos antrais: consiste em um exame de ultrassom entre o 3º e o 5º dia do ciclo menstrual, no qual contamos todos os folículos entre 2 e 10 mm. Tem a vantagem de ser mais barato que a dosagem do AMH, com acurácia semelhante. Apresenta a desvantagem de necessitar ser feito em um período específico do ciclo e de ter muita variação inter-observador. Considera-se que uma contagem abaixo de sete folículos antrais apresenta fator de risco para má resposta.

Importante salientar que, apesar de algumas vezes a redução na reserva ovariana vir acompanhada de uma diminuição da qualidade oo-

citária, como observamos com o decorrer da idade, não existe uma relação forte entre quantidade e qualidade em muitos casos. Assim, uma baixa reserva ovariana é importante preditor de resposta ovariana em termos de número de óvulos captados e embriões formados, entretanto não é tão bom preditor de gravidez como a idade.

Além dos casos em que a má resposta se deve a um número diminuído de folículos, vale lembrar ainda que pacientes com reserva ovariana normal podem apresentar má resposta. Isso pode estar associado a uma exposição deficiente às gonadotrofinas, como em mulheres obesas (que muitas vezes necessitam doses de gonadotrofinas maiores que o habitual), ou menor sensibilidade dos ovários às gonadotrofinas, como em pacientes com endometriomas ou polimorfismos dos receptores de FSH/LH (pesquisa que ainda não é rotina).

Os principais fatores de risco estão listados na Quadro 9-2.

QUADRO 9-2. FATORES DE RISCO PARA MÁ RESPOSTA OVARIANA

| BAIXA RESERVA OVARIANA | RESERVA OVARIANA NORMAL |
|---|------------------------------------|
| Idade > 40 anos | Obesidade |
| Antecedente de Quimioterapia | Endometrioma |
| Antecedente de Cirurgias Ovarianas | Polimorfismo dos receptores de FSH |
| Antecedente familiar de Falência Ovariana Precoce | |
| Antecedente de má resposta | |
| FSH > 10 UI/L (3° e 5° dia do ciclo) | |
| Contagem de folículos antrais <7 | |
| Hormônio antimülleriano < 1,1 ng/ml | |

CONDUTAS EM MÁ RESPONDEDORAS

Quando uma paciente tem um antecedente de má resposta ou algum fator de risco para isso e deseja um ciclo de FIV, é importante avaliar com cuidado o melhor protocolo de indução na tentativa de se obter os melhores resultados. Normalmente, a escolha inicial para estas pacien-

tes é o protocolo curto com uso de antagonista do GnRh e dose máxima de gonadotrofina – 300 UI/dia. Doses maiores que isso não apresentam benefício. Dá-se essa preferência ao protocolo curto com antagonista em relação ao protocolo longo com agonista por se considerar que neste último ocorra uma bloqueio maior dos ovários, que poderia prejudicar a resposta ovariana. Entretanto, os estudos não confirmam essa suspeita em termos de chance de sucesso, a não ser o fato de que em geral são necessários mais dias de estimulação e maior dose total de medicação.

Além disso, estas pacientes, principalmente se têm idade > 35 anos, podem ainda se beneficiar da suplementação de LH, por meio de associação de LH recombinante ou hMG (que apresenta ação FSH/LH 1:1). Neste caso, pode-se se iniciar com 300 UI de hMG desde o início ou começar com 300 UI de FSH isolado e, a partir do sexto dia, acrescentar 75 UI de LH recombinante ou substituir 150 UI de FSH por 150 UI de hMG.

Lembramos ainda que, se já houve uma má resposta com um tratamento, temos a tendência a tentar trocar o protocolo e a gonadotrofina numa próxima tentativa. Outra conduta que pode ser adotada são protocolos alternativos e terapias adjuvantes. Entre eles podemos citar:

PROTOS ALTERNATIVOS PARA MÁS RESPONDEDORAS

1- Mini-FIV (*mini-fertilização in vitro*):

É uma alternativa aos tratamentos de fertilização *in vitro*, que torna o procedimento mais simples e oferece um custo financeiro reduzido. Ela utiliza uma mínima estimulação ovariana, formando menor número de embriões, mas de melhor qualidade, com maior chance de implantação e com risco menor de abortamento. Como pacientes más respondedoras normalmente respondem com baixo número de óvulos independentemente do protocolo, mesmo com altas doses, a mini-FIV torna-se uma boa opção, pois gera número semelhante de óvulos com custos menores e tratamento mais simples. Dessa forma, este protocolo está especialmente indicado nas pacientes que já foram induzidas com doses altas de gonadotrofinas e mesmo assim apresentaram resposta com menos de três folículos (Capítulo 8).

2- Protocolo *microflare*:

O protocolo *microflare* utiliza agonista do GnRH (acetato de leuprorrelina ou triptorrelina) num esquema e dose diferente do protocolo longo. No protocolo *microflare* são utilizadas, previamente ao estímulo, pílulas anticoncepcionais orais (ACO) para que se evite a permanência de cistos remanescentes do ciclo anterior, os quais podem produzir hormônios e impedir o início da estimulação, além de promover um crescimento folicular mais homogêneo. O uso do agonista é então iniciado três dias após a interrupção do ACO, no mesmo ciclo menstrual em que os óvulos serão coletados, diferentemente do protocolo longo, que começa uma semana antes do início da menstruação (no 21º dia do ciclo anterior). Neste caso, há a vantagem do chamado “efeito *flare*” ou “*flare-up*”, o qual promove a liberação de gonadotrofinas endógenas. A ideia é que o agonista irá estimular inicialmente a glândula hipófise a liberar FSH (e LH), que somará efeito juntamente com a gonadotrofina exógena, recrutando mais folículos e os impulsionando a crescer (“*flare-up*”). Com isso, espera-se obter uma melhor estimulação, com mais folículos maduros e mais óvulos para fertilização *in vitro*. Como fazemos uma dose de agonista bem menor que o habitual, espera-se que demore mais para saturar os receptores hipofisários. Continuando com o uso do agonista no decorrer da estimulação, a glândula pituitária é suprimida, e não haverá ovulação prematura. As gonadotrofinas são aplicadas a partir do 3º dia do início do agonista (Lupron ou Gonapeptyl).

Quatro estudos compararam o protocolo *microflare* com ciclo curto com antagonista, e em geral não houve diferenças em taxas de gravidez. Entretanto, dois deles demonstraram maior número de óvulos com este protocolo (Davar et al., 2009; Demirol et al., 2009), sendo uma alternativa neste grupo de pacientes.

Protocolo *microflare* IPGO (Quadro 9-3):

- 1 Usar pílulas anticoncepcionais por um mês.
- 2 Iniciar com o Lupron ou Gonapeptyl daily microdose três dias após a interrupção do anticoncepcional. Usar uma dose de Lupron 40 µg duas vezes por dia – manhã e tarde –, o que é uma dose muito pequena em comparação àquela utilizada no protocolo longo, que

é de 0,5 mg (500 µg). Para se conseguir a dose de 40 µg, tanto o Lupron como o Gonapeptyl devem ser diluídos. A microdose Lupron 0,2 ml (40 µg) e a do Gonapeptyl são continuadas diariamente, até a hora do hCG.

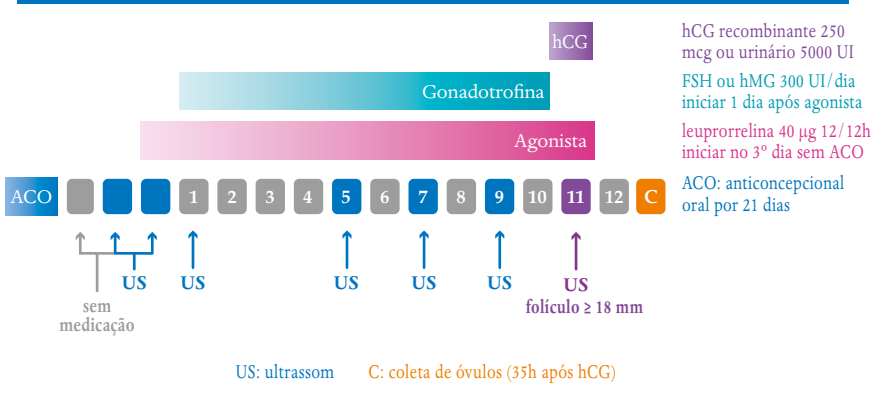
Preparo:

Lupron microdose: 0,4 ml de Lupron padrão diluído em 10 ml de solução salina normal; aplicar com uma agulha de insulina 0,2 ml deste preparo a cada 12h.

Gonapeptyl microdose: uma ampola de Gonapeptyl Daily diluído em 1 ml de solução salina; aplicar 0,2 ml deste preparo a cada 12 horas. Esta preparação dura cinco dias. Após este período, outra ampola de Gonapeptyl Daily deverá ser preparada da mesma forma. Esta dose é equivalente a 48 µg do Lupron.

- 3 Iniciar o estímulo com gonadotrofinas uma vez ao dia dois dias após o início do Lupron ou Gonapeptyl Daily.
- 4 Continuar com a mesma dose de Lupron ou Gonapeptyl até que seja dado o gatilho de disparo – hCG.

QUADRO 9-3. PROTOCOLO MICROFLARE

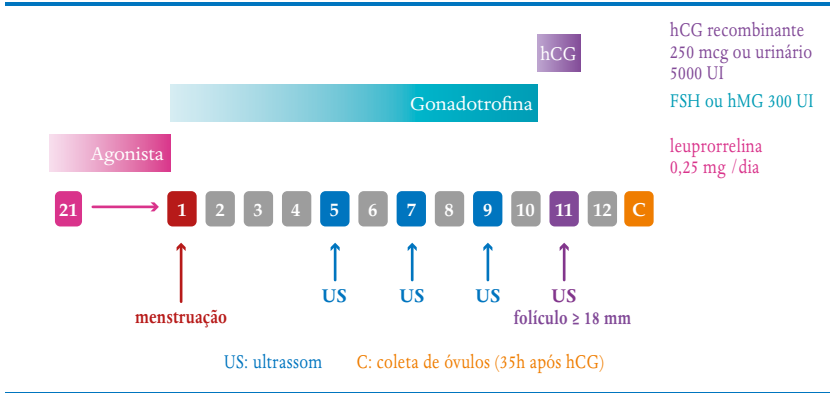


3- Protocolo “stop Lupron” para más respondedoras (pode também ser chamado de “stop Synarel” ou “stop Gonapeptyl”)

Algumas mulheres podem ficar “super bloqueadas” pelo protocolo longo com o uso de agonistas do GnRh. O protocolo “stop Lu-

pron” é uma opção para tentar obter uma melhor resposta à estimulação (Quadro 9-4). Esse protocolo é iniciado da mesma forma que o protocolo longo, no dia 21 do ciclo anterior, mas normalmente com uma dose mais baixa, tal como 0,25 mg de acetato de leuprorrelina (0,05 ml) ao dia, em vez de 0,5 mg (0,1 ml). Após a menstruação e a confirmação de bloqueio hipofisário, inicia-se FSH e simultaneamente o agonista é completamente interrompido. A capacidade de suprimir LH deste protocolo não é tão completa quanto com o protocolo longo, no entanto, o risco de um pico de LH prematuro é baixo, principalmente quando os exames de dosagens deste hormônio são feitos durante a estimulação, identificando eventuais aumentos. Os resultados deste protocolo não são muito encorajadores, uma vez que estudos demonstram alta incidência de cancelamentos e sem vantagens em relação a protocolos convencionais. Entretanto, pode ser uma possibilidade quando outros protocolos não tiverem obtido resultados satisfatórios.

QUADRO 9-4. PROTOCOLO “STOP LUPRON”



4- Protocolo dupla coleta em um único ciclo

Desenvolvido pelo Prof. Kuang e por colaboradores da *Shanghai Jiao Tong University*, este protocolo propõe duas coletas para uma transferência. O que difere neste procedimento é que as duas induções são realizadas no mesmo ciclo, sendo a segunda indução na fase lútea da primeira.

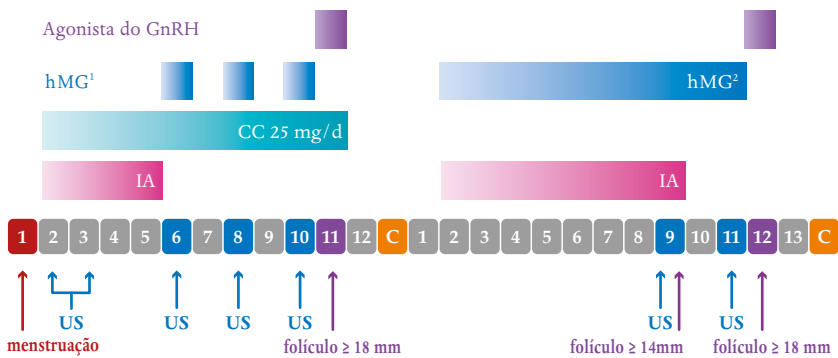
Todos os embriões são congelados e transferidos em um ciclo natural subsequente ou após preparo endometrial com medicações.

A indução procede da seguinte maneira (Quadro 9-5):

Inicia-se com citrato de clomifeno 25 mg/dia e letrozole 2,5 mg/dia no segundo dia do ciclo. O primeiro é mantido até a primeira coleta e o letrozole é substituído por hMG 150 UI no sexto dia do ciclo, repetindo-se em dias alternados. O gatilho para ovulação é realizado com o GnRh agonista (triptorrelina 0,2 mg), e a coleta é realizada com 35 horas após o GnRh agonista. Os óvulos são coletados, e os embriões, congelados.

A segunda estimulação se inicia após dois a três dias da punção e é realizada com letrozole 2,5 mg/dia e hMG 225 UI/dia. O letrozole é mantido até o maior folículo atingir 14 mm, e o hMG é mantido até o dia do novo gatilho com GnRh agonista. Nova punção é realizada após 35 horas, e os embriões são congelados.

QUADRO 9-5. PROTOCOLO 2 COLETAS NUM ÚNICO CICLO



IA: inibidor de aromatase - Letrozole 2,5 mg/dia

CC: citrato de clomifeno 25 mg/dia

hMG¹: 150 UI/dia

hMG²: 225 UI/dia

Agonista do GnRH: triptorrelina 0,2 mg ou leuprorelina 1 mg

US: ultrassom

C: coleta de óvulos (35h após hCG)

O uso simultâneo de citrato de clomifeno e letrozole parece ser vantajoso, pois essas medicações atuam por mecanismos diferentes para aumentar o FSH endógeno. O clomifeno bloqueia o receptor de estradiol,

impedindo o *feedback* negativo do estradiol no hipotálamo e hipófise; e o letrozole inibe a produção de estradiol, indiretamente impedindo também esse *feedback* negativo. Com isso, há aumento do FSH endógeno, estimulando o desenvolvimento folicular, que juntos parecem ter ações sinérgicas, melhorando a resposta às medicações. A manutenção do clomifeno até o dia do agonista segue o princípio do mini-fiv (Capítulo 7), ou seja, esse bloqueio central dos receptores de estradiol impede também que o estradiol estimule o pico de LH. Na verdade, ele diminui a sensibilidade da hipófise ao pico de estradiol, importante pra desencadear o pico de LH.

A vantagem deste protocolo é a maior rapidez para a coleta, evitando-se a espera de um novo ciclo para segunda indução. Segundo os autores, os ovários respondem melhor à segunda estimulação em relação à primeira. Neste contexto, o protocolo do Dr. Kuang pode ser mais uma opção oferecida para pacientes com tentativas anteriores sem sucesso.

TERAPIAS ADJUVANTES

Diferentes medidas adjuvantes já foram propostas com o intuito de melhorar os resultados em pacientes com má resposta. Entre as medidas sugeridas estão: piridostigmina, L-arginina e DHEA, apesar de não existirem meta-análises comprovando sua eficácia. Por outro lado, estudos mostram real benefício com o uso do GH (hormônio de crescimento) e da testosterona transdérmica, os quais são opções neste grupo de pacientes. Soma-se ainda a utilização de coenzima Q10 e G-CSF (fator de crescimento de colônia de granulócito), que apresentam poucos estudos, mas que parecem melhorar os resultados.

1. *Hormônio de crescimento (GH)*

A razão para o uso do GH em más respondedoras baseia-se em estudos humanos e em animais, que sugerem que o GH tem papel importante na estereoidogênese ovariana e no desenvolvimento folicular. Ratos com falta do receptor de GH têm baixa resposta ovariana a

gonadotrofinas. Além disso, o GH aumenta a produção de IGF-1, que tem papel importante na função ovariana, desenvolvimento folicular, produção de estrógeno e maturação oocitária. As pacientes más respondedoras, em geral, apresentam nível diminuído de IGF-1 no líquido folicular e, frente a isso, sugere-se que elas seriam beneficiadas com o uso do GH.

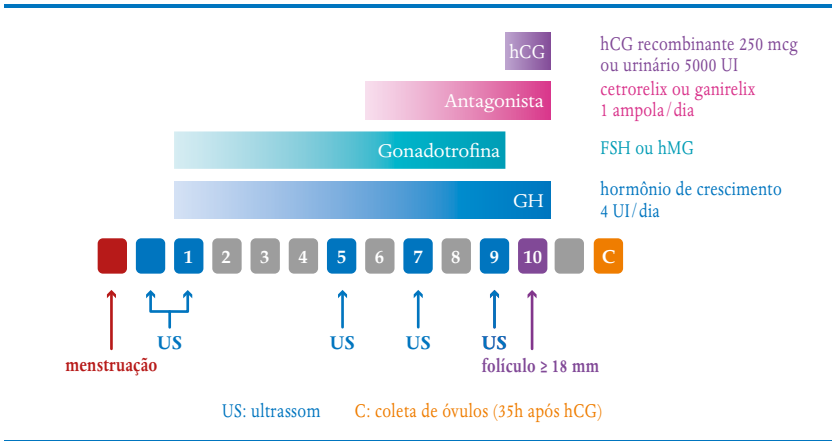
Mendonza et al. (2002) demonstraram ainda que os níveis de GH e IGF-1 no líquido folicular de mulheres que engravidaram num ciclo de FIV foram maiores do que nas que não engravidaram. E maiores concentrações de GH e IGF-1 no líquido folicular mostram relação com melhor qualidade do embrião.

Frente a isso, muitos estudos há muito tempo vêm demonstrando que o hormônio de crescimento pode ser benéfico em pacientes com má resposta em FIV. Já em 2003, uma revisão sistemática publicada pela biblioteca Cochrane, havia sugerido que o uso de GH em pacientes más respondedoras pudesse aumentar a taxa de nascidos-vivos. O grande problema é que em sua maioria os estudos são pequenos e heterogêneos, utilizando doses e protocolos distintos. O maior foi realizado por Tesarik et al., em 2005, avaliando somente pacientes acima de 40 anos numa pesquisa grande com 100 mulheres submetidas a FIV. Metade recebeu GH 8 UI por dia do dia sete da estimulação ovariana até a coleta dos óvulos. Os dois grupos, com ou sem GH, tiveram o mesmo número de dias de estímulo, a mesma dose de gonadotrofina necessária e o mesmo número de oócitos e de oócitos maduros. Mas houve maior taxa de gravidez clínica, parto e nascidos-vivos nas que usaram GH.

Em 2009, uma nova revisão da Cochrane mostrou melhora na taxa de nascidos-vivos e de gravidez, mas baseada em poucos estudos. Kolibinaskis et al., no mesmo ano, também publicaram outra meta-análise mostrando melhora nas taxas de gravidez e de nascidos-vivos e menos transferências de embriões canceladas por falta de embrião.

O grande problema é definir qual o melhor protocolo. O IPGO optou pela dose de 4 UI diárias a partir do início da indução da ovulação até o dia do hCG e tem conseguido resultados satisfatórios. Outra opção aceita é o uso de 8 UI diárias do 7º dia de indução até o hCG (Quadro 9-6).

QUADRO 9-6. PROTOCOLO GH



2- Uso de testosterona antes do estímulo ovariano

A ideia de que a testosterona poderia ser útil para melhorar a resposta ovariana se baseia em estudos prévios em animais que sugerem que andrógenos desempenham um papel importante no desenvolvimento folicular nos estágios iniciais. Além disso, o aumento na concentração intraovariana de andrógenos parece aumentar a expressão de receptores de FSH nas células da granulosa, aumentando a sensibilidade dos ovários ao FSH.

Paralelamente a esses estudos, alguns achados clínicos em mulheres com aumento de andrógenos (com ovários policísticos e usuárias de hormônios masculinos exógenos) demonstram que a exposição a esses hormônios pode levar a um maior número de folículos em desenvolvimento. Em contrapartida, tem sido relatado que níveis inadequados de andrógenos estão associados com menor sensibilidade ao FSH e baixa taxa de gravidez em ciclos de FIV.

Em 2009, um ensaio clínico randomizado (Fábregues et al.) demonstrou que o uso de adesivos de testosterona transdérmica prévio ao ciclo de FIV em pacientes más respondedoras diminuiu o número de ciclos cancelados e aumentou o número de oócitos coletados.

Em 2011, um outro estudo (Kim et al.) demonstrou que o uso de testosterona transdérmica gel em más respondedoras aumentou o número de oócitos coletados, oócitos fertilizados, qualidade dos embriões, taxa de gravidez e taxa de implantação.

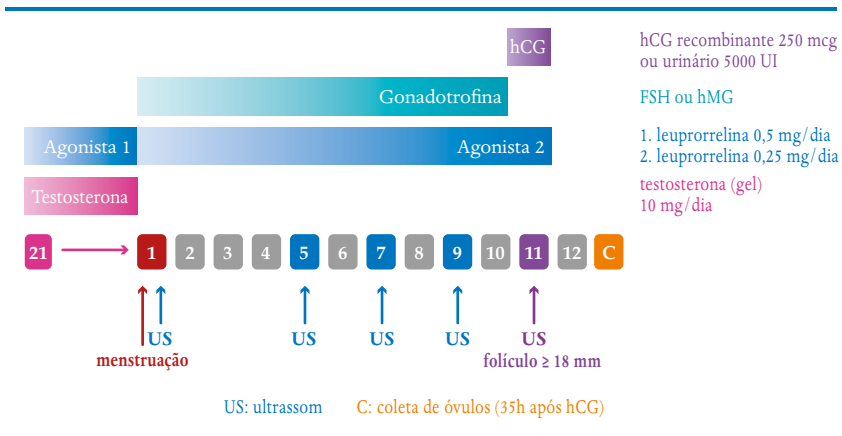
No ano seguinte, uma meta-análise desenvolvida por Bosdou et al. (2012) demonstrou que o uso de testosterona transdérmica antes do ciclo de FIV parece aumentar a taxa de gravidez em 15% e a taxa de nascimento em 11%. Além disso, diminui a dose de gonadotrofina necessária e o número de dias de estímulo.

Os estudos ainda são escassos e necessitam de mais investigações, mas parecem promissores, levantando uma nova possibilidade de tratamento adjuvante para as pacientes com baixa resposta à estimulação ovariana.

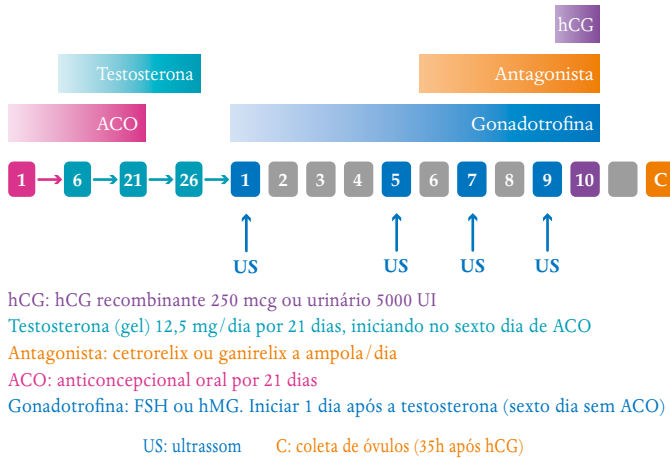
O protocolo adotado pelo IPGO consiste em utilizar testosterona gel 10 mg/dia prévio ao ciclo. Nos protocolos longos com agonista inicia-se a testosterona juntamente com o bloqueio (a partir do 21º do ciclo anterior), suspendendo-se no início da indução com gonadotrofinas (Quadro 9-7).

No protocolo curto, associa-se 21 dias de ACO no ciclo anterior, iniciando a testosterona gel no 6º dia de ACO. Após o término da cartela de ACO, mantém-se a testosterona por mais cinco dias, quando então se interrompe e se inicia a gonadotrofina (Quadro 9-8).

QUADRO 9-7. PROTOCOLO TESTOSTERONA GEL EM CICLO DE AGONISTA



QUADRO 9-8. PROTOCOLO TESTOSTERONA GEL EM CICLO DE ANTAGONISTA



3- Coenzima Q10

A Coenzima Q10 (CoQ10), componente de todas as membranas celulares, é o maior antioxidante celular e essencial à função das mitocôndrias. Com a idade, a produção de energia mitocondrial do oócito decresce e, assim, muitos processos da maturação tornam-se deficientes, incluindo a separação dos cromossomos, o que leva a uma maior taxa de aneuploidia em embriões de mulheres mais velhas.

Os embriões têm um grande consumo de oxigênio e não há replicação mitocondrial até a fase de blastocisto. Assim, a população inicial de mitocôndrias tem que ser dividida entre o crescente número de blastômeros. Com uma população menor de mitocôndrias, sua atividade aumenta para suprir a grande atividade celular. Dessa forma, é plausível aceitar que as alterações cromossômicas documentadas em embriões de mulheres mais velhas estão relacionadas a uma menor atividade mitocondrial do oócito, prejudicando os processos de disjunção cromossômica e desenvolvimento embrionário.

Como a CoQ10 melhora a função mitocondrial, pensou-se que poderia ser útil em melhorar a qualidade dos óvulos de pacientes mais velhas. Estudos com animais mostraram aumento significativo na formação de blastocistos, além de um melhor crescimento e qualidade em culturas

de embriões bovinos tratados com CoQ10. Outro estudo demonstrou que ratas mais velhas tratadas com CoQ10 produziram óvulos de qualidade semelhante às ratas jovens.

Dessa forma, o uso da CoQ10 poderia substituir a Transferência de Citoplasma, um procedimento proibido por lei e pela ética médica, embora a sua realização em mulheres mais velhas tenha demonstrado um aumento da taxa de gravidez. Neste processo, utilizado para compensar a perda da fertilidade, realiza-se a transferência do citoplasma dos óvulos de mulheres jovens, que tem mais mitocôndrias, para as mais velhas. Entretanto, como nas mitocôndrias existe DNA mitocondrial, ocorre o que chamamos de heteroplasmia (presença de mais de um genoma em uma célula). Assim, os embriões gerados possuem três origens genéticas (mãe, pai e doadora). O impacto destas três origens mostrou, experimentalmente, em animais, o surgimento de distúrbios metabólicos graves, daí a razão da proibição.

Em humanos, não há estudos conclusivos, mas é comprovado que a coenzima Q10 tem um efeito antioxidante de cinco a dez vezes maior que a Vitamina E. É usada há algum tempo em cardiologia para melhorar a atividade cardíaca e também ajuda a prevenir a pré-eclampsia nas pacientes com gravidez de risco. Na melhora da fertilidade, vem cada vez mais sendo utilizada. A dose recomendada não tem consenso. No IPGO, utilizamos 300 mg/dia, por pelo menos um mês prévio ao ciclo de FIV, mas têm sido sugeridas doses maiores, de até 600 mg/dia. Recomendamos para todas as pacientes com risco de má resposta.

4- G-CSF (*fator estimulante de colônias de granulócitos*)

CSFs (*colony-stimulation factor*) são citocinas produzidas principalmente por células sanguíneas e que se unem a receptores de células da medula óssea induzindo proliferação e diferenciação de glóbulos brancos. Entre elas está o G-CSF. Este induz a diferenciação de células sanguíneas em granulócitos (que são basófilos, eosinófilos e neutrófilos), principalmente o neutrófilo, e por isso é muito usado para pacientes com neutropenia pós-quimioterapia.

Entretanto, não só células sanguíneas produzem CSFs, mas vários tecidos como osteoblastos, endotélio, ovário, endométrio e estudos

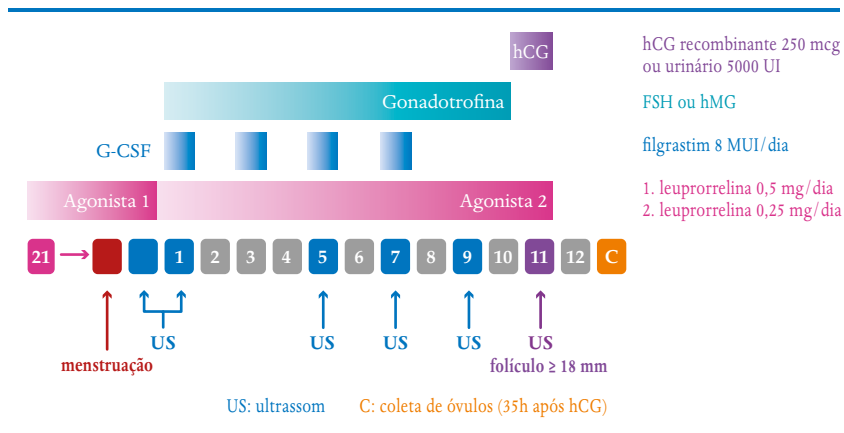
demonstraram que nos tecidos fetais há receptores para esses fatores de crescimento. A concentração sanguínea dessas citocinas aumenta durante ovulação, além de ter alta concentração no fluido folicular e nos tecidos fetais. Além disso, estudos em animais mostraram que quando essas citocinas estão ausentes não ocorre implantação. Um estudo de 2005 (Samassi et al., 2005) avaliou 82 mulheres submetidas a FIV, dosando o nível sérico de G-CSF, e mostrou que as que apresentaram grande aumento do G-CSF endógeno tiveram taxa de gravidez de 33,5%, e as que tiveram nível baixo de G-CSF tiveram taxa de gravidez nula. Esse aumento ocorre principalmente durante a estimulação ovariana, caindo do dia do hCG até o dia da transferência. Entretanto, a partir da transferência, as pacientes que engravidaram mostraram aumento progressivo da citocina da transferência até a implantação e então até confirmação da gestação. As que não engravidaram mostraram pequeno aumento até a implantação, mas depois queda até o dia do beta-hCG, o que sugere um importante papel do G-CSF na implantação e na manutenção da gravidez.

Frente a isso, sugeriu-se a importância destes fatores em todas as etapas reprodutivas, sendo proposto seu uso como terapia adjuvante em ciclos de FIV para pacientes com falhas de implantação, aborto de repetição e más respondedoras.

Um estudo publicado por Takasaki et al. demonstrou que, em pacientes más respondedoras, com o uso de CSF durante o estímulo ovariano, houve menos cancelamentos e menor dose de gonadotrofina necessária. Selecionando pacientes com esta citocina diminuída no sangue, seu uso associado ao estímulo ovariano levou a um maior número de oócitos maduros e fertilizados e menos cancelamentos em relação a ciclo prévio sem a medicação.

Os estudos são ainda muito escassos, mas o uso do G-CSF pode ser uma opção para estas pacientes. A posologia recomendada é: Filgastim 8 MUI em dias alternados com início no dia da estimulação e até completar quatro doses (Quadro 9-9).

QUADRO 9-9. PROTOCOLO G-CSF



PROGRAMAÇÃO DA TRANSFERÊNCIA EMBRIONÁRIA

Considerando que neste grupo de pacientes conseguimos coletar um pequeno número de óvulos por ciclo, uma conduta frequente é programar várias coletas, até termos um pool de embriões adequado para transferir de uma vez. Isso, apesar de não mudar a chance de gravidez cumulativa – pois duas transferências de um embrião acabam tendo a mesma chance de uma só transferência de dois –, diminui o número de transferências e com isso o *stress* sentido pelas pacientes em cada preparo endometrial, transferência e espera pelo resultado de beta-hCG. Além disso, com essa conduta, reunimos um número maior de embriões e, com isso, temos a chance de selecionar um melhor embrião para transferirmos, por vezes no estágio de blastocistos (que tem mais chance de implantação).

Entretanto, em alguns casos mais severos, temos dificuldade até mesmo de conseguirmos que algum embrião chegue em D3. Acredita-se que a cultura *in vitro* pode ter algum impacto no embrião em desenvolvimento, sendo sugerido que encurtar o tempo em cultura, ou seja, transferir os embriões já no segundo dia, poderia melhorar as taxas de sucesso. Um estudo randomizado comparou transferência em D2 e D3 em pacientes com má resposta e mostrou maior taxa de gravidez (37,2% vs. 21,4%) quando antecipava a transferência. Isso realmente pode ser uma opção que reservamos para casos mais difíceis.

RESUMO DE CONDUTAS EM MÁ RESPONDEDORAS

Pacientes que respondem com uma resposta baixa são um dos maiores desafios na reprodução assistida, pois os resultados são limitados e, embora haja muitas opções, nenhuma tem resultados totalmente satisfatórios e não há consenso de quem poderia se beneficiar de cada uma das condutas. Assim, é frequente irmos mudando os protocolos e terapias no caso de insucesso com cada um deles.

No Quadro 9-10, listamos um resumo das diferentes opções, na ordem em que seguimos no IPGO.

QUADRO 9-10. RESUMO DAS CONDUTAS EM MÁ RESPONDEDORAS

| PROTOCOLOS | TERAPIAS ADJUVANTES | TRANSFERÊNCIA |
|---|--------------------------|--|
| Antagonista FSH 300 UI/d LH a partir do D6 | Coenzima Q10 | Mais de uma coleta para 1 Transferência em D3 ou blastocisto |
| Mini-FIV | GH | Transferência em D2 |
| Micro-flare | Testosterona Transdémica | |
| Protocolo 2 coletas no mesmo ciclo | G-CSF | |
| Stop Lupron | | |

Referências Bibliográficas

1. Ahmad G, Brown J, Duffy JM, Nardo LG, Watson A. Growth hormone for *in vitro* fertilization. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD000099.
2. Azuma C, Saji F, Kimura T, et al. Steroid hormones induce macrophage colony-stimulating factor (MCSF) and MCSF receptor mRNAs in the human endometrium. J Mol Endocrinol. 1990 Oct;5(2):103-8.
3. Bahceci M, Ulug U, Turan E, Akman MA. Comparisons of follicular levels of sex steroids, gonadotropins and insulin like growth factor-1 (IGF-1) and epidermal growth factor (EGF) in poor responder and normoresponder patients undergoing ovarian stimulation

- with GnRH antagonist. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007 Jan;130(1):93-8.
4. Balasch J, Fabregues F, Penarrubia J, et al. Pretreatment with transdermal testosterone may improve ovarian response to gonadotrophins in poor-responder IVF patients with normal basal concentrations of FSH. *Hum Reprod* 2006 Jul; 21(7):1884–1893.
 5. Bhatnagar P, Papaioannou VE and Biggers JD. (1995) CSF-1 and mouse preimplantation development *in vitro*. *Development* 121, 1333–1339.
 6. Bosdou JK, Venetis CA, Kolibianakis EM, et al. The use of androgens or androgen-modulating agents in poor responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2012 Mar;18(2):127-45.
 7. Bourgain C, Devroey P. The endometrium in stimulated cycles for IVF. *Hum Reprod Update.* 2003 Nov-Dec;9(6):515-22.
 8. Brannstrom M and Norman RJ (1993) Involvement of leukocytes and cytokines in the ovulatory process and corpus luteum function. *Hum Reprod* 8,1762–1775.
 9. Brannstrom M, Norman RJ, Seamark RF and Robertson SA. Rat ovary produces cytokines during ovulation. *Hum Reprod.* 1993 Oct;8(10):1762-75.
 10. Brodin T, Bergh T, Berglund L, Hadziosmanovic N, Holte J. Menstrual cycle length is an age-independent marker of female fertility: results from 6271 treatment cycles of in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2008 Nov;90(5):1656-61.
 11. Cai J, Lou HY, Dong MY, et al. Poor ovarian response to gonadotropin stimulation is associated with low expression of follicle-stimulating hormone receptor in granulosa cells. *Fertil Steril.* 2007 Jun;87(6):1350-6.
 12. Calhoun DA, Donnelly WH Jr, Du Y, Dame JB, Li Y and Christensen RD (1999) Distribution of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and G-CSF-receptor mRNA and protein in the human fetus. *Pediatr Res.* 1999 Sep;46(3):333-8.
 13. Davar R, Oskouian H, Ahmadi S, Firouzabadi RD. GnRH antagonist/letrozole versus microdose GnRH agonist flare protocol in poor responders undergoing in vitro fertilization. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2010 Sep;49(3):297-301.

14. Demirel A, Gurgan T. Comparison of microdose flare-up and antagonist multiple-dose protocols for poor-responder patients: a randomized study. *Fertil Steril*. 2009 Aug;92(2):481-5.
15. De Vos M, Devroey P, Fauser BC. Primary ovarian insufficiency. *Lancet*. 2010 Sep 11;376(9744):911-2.
16. de Ziegler D, Streuli I, Meldrum DR, Chapron C. The value of growth hormone supplements in ART for poor ovarian responders. *Fertil Steril*. 2011 Nov;96(5):1069-76.
17. Dirnfeld M, Fruchter O, Yshai D, Lissak A, Ahdut A, Abramovici H. Cessation of gonadotropin-releasing hormone analogue (GnRH-a) upon down-regulation versus conventional long GnRH-a protocol in poor responders undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1999 Sep;72(3):406-11.
18. Duan JS. Production of granulocyte colony stimulating factor in decidual tissue and its significance in pregnancy. *Osaka City Med J*. 1990 Nov;36(2):81-97.
19. Duffy JM, Ahmad G, Mohiyiddeen L, Nardo LG, Watson A. Growth hormone for in vitro fertilization. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD000099.
20. Erickson GF and Danforth DR. Ovarian control of follicle development. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Feb;172(2 Pt 2):736-47.
21. Fabregues F, Penarrubia J, Creus M, et al. Trans dermal testosterone may improve ovarian response to gonadotrophins in low-responder IVF patients: a randomized, clinical trial. *Hum Reprod*. 2009 Feb;24(2):349-59.
22. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, et al. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*. 2011 Jul;26(7):1616-24.
23. Frattarelli JL, Peterson EH. Effect of androgen levels on in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*. 2004 Jun;81(6):1713-4.
24. Garcia-Velasco JA, Somigliana E. Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch. *Hum Reprod*. 2009 Mar;24(3):496-501.
25. Garrido N, Navarro J, Remohi J, Simon C and Pellicer A. Follicular hormonal environment and embryo quality in women with endometriosis. *Hum Reprod Update*. 2000 Jan-Feb;6(1):67-74.

26. Gleicher N, Weghofer A, Oktay K, Barad D. Relevance of triple CGG repeats in the FMR1 gene to ovarian reserve. *Reprod Biomed Online*. 2009 Sep;19(3):385-90.
27. González-Fernández R1, Peña Ó, Hernández J, Martín-Vasallo P, Palumbo A, Ávila J. Patients with endometriosis and patients with poor ovarian reserve have abnormal follicle-stimulating hormone receptor signaling pathways. *Fertil Steril*. 2011 Jun;95(7):2373-8.
28. Harper K, Proctor M, Hughes E. Growth hormone for in vitro fertilization. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD000099.
29. Hugues JN, Durnerin IC. Impact of androgens on fertility - physiological, clinical and therapeutic aspects. *Reprod Biomed Online*. 2005 Nov;11(5):570-580.
30. Kahraman K, Berker B, Atabekoglu CS, et al. Microdose gonadotropin-releasing hormone agonist flare-up protocol versus multiple dose gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol in poor responders undergoing intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer cycle. *Fertil Steril*. 2009 Jun;91(6):2437-44..
31. Kato K, Takehara Y, Segawa T, et al. Minimal ovarian stimulation combined with elective single embryo transfer policy: age-specific results of a large, single-centre, Japanese cohort. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012 Apr 27;10:35.
32. Kim CH, Howles CM, Lee HA. The effect of transdermal testosterone gel pretreatment on controlled ovarian stimulation and IVF outcome in low responders. *Fertil Steril*. 2011 Feb;95(2):679-83.
33. Kolibianakis EM, Venetis CA, Diedrich K, Tarlatzis BC, Griesinger G. Addition of growth hormone to gonadotrophins in ovarian stimulation of poor responders treated by in-vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2009 Nov-Dec; 15(6):613-22.
34. Kucuk T, Kozinoglu H, Kaba A. Growth hormone co-treatment within a GnRH agonist long protocol in patients with poor ovarian response: a prospective, randomized, clinical trial. *J Assist Reprod Genet*. 2008 Apr; 25(4):123-7.
35. Kyrou D, Kolibianakis EM, Venetis CA, Papanikolaou EG, Bontis J, Tarlatzis BC. How to improve the probability of pregnancy in poor responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2009 Mar;91(3):749-66.

36. Mendoza C, Ruiz-Requena E, Ortega E, et al. Follicular fluid markers of oocyte developmental potential. *Hum Reprod.* 2002 Apr;17(4):1017-22.
37. Nargund G, Cheng WC, Parsons J. The impact of ovarian cystectomy on ovarian response to stimulation during in-vitro fertilization cycles. *Hum Reprod.* 1996 Jan;11(1):81-3.
38. Oktem O, Oktay K. Quantitative assessment of the impact of chemotherapy on ovarian follicle reserve and stromal function. *Cancer.* 2007 Nov 15;110(10):2222-9.
39. Oudendijk JF, Yarde F, Eijkemans MJ, Broekmans FJ, Broer SL. The poor responder in IVF: is the prognosis always poor?: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2012 Jan-Feb;18(1):1-11.
40. Pal L, Jindal S, Witt BR, Santoro N. Less is more: increased gonadotropin use for ovarian stimulation adversely influences clinical pregnancy and live birth after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2008 Jun;89(6):1694-701.
41. Qin Y, Zhao Z, Sun M, Geng L, Che L, Chen ZJ. Association of basal serum testosterone levels with ovarian response and in vitro fertilization outcome. *Reprod Biol Endocrinol.* 2011 Jan 20;9:9.
42. Salmassi A, Schmutzler AG, Schaefer S, et al. Is granulocyte colony-stimulating factor level predictive for human IVF outcome? *Hum Reprod.* 2005 Sep; 20(9):2434-40.
43. Schmidt DW, Bremner T, Orris JJ, Maier DB, Benadiva CA, Nulsen JC. A randomized prospective study of microdose leuprolide versus ganirelix in in vitro fertilization cycles for poor responders. *Fertil Steril.* 2005 May;83(5):1568-71.
44. Tarlatzis BC, Zepiridis L, Grimbizis G, Bontis J. Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2003 Jan-Feb;9(1):61-76.
45. Tesarik J, Hazout A, Mendoza C. Improvement of delivery and live birth rates after ICSI in women aged >40 years by ovarian co-stimulation with growth hormone. *Hum Reprod.* 2005 Sep; 20(9):2536-41.
46. Vendola KA, Zhou J, Adesanya OO, Weil SJ, Bondy CA. Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary. *J Clin Invest.* 1998 Jun 15;101(12):2622-9.
47. Weil SJ, Vendola K, Zhou J, et al. Androgen receptor gene expression in the primate ovary: cellular localization, regulation, and functional correlations. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Jul;83(7):2479-85.

48. Weil S, Vendola K, Zhou J, Bondy CA. Androgen and follicle-stimulating hormone interactions in primate ovarian follicle development. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Aug;84(8):2951-6.
49. Xiao J, Chang S, Chen S. The effectiveness of gonadotropin-releasing hormone antagonist in poor ovarian responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2013 Dec;100(6):1594-601.e1-9.
50. Zhang J, Chang L, Sone Y, Silber S. Minimal ovarian stimulation (mini-IVF) for IVF utilizing vitrification and cryopreserved embryo transfer. *Reprod Biomed Online.* 2010 Oct;21(4):485-95.

A SÍNDROME DA HIPERESTIMULAÇÃO OVARIANA: O VILÃO DA INDUÇÃO DA OVULAÇÃO

A Síndrome da Hiperestimulação Ovariana (SHO) é uma complicação decorrente do estímulo ovariano com indutores de ovulação, podendo levar a quadros graves e, em casos extremos, até à morte. Geralmente é decorrente de uma resposta exacerbada dos ovários ao estímulo hormonal e resulta em um número grande de oócitos. Embora nestas condições este número costume ser superior a vinte, algumas vezes um número menor pode trazer a mesma consequência. É a complicação mais comum neste tipo de tratamento, principalmente quando a estimulação é realizada por médicos ainda com pouca experiência. Por isso, recomendamos que o ginecologista geral tenha sempre por perto o apoio de um profissional que tenha experiência neste tipo de intercorrência.

Casos leves têm frequência de até 20%, moderados, de 3-6%, e, em sua forma mais severa, ocorrem entre 0,5% e 2% dos ciclos de estimulação ovariana. Apesar de ser geralmente autolimitada, especialmente na ausência de gravidez, é uma das mais sérias complicações da Reprodução Assistida (RA) e representa um risco à vida se não identificada e manejada adequadamente. A mortalidade é baixa – cerca de três óbitos a cada 100 mil ciclos. Entretanto, se considerarmos que cerca de 1 milhão e meio de ciclos de RA são realizados no mundo por ano, estima-se que quase 50 mulheres morrem ao ano em decorrência dessa complicação. Além disso, cerca de 10% dos ciclos são cancelados pelo risco de SHO, representando frustração para a paciente, além de desperdício financeiro e de tempo.

FISIOPATOLOGIA

Sua fisiopatologia está relacionada ao aumento da permeabilidade vascular, com passagem massiva de fluidos do espaço intravascular para o terceiro espaço com acúmulo de líquidos neste (ascite, derrame pleural, pericárdico etc.), associada a profunda depleção do volume intravascular e hemoconcentração.

Acredita-se que, com a ação do hCG na granulosa, ocorra a produção e liberação de substâncias vasoativas, entre elas o VEGF (*vascular endothelial growth factor*, ou fator de crescimento vascular endotelial). Este tem ação em receptores endoteliais, levando ao aumento da permeabilidade vascular. Assim, quando se tem muitos folículos, a produção desse mediador estará muito aumentada e, portanto, ocorrerá um aumento importante da permeabilidade vascular, levando ao extravasamento de líquido do espaço intravascular para o extravascular.

Há duas formas clínicas principais da SHO: precoce e tardia, dependendo do momento de início. A SHO precoce é induzida pelo hCG exógeno administrado para a maturação oocitária final, ocorrendo geralmente dentro de 3-7 dias após o hCG. A SHO tardia é induzida pela gravidez, ocorrendo em cerca de 12-17 dias após o hCG, e é desencadeada pelo hCG endógeno produzido pelo tecido embrionário, principalmente em gravidezes múltiplas, ou com a administração de hCG para o suporte da fase lútea. A forma tardia apresenta mais frequentemente formas severas.

QUADRO CLÍNICO E TRATAMENTO

As manifestações clínicas da SHO refletem a extensão de extravasamento de líquido para terceiro espaço e consequente hemoconcentração. Os sintomas variam desde leve desconforto abdominal pelo aumento dos ovários até insuficiência renal aguda e morte por trombose ou falta de perfusão de tecidos. Existem diferentes classificações da SHO, de acordo com dados clínicos e laboratoriais (Quadro 10-1).

QUADRO 10-1. CLASSIFICAÇÃO DA SÍNDROME
DA HIPERESTIMULAÇÃO OVARIANA E TRATAMENTO

| | LEVE | MODERADA | GRAVE | CRÍTICA / RISCO DE VIDA |
|--------------------------|--|---|--|---|
| Sinais e Sintomas | Distensão/desconforto abdominal Náuseas leves/vômitos Diarreia Ovários aumentados | Semelhante à forma leve + evidência de ascite | Náuseas/vômitos Dispneia severa Hidrotórax Oligúria/anúria Ascite tensa Pressão venosa central baixa Síncope Rápido ganho de peso Dor abdominal severa Trombose venosa profunda | Insuficiência renal aguda Tromboembolismo Pneumopericárdio Hidrotórax volumoso Trombose arterial SARA Sepse |
| Laboratorial | Sem alteração laboratorial relevante | Ht > 41 leucócitos > 15.000 Hipoproteïnemia | Ht > 55 leucócitos > 25.000 Creatinina > 1,6 Clearance creatinina < 50ml/min Na < 135mEq/L K > 5mEq/L Aumento de enzimas hepáticas | Piora dos parâmetros |
| Tratamento | Sintomáticos Líquidos isotônico Suplementos a base de proteína do soro do leite | Internação Hidratação Albumina endovenosa Heparina profilática | Unidade semi-intensiva (UTI) Drenagem de ascite via vaginal Drenagem de hidrotórax | Suporte intensivo Tratamento das complicações |

Ht: hematócrito; SARA: síndrome da Angústia Respiratória do Adulto.

*Fiedler & Ezcurra. *Reprod Biol Endocrinol.* 2012 Apr 24;10:32.

Uma vez instalada a SHO, não conseguimos tratar a sua causa e devemos atuar no sentido de minimizar os sintomas e controlar suas consequências, o que muitas vezes tem que ser realizado por um profissional com experiência na área de reprodução humana.

Quando suspeitada, devem ser pedidos:

- hemograma;
- sódio/potássio;
- ureia/creatinina;
- albumina;
- ultrassom pélvico e abdominal, para avaliar os ovários e quantificar a ascite.

Quadros leves não necessitam de internação, mas é preciso manter contato constante com a paciente, ao menos por telefone. Deve-se es-

tar alerta a dispneia e desconforto abdominal e orientar peso e medida da circunferência abdominal diários. A paciente deve ter acesso fácil e rápido ao seu médico sempre que precisar, pois as maiores iatrogenias são decorrentes de atendimentos emergenciais em prontos-socorros por médicos que, por não atuarem na área de reprodução humana, não sabem como lidar com a SHO.

Medidas terapêuticas incluem:

- repouso, pois com os ovários aumentados há maior risco de torção. Não se deve orientar restrição ao leito pelo risco de tromboembolismo;
- sintomáticos (analgésicos e antieméticos), se necessários;
- estimular ingestão líquida, preferencialmente de isotônicos;
- suplementos à base de proteína do soro do leite (para aumentar o aporte proteico).

Quadros moderados requerem internação, durante a qual devem ser pedidos diariamente os exames anteriormente citados, assim como medida de peso e balanço hídrico. *Clearance* de creatinina e enzimas hepáticas devem ser solicitados também. Entre as medidas recomendadas, estão:

- hidratação com soro glicosado 5% em volume necessário para manter diurese maior que 20-30 ml/h e reverter a hemoconcentração. O objetivo primordial é controlar hipotensão e oligúria, embora contribua para o aumento da ascite;
- albumina 25%: 50-100 mg em 4 horas, sendo repetidas de 12/12h a até, no máximo, de 4/4h;
- heparina profilática, pelo risco de eventos trombóticos pela hemoconcentração associada a repouso. O esquema mais utilizado é enoxaparina 40 mg subcutâneo ao dia;
- paracentese: indicada quando ascite volumosa cursa com dificuldade ventilatória, muito desconforto abdominal ou oligúria não responsiva a hidratação/albumina. Deve ser guiada por ultrassom e normalmente se usa a via vaginal. Em alguns casos deve ser feita repetidamente, até a resolução do quadro;
- toracocentese: em casos de ascite volumosa é comum hidrotórax, principalmente à direita, que normalmente se reduz após paracen-

tese. Em caso de manutenção da dispneia e hidrotórax, deve-se proceder a toracocentese;

- diuréticos: furosemida 20 mg EV pode ser considerado após restauração do volume intravascular (hematócrito < 38%). Utilizar prematuramente ou em excesso pode agravar a hipovolemia e a hemoconcentração, aumentando os riscos.

Casos graves necessitam de internação em unidade semi-intensiva ou UTI. Complicações requerem tratamentos específicos, como correção de hiperpotassemia, drogas vasoativas quando falência renal e anticoagulação terapêutica em casos de trombose.

Apesar de autolimitada, casos extremos podem levar ao óbito. Mesmo formas moderadas e leves são muito traumáticas e desgastantes, tanto para a paciente como para o médico. Assim, hoje em dia, uma das maiores preocupações da RA é eliminar a SHO, por meio de medidas que previnam a sua ocorrência.

PREVENÇÃO DA SHO

Existem diversas maneiras de prevenir a SHO, aplicáveis antes de se iniciar a estimulação ovariana, durante a indução e após a coleta dos óvulos.

Antes da indução ovariana

A primeira medida preventiva da SHO é reconhecer as pacientes de risco para o desenvolvimento da síndrome e, nestes casos, individualizar o protocolo de indução da ovulação (Quadro 10-2). Existem fatores de risco bem estabelecidos, como baixo IMC, pacientes jovens, portadoras de Síndrome dos Ovários Policísticos e com história prévia de SHO. Provas de reserva ovariana, como contagem de folículos antrais (do 2o-5o dia do ciclo) e dosagem de hormônio antimulleriano, podem ser úteis pra discriminar as pacientes de risco. Frente a esses fatores de risco primários, deve-se dar prioridade à utilização de protocolo curto com antagonista (Capítulo 7) com baixas doses de gonadotrofinas (75-150 UI/dia). Protocolos com antagonista têm menor incidência de SHO, além

de permitir substituição do hCG para o trigger final da ovulação por agonista do GnRH, o que praticamente exclui a chance de SHO.

QUADRO 10-2. FATORES DE RISCO PARA A SÍNDROME DA HIPERESTIMULAÇÃO OVARIANA

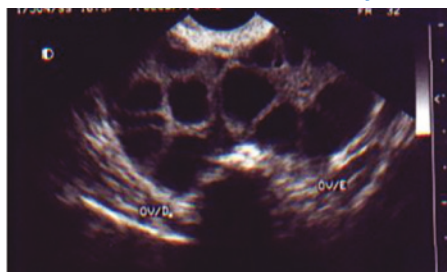
| PRIMÁRIOS (antes de iniciar estimulação ovariana) | SECUNDÁRIOS (durante estimulação ovariana) |
|---|---|
| Baixo IMC (< 20) | Estradiol > 3000 pg/ml |
| Jovem (< 32 anos) | Mais de 15 folículos ≥ 12 mm |
| Antecedente de SHO, principalmente com hospitalização | |
| Síndrome dos Ovários Policísticos | |
| Contagem de folículos antrais > 14 | |
| Hormônio antimülleriano > 2,5 ng/mL | |

Durante a indução ovariana

Uma vez iniciada a indução ovariana, alguns parâmetros podem indicar um risco elevado à SHO, os chamados fatores de risco secundários (Quadro 10-2). Entre eles, altos níveis de estradiol e grande número de folículos, principalmente quando associados. Níveis de estradiol > 3000 pg/ml combinados com a contagem de mais de 15 folículos maiores que 12 mm no dia do agendamento da punção são preditores para SHO.

A imagem ecográfica típica é de ovários aumentados de tamanho, com múltiplos folículos com aspecto em “roda-de-carroça” e sinal de “*kissing ovaries*” (ovários se tocam ao centro) (Figura 10-1).

FIGURA 10-1. ULTRASSOM TRANSVAGINAL SUGESTIVO DE SÍNDROME DA HIPERESTIMULAÇÃO OVARIANA



Frente a esses fatores secundários, as seguintes medidas podem ser estabelecidas:

Coasting: consiste na parada temporária da administração de gonadotrofinas, mantendo o agonista ou antagonista do GnRH, e postergação na realização do hCG. Acredita-se que isso leve à apoptose dos folículos menores. Resultados melhores são obtidos quando o folículo maior já atingiu 16 mm e o hCG é feito quando o estradiol cair para 3000 pg/ml, não devendo ultrapassar três dias sem FSH. Apesar de ser efetivo para a redução dos níveis de estradiol, está relacionado a menores taxas de gravidez.

Cancelamento do ciclo: seria a forma mais eficaz de prevenir o agravamento da síndrome, entretanto, é emocional e financeiramente estressante para a paciente e deve ser reservado apenas para casos extremos.

No dia do hCG

No dia do hCG, se a paciente apresentar fatores de risco, como estradiol > 3000 pg/ml, mais de 15 folículos \geq 12 mm ou sinais de ascite (mesmo discreta), três medidas podem ser tomadas:

Em protocolo curto com antagonista: substituir hCG para o *trigger* final por agonista do GnRH. Podem ser utilizados triptorelina 0,2 mg, busserelina 0,5 mg ou leuprorelina 1 mg em dose única subcutânea. O momento de realizar e o horário da coleta seguem os mesmos critérios utilizados com o uso do hCG (Capítulo 7). O agonista induzirá um pico endógeno de LH suficiente para a maturação oocitária final e a ovulação, entretanto este pico é mais efêmero e leva a bloqueio hipofisário posterior, com supressão dos níveis de LH endógeno, o que gera uma insuficiência lútea com consequente impacto na receptividade endometrial. Com isso, apesar de não interferir na quantidade de oócitos captados, taxa de fertilização e qualidade embrionária, há uma queda importante na taxa de implantação e gravidez nesses casos. Alguns pesquisadores sugerem um suporte de fase lútea mais agressivo, entretanto, o mais recomendado é a vitrificação dos embriões e a transferência num próximo ciclo.

Agonista dopaminérgico: estudos *in vitro* e em animais demonstraram dois mecanismos pelos quais esses medicamentos poderiam ser úteis na SHO. Eles agem nos receptores de VEGF, provocando sua internalização e impedindo, assim, a ação desse fator sobre ele; e levam também à redução na fosforilação desses receptores, etapa importante para o processo de aumento de permeabilidade vascular provocado pelo VEGF. O esquema mais utilizado é o uso da cabergolina (agonista da dopamina) na dose de 0,5 mg/dia por oito dias iniciando no dia do hCG, de preferência algumas horas antes de sua aplicação. Mais recentemente, foi sugerido o uso da quinagolida, que tem menor custo, entretanto alto índice de intolerância (náusea, vômito, sonolência). Outra opção é o uso de bromocriptina, que também tem alto índice de intolerância gástrica, sendo sugerido seu uso via retal (2,5 mg/dia por 16 dias). Ressaltamos que agonistas dopaminérgicos demonstraram eficácia na prevenção e tratamento somente da forma precoce da síndrome.

Pioglitazona: é um hipoglicemiante oral que mostrou uma ação nos ovários levando a uma menor produção de VEGF pelas células da granulosa. Estudos em humanos na prevenção da SHO ainda são limitados. Em 2011, estudo realizado no IPGO, apresentado no *6th World Congress on Ovulation Induction* (Nápoles, 2010), demonstrou redução na incidência e gravidade da SHO com o uso de pioglitazona. Recomenda-se o uso de 30 mg/dia via oral, iniciando no dia do hCG por sete dias. Com seu uso, é observada uma queda importante do nível do estradiol sérico, que muitas vezes deve ser suplementado.

Durante a coleta de óvulos

Durante a captação oocitária, o uso profilático de soluções coloides pode ter efeito benéfico na prevenção da SHO, por aumentar a pressão oncótica intravascular e, com isso, reverter o extravasamento de líquidos para o terceiro espaço, além de se unir a mediadores responsáveis pela síndrome. Recomenda-se Albulmina 20% 50 ml ou Hidroxetilamido 6% 1.000 ml via endovenosa durante a coleta de óvulos.

Após a coleta de óvulos

Durante a fase lútea, em pacientes de risco, em primeiro lugar, não se deve usar hCG para suporte. Além disso, duas medidas podem ser úteis:

Criopreservação de todos os embriões com transferência em ciclos posteriores: isso é necessário se usou-se análogo do GnRH para *trigger*, mas mesmo com o uso do hCG é uma medida útil, pois impede que uma possível gestação agrave ainda mais o quadro de hiperestímulo, o que traria consequências dramáticas. Além disso, essa medida é sensata no sentido de que pacientes com SHO têm níveis suprafisiológicos de estradiol, que pode ser deletério para o endométrio e embriotóxico.

Antagonista de GnRh na fase lútea: recentemente, tem sido sugerido que antagonista do GnRH pode ter um efeito direto no ovário, diminuindo a produção de VEGF, além de suprimir as gonadotrofinas endógenas, que estimulariam os ovários. Estudos pequenos sugerem que seu uso durante a fase lútea em pacientes com risco elevado para SHO reduz incidência de casos graves e traz recuperação mais rápida. A dose recomendada é de 0,25 mg/dia por três dias, iniciando no dia da transferência.

QUADRO 10-3. MEDIDAS PARA PREVENIR A SÍNDROME DA HIPERESTIMULAÇÃO OVARIANA

| FASE | MEDIDA PREVENTIVA | PROTOCOLO |
|-------------------|---|--|
| Antes da indução | Individualizar o protocolo | Protocolo curto com antagonista + dose inicial de gonadotrofina 75-150 UI |
| Durante a indução | <i>Coasting</i> | Suspender gonadotrofinas, com controle de estradiol sérico. Realizar hCG quando estradiol < 3000 pg/ml Fazer por no máximo 3 dias. |
| | Cancelamento do ciclo | |
| No dia do hCG | <i>Trigger</i> com antagonista do GnRH (se protocolo curto) | Triptorrelina 0,2 mg, Buserelina 0,5 mg ou Leuprorrelina 1 mg SC no lugar do hCG |
| | Agonista dopaminérgico | Cabergolina 0,5 mg/ dia VO por 8 dias |
| | Pioglitazona | Pioglitazona 30 mg/ dia VO por 7 dias |
| No dia da coleta | Coloides | Albumina 20% 50 ml ou Hidroxetilamido 6% 1000 ml EV durante a coleta de óvulos |
| Após a coleta | Vitrificação dos embriões | Obrigatório se <i>trigger</i> com agonista do GnRH |
| | Antagonista do GnRH | 0,25 mg SC / dia do D5 ao D8 após coleta |

CONCLUSÃO

Os estudos relacionados à SHO têm permitido grandes avanços, que vão desde o aprimoramento farmacológico dos indutores da ovulação até o entendimento da fisiopatologia da enfermidade, seu tratamento e prevenção. Individualizar cada mulher e saber manusear a função ovariana é uma arte, e para dominá-la é preciso estar em constante atualização. O grande foco do especialista em reprodução assistida é maximizar as chances de sucesso, minimizando a morbidade e os riscos. Isso inclui a eliminação da SHO da prática clínica, o que hoje é factível com as diferentes linhas de prevenção.

Uma sequência lógica e segura é:

- 1 avaliar os fatores de risco antes da indução e, se presentes, utilizar protocolo curto com antagonista de GnRH e dose baixa de gonadotrofina;
- 2 se houver fatores de risco secundários durante o estímulo, optar pelo uso de análogo do GnRH para *trigger* no lugar do hCG;
- 3 se necessário, iniciar cabergolina ou pioglitazona;
- 4 aplicar albumina endovenosa durante a coleta;
- 5 fazer a vitrificação dos embriões.

Com essa sequência, a chance de ocorrência da SHO é mínima, mas, na eventualidade de acontecer, o médico deve estar bem preparado para conduzir adequadamente o quadro e reduzir ao máximo as complicações.

Referências Bibliográficas

1. Aboulghar M, Evers JH, Al-Inany H. Intra-venous albumin for preventing severe ovarian hyperstimulation syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2002;2:CD001302.
2. Aboulghar M. Agonist and antagonist coast. Fertil Steril. 2012 Mar;97(3):523-6.
3. Aboulghar MA, Mansour RT. Ovarian hyperstimulation syndrome: classifications and critical analysis of preventive measures. Hum Reprod Update. 2003 May-Jun;9(3):275-89.

4. Al-Inany H, Youssef MA, Aboulghar M, et al. Gonadotrophin releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;5:CD001750.
5. Bodri D, Sunkara SK, Coomarasamy A. Gonadotropin-releasing hormone agonists versus antagonists for controlled ovarian hyperstimulation in oocyte donors: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2011 Jan;95(1):164-9.
6. Devroey P, Polyzos NP, Blockeel C. An OHSS-Free Clinic by segmentation of IVF treatment. *Hum Reprod*. 2011 Oct;26(10):2593-7.
7. Engmann L, Benadiva C. Agonist trigger: what is the best approach? Agonist trigger with aggressive luteal support. *Fertil Steril*. 2012 Mar;97(3):531-3.
8. Fiedler K, Ezcurra D. Predicting and preventing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): the need for individualized not standardized treatment. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012 Apr 24;10:32.
9. Garcia-Velasco JA. Agonist trigger: what is the best approach? Agonist trigger with vitrification of oocytes or embryos. *Fertil Steril*. 2012 Mar;97(3):527-8.
10. Garcia-Velasco JA. How to avoid ovarian hyperstimulation syndrome: a new indication for dopamine agonists. *Reprod Biomed Online*. 2009;18 Suppl 2:71-5.
11. Griesinger G, Diedrich K, Devroey P, Kolibianakis EM. GnRH agonist for triggering final oocyte maturation in the GnRH antagonist ovarian hyperstimulation protocol: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2006 Mar-Apr;12(2):159-68.
12. Humaidan P, Ejdrup Bredkjær H, Bungum L, et al. GnRH agonist (busirelin) or hCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: a prospective randomised study. *Hum Reprod* 2005 May;20(5):1213-20.
13. Humaidan P, Kol S, Papanikolaou EG; Copenhagen GnRH Agonist Triggering Workshop Group. GnRH agonist for triggering of final oocyte maturation: time for a change of practice? *Hum Reprod Update*. 2011 Jul-Aug;17(4):510-24.
14. Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fertil Steril*. 2010 Jul;94(2):389-400.
15. Humaidan P. Agonist trigger: what is the best approach? Agonist trigger and low dose hCG. *Fertil Steril*. 2012 Mar;97(3):529-30.

16. Jakimiuk AJ, Fritz A, Grzybowski W, Walecka I, Lewandowski P. Diagnosing and management of iatrogenic moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) in clinical material. *Folia Histochem Cytobiol.* 2007;45 Suppl 1:S105-8.
17. Kolibianakis EM, Schultze-Mosgau A, Schroer A, et al. A lower ongoing pregnancy rate can be expected when GnRH agonist is used for triggering final oocyte maturation instead of hCG in patients undergoing IVF with GnRH antagonists. *Hum Reprod* 2005 Oct;20(10):2887-92.
18. Lainas GT, Kolibianakis EM, Sfontouris IA, et al. Outpatient management of severe early OHSS by administration of GnRH antagonist in the luteal phase: an observational cohort study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2012 Aug 31;10:69.
19. Lopes JR, Adami K, Lopes VM. síndrome da Hiperstimulação Ovariana. In: Dizik A, Pereira D, Cavagna M, Amaral W. eds. *Tratado de Reprodução Assistida.* São Paulo: segmento Farma, 2010. pp. 263-76.
20. Meldrum, DR. Preventing severe OHSS has many different facets. *Fertil Steril.* 2012 Mar;97(3):536-8.
21. Nargund G, Hutchison L, Scaramuzzi R, Campbell S. Low-dose HCG is useful in preventing OHSS in high risk women without adversely affecting the outcome of IVF cycles. *Reprod Biomed Online.* 2007 Jun;14(6):682-5.
22. Nastri CO, Ferriani RA, Rocha IA, Martins WP. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology and prevention. *J Assist Reprod Genet.* 2010 Feb;27(2-3):121-8.
23. Nelson SM, Yates RW, Lyall H, Jamieson M, Traynor I, Gaudoin M, Mitchell P, Ambrose P, Fleming R. Anti-Müllerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception. *Hum Reprod.* 2009 Apr;24(4):867-75.
24. Olivennes F, Howles CM, Borini A, Germond M, Trew G, Wikland M, et al. Individualizing FSH dose for assisted reproduction using a novel algorithm: the CONSORT study. *Reprod Biomed Online.* 2011 Feb;22 Suppl 1:S73-82.
25. Papanikolaou EG, Humaidan P, Polyzos N, et al. New algorithm for OHSS prevention. *Reprod Biol Endocrinol.* 2011 Nov 3;9:147.
26. Papanikolaou EG, Tournaye H, Verpoest W, et al. Early and late ovarian hyperstimulation syndrome: early pregnancy outcome and profile. *Hum Reprod.* 2005 Mar;20(3):636-41.

27. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 2008 Nov;90(5 Suppl):S188-93.
28. Rosen MP, Meldrum DR. Can FSH co-trigger prevent OHSS? *Fertil Steril*. 2012 Mar;97(3):534-5.
29. Salha O, Dada T, Sharma V. Influence of body mass index and self-administration of hCG on the outcome of IVF cycles: a prospective cohort study. *Hum Fertil (Camb)*. 2001;4(1):37-42.
30. Schmidt DW, Maier DB, Nulsen JC, Benadiva CA. Reducing the dose of human chorionic gonadotrophin in high responders does not affect the outcome of in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2004 Oct;82(4):841-6.
31. Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Hudson C, Thomas S. Evidence of impaired endometrial receptivity after ovarian stimulation for in vitro fertilization: a prospective randomized trial comparing fresh and frozen-thawed embryo transfers in high responders. *Fertil Steril*. 2011 Aug;96(2):516-8.
32. Soares SR. Etiology of OHSS and use of dopamine agonists. *Fertil Steril*. 2012 Mar;97(3):517-22.
33. Tang H, Hunter T, Hu Y, Zhai SD, Sheng X, Hart RJ. Cabergoline for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2:CD008605.
34. Várnagy A, Bódis J, Mánfai Z, Wilhelm F, Busznyák C, Koppán M. Low-dose aspirin therapy to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 2010 May 1;93(7):2281-4.
35. Youssef MAF, Ven Wely M, Hassan MA, et al. Can dopamine agonists reduce the incidence and severity of OHSS in IVF/ICSI treatment cycles? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010 Sep-Oct;16(5):459-66.

POR QUE A FERTILIZAÇÃO IN VITRO PODE FALHAR

Para muitos casais que passam por tratamentos de infertilidade, a fertilização *in vitro* (FIV) representa a última esperança de conseguir um filho. Muitos já passaram por outras tentativas, sem sucesso, com tratamentos de menor complexidade, como o coito programado e a inseminação intrauterina, e por isso, é muito frustrante para eles, que depositaram todas as suas expectativas neste tratamento, ver que todos os esforços foram em vão. Tempo perdido, disciplina nos horários, injeções, ultrassom, dinheiro gasto, expectativa, ansiedade; a vida parou naquele período – e não deu certo! Uma pergunta comum após o teste negativo é: por que o embrião ou os embriões transferidos para o útero não implantaram? A resposta geralmente não é simples, mas algumas hipóteses devem ser avaliadas, pois podem ajudar a esclarecer problemas menos frequentes que ainda não foram pesquisados, mas que, ao serem diagnosticados, poderão ser tratados, aumentando as chances em uma nova tentativa. As causas do insucesso podem ser problemas com os embriões, com os gametas, com o útero e endométrio, além de endometriose, trombofilias e problemas durante a transferência de embriões. Abaixo listamos algumas avaliações e intervenções que podem ser utilizadas de acordo com o problema em questão.

ALTERAÇÕES DO EMBRIÃO

A principal razão de um embrião não implantar é o fato de que grande parte dos embriões estão alterados (genética ou morfológicamente). A melhora da qualidade do embrião pode ser obtida por meio de medi-

das para incrementar a qualidade dos gametas e os métodos de seleção destes. Além disso, pode-se intervir diretamente no embrião, tanto para selecionar os melhores como para aumentar sua chance de implantação.

Transferir blastocisto: os embriões normalmente são transferidos no terceiro ou no quinto dia de desenvolvimento. As vantagens de se esperar até a fase de blastocisto (D5) é que seleciona-se os melhores embriões, com mais chance de implantação. A desvantagem é ter menos embriões para transferir, o que se torna crítico quando se tem poucos óvulos na estimulação pois pode não haver embriões no quinto dia. Uma opção é fazer mais de uma coleta pra conseguir blastocistos, uma vez que esses têm mais chance de implantar, poupando várias transferências com chances menores.

Pesquisa de alteração cromossômica no embrião: é esperado que parte dos embriões formados sejam geneticamente alterados e por isso não implantem mesmo quando morfológicamente estejam normais. Algumas situações aumentam ainda mais a porcentagem de embriões alterados. Uma das causas é a idade materna avançada. Enquanto em pacientes com menos de 35 anos espera-se até cerca de 30% de embriões com alterações cromossômicas, em pacientes acima de 40, mais de 70% dos embriões são alterados.

Outra situação de maior risco é quando o casal apresenta alterações cromossômicas (inversões e translocações cromossômicas balanceadas), que não causam repercussão neles mas aumentam a chance de formar embriões com alterações não balanceadas. Essa análise se faz pelo exame de cariótipo com banda G do casal. É importante esclarecer que homens que têm uma baixa contagem de espermatozoides possuem chances maiores de apresentar anormalidades cromossômicas.

Uma alternativa, nesses casos, é a biópsia embrionária para a realização do Diagnóstico Genético Pré-implantacional (*Preimplantation Genetic Diagnosis* – PGD), que consiste em uma biópsia embrionária para avaliação cromossômica do embrião. Com isso, pode-se selecionar os embriões cromossomicamente normais para serem transferidos (Capítulo 13). Esse exame pode ser uma possibilidade em casais com falhas repetidas em FIV. A ressalva que se faz a ele é que não mudará a chance de

um filho vivo, pois apesar dos embriões selecionados terem mais chance de implantar, haverá menos embriões para transferir. Se todos forem alterados, não ocorrerá transferência. Isso é frustrante, mas é importante que saibam que tal fato é apenas uma antecipação de um resultado negativo de gravidez.

Assisted-Hatching: os óvulos e os embriões são envoltos por uma capa protetora, denominada zona pelúcida. Para conseguir se implantar no útero, o embrião precisa quebrar esta capa (processo esse chamado *hatching*), para então poder se fixar ao útero. Em alguns casos, os embriões não conseguem realizar esse processo, podendo ser a causa de falhas de tratamentos repetidos. É comum também em pacientes cujos embriões têm uma zona pelúcida mais espessa e endurecida, como embriões congelados e de pacientes mais velhas. Nestes casos, o *Assisted-Hatching* também pode ser útil. A técnica consiste em fazer uma pequena abertura na zona pelúcida do embrião, geralmente por laser, para facilitar a sua eclosão e consequente fixação no útero. Desta forma, um embrião que poderia apresentar dificuldade para realizar o *hatching* natural tem esta barreira eliminada, aumentando as taxas de gestação.

Seleção não invasiva dos embriões: existem outros exames que avaliam a qualidade dos embriões, como análise do meio de cultura em que eles se desenvolvem no laboratório, aparelhos que avaliam o consumo de oxigênio de cada um e a velocidade de divisão celular (embrioscópio), além de outros que analisam quais embriões têm maior chance de implantação. Entretanto, ainda é necessário que sejam feitos mais estudos para conclusões definitivas a esse respeito (Capítulo 25).

ALTERAÇÕES DO SÊMEN

Fragmentação do DNA do espermatozoide (SCSA – Sperm Chromatin Structure Assay ou teste de estrutura da cromatina espermática): estudos demonstram que uma fragmentação aumentada está relacionada a uma maior taxa de insucesso dos tratamentos de reprodução, além de uma maior taxa de aborto. A fragmentação do DNA do espermatozoide re-

sulta de fatores que agredem diretamente o DNA do espermatozoide. Entre as causas estão dieta inadequada, fumo, poluição, uso de drogas, álcool, exposição prolongada a altas temperaturas ou mesmo febres altas. A exposição a estes fatores pode ser transitória, podendo haver uma melhora da fragmentação do DNA com a erradicação das causas. Além destas, a idade do homem é um fator importante e não transitório de dano ao DNA do espermatozoide.

Quando o homem possui o teste alterado ($> 16\%$) pode ser beneficiado com uso de antioxidantes (ácido fólico e vitaminas C e E). Em alguns casos podem ser prescritos antibióticos e anti-inflamatórios, com eficácia questionável. Durante a FIV, pode ser utilizado um recurso laboratorial chamado PICSI (*Physiological Intracytoplasmic Sperm Injection*), que consiste na seleção dos espermatozoides que se ligam (*in vitro*) a um “componente especial”, também presente na camada externa do óvulo (uma placa de ácido hialurônico). Pesquisas recentes demonstraram que os espermatozoides selecionados pela PICSI (que se unem a esta placa) são maduros, possuem menos danos ao DNA e são sujeitos a menos aneuploidias (doenças genéticas) que os espermatozoides selecionados pela ICSI (*Intracytoplasmic Sperm Injection* ou Injeção Intracitoplasmática do Espermatozoide) convencional. Em casos extremos, pode-se ainda ser indicada uma biópsia testicular, obtendo-se espermatozoides diretamente do testículo, onde há um menor índice de fragmentação.

MSOME (*Motile Sperm Organellar Morphology Examination*): quando o homem apresenta espermatozoides com alterações importantes da motilidade, morfologia, altas taxas de fragmentação do DNA e presença de vacúolos, pode ser indicado o IMSI (*Intracytoplasmic Morphologically Select Sperm Injection*), ou “Super ICSI”, ou “ICSI de alta magnificação” ou “ICSI magnificado”. O IMSI utiliza um sistema ótico de “contraste de fase interferencial”, que apresenta objetivas de maior poder de ampliação eletrônica das imagens, podendo-se observar os espermatozoides em mais detalhes, detectar seus defeitos e selecionar os melhores, pois são aumentados em até 12 mil vezes. Na ICSI convencional, o aumento é de somente 400. Pode ser indicada em casos de má qualidade de embriões, abortos recorrentes e falhas prévias de FIV. Alguns estudos mostraram melhora na taxa de gravidez com esse método, mas ainda não é consenso na literatura médica o seu real benefício.

Pesquisa de aneuploidia no sêmen: através da técnica de FISH (Capítulo 13), avalia-se a porcentagem de espermatozoides com alterações cromossômicas. Estudos mostram que quando aumentada, há maior risco de falha de implantação, aborto e fetos com alterações cromossômicas. Neste caso, sugere-se que FIV com PGD poderia melhorar as chances.

ALTERAÇÕES DOS ÓVULOS

A qualidade dos óvulos é um dos principais fatores de sucesso da FIV. Os protocolos de indução de ovulação e as drogas utilizadas podem ter influência direta no número e na qualidade dos óvulos e embriões, por isso mudanças nesse aspecto podem ser bem-vindas. Não há um esquema único de fármacos que seja ideal para todas as mulheres. Existem muitos medicamentos de ótima qualidade que são ideais para algumas pacientes, mas não para outras. Portanto, após uma análise criteriosa do ciclo anterior, há uma tendência a escolher um protocolo diferente na outra tentativa (Capítulo 8). Um protocolo que tem sido sugerido como opção de gerar óvulos de melhor qualidade, embora em menor quantidade, é a mini-FIV (Capítulo 8).

A idade da mulher é o principal fator de piora da qualidade oocitária e, apesar de muitos estudos estarem sendo realizados visando melhorar esta qualidade, pouco sucesso tem-se obtido. Algumas terapias adjuvantes que podem ter benefício para melhorar a qualidade oocitária incluem:

Uso de GH (hormônio de crescimento) (Capítulo 9);

Coenzima Q10 (Capítulo 9);

Melatonina: hormônio produzido pela glândula pineal, responsável pelo controle do ritmo circadiano (dormir-acordar). A sua produção é estimulada pela escuridão e inibida pela luz. Tem papel benéfico e recuperador na qualidade do sono. Já é documentado que a melatonina é um excelente antioxidante natural. A partir dos 30-40 anos ajuda a prevenir (ou pelo menos retardar) doenças relacionadas com o envelhecimento e radicais livres.

Durante o processo da ovulação, grande quantidade de radicais livres são produzidos e estes, em excesso, induzem a apoptose, resultando na

atresia folicular. Níveis aumentados de melatonina diminuem a quantidade de radicais livres prevenindo esta atresia. O balanço entre radicais livres e antioxidantes tem papel importante na maturação do óvulo (oócito) e na fertilização.

Além disso, estudos têm demonstrado que a qualidade dos óvulos e dos embriões depende não só da formação genética e cromossômica, mas também do ambiente em que os óvulos se desenvolvem (fluido folicular que envolve os oócitos antes da ovulação). A ação antioxidante da melatonina, reduzindo radicais livres do fluido folicular, melhora a qualidade do oócito. A melatonina ainda estimula diretamente a liberação de progesterona pelo corpo lúteo e o protege da ação de radicais livres, conferindo manutenção da função lútea.

Em pacientes com infertilidade, o tratamento com melatonina parece melhorar a qualidade do oócito, além de aumentar as taxas de fertilização. A dose recomendada é de 3 mg/dia. Apesar de ainda necessitar de mais estudos que comprovem a sua eficácia, pode ser uma opção para as pacientes com óvulos e embriões de má qualidade.

Inositol: substância que é mediadora de vários processos celulares, com efeitos positivos no metabolismo das mulheres. Recentes estudos têm demonstrado que a presença de altos níveis de mio-inositol no fluido folicular está relacionada com boa qualidade dos óvulos, e a sua suplementação nos tratamentos melhora a divisão celular e os resultados de gravidez. Mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) costumam ter deficiência da enzima que produz o inositol no organismo. Assim, neste grupo de mulheres, a suplementação de mio-inositol apresenta os melhores resultados. Estudos vêm demonstrando que sua suplementação em pacientes com SOP provoca a diminuição de LH, androgênios e glicemia, aumenta a sensibilidade à insulina, aperfeiçoa a atividade ovariana, diminui a quantidade necessária de FSH na estimulação ovariana e melhora a qualidade e a quantidade dos óvulos coletados, além de resultar em maior taxa de gravidez e menor incidência de aborto. Os estudos ainda são escassos, mas parecem promissores, principalmente em pacientes com SOP.

Ovodoação: uma opção quando não se consegue melhora na qualidade oocitária, principalmente nas pacientes com idade avançada, é a utiliza-

ção de óvulos doados provenientes de uma paciente jovem (até 35 anos). As chances de gravidez chegam até 70% (Capítulo 14).

ALTERAÇÕES ANATÔMICAS UTERINAS

Alterações anatômicas do útero também podem prejudicar o embrião a se implantar, e o tratamento destas lesões pode melhorar a chance de sucesso. O diagnóstico pode ser sugerido por ultrassom transvaginal e histerossalpingografia, mas a confirmação diagnóstica se faz por vídeo-histeroscopia. Muitos serviços realizam de rotina a histeroscopia antes da FIV. Se não foi realizada, vale a pena ser indicada após uma falha. As alterações que podem estar associadas a falha de FIV são: septo uterino, pólipos, sinéquias uterinas e miomas submucosos (Capítulo 17). A exérese destas lesões pode aumentar a chance de implantação.

Em relação a miomas intramurais, o assunto é controverso e, portanto, a indicação é de que os miomas não devem ser retirados de rotina, a não ser que distorçam a cavidade endometrial. Apesar de não ser consenso, quando miomas intramurais são maiores que 5-7 cm, sua retirada pode ter indicação na melhora da fertilidade.

ALTERAÇÕES FUNCIONAIS DO ENDOMÉTRIO

Muitas vezes, mesmo sem uma lesão anatômica na cavidade endometrial, pode haver alguma alteração da receptividade endometrial, estando envolvidos múltiplos fatores: hormonais, imunológicos e vasculares. Em alguns casos nada se encontra, talvez porque a medicina ainda não evoluiu o suficiente para entender por que alguns embriões normais, com útero e endométrio aparentemente normais, não implantam. Entre os exames e intervenções que podem melhorar a receptividade endometrial estão:

Tratamento da obesidade: estudos têm demonstrado que a obesidade é prejudicial à fertilidade da mulher. Em primeiro lugar, pelo desequilíbrio hormonal, que leva muitas a não ovularem. Além disso, o tecido adiposo produz algumas citocinas que podem influenciar negativamente o endomé-

trio. E ainda a obesidade está associada à resistência à insulina, o que leva a um desequilíbrio metabólico que também pode prejudicar a fertilidade.

Com isso, estudos já mostraram que a obesidade aumenta o risco de aborto espontâneo, tanto em gravidezes espontâneas como após tratamento.

Em uma revisão da literatura médica, avaliando 47.967 pacientes submetidas à FIV, foi observado que mulheres com sobrepeso ou obesas tiveram menor taxa de gravidez e maior taxa de aborto espontâneo.

Dessa forma, recomenda-se que pacientes obesas percam peso antes do tratamento, desde que tenham uma reserva ovariana adequada e possam adiar o tratamento por alguns meses. Nos casos de obesidade mórbida, cirurgia bariátrica deve ser pensada.

Biópsia endometrial: pode ser realizada juntamente com a histeroscopia. Assim, já se avaliam as lesões anatômicas, ao mesmo tempo em que se faz uma análise imuno-histoquímica do endométrio, analisando o número de células NK (*natural killer*) e a presença de endometrite crônica.

A endometrite é uma inflamação no endométrio causada por bactérias e outros micro-organismos, mas que, na maioria das vezes, não permite isolar o agente causador de infecção. Geralmente, é assintomática, mas tem sido associada a infertilidade, abortos repetidos, parto prematuro e falhas de implantação nos tratamentos de fertilização, pois essas bactérias podem produzir toxinas que causam danos ao embrião e ao processo de implantação. É diagnosticada por biópsia de endométrio com anátomo-patológico compatível com inflamação (o que nem sempre está presente) ou presença de plasmócito no estroma endometrial (CD138 e EMA) detectado por imuno-histoquímica. Quando presente, deve ser tratada com antibióticos.

Já as células NK (*natural killer*, ou “assassinas naturais”) são células do sistema imunológico encontradas no sangue e no endométrio. Muitos estudos demonstram o aumento delas no endométrio (acima de 10%) em pacientes com histórico de abortos e falhas de implantação de embriões, tanto na gravidez natural como nos tratamentos de fertilização. O material pode ser colhido por biópsia durante a fase lútea (21° a 26° dia do ciclo) e realizada pesquisa por imuno-histoquímica (CD56). O

tratamento nestes casos é controverso, mas pode-se fazer uso de prednisona 20 mg/dia a partir da coleta de óvulos.

Injúria endometrial: há muito tempo se discute que realizar uma injúria no endométrio, por exemplo através de uma biópsia, pode torná-lo mais receptivo. Essa “injúria” no endométrio parece estimular o crescimento endometrial e liberar fatores de crescimento importantes para a receptividade endometrial. Estudos demonstraram que pacientes em quem foi realizada eram 70% mais propensas a engravidar que as que não fizeram. Assim, essa medida pode aumentar as taxas de implantação e gravidez em pacientes com falhas prévias. Uma revisão da literatura médica demonstrou que o ideal seria fazer na fase lútea (21 a 26 dia) do ciclo prévio.

Salpingectomia: hidrossalpinge é quando a trompa, por um processo inflamatório ou infeccioso prévio, acumula líquido, ficando dilatada. O líquido tubário pode refluir ao útero e ser prejudicial ao embrião. Assim, na presença de hidrossalpinge, que pode ser diagnosticada em ultrassom ou histerossalpingografia, a retirada das trompas, geralmente feita por laparoscopia, pode aumentar a taxa de gravidez.

Injeção endometrial de PBMC (*Peripheral Blood Mononuclear Cell*): outra medida para aumentar a taxa de sucesso em paciente com falhas de implantação é a injeção intrauterina de células mononucleares periféricas. Acredita-se que no endométrio essas células do sistema imune possam induzir transformações que o tornam mais receptivo, além de invadirem o estroma endometrial, criando um caminho para os embriões se implantarem. Estudos utilizando esse tratamento em pacientes com falhas de implantação prévias demonstraram aumento nas taxas de implantação e gravidez. Tem sido sugerido o tratamento prévio destas células (extraídas do sangue periférico) com hCG, o que as leva a produzir citocinas importantes para implantação, mas ainda há pouco estudo confirmando o benefício.

Endométrio fino: a espessura do endométrio também pode interferir nas chances de o embrião implantar. Estudos mostram que quando o endométrio não ultrapassa 7 mm, as chances de implantação são meno-

res. Quando isso ocorre, não se deve transferir o embrião. Há algumas medidas que podem melhorar a espessura do endométrio. Entre elas estão doses altas de estradiol, aspirina e uso de vasodilatadores como pentoxifilina e sildenafil, que podem ser dados via vaginal. O mecanismo seria aprimorar a circulação pélvica e com isso melhorar a resposta do endométrio ao estímulo hormonal. Foi ainda proposto injeção endometrial de G-CSF (fator estimulante de colônias de granulócitos), mas que ainda apresenta valor duvidoso.

Individualização do dia da transferência: considera-se que a janela de implantação, ou seja, o período em que o endométrio está receptivo à implantação, ocorre sete dias após o pico do hormônio LH (num ciclo natural) ou do hCG (num ciclo estimulado). Estudos vêm mostrando que, quando o endométrio está receptivo, há uma série de genes nas células endometriais que devem estar ativados. De acordo com esses genes, as células produzirão proteínas diferentes, importantes para a implantação. Entretanto, isso não é igual para todas as pacientes. Em um estudo espanhol, foi realizada uma biópsia no 7º dia após o hCG ou no 5º dia de progesterona (nos ciclos de transferência de embriões congelados) e feito um exame chamado ERA (*Endometrial Receptivity Array*), que consiste numa avaliação do perfil gênico do endométrio, ou seja, os genes que estavam ativados nas células endometriais. O que foi visto é que cerca de 20% de pacientes que tiveram falhas de implantação não apresentavam um perfil de genes ativados de acordo com o padrão de endométrio receptivo. Foi feita então uma nova análise dois dias depois, e parte das pacientes apresentaram padrão gênico de endométrio receptivo neste dia. Ao se realizar uma nova transferência de embriões no dia em que o endométrio se mostrou receptivo, ou seja, dois dias após a data usual, elas tiveram melhores taxas de gravidez (cerca de 50%).

Injeção endometrial de gonadotrofina (IEG): o hCG é secretado pelo embrião e tem papel fundamental na sua “invasão” no endométrio e na regulação da tolerância imunológica do endométrio ao embrião, essencial para implantação. Além disso, o hCG regula a liberação de várias substâncias importantes para esse processo. Dessa forma, surgiu a ideia de que a injeção de hCG diretamente no endométrio poderia melhorar a taxa de implantação. Há dois estudos randomizados que avaliaram a injeção endometrial de 500 UI de hCG antes da transferência embrionária.

ria, mostrando uma taxa de gravidez significativamente maior quando este procedimento foi realizado. Isso não é consenso, mas pode ser uma opção para pacientes que já tiveram falhas de implantação prévia.

Nível elevado de progesterona durante a fase folicular: com a estimulação ovariana, há um aumento acentuado do nível sérico de estradiol, que tem efeito proliferativo no endométrio. Após o uso do hCG, aumenta o nível de progesterona circulante, que bloqueia o efeito proliferativo do endométrio e induz as modificações secretoras. A progesterona é essencial para a receptividade endometrial, entretanto, nos tratamentos de FIV, muitas vezes o nível de progesterona se eleva precocemente (durante a fase folicular), o que leva a uma assincronia do endométrio com consequente queda na taxa de implantação e gravidez. Este fato tem sido o foco de interesse há vários anos, motivo de controvérsias e assunto de muitos debates. Em 2007, um estudo demonstrou que quando a progesterona atingia valor acima de 1,5 ng/mL ao fim da estimulação ovariana (dia do hCG) havia menor taxa de implantação. Esse valor foi questionado por muitos autores, uma vez que outros estudos mostravam que, se os níveis de estradiol eram mais altos, os limiares de progesterona para que prejudicasse a receptividade endometrial eram também maiores. Assim, foram definidos pontos de corte de acordo com o número de óvulos coletados (Quadro 10-1).

QUADRO 11-1. NÍVEL DE PROGESTERONA TOLERÁVEL NO DIA DO HCG DE ACORDO COM NÚMERO DE ÓVULOS COLETADOS

| NÚMERO DE ÓVULOS COLETADOS | NÍVEL DE PROGESTERONA TOLERÁVEL NO DIA DO HCG |
|----------------------------|---|
| Até 4 óvulos | até 1,5 ng/mL |
| De 5 a 19 óvulos | até 1,75 ng/mL |
| Mais de 19 óvulos | até 2,25 ng/mL |

**Xu B et al, Fertil Steril. 2012 Jun;97(6):1321-7.e1-4.*

Apesar de não haver consenso de qual ponto de corte usar, quando os níveis de progesterona se elevam no dia do hCG, a conduta mais segura é congelar os embriões e transferir num outro ciclo.

Elevação do estradiol: durante um ciclo de estimulação ovariana para FIV, é comum uma elevação do estradiol a níveis suprafisiológicos. Estudos têm demonstrado que a elevação exagerada do estradiol pode ter efeito deletério na receptividade endometrial, além de ser embriotóxico. Com o avanço das técnicas de vitrificação de embriões, que atualmente não prejudicam a qualidade embrionária, têm sido conseguidas melhores taxas em ciclos de transferência de embriões congelados em relação a ciclos a fresco, principalmente nas hiper-respondedoras. Além disso, níveis elevados de estradiol podem alterar a placentação, sendo mais frequentes complicações obstétricas como pré-eclâmpsia, descolamento de placenta e restrição de crescimento fetal em gravidezes em ciclos de FIV com embriões a fresco, o que não se vê em ciclos de embriões congelados. Assim, em falhas prévias de FIV, é uma opção optar pela vitrificação de embriões com transferência posterior num ciclo espontâneo ou com preparo endometrial (Capítulo 14).

PROBLEMAS NA TRANSFERÊNCIA

A dificuldade na transferência dos embriões muitas vezes causa traumas no endométrio e atrapalha a implantação do embrião, principalmente quando este ato for acompanhado de dor. Caso haja dificuldade na passagem do cateter de transferência, a vídeo-histeroscopia com a dilatação do colo ou simplesmente a dilatação do colo uterino isolada beneficia a próxima tentativa. Uma opção ainda é realizar a transferência com sedação. Outras medidas durante a transferência que mostram benefícios são:

- uso de cateteres flexíveis (Cook, Wallace, Sidney) ao invés dos rígidos (TDT, Tomcat, Rocket, Frydman);
- transferência embrionária sob a visão do ultrassom: permite ao médico observar o trajeto do cateter em direção à cavidade uterina, bem como visualizar a localização exata da colocação dos embriões;
- bexiga cheia: favorece a visualização pelo ultrassom abdominal. É importante orientar a paciente a encher a bexiga previamente à transferência;
- o cateter interno deve estar entre 15-20 mm do fundo ao injetar o meio de cultura com os embriões. Para isso, são úteis uma his-

terometria prévia e boa visualização ultrassonográfica durante a transferência.

Outras medidas costumam ainda ser propostas, como repouso pós-transferência, acupuntura e remoção do muco cervical antes do procedimento, mas que meta-análises publicadas não demonstraram evidências de benefício.

ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS

Os problemas imunológicos têm sido responsabilizados por alguns casos de insucesso na fertilização *in vitro* e por abortos de repetição.

Cross-match: alguns autores acreditam que muitos casos de falha são, na verdade, abortos muito precoces que, após um período curto de implantação embrionária, não chegam a ser detectados nos testes de gravidez, não evoluem e são eliminados. Um exame sugerido para avaliar esse fator é o *cross-match*. É um exame que não apresenta evidências científicas comprovadas nos resultados obtidos, por isso, a sua indicação deve ser restrita a alguns casos. São poucos os países no mundo que realizam essa pesquisa com tal finalidade, entretanto, pode ser uma opção (Capítulo 23).

Autoimunidade: alguns autores sugerem uso de corticoides quando a paciente apresenta alguma prova de autoimunidade como FAN, anticorpos antitireoidianos ou aumento de células NK, mas isso não tem evidência de real benefício, assim como o uso empírico de corticoides em histórias de falhas prévias.

TROMBOFILIAS

São doenças que provocam alterações de coagulação do sangue e, quando existem, aumentam a chance de formar coágulos sanguíneos e causar trombozes mínimas nos vasos placentários, capazes de provocar abortos. Alguns autores associam ainda com falhas de implantação, apesar de isso ser um assunto controverso. Os exames para essa pesquisa são feitos por coleta de sangue em laboratórios especializados. São eles:

- anticorpo anticardiolipina;
- anticoagulante lúpico;
- fator V de Leiden – mutação G1691A;
- mutação G20210A do gene da protrombina;
- deficiência de proteína S;
- deficiência de proteína C;
- antitrombina III;
- mutação C677T e A1298C da metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR);
- homocisteína;
- antifosfatidilserina.

O tratamento se faz com AAS 100 mg/dia e heparina subcutânea em dose profilática. Pode ser utilizada heparina não fracionada (HNF), 5.000 UI a cada 12 horas, ou dose única diária de heparina de baixo peso molecular (HBPM) – enoxaparina 40 mg ou dalteparina 5.000 UI. É fundamental salientar que essa conduta não representa garantia de sucesso para a obtenção da gestação, e sim uma nova alternativa para aqueles que até o momento não tiveram sucesso em tratamentos anteriores.

ENDOMETRIOSE

A associação da endometriose com a fertilidade tem sido alvo de discussão há muitos anos. Os debates em torno das proporções com que esta doença afeta a capacidade de a mulher ter filhos têm causado, por muitas vezes, um vaivém nas condutas e tratamentos médicos. Todos os tipos e graus de endometriose podem influenciar a fertilidade, e seu tratamento melhora a chance de gravidez. Entretanto, quando a FIV é indicada, é questionável se deve-se submeter a paciente a uma cirurgia, havendo uma tendência a indicá-la somente em casos sintomáticos (para melhora da qualidade de vida) e/ou de endometriomas volumosos que possam atrapalhar a captação oocitária. Frente a falhas da FIV, uma opção é tratar a endometriose antes de uma nova tentativa, uma vez que a doença interfere na receptividade endometrial pela ação de citocinas como LIF (*Leukemia Inhibitory Factor*), que atrapalham a implantação do

embrião. Entretanto, cada caso deve ser avaliado individualmente, para que a cirurgia não cause mais dano, como diminuição da reserva ovariana, que benefício (Capítulo 26).

CONCLUSÃO E NOVAS PERSPECTIVAS

A avaliação das falhas de tratamentos por fertilização *in vitro* é muito complexa e deve ser individualizada para cada casal. Muitos pacientes, ao terem um novo diagnóstico que talvez justifique o insucesso dos seus tratamentos, perguntam a si mesmos e a seus médicos por que essa iniciativa não foi tomada antes que ocorressem fracassos sucessivos. É importante enfatizar que vários desses exames são alvo de controvérsias e discussões no mundo inteiro. Muitos estudiosos questionam o real valor de alguns desses diagnósticos e técnicas, e se realmente justificariam o fato de não ter ocorrido a gravidez.

Por isso, não são todos os profissionais que concordam em solicitá-los e, quando o fazem, deixam como uma opção mais remota. Cada médico tem a sua experiência profissional e obedece rigorosamente o conceito da “medicina baseada em evidências”, e por isso nem sempre valoriza esses tratamentos. Entretanto, muitos deles, que “ainda não têm evidências”, mas que poderão ter no futuro, têm proporcionado, no presente, resultados positivos de gravidez.

Referências Bibliográficas

1. Abou-Setta AM, D’Angelo A, Sallam HN, Hart RJ, Al-Inany HG. Post-embryo transfer interventions for *in vitro* fertilization and intracytoplasmic sperm injection patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4):CD006567.
2. Abou-Setta AM, Mansour RT, Al-Inany HG, Aboulghar MM, Aboulghar MA, Serour GI. Among women undergoing embryo transfer, is the probability of pregnancy and live birth improved with ultrasound guidance over clinical touch alone? A systemic review and meta-analysis of prospective randomized trials. *Fertil Steril.* 2007 Aug;88(2):333-41.

3. Ahmad G, Brown J, Duffy JM, Nardo LG, Watson A. Growth hormone for in vitro fertilization. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD000099.
4. Bahceci M, Ulug U, Turan E, Akman MA. Comparisons of follicular levels of sex steroids, gonadotropins and insulin like growth factor-1 (IGF-1) and epidermal growth factor (EGF) in poor responder and normoresponder patients undergoing ovarian stimulation with GnRH antagonist. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007 Jan;130(1):93-8.
5. Bohlmann MK. Effects and effectiveness of heparin in assisted reproduction. *J Reprod Immunol*. 2011;90:82–90.
6. Bosch E, Labarta E, Crespo J, et al. Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for in vitro fertilization: analysis of over 4000 cycles. *Hum Reprod*. 2010 Aug;25(8):2092-100.
7. Bourgain C, Devroey P. The endometrium in stimulated cycles for IVF. *Hum Reprod Update*. 2003 Nov-Dec;9(6):515-22.
8. Brown J, Buckingham K, Abou-Setta AM, Buckett W. Ultrasound versus 'clinical touch' for catheter guidance during embryo transfer in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD006107.
9. Buckett WM. A review and meta-analysis of prospective trials comparing different catheters used for embryo transfer. *Fertil Steril*. 2006 Mar;85(3):728-34.
10. Cheong YC, Dix S, Hung Yu Ng E, Ledger WL, Farquhar C. Acupuncture and assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul 26;7:CD006920.
11. Coulam CB, Jeyendran RS, Fishel LA, Roussev R. Multiple thrombophilic gene mutation are risk factors for implantation failure. *Reprod Biomed Online* 2006 Mar;12(3):322–7.
12. Coulam CB. Implantation failure and immunotherapy. *Hum Reprod* 1995 Jun;10(6):1338–40.
13. Craciunas L, Tsampras N, Fitzgerald C. Cervical mucus removal before embryo transfer in women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2014 May;101(5):1302-7.
14. de Ziegler D, Streuli I, Meldrum DR, Chapron C. The value of growth hormone supplements in ART for poor ovarian responders. *Fertil Steril* 2011 Nov;96(5):1069-76.

15. Derks RS, Farquhar C, Mol BW, Buckingham K, Heineman MJ. Techniques for preparation prior to embryo transfer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD007682.
16. Doldi N, Marsiglio E, Destefani A, Gessi A, Merati G, Ferrari A. Elevated serum P on the day of HCG administration in IVF is associated with a higher pregnancy rate in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 1999 Mar;14(3):601-5.
17. Duffy JM, Ahmad G, Mohiyiddeen L, Nardo LG, Watson A. Growth hormone for in vitro fertilization. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD000099.
18. Glujovsky D, Blake D, Farquhar C, Bardach A. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jul 11;7:CD002118.
19. Granot I, Gnainsky Y, Dekel N. Endometrial inflammation and effect on implantation improvement and pregnancy outcome. *Reproduction*. 2012 Dec;144(6):661-8.
20. Harada T, Katagiri C, Takao N, Toda T, Mio Y, Terakawa N. Altering the timing of human chorionic gonadotropin injection according to serum P concentrations improves embryo quality in cycles with subtle P rise. *Fertil Steril*. 1996 Mar;65(3):594-7.
21. Harper K, Proctor M, Hughes E. Growth hormone for in vitro fertilization. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD000099.
22. Imudia AN, Awonuga AO, Kaimal AJ, Wright DL, Styer AK, Toth TL. Elective cryopreservation of all embryos with subsequent cryothaw embryo transfer in patients at risk for ovarian hyperstimulation syndrome reduces the risk of adverse obstetric outcomes: a preliminary study. *Fertil Steril*. 2013 Jan;99(1):168-73
23. Kasius A, Smit JG, Torrance HL, et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014 Jul;20(4):530-41.
24. Kolibianakis EM, Venetis CA, Diedrich K, Tarlatzis BC, Griesinger G. Addition of growth hormone to gonadotrophins in ovarian stimulation of poor responders treated by in-vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2009 Nov-Dec;15(6):613-22.
25. Kucuk T, Kozinoglu H, Kaba A. Growth hormone co-treatment within a GnRH agonist long protocol in patients with poor ovarian

- response: a prospective, randomized, clinical trial. *J Assist Reprod Genet.* 2008 Apr;25(4):123-7.
26. Maheshwari A, Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of frozen thawed versus fresh embryos generated through in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2012 Aug;98(2):368-77.
 27. Mansour R, Tawab N, Kamal O, et al. Intrauterine injection of human chorionic gonadotropin before embryo transfer significantly improves the implantation and pregnancy rates in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a prospective randomized study. *Fertil Steril.* 2011;96(6):1370-1374.
 28. Martinelli I, Taioli E, Ragni G, Levi-Setti P, Passamonti SM, Battaglioli T, et al. Embryo implantation after assisted reproductive procedures and maternal thrombophilia. *Haematologica.* 2003;88:789-93.
 29. Mendoza C, Ruiz-Requena E, Ortega E, et al. Follicular fluid markers of oocyte developmental potential. *Hum Reprod.* 2002 Apr;17(4):1017-22.
 30. Pal L, Jindal S, Witt BR, Santoro N. Less is more: increased gonadotropin use for ovarian stimulation adversely influences clinical pregnancy and live birth after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2008 Jun;89(6):1694-701.
 31. Porter TF, LaCoursiere Y, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19;(2):CD000112.
 32. Potdar N, Gelbaya T, Nardo LG. Endometrial injury to overcome recurrent embryo implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2012 Dec;25(6):561-71.
 33. Qublan HS, Eid AA, Ababneh HA, Amarín ZO, Smadi AZ, Al-Khafaji FF. Acquired and inherited thrombophilia: implication in recurrent IVF and embryo transfer failure. *Hum Reprod.* 2006 Oct;21(10):2694-8.
 34. Roque M, Lattes K, Serra S, et al. Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2013 Jan;99(1):156-62.
 35. Ruiz-Alonso M, Blesa D, Díaz-Gimeno P, et al. The endometrial receptivity array for diagnosis and personalized embryo transfer as a treatment for patients with repeated implantation failure. *Fertil Steril.* 2013 Sep;100(3):818-24.

36. Sallam HN, Sadek SS. Ultrasound-guided embryo transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2003 Oct;80(4):1042-6.
37. Santibañez A, García J, Pashkova O, et al. Effect of intrauterine injection of human chorionic gonadotropin before embryo transfer on clinical pregnancy rates from *in vitro* fertilisation cycles: a prospective study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014 Jan 29;12:9.
38. Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Hudson C, Thomas S. Evidence of impaired endometrial receptivity after ovarian stimulation for *in vitro* fertilization: a prospective randomized trial comparing fresh and frozen-thawed embryo transfer in normal responders. *Fertil Steril*. 2011 Aug;96(2):344-8.
39. Simon A, Laufer N. Assessment and treatment of repeated implantation failure (RIF). *J Assist Reprod Genet*. 2012 Nov;29(11):1227-39.
40. Simur A, Ozdemir S, Acar H, Colakoglu MC, Görkemli H, Balci O, et al. Repeated *in vitro* fertilization failure and its relation with thrombophilia. *Gynecol Obstet Invest*. 2009;67:109-12.
41. Tesarik J, Hazout A, Mendoza C. Improvement of delivery and live birth rates after ICSI in women aged >40 years by ovarian co-stimulation with growth hormone. *Hum Reprod*. 2005 Sep;20(9):2536-41.
42. Thornhill AR, deDie-Smulders CE, Geraedts JP, et al. ESHRE PGD Consortium 'Best practice guidelines for clinical preimplantation genetic diagnosis (PGD) and preimplantation genetic screening (PGS)'. *Hum Reprod* 2005 Jan;20(1):35-48.
43. Valbuena D, Martin J, de Pablo JL, Remohí J, Pellicer A, Simón C. Increasing levels of estradiol are deleterious to embryonic implantation because they directly affect the embryo. *Fertil Steril*. 2001 Nov;76(5):962-8.
44. Venetis CA, Kolibianakis EM, Papanikolaou E, Bontis J, Devroey P, Tarlatzis BC. Is P elevation on the day of human chorionic gonadotropin administration associated with the probability of pregnancy in *in vitro* fertilization? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2007 Jul-Aug;13(4):343-55.
45. Xu B, Li Z, Zhang H, Jin L, Li Y, Ai J, Zhu G. Serum progesterone level effects on the outcome of *in vitro* fertilization in patients with different ovarian response: an analysis of more than 10,000 cycles. *Fertil Steril*. 2012 Jun;97(6):1321-7.

46. Yoshioka S, Fujiwara H, Nakayama T, Kosaka K, Mori T, Fujii S. Intra-uterine administration of autologous peripheral blood mononuclear cells promotes implantation rates in patients with repeated failure of IVF-embryo transfer. Hum Reprod. 2006 Dec;21(12):3290-4.

GENÉTICA DA REPRODUÇÃO HUMANA

A infertilidade pode ocorrer devido a alterações hormonais, idade do casal, obesidade ou doenças infecciosas. Além disso, pode ser de origem imunológica, fisiológica, resultado de um procedimento cirúrgico ou estar associada a anomalias dos gametas feminino e masculino, como a baixa qualidade dos parâmetros morfológicos seminais. Dentro deste contexto, é difícil apontar precisamente qual é a contribuição da genética na modulação da fertilidade, já que todos os fatores citados estão sob o controle e a ação de genes. Entretanto, algumas alterações gênicas e cariotípicas específicas têm sido diretamente associadas com fenótipos de infertilidade; estas alterações serão discutidas a seguir.

RELEVÂNCIA DO EXAME DE CARIÓTIPO PARA UM CASAL INFÉRTIL

O cariótipo convencional ou cariótipo em banda G tem por objetivo determinar a condição cromossômica de um indivíduo e suas possíveis anomalias.

As alterações cromossômicas identificadas pelo exame de cariótipo podem ser numéricas ou estruturais. As alterações numéricas, chamadas de aneuploidias, consistem no ganho ou na perda de material genético, causando variação do número de cromossomos do cariótipo feminino (46,XY) ou masculino (46,XX). Variações na quantidade dos cromossomos sexuais nos cariótipos maternos (45,X ou 47,XXX) e pa-

ternos (47,XXY ou 47,XYY) estão fortemente associadas à diminuição da função dos ovários e testículos respectivamente.

As alterações cromossômicas estruturais não envolvem ganho nem perda de material genético, neste caso, ocorre uma variação na estrutura dos cromossomos, e as principais alterações cromossômicas estruturais observadas em cariótipos de casais inférteis são translocações e inversões. As translocações estão associadas com aproximadamente 5% dos casos de abortos de recorrência.

ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS NUMÉRICAS

Síndrome de Klinefelter (47,XXY)

Síndrome que acomete um em cada mil meninos e está associada ao cariótipo 47,XXY. Esta alteração no cariótipo masculino atua negativamente no mecanismo de espermatogênese, e a severidade desta síndrome é determinada pela presença ou ausência de linhagem celular normal no cariótipo do paciente. Homens Klinefelter puros, com 100% de suas células 47,XXY frequentemente são estéreis; já os cariótipos mosaicos (47,XXY/46,XY) permitem células germinativas funcionais, embora ainda com consequências negativas para a sua capacidade reprodutiva. Existem evidências de que o ambiente testicular comprometido nestes homens leva ao aumento de erros na segregação cromossômica e, desta forma, homens com síndrome de Klinefelter e que se reproduzem apresentam maior probabilidade em ter filhos aneuploides, também portadores de síndromes cromossômicas.

Homens 47,XYY

Presente em um a cada mil meninos nascidos, 47,XYY surge por meio da não-disjunção do cromossomo Y na meiose paterna. A presença de duas cópias do cromossomo Y causa um desequilíbrio hormonal no ambiente gonadal, resultando em danos à espermatogênese. Assim como os pacientes Klinefelter, acredita-se que os homens 47,XYY férteis apresentam mosaïcismo gonadal, permitindo em alguns casos, o desenvolvimento normal dos espermatozóides.

Síndrome de Turner (45,X)

A perda de um cromossomo X em cariótipos femininos é característica de pacientes com síndrome de Turner, cuja frequência populacional varia de um em 5 mil a um em 10 mil nascimentos. Tecido gonadal com hipoplasia e infantilismo sexual devido a haploinsuficiência dos genes homólogos XX ou XY, crucial para o desenvolvimento gonadal, garante a esterilidade completa na maioria das pacientes. Cariótipos femininos em mosaico (45,X/46,XX) são compatíveis com a atividade ovariana e produção de gametas femininos, no entanto, é recorrente na literatura científica a sua associação com baixa reserva e falência ovariana precoce. O único cromossomo X, presente no cariótipo Turner, é originário da mãe em 75% dos casos, sendo que a causa predominante do 45,X é um espermatozoide com a perda de um cromossomo sexual.

Síndrome do Triplo X

O cariótipo 47,XXX é observado em uma a cada mil meninas nascidas. Em 95% dos casos, o cromossomo X extra é originário da mãe, e a incidência desta alteração está associada à idade materna avançada. A maioria das mulheres 47,XXX apresenta altura, peso e funções mentais normais, tem desenvolvimento pré-púbere normal e é fértil, mas tem início precoce da menopausa, em torno dos 30 anos de idade. Já foi relatada também a presença de quatro ou mais cromossomos X. A severidade dos sintomas aumenta proporcionalmente com a quantidade de cromossomos X presentes no cariótipo da paciente.

ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS ESTRUTURAIS

Alterações cromossômicas estruturais correspondem a aproximadamente 21% de todas as anomalias cromossômicas em nascidos vivos e estão diretamente relacionadas à infertilidade humana. As translocações recíprocas caracterizam-se pela troca de fragmentos de DNA entre cromossomos. Os portadores de translocações equilibradas, apesar de aparentemente saudáveis, apresentam um risco maior de gerar descendentes com cariótipos

desequilibrados, portadores de anomalias congênitas e deficiência mental. Podem também apresentar abortos recorrentes e infertilidade.

As translocações são observadas em 1,23 para cada mil nascidos-vivos. A translocação mais frequentemente encontrada na população geral envolve os cromossomos 13 e 14, apresentando incidência de 0,97 para cada mil nascidos-vivos e alcançando uma frequência dez vezes maior entre homens inférteis. A causa da infertilidade nestes pacientes está diretamente relacionada ao processo meiótico e à formação de gametas aneuploides.

De 3% a 5% dos casais com perdas gestacionais recorrentes apresentam algum rearranjo cromossômico equilibrado, sendo que este tipo de anomalia é duas vezes mais frequente em mulheres do que em homens.

IDADE MATERNA ELEVADA

Muitos artigos científicos sugerem que a meiose feminina é mais suscetível a erros do que a masculina e também confirmam uma relação direta entre o avanço da idade materna e o aumento da taxa de alterações cromossômicas fetais. Uma possível explicação para este fenômeno é que, na meiose materna, o ponto de controle que regula o pareamento correto dos cromossomos não é tão rigoroso como na espermatogênese. Desta forma, quando existe um erro neste alinhamento, a meiose masculina é bloqueada, enquanto a meiose feminina tolera este problema e continua, originando gametas aneuploides.

A idade materna, além de estar correlacionada com um aumento do risco de abortos e do risco de gerar descendentes acometidos por anomalias cromossômicas, como as síndromes de Down (trissomia do 21), Edwards (trissomia do 18), Patau (trissomia do 13), Turner e Klinefelter, também está associada com a diminuição das taxas de implantação, e, portanto, com a diminuição da fertilidade.

PERDAS GESTACIONAIS RECORRENTES

Abortos de recorrência são comumente definidos como três ou mais abortos espontâneos em gestações com até 28 semanas, embora alguns

estudos já considerem recorrentes duas ou mais perdas consecutivas. Além disso, já foi relatado que casais que apresentam pelo menos uma perda gestacional têm risco aumentado de aborto subsequente (25%), se comparados aos casais que já vivenciaram o nascimento de um bebê saudável (5%).

As perdas gestacionais em estágio precoce do desenvolvimento embrionário estão mais frequentemente relacionadas a problemas genéticos do que às mortes fetais tardias, sendo que a incidência de anomalias cromossômicas em perdas gestacionais de 8 a 11 semanas é de aproximadamente 50%, enquanto nas gestações de 16 a 19 semanas é reduzida para 30%.

A análise genética de restos ovulares sugere que as alterações mais frequentemente encontradas nestas amostras são trissomias dos cromossomos autossômicos (60%), monossomias do cromossomo X (20%) e poliploidia (20%).

PERDAS GESTACIONAIS ASSOCIADAS A MUTAÇÕES GÊNICAS

Muitas doenças com herança monogênica estão associadas às perdas gestacionais. Entre elas estão as hemoglobinopatias, síndromes de erro inato do metabolismo e trombofilias. É importante fazer distinção entre as síndromes diretamente responsáveis pela morte fetal e aquelas que estão presentes em muitos recém-nascidos e, por isso, são consideradas fatores de risco para a manutenção da gestação. Diferentemente do que já foi descrito anteriormente sobre síndromes cromossômicas, as mutações gênicas geralmente levam à interrupção tardia da gestação, causando a morte fetal durante o segundo e terceiro trimestres.

A consanguinidade aumenta o risco de doenças monogênicas e consequentemente eleva as taxas de abortos espontâneos e o nascimento de crianças afetadas por mutações gênicas de herança autossômica recessiva.

A alfa talassemia major é uma hemoglobinopatia, doença monogênica que pode causar perda fetal. A perda gestacional relacionada à alfa talassemia ocorre quando ambos os pais portam a deleção completa do gene responsável pela característica em um de seus alelos. Desta forma, o aconselhamento genético deve ser recomendado aos casais com histórico familiar de talassemia.

Várias síndromes metabólicas de herança autossômica recessiva também estão relacionadas às perdas fetais. Estas disfunções geralmente envolvem problemas na degradação, produção ou armazenamento de proteínas, gorduras e carboidratos ou ainda nos ciclos energéticos das células.

As mutações gênicas causadoras de trombofilia são as mais evidentemente associadas aos abortos de repetição. A trombofilia é um grupo heterogêneo de características herdadas que predispõem o indivíduo ao tromboembolismo, a complicações gestacionais e à perda fetal. Embora o mecanismo envolvido nesta doença seja pouco compreendido, a mutação em genes essenciais para a coagulação sanguínea pode resultar em um dano na vascularização coriônica, prejudicando a circulação uteroplacentária, levando à trombose. Por isso, casais com aborto de repetição devem pesquisar a presença de trombofilias (Capítulo 23).

AValiação GENÉTICA DA PERDA GESTACIONAL

Em geral, o cariótipo fetal é aconselhado em todos os casos de aborto após a décima semana de gestação. Os achados citogenéticos servirão como base para o aconselhamento genético do casal, auxiliando a tomada de decisão da família, além de determinar os riscos de recorrência. Quando a idade materna for elevada ou o diagnóstico por imagem identificar fetos com malformações, características dismórficas ou atraso de crescimento, a análise citogenética torna-se ainda mais indicada.

Aconselha-se também a realização do cariótipo em casos de perdas menores do que dez semanas de gestação em mulheres que sofreram três ou mais abortos. Como discutido anteriormente, alguns casais parecem ser predispostos a aneuploidias recorrentes. No entanto, a importância de se realizar o cariótipo no primeiro ou segundo aborto com menos de dez semanas de gestação ainda não é um consenso, embora a maioria das perdas gestacionais deste tipo seja causada por aneuploidias.

O cariótipo dos pais deve ser investigado em casais com perdas gestacionais recorrentes e é atualmente recomendado pelo Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia. Este exame permite aos médicos identificar a presença de uma alteração cromossômica estrutural em um dos pais, o que eleva o risco para as gestações futuras.

Como já foi mencionado, anomalias de herança monogênica não identificadas pelo cariótipo, também contribuem para alguns casos de perdas gestacionais. Os achados clínicos após autópsia e exames patológicos em material de aborto servem como indicação para o diagnóstico genético molecular de doenças específicas no casal. Por exemplo, se com a análise anatomopatológica forem evidenciadas características fetais, como hipoplasia pulmonar, hidrocefalia, rins policísticos, entre outras, é possível sugerir que os pais sejam portadores de mutação para a Síndrome de Meckel-Gruber.

O DIAGNÓSTICO GENÉTICO PRÉ-IMPLANTACIONAL (PGD)

Estratégias para evitar a recorrência de abortos ou proporcionar uma gestação saudável para casais inférteis dependem da causa da infertilidade e das falhas na manutenção da gestação. Famílias com alterações genéticas identificadas podem ser aconselhadas a fazer um tratamento reprodutivo, incluindo os diagnósticos pré-natal e pré-implantacional.

O diagnóstico genético pré-implantacional (PGD) envolve a interação entre as técnicas de reprodução assistida, a biópsia embrionária e análise genética do DNA obtido a partir das células biopsiadas.

A aplicação clínica desse método proporciona aos casais com alto risco reprodutivo maiores chances de terem filhos não afetados, identificando os embriões portadores de alterações genéticas e evitando que eles sejam transferidos para o útero materno. O PGD permite diminuir o risco de transmissão destas alterações em mais de 95%.

Desde as primeiras tentativas, na década de 1990, centenas de diagnósticos pré-implantacionais têm sido realizados, demonstrando uma crescente aceitação da metodologia por diferentes populações. Atualmente, sua indicação mais comum é o *screening* para aneuploidias em embriões gerados por mulheres com idade avançada, com histórico de doença genética na família ou com alguma alteração no cariótipo dos pais.

Mesmo com o conhecimento de que erros na divisão meiótica materna ou paterna podem gerar embriões portadores de alterações cromossômicas, o que tem sido relatado como a principal causa tanto de falhas de implantação quanto de morte e perda embrionária, ainda pare-

ce estar distante da nossa compreensão que, alguns homens e mulheres apresentam uma predisposição em gerarem embriões aneuploides de forma recorrente, devido a um processo meiótico ineficiente.

Isto pode explicar os casos de abortos espontâneos repetidos em casais com kariótipos normais e por que alguns casais não obtêm sucesso nos procedimentos de fertilização *in vitro*. Nessas situações, se fossem transferidos apenas embriões euploides, a taxa de abortos poderia diminuir e a de implantação aumentar.

A coleta de material é realizada por meio de uma biópsia do embrião realizada no terceiro ou quinto dia de desenvolvimento e analisada de diferentes formas: FISH (Fluorescence In Situ Hybridization), CGH (Hibridação Genômica Comparativa), SNP com Apoio a Parenteal e NGS (Next Generation Sequencing), que serão explicados no próximo capítulo.

Referências Bibliográficas

1. Aviv A, Aviv H. Telomeres, hidden mosaicism, loss of heterozygosity, and complex genetic traits. *Hum Genet.* 1998 Jul;103(1):2-4.
2. Crosignani PG, Walters DE, Soliani A. The ESHRE multicentre trial on the treatment of unexplained infertility: a preliminary report. *European Society of Human Reproduction and Embryology. Hum Reprod.* 1991 Aug;6(7):953-8.
3. De Braekeleer M and Dao TN. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses. *Hum Reprod.* 1990 Jul;5(5):519-28.
4. Engel E. A new genetic concept: uniparental disomy and its potential effect, isodisomy. *Am J Med Genet.* 1980;6(2):137-143.
5. Engel E. Invited Editorial: Uniparental disomies in unselected populations. *Am J Hum Genet* 1999 Oct;63(4):962-966.
6. Geraedts J, Handyside A, Harper J, et al. ESHRE Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD) Consortium: preliminary assessment of data from January 1997 to September 1998. *ESHRE PGD Consortium Steering Committee. Hum Reprod.* 1999 Dec;14(12):3138-48.
7. Hall J. Human disease and genomic imprinting. In: Ohlsson R, editor. *Genomic imprinting: an interdisciplinary approach.* Berlin:Springer-Verlag; 1999. pp 119-132.

8. Hardarson T, Hanson C, Lundin K, et al. Preimplantation genetic screening in women of advanced maternal age caused a decrease in clinical pregnancy rate: a randomised controlled trial. *Hum Reprod.* 2008 Dec;23(12):2806–12.
9. Hardy K, Martin KL, Leese HJ, Winston RM, Handyside AH. Human preimplantation development *in vitro* is not adversely affected by biopsy at the 8-cell stage. *Hum Reprod.* 1990 Aug;5(6):708-14.
10. Harper JC, SenGupta SB. Preimplantation genetic diagnosis: State of the ART 2011. *Hum Genet.* 2012 Feb;131(2):175-86..
11. Harton G, Magli C, Lundin K, Montag M, Lemmon J, Harper JC. ESHRE PGD Consortium/Embryology Special Interest Group-Best Practice Guidelines for Polar Body and Embryo Biopsy for Preimplantation Genetic Diagnosis/Screening (PGD/ PGS). *Hum Reprod.* Jan 2010;26(1):41–46.
12. Harton GL, De Rycke M, Fiorentino F, et al. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) PGD Consortium. ESHRE PGD consortium best practice guidelines for amplification-based PGD. *Hum Reprod.* 2010 Jan;26(1):33–40.
13. Hassold T, Abruzzo M, Adkins K, et al. Human aneuploidy: incidence, origin, and etiology. *Environ Mol Mutagen.* 1996;28(3):167-75.
14. Hassold T, Benham F and Leppert M. Cytogenetic and molecular analysis of sex-chromosome monosomy. *Am J Hum Genet.* 1988 Apr;42(4):534-41.
15. Hassold,T and Hunt P. To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. *Nat Rev Genet* 2001 Apr;2(4):280-291.
16. Lalande M. Parental imprinting and human disease. *Annu Rev Genet.* 1996;30:173-95.
17. Ledbetter DH, Engel E. Uniparental disomy in humans: development of an imprinting map and its implications for prenatal diagnosis. *Hum Mol Genet.* 1995;4:1757-64.
18. Kotzot D. Abnormal phenotypes in uniparental disomy (UPD): fundamental aspects and a critical review with bibliography of UPD other than 15. *Am J Med Genet.* 1999 Jan 29;82(3):265-74.
19. May KM, Jacobs PA, Lee M, et al. The parental origin of the extra X chromosome in 47,XXX females. *Am J Hum Genet.* 1990 Apr;46(4):754-61.

20. Mroz K, Carrel L and Hunt PA. Germ cell development in the XXY mouse: evidence that X chromosome reactivation is independent of sexual differentiation. *Dev Biol.* 1999 Mar 1;207(1):229-38.
21. Nicholls RD, Knoll JHM, Butler MG, Karam S, Lalande M. Genetic imprinting suggested by maternal heterodisomy in non-deletion Prader-Willi syndrome. *Nature.* 1989 Nov 16;342(6247):281-5.
22. Quenby SM, Farquharson RG. Predicting recurring miscarriage: what is important? *Obstet Gynecol.* 1993 Jul;82(1):132-8.
23. Regan L, Braude PR, Trembath PL. Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. *British Medical Journal.* 1989 Aug 26;299(6698):541-5.
24. Rives N, Joly G, Machy A, Siméon N, Leclerc P, Macé B. Assessment of sex chromosome aneuploidy in sperm nuclei from 47,XXY and 46,XY/47,XXY males: comparison with fertile and infertile males with normal karyotype. *Mol Hum Reprod.* 2000 Feb;6(2):107-12.
25. Robinson WP, Langlois S, Schuffenhauer S, et al. Cytogenetic and agedependent risk factors associated with uniparental disomy 15. *Prenat Diagn.* 1996 Sep;16(9):837-44.
26. Robinson, Wendy P. Mechanisms leading to uniparental disomy and their clinical consequences. *Bioessays.* 2000 May;22(5):452-459.
27. Skakkebaek NE, Hulten M, Jacobsen P and Mikkelsen M. Quantification of human seminiferous epithelium. II. Histological studies in eight 47 XYY men. *J Reprod Fertil.* 1973 Mar;32(3):391-401.
28. Spence J, Perciaccante R, Greig G, et al. Uniparental disomy as a mechanism of human genetic disease. *Am J Hum Genet.* 1988 Feb;42(2):217-26.
29. Steven L, Gersen MB and Keagle L. *The Principles of Clinical Cytogenetics.* New Jersey: Humana Press, 1999.
30. Tharapel AT, Tharapel SA, Bannerman RM. Recurrent pregnancy losses and parental chromosome abnormalities: a review. *Br J Obstet Gynaecol.* 1985 Sep;92(9):899-914.
31. Uehara S, Hashiyada M, Sato K, Sato Y, Fujimori K, Okamura K. Preferential X-chromosome inactivation in women with idiopathic recurrent pregnancy loss *Fertil Steril.* 2001 Nov;76(5):908-14.
32. Voss R, Ben-Simon E, Avital A, et al. Isodisomy of Chromosome 7 in a patient with Cystic Fibrosis: Could uniparental disomy be common in humans? *Am J Hum Genet.* 1989 Sep;45(3):373-80.

33. Wells D, Delhanty JD. Comprehensive chromosomal analysis of human preimplantation embryos using whole genome amplification and single cell comparative genomic hybridization. *Mol Hum Reprod*. 2000 Nov;6(11):1055-62.
34. Wells D. Preimplantation genetic diagnosis (PGD). *Prenat Diagn* 1999 Dec;19(13):1190–1192.
35. Witters I, Moerman P, Louwagie D, Van Assche FA, Migeon BR, Fryns JP. Second trimester prenatal diagnosis of epignathus teratoma in ring X chromosome mosaicism with inactive ring X chromosome. *Ann Genet*. 2001 Oct-Dec;44(4):179-82..
36. Zhang L, Cui X, Schmitt K, Hubert R, Navidi W, Arnheim N. Whole genome amplification from a single cell: implications for genetic analysis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992 Jul 1;89(13):5847–5851.
37. Zhu D, Zhang J, Cao S, et al. Vitrified-warmed blastocyst transfer cycles yield higher pregnancy and implantation rates compared with fresh blastocyst transfer cycles—time for a new embryo transfer strategy? *Fertil Steril* 2011 Apr;95(5):1691–5.

DIAGNÓSTICO GENÉTICO PRÉ-IMPLANTACIONAL

PGD (Pré-Implantation Genetic Diagnosis), que pode ser traduzido como DPI (Diagnóstico Pré-Implantacional) é um exame que pode ser utilizado no processo fertilização *in vitro* (FIV), com o objetivo de diagnosticar nos embriões a existência de alguma doença genética ou cromossômica antes da implantação no útero da mãe. Assim, casais com chances de gerar filhos com problemas como Síndrome de Patau (trissomia do cromossomo 13), **Síndrome de Edwards** (trissomia do cromossomo 18), **Síndrome de Down (trissomia do cromossomo 21)**, **Síndrome do Klinefelter (47XXY)**, distrofia muscular, hemofilia, entre outras anomalias genéticas, podem descobrir se o embrião possui tais doenças por meio deste exame. Essa técnica utilizada em tratamentos de fertilidade consiste na retirada de uma ou mais células do embrião (biópsia embrionária), em laboratório, e encaminhamento para análise, antes mesmo de ele ser colocado no útero. Este procedimento não afeta o futuro bebê, e o resultado pode ser obtido em poucas horas. Os embriões com problemas não devem ser transferidos. O procedimento pode ser utilizado em mulheres com mais de 40 anos. Nesta idade, as chances de gerar um filho com problemas genéticos são de uma em 40 (Capítulo 2), ao passo que nas mulheres mais novas, até 35 anos, são mais raros (cerca de 1/200). Além de ser utilizada para minimizar as possibilidades de anomalias no bebê, esta técnica também aumenta a probabilidade de resultados positivos na FIV, pois a maioria dos embriões com anomalias não chega a implantar ou termina em aborto no início da gestação. É esperado que parte dos embriões formados na FIV sejam anormais, sendo uma importante causa de falha de FIV

(Quadro 13-1). Entretanto, essas técnicas não devem se tornar um procedimento de rotina para todas as mulheres que desejam engravidar. Além do custo do exame, existem alguns princípios éticos do casal que devem ser respeitados, como a aceitação de uma seleção natural e a não concordância do descarte dos embriões que apresentarem problemas (Capítulo 21). Devem ainda ter indicações restritas às reais necessidades, pois estes exames não são isentos de riscos de falsos positivos e falsos negativos.

QUADRO 13-1. FREQUÊNCIA DE ANEUPLOIDIA EM EMBRIÕES FORMADOS COM FERTILIZAÇÃO *IN VITRO* DE ACORDO COM IDADE MATERNA

| Idade materna | < 30 ANOS | 30-34 ANOS | 35-39 ANOS | ≥40 ANOS |
|---------------|-----------|------------|------------|----------|
| % Aneuploidia | 31,2% | 35,6% | 50,0% | 68,4% |

INDICAÇÕES

O PGD está indicado nas seguintes situações:

- casais com alterações no cariótipo que apresentam risco elevado de alteração cromossômica na prole (Capítulo 12);
- idade materna avançada;
- história familiar de doença genéticas;
- antecedente de filho com alteração genética;
- falhas de tratamentos prévios de FIV;
- aborto de repetição (Capítulo 23);
- tipagem do sistema HLA do embrião, com o objetivo de seleção de embriões HLA-compatíveis com algum filho do casal já afetado por doença cujo tratamento necessite de transplante de células-tronco ou de órgãos.

TÉCNICAS DE PGD:

1- FISH (Fluorescence In Situ Hybridization): Consiste na retirada de uma célula no terceiro dia de desenvolvimento, quando o embrião, ainda no laboratório, tem ao redor de oito células. Em seguida, esta célula é encaminhada para análise e o resultado fica disponível antes de os óvulos serem transferidos para o útero. Este exame permite a análise de no máximo 11 cromossomos: 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 22 e pelos sexuais X e Y. Hoje em dia está em desuso.

2- CGH (Hibridação Genômica Comparativa): Técnica de *microarray* e definida pela sigla a-CGH (*microarray-Comparative Genomic Hybridization*), que estuda os 24 cromossomos (22 pares de cromossomos autossômicos denominados com números de 1 a 22 e mais dois sexuais X e Y). Nesta técnica, mais moderna que a anterior, o embrião deve alcançar o estágio de blastocisto (quinto dia de desenvolvimento). São retiradas de seis a dez células e por isso o diagnóstico é mais preciso e seguro quando comparado ao anterior, sendo possível identificar um maior número de anomalias, uma vez que são analisados 24 cromossomos. Outra vantagem é que, ao aguardar o desenvolvimento dos embriões até o estágio de blastocisto, pela seleção natural, haverá um menor número de embriões a serem examinados em comparação ao exame PGD-FISH, realizado no terceiro dia, o que pode reduzir o custo. Entretanto, existe o risco de, ao aguardar até o estágio de blastocisto, não ter embriões para serem transferidos. Isso é frustrante, mas é importante que os pacientes saibam que tal fato, provavelmente, é apenas uma antecipação de um resultado negativo de gravidez. O resultado sai em 24 horas, então pode-se optar por transferir o embrião no dia seguinte (sexto dia) ou vitrificá-lo e transferi-lo num próximo ciclo.

Falso negativo e falso positivo – os melhores centros do mundo que realizam a CGH para detecção de aneuploidias sugerem um risco aproximado de 1% a 5% de um embrião ser diagnosticado como normal quando, na verdade, ele não é (falso negativo), e de 7% a 10% de embriões serem considerados anormais quando, de fato, eles são normais (falso positivo).

3- a-SNP-AP: O PGD pela técnica de a-SNP-AP (a= *array*; SNP= *Single Nucleotide Polymorphism*; AP= Apoio Parental – amostra de sangue dos pais) é semelhante ao a-CGH, mas tem algumas diferenças que podem

ser vantajosas em situações especiais. Este exame utiliza amostra de DNA dos pais biológicos como referência para testar, interpretar e comparar as amostras, aumentando a precisão dos resultados.

O que esse teste tem de único é a combinação da análise genética do embrião com a dos pais. O a-SNP-AP utiliza uma plataforma diferente do a-CGH, que analisa os polimorfismos, importantes na investigação de algumas doenças genéticas graves. Por essa característica, consegue, além de detectar perdas e ganhos de material genético da mesma forma que o a-CGH, identificar outras alterações que o a-CGH não detecta, como haploidia (presença de somente uma cópia de cada um dos 23 cromossomos e não 23 pares), triploidia (três pares de todos os cromossomos, num total de 69 cromossomos) e dissomia uniparental (presença de duas cópias de um determinado cromossomo proveniente de um dos pais, e nenhum do outro genitor, o que pode estar associado a algumas doenças como Síndromes de Prader-Willi, Silver-Russel, Beckwith-Wiedemann e Angelman). Outro diferencial desta técnica é que, se houver alterações cromossômicas, poderá ser identificada se a origem da anormalidade é do pai ou da mãe, o que pode ser útil em algumas situações. O a-CGH não permite esta identificação. Apresenta ainda menor chance de falso positivo (3,8%) e falso negativo (2,1%). Tem a desvantagem de necessitar sempre congelar o embrião, pela demora do resultado, o que não causa prejuízo.

QUADRO 13-2. COMPARAÇÃO DAS DIFERENTES TÉCNICAS DE PGD

| | FISH | aCGH | aSNP-AP |
|---|--------|--------|---------|
| Acurácia | 85-90% | 90-95% | 99% |
| Cromossomos detectados | 11 | Todos | Todos |
| Possibilidade de Transferência a fresco | Sim | Sim | Não |
| Deteção de Deleções e Duplicações | Não | Sim | Sim |
| Deteção da Origem paternal da Aneuploidia | Não | Não | Sim |
| Deteção de Haploidia e Triploidia | Não | Não | Sim |
| Deteção de Dissomia Uniparental | Não | Não | Sim |

4- NGS (Next Generation Sequencing): este exame, que poderá substituir o a-CGH, permite, além de checar anormalidades no número de cromossomos, investigar simultaneamente, aneuploidias, muta-

ções em genes e variações em uma região do código genético que é herdada exclusivamente da mãe, chamada de DNA mitocondrial, com uma precisão excepcional. Esta estratégia pode revolucionar a investigação e o diagnóstico em áreas em que a quantidade de tecido disponível é extremamente limitada. O custo de NGS provavelmente será inferior ao dos métodos já existentes de PGD, o que permitirá que estes exames estejam ao alcance de um grande número maior de pacientes.

DETECÇÃO DE GENES ESPECÍFICOS

Quando um casal tem história familiar de alguma doença relacionada a algum gene específico, deve-se criar uma “sonda” específica para aquela família, a partir de amostra do sangue dos pais. São inúmeras as doenças possíveis de serem diagnosticadas (listadas abaixo).

Pode-se ainda pesquisar compatibilidade HLA no embrião. Hoje, o Conselho Federal de Medicina permite que esta técnica seja utilizada para selecionar embriões compatíveis com outro filho do casal que tenha alguma doença que necessite de transplante como tratamento.

A

Acidemia Glutárica
 Acidúria Metilmalônica
 Acondroplasia
 Adrenoleucodistrofia
 Agamaglobulinemia
 Albinismo Ocular
 Albinismo Oculocutâneo
 Amaurose Congênita de Leber ligada ao X
 Amiloidose
 Anemia de Fanconi
 Anemia Falciforme
 Angioedema Hereditário
 Aniridia
 Antígeno KELL
 Antitripsina Alfa

Ataxia Espinocerebelar do Tipo 1

Ataxia Espinocerebelar do Tipo 2

Ataxia Espinocerebelar do Tipo 3

Ataxia Espinocerebelar do Tipo 7

Atrofia Muscular Espinal

Atrofia Óptica

B

Braquidactilia

Braquidactilia - Síndrome de Hipertensão

C

Cadasil

Canavan

Câncer Hereditário de Mama e Ovário

Cardiomiopatia Hipertrófica

Cefalopolisindactilia de Greig ou Síndrome de Greig

Charcot-Marie-Tooth

Coroideremia

D

Deficiência da proteína B do surfactante pulmonar

Deficiência de Carnitina Translocase Acilcarnitina

Deficiência de MCAD

Deficiência de Ornitina Transcarbamilase

Deficiência de Receptor de Leucotrienos Cisteínicos

Disautonomia Familiar ou Síndrome de Riley-Day

Disceratose Congênita

Discinesia Ciliar

Displasia Cleidocraniana

Displasia Ectodérmica

Displasia Espondiloepifisaria

Distonia

Distonia de Torção

Distrofia de Sorsby

Distrofia Facioscapulohumeral

Distrofia Macular
Distrofia Miotônica
Distrofia Muscula de Emery-Dreifuss
Distrofia Muscular Congênita de Ulrich
Distrofia Muscular de Duchenne e Becker
Distrofia Muscular do Tipo Cinturas
Distrofia Muscular Miotônica
Distúrbios Congênitos da Glicosilação
Doença da Urina em Xarope de Ácer
Doença de Darier
Doença de Fabry
Doença de Gaucher
Doença de Huntington
Doença de Huntington - Nondisclosing
Doença de Kennedy ou Atrofia Muscular Bulbar e Espinhal
Doença de Krabbe
Doença de Niemann-Pick
Doença de Pompe
Doença de Tay Sachs
Doença de Wolman
Doença Granulomatosa Crônica
Doença Renal Policística
Doença Renal Policística Autossômica Recessiva

E

Epidermólise Bolhosa
Esclerose Tuberosa ou Síndrome de Bourneville-Pringle ou Epilóia
Espondilite Anquilosante
Exostose Múltipla

F

Fator V Leiden
Fenilcetonúria
Feocromocitoma
Fibrose Cística

G

Galactosemia

Gangliosidose GM1

Glicogenose

H

Hemofilia B

Hemofilia A

Hidrocefalia ligada ao X

Hiperglicinemia não cetótica

Hiperplasia Adrenal Congênita

Hipofosfatasia

HLA

Homocistinúria

I

Ictiose congênita - Harlequin

Imunodeficiência (NEMO)

Incontinência Pigmentar ou Síndrome de Bloch-Sulzberger

L

Leiomiomatose Hereditária

Leucodistrofia Metacromática

Linfedema Hereditário

Linfohistiocitose Hemofagocítica

Lipofusciones Ceróides Neurais - Doença de Batten

M

Miastenia Gravis

Miocardiopatia Dilatada

Miopatía com corpos de inclusão associada a Doença de Paget
de início precoce e Demência Frontotemporal

Miopatía Miotubular

Miopatías Desmina-associadas

Mucopolidose II

Muscular Congênita com Deficiência da Merosina

N

Neoplasia Endocrina Múltipla
Neurofibromatose tipo 1
Neurofibromatose tipo 2

O

Osteogênese Imperfecta
Osteoporose

P

Pancreatite Hereditária
Paquioníquia Congênita
Paralisia Periódica Hipocalêmica
Polipose Adenomatosa Familiar
Pseudo-hipoparatiroidismo

Q

Querubismo

R

Retinite Pigmentar
Retinoblastoma
Retinosquise
RhD

S

Sexagem
Síndrome de Aarskog
Síndrome de Alagille
Síndrome de Alport
Síndrome de Denys-Drash
Síndrome de Ehlers Danlos
Síndrome de Shwachman-Diamond
Síndrome Nefrótica Congênita do tipo Filandês
Síndrome Cornélia de Lange
Síndrome da Deficiência de Adesão Leucocitária

Síndrome da Fenda Palatina - Ectrodactilia
Síndrome de Bardet-Biedl
Síndrome de Birt-Hogg-Dubé
Síndrome de Cockayne
Síndrome de Displasia Oculodentodigital
Síndrome de Gerstmann-Straussle
Síndrome de Holt-Oram
Síndrome de Hunter
Síndrome de Hurler
Síndrome de Imunodeficiência Grave Combinada (SCID)
Síndrome de Joubert
Síndrome de Kallmann
Síndrome de Leigh
Síndrome de Li-Fraumeni
Síndrome de Marfan
Síndrome de Meckel Gruber
Síndrome de Menkes
Síndrome de Noonan
Síndrome de Peutz-Jeghers
Síndrome de Rett
Síndrome de Rothmund-Thomson
Síndrome de Sanfilippo
Síndrome de Sathre-Chozen (Craniossinostose)
Síndrome de Sjögren-Larson
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz
Síndrome de Treacher Collins
Síndrome de Usher
Síndrome de von Hippel-Lindau
Síndrome de Waardenburg
Síndrome de Wiskott-Aldrich
Síndrome de Zellweger
Síndrome do nevo-basocelular
Síndrome do QT longo
Síndrome do X-Frágil
Síndrome IPEX (imunodesregulação, poliendocrinopatia,
enteropatia ligadas ao X)
Síndrome Simpson-Golabi-Behmel

Síndrome Walker-Warburg
 Síndromes de Crouzon, Apert e Pfeiffer
 Surdez Autossômica Recessiva
 Surdez relacionado ao gene OTOF

T

Talassemia Alfa
 Talassemia Beta
 Telangiectasia Hemorrágica Hereditária
 Trombocitopenia com Talassemia Beta

V

Vitreoretinopatia Exsudativa Familiar

Referências Bibliográficas

1. Aviv A, Aviv H. Telomeres, hidden mosaicism, loss of heterozygosity, and complex genetic traits. *Hum Genet.* 1998 Jul;103(1):2-4.
2. Engel E. A new genetic concept: uniparental disomy and its potential effect, isodisomy. *Am J Med Genet.* 1980;6(2):137-143.
3. Engel E. Invited Editorial: Uniparental disomies in unselected populations. *Am J Hum Genet* 1999 Oct;63(4):962-966.
4. Hall J. Human disease and genomic imprinting. In: Ohlsson R, editor. *Genomic imprinting: an interdisciplinary approach.* Berlin:Springer-Verlag; 1999. pp 119-132.
5. Hardarson T, Hanson C, Lundin K, et al. Preimplantation genetic screening in women of advanced maternal age caused a decrease in clinical pregnancy rate: a randomised controlled trial. *Hum Reprod.* 2008 Dec;23(12):2806-12.
6. Hardy K, Martin KL, Leese HJ, Winston RM, Handyside AH. Human preimplantation development in vitro is not adversely affected by biopsy at the 8-cell stage. *Hum Reprod.* 1990 Aug;5(6): 708-14.
7. Harper JC, SenGupta SB. Preimplantation genetic diagnosis: State of the ART 2011. *Hum Genet.* 2012 Feb;131(2):175-86..
8. Harton G, Magli C, Lundin K, Montag M, Lemmon J, Harper JC. ESHRE PGD Consortium/Embryology Special Interest Group-Best

- Practice Guidelines for Polar Body and Embryo Biopsy for Preimplantation Genetic Diagnosis/Screening (PGD/ PGS). *Hum Reprod.* Jan 2010;26(1):41–46.
9. Harton GL, De Rycke M, Fiorentino F, et al. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) PGD Consortium. ESHRE PGD consortium best practice guidelines for amplification-based PGD. *Hum Reprod.* 2010 Jan;26(1):33–40.
 10. Kotzot D. Abnormal phenotypes in uniparental disomy (UPD): fundamental aspects and a critical review with bibliography of UPD other than 15. *Am J Med Genet.* 1999 Jan 29;82(3):265-74.
 11. Lalande M. Parental imprinting and human disease. *Annu Rev Genet.* 1996;30:173-95.
 12. Ledbetter DH, Engel E. Uniparental disomy in humans: development of an imprinting map and its implications for prenatal diagnosis. *Hum Mol Genet.* 1995;4:1757-64..
 13. Ledbetter DH, Engel E. Uniparental disomy in humans: development of an imprinting map and its implications for prenatal diagnosis. *Hum Mol Genet.* 1995;4:1757-64.
 14. Nicholls RD, Knoll JHM, Butler MG, Karam S, Lalande M. Genetic imprinting suggested by maternal heterodisomy in non-deletion Prader-Willi syndrome. *Nature.* 1989 Nov 16;342(6247):281-5.
 15. Robinson WP, Langlois S, Schuffenhauer S, et al. Cytogenetic and agedependent risk factors associated with uniparental disomy 15. *Prenat Diagn.* 1996 Sep;16(9):837-44.
 16. Robinson, Wendy P. Mechanisms leading to uniparental disomy and their clinical consequences. *Bioessays.* 2000 May;22(5):452–459.
 17. Spence J, Perciaccante R, Greig G, et al. Uniparental disomy as a mechanism of human genetic disease. *Am J Hum Genet.* 1988 Feb;42(2):217-26.
 18. Voss R, Ben-Simon E, Avital A, et al. Isodisomy of Chromosome 7 in a patient with Cystic Fibrosis: Could uniparental disomy be common in humans? *Am J Hum Genet.* 1989 Sep;45(3):373-80.
 19. Wells D, Delhanty JD. Comprehensive chromosomal analysis of human preimplantation embryos using whole genome amplification and single cell comparative genomic hybridization. *Mol Hum Reprod.* 2000 Nov;6(11):1055-62.

20. Zhang L, Cui X, Schmitt K, Hubert R, Navidi W, Arnheim N. Whole genome amplification from a single cell: implications for genetic analysis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992 Jul 1;89(13):5847–5851.
21. Zhu D, Zhang J, Cao S, et al. Vitrified-warmed blastocyst transfer cycles yield higher pregnancy and implantation rates compared with fresh blastocyst transfer cycles—time for a new embryo transfer strategy? *Fertil Steril* 2011 Apr;95(5):1691–5.

O CONGELAMENTO DE ÓVULOS

O congelamento de óvulos, junto com a ICSI (*Intracytoplasmic Sperm Injection ou Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoide*), está entre os avanços mais importantes da Medicina Reprodutiva dos últimos anos. A ICSI, introduzida em 1992, permitiu que homens com quantidade mínima de espermatozoides pudessem ter seus filhos, o que era impossível até então. A primeira gravidez com oócito congelado ocorreu em 1986 e, desde então, houve grande progresso desta técnica. No início as taxas de gravidez eram baixas, ao redor de 1%. A justificativa para estes resultados desanimadores estava na técnica de congelamento inadequada para os óvulos. O oócito é uma célula mais sensível que as demais, e carrega dentro de si uma quantidade maior de água quando comparada às outras. Quando se usava a técnica de congelamento habitual, a mesma que era utilizada para o congelamento de embriões, formava-se no interior do óvulo uma grande quantidade de cristais de gelo, os quais danificavam a estrutura da célula e causavam alterações cromossômicas que impediam ou dificultavam a fertilização da maioria dos óvulos, a divisão celular e a implantação dos embriões. Essa rotina de insucessos foi quebrada após as pesquisas da ginecologista italiana Eleonora Porcu, da Policlínica de Santa Úrsula de Bolonha, na Itália e da introdução da técnica de vitrificação.

O congelamento de óvulos tem maior chance de sucesso quando realizado com óvulos maduros e permite que as mulheres possam preservar sua fertilidade em situações que eram até há pouco tempo impossíveis. Para que possa ser realizada, é necessário que a paciente passe por um processo idêntico ao da fertilização *in vitro*. Os ovários serão estimulados, os óvulos serão coletados, encaminhados para o laboratório, desidratados e congelados pela vitrificação.

AS INDICAÇÕES PARA O CONGELAMENTO DE OÓCITOS SÃO:

1) Mulheres solteiras com pouco menos de 35 anos preocupadas com a diminuição progressiva de sua fertilidade.

Embora os constantes avanços da ciência tenham ajudado os casais a conseguirem o sonho de ter filhos, a realidade ainda está longe de evitar o envelhecimento dos óvulos. Se no passado o início da maternidade era aos 20, hoje a média de idade do primeiro filho supera os 30 anos, com tendência a aumentar. Atualmente, observa-se que um em cada cinco nascimentos é de mães com idade superior a 35 anos.

São muitas as razões que provocam esta evolução, que já se iniciou quando as mulheres passaram a ter opções para o controle de natalidade, podendo então determinar a época desejada de gravidez usando métodos anticoncepcionais totalmente reversíveis, dos quais não se dispunha no passado. Além disso, cresceu a inserção da mulher no mercado de trabalho, e elas passaram a adiar a gravidez em prol de um *status* profissional e uma carreira desejada. E as mulheres de hoje ainda têm uma aparência mais jovem, desproporcional com idade que elas realmente têm. Esta juventude conservada (ou disfarçada) é o sinal dos tempos atuais: exercícios, academia, boa alimentação e recursos de medicina estética e uma boa dose de vaidade, que tornam uma mulher aos 40 ou até os 50 anos com uma aparência e espírito muito jovens. Assim, muitas sentem o desejo de vivenciar a maternidade numa idade mais avançada.

Entretanto, se a aparência física pode ser conservada ou disfarçada, o mesmo não acontece com os ovários e os óvulos. Não importa quão jovem ela aparenta ser, os óvulos envelhecem com o passar dos anos. As mulheres quando nascem têm nos seus ovários um número predeterminado de óvulos (algo ao redor de dois milhões), que serão perdidos com o passar dos anos. Neste processo contínuo e normal, a quantidade de óvulos de boa qualidade disponíveis para serem fertilizados vai diminuindo com o passar dos anos.

O congelamento de óvulos é uma saída que pode minimizar esta angústia, pois nem sempre o parceiro ideal para ser o pai de seus filhos surge no momento em que desejam. Pode demorar anos, que contribuirão para o envelhecimento dos seus óvulos e a dificuldade em engravidar.

Caso num futuro ainda próximo esta mulher encontre “a sua alma gêmea”, ela poderá tentar a gravidez naturalmente, podendo descartar os óvulos que foram anteriormente congelados após a constituição da sua família. Se o “príncipe encantado” demorar muitos anos para aparecer, quando estiver próxima a menopausa, os óvulos congelados no passado poderão ser fertilizados e darão uma chance maior de gestação e menor índice de abortamento e malformação, se comparados com um tratamento feito em idade mais avançada.

O papel do ginecologista em alertar a mulher sobre a perda natural de sua fertilidade é essencial, pois nem sempre ela está ciente disso e muitas vezes tem ideias totalmente errôneas. Algumas situações e mitos podem confundi-la ainda mais, por exemplo:

- a ideia de que, atualmente, 40 anos equivale aos 30 de antigamente;
- todo mundo fala que ela está ótima para a sua idade;
- achar que a tecnologia e a ciência são capazes de resolver todos os problemas da fertilidade, independentemente da idade da mulher;
- achar que é improvável ser infértil por que teve um bebe há cinco anos;
- veio de uma família fértil e seus avós tiveram um novo filho após os 45 anos;
- usa pílula por muitos anos e por não ter ovulado neste período acredita que seus óvulos foram preservados;
- faz exercícios frequentemente, tem uma dieta saudável e uma boa qualidade de vida, logo, imagina que quando desejar ter filhos não terá dificuldades;
- teve um aborto há dois anos, quando tinha 43 anos, por isso tem certeza de que pode engravidar;
- acha que como pessoas conhecidas tiveram filhos com mais de 40 anos, ela também pode;
- sente-se muito jovem para entrar na menopausa.

2) Mulheres com histórico familiar de menopausa precoce

Mulheres com risco de falência ovariana precoce (Capítulo 22) poderão congelar seus óvulos preventivamente. Na época em que desejarem

ter filhos, caso seu ovário não esteja funcionando adequadamente, elas poderão utilizar os óvulos que foram congelados anteriormente. Caso contrário, se os ovários estiverem funcionando plenamente, poderão tentar engravidar naturalmente.

3) Fertilização in vitro (FIV)

Em ciclos de FIV, algumas vezes pode haver excesso de óvulos e o casal preferir evitar um número excessivo de embriões, o que implicaria em problemas éticos e pessoais de “descarte”. O congelamento de óvulos resolve estes problemas, pois óvulos são células, não são seres vivos, e podem ser descartados se não forem utilizados. Além disso, o embrião pertence ao casal e se ocorrer uma separação nenhum dos dois poderá utilizá-lo sem a autorização do outro. Os óvulos pertencem à mulher, e ela poderá decidir sozinha quando utilizá-los. Se não for realizado o congelamento de óvulos, os embriões excedentes poderão, caso não sejam utilizados, ser doados para outro casal, pesquisa científica ou descartados após cinco anos (Capítulo 21).

4) Mulheres que serão submetidas a tratamentos oncológicos.

Pacientes que desejam a maternidade e passarão por tratamentos agressivos para neoplasias, como quimioterapia e radioterapia, poderão, antes do tratamento, ter os seus óvulos congelados. É fundamental, nestes casos, que se observe a inexistência do agravamento da doença pelos hormônios indutores da ovulação. Muitas vezes, opta-se pela retirada de fragmentos de tecido ovariano, que serão congelados (Capítulo 15). Quando a paciente estiver curada da doença, estes fragmentos poderão ser implantados.

5) Programa de banco de óvulos

Com a vitrificação de óvulos, hoje é possível que pacientes que desejam doar seus óvulos não precisem aguardar que se encontre

uma receptora que necessite de óvulos doados para realizar o tratamento. Os óvulos podem ficar armazenados até que alguém que precise possa usá-los.

Se uma mulher tem mais do que 30 anos e não tem perspectivas de um casamento em breve, tem histórico familiar de falência ovariana ou será submetida a tratamentos oncológicos, recomende a preservação da fertilidade – CONGELE SEUS ÓVULOS! E o ginecologista tem que estar atento a isso, pois é sua função alertá-la!

CONGELAMENTO (VITRIFICAÇÃO) DOS ÓVULOS – COMO É FEITO, PASSO A PASSO?

O congelamento de óvulos envolve 2 etapas:

- A 1ª parte: congelamento propriamente dito;
- B 2ª parte: descongelamento e fertilização para se obter a gravidez, quando desejada.

A) 1ª parte: o congelamento propriamente dito.

1- ESTIMULAÇÃO OVARIANA

Os melhores resultados do congelamento são obtidos quando coletamos os óvulos já maduros, pois só estes são possíveis de fertilizar. A maturação *in vitro* dos óvulos é possível, mas não tem ainda os mesmos resultados. A estimulação dos ovários tem o objetivo de produzir um número maior de óvulos maduros para serem congelados. É feita com medicamentos orais que aumentam as gonadotrofinas endógenas e/ou através de injeções subcutâneas de gonadotrofinas exógenas (Capítulo 7).

2- BLOQUEIO HIPOFISÁRIO

Tem o objetivo de impedir que a ovulação ocorra antes do momento da captação dos óvulos e de garantir a maior precisão no acompanhamento do desenvolvimento folicular (Capítulo 7).

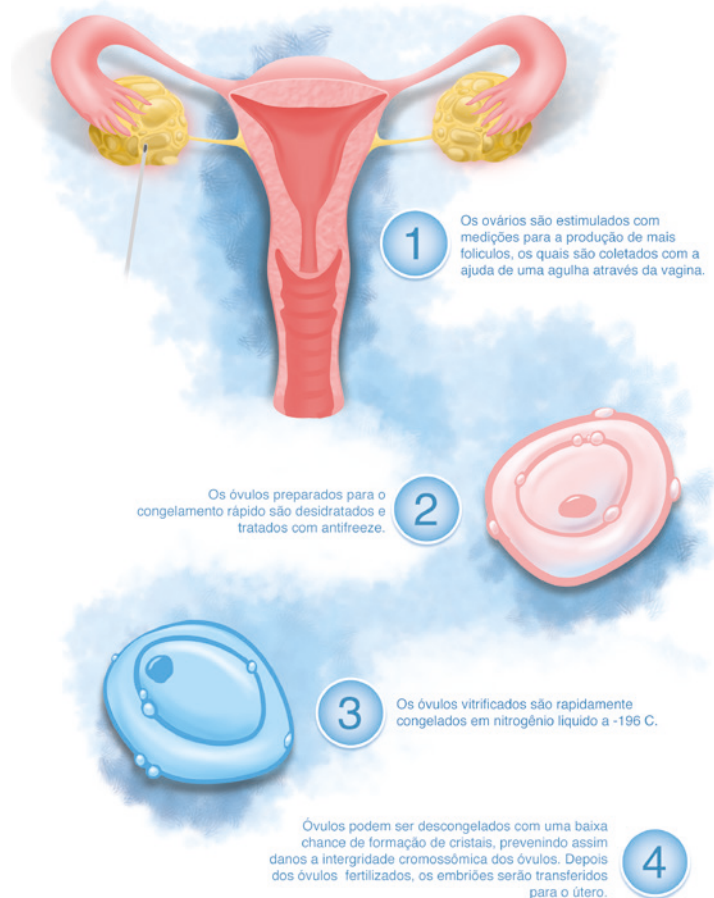
3- ASPIRAÇÃO E RECUPERAÇÃO DOS ÓVULOS

Sob sedação endovenosa, os folículos são aspirados através de uma agulha acoplada a um transdutor de ultrassom transvaginal e o líquido imediatamente encaminhado aos embriologistas para separarem os óvulos do conteúdo aspirado.

4- CONGELAMENTO (VITRIFICAÇÃO):

A técnica de congelamento por vitrificação assegura excelentes resultados nos tratamentos de FIV. A taxa de gestação por essa técnica é seme-

FIGURA 14-1. CONGELAMENTO DE ÓVULOS



lhante ao estado “fresco” das células, diferentemente do congelamento lento (pouco usado hoje em dia), que provoca a formação de cristais de gelo no interior das células, danificando a qualidade das mesmas. A vitrificação foi criada pelo Dr. Masashige Kwayama, da Clínica Kato, em Tóquio, no Japão, e difere-se pela rapidez com que atinge a baixa temperatura (-196°), produzindo um estado vítreo no embrião ou óvulo e impedindo a formação de cristais de gelo e os consequentes danos celulares. A velocidade da diminuição de temperatura no congelamento convencional é de 0,3 °C por minuto, ao passo que na vitrificação é de 23 °C por minuto ou seja, 70 vezes mais rápido. Os óvulos congelados ficam então armazenados em um cilindro de nitrogênio líquido mantido a -196°.

B) 2ª parte: descongelamento e fertilização para se obter a gravidez, quando desejada.

1- PREPARO DO ENDOMÉTRIO

Quando a mulher resolve utilizar seus óvulos, antes deve preparar seu útero. O preparo do útero para receber os embriões é simples, pois a necessidade de medicamentos é mínima. Se a mulher tem ciclos regulares, isso pode ser feito de dentro de um ciclo ovulatório espontâneo, com a presença somente dos hormônios produzidos pelo próprio organismo e acompanhado por ultrassom e dosagens hormonais (estradiol, progesterona e LH). Quando o folículo atinge mais de 17 mm, normalmente faz-se uso do hCG (Capítulo 7), que simula o pico de LH, que desencadeia a ovulação 36 horas depois. Isso pode ser antecipado caso o LH tiver ascensão. No momento da ovulação, os oócitos são descongelados e a progesterona é introduzida.

A outra opção é utilizar estradiol exógeno e, da mesma forma que a anterior, acompanhar o endométrio por ultrassom. Isso pode ser precedido de um bloqueio hipofisário (que pode ser feito com meia ampola de agonista GnRh de depósito) na fase lútea do ciclo anterior. Quando a paciente menstrua, no 2º ou 3º dia inicia-se estradiol via oral ou transdérmico, mantido por pelo menos dez dias. Quando o endométrio estiver adequado (em torno de 10 mm ou pelo menos > 7mm), inicia-se a progesterona. Neste dia, promove-se o descongelamento.

2- DESCONGELAMENTO E FERTILIZAÇÃO *IN VITRO*

No descongelamento, os óvulos são aquecidos e retirados do meio conservante que os manteve no período em que estiveram vitrificados. Em seguida, são encaminhados para o processo de fertilização. Esta poderá ser de duas maneiras: clássica ou por ICSI (Capítulo 7). Os embriões têm seu crescimento acompanhado até o terceiro ou quinto dia, quando então são transferidos ao útero.

3- TRANSFERÊNCIA EMBRIONÁRIA

Neste dia, serão conhecidos os embriões de melhor qualidade, e assim o médico especialista, o embriologista e o casal decidirão juntos quantos deles serão transferidos, número este que pode variar de um a quatro e que dependerá das regras da ética, da idade da mulher e da qualidade dos embriões. A transferência é indolor, realizada sob a visão do ultrassom, com cateter flexível, geralmente sem anestesia, através da vagina.

Após 12 dias, deve ser colhido β -hCG para confirmar a gravidez. Se positivo, a reposição de estradiol e progesterona é mantida até completar 12 semanas de gestação, quando a placenta já produz estes hormônios em quantidade suficiente. Antes disso, necessitamos dessa reposição.

RESULTADOS

Hoje em dia, cerca de 90% dos óvulos resistem ao descongelamento, proporcionando uma chance de gravidez em torno de 40%. É importante saber que os melhores resultados são obtidos em mulheres com menos de 32 anos, e por isso elas devem ser alertadas da perda do seu potencial reprodutivo com o passar dos anos. Congelar óvulos é relativamente fácil, seguro e tem poucos riscos, embora não seja barato. Doze óvulos congelados aos 28 anos oferecem 50% de chances de gestação ao serem fertilizados aos 40 anos ou mais. Em relação à segurança, biópsias de blastocistos derivados de óvulos congelados não demonstraram diferença na taxa de aneuploidias em relação a embriões derivados de óvulos frescos. Estudos com bebês nascidos de óvulos congelados também não demonstraram aumento na incidência de anomalias congênitas em relação a gestações espontâneas.

CONCLUSÃO

O congelamento de óvulos é uma alternativa viável e deve ser oferecida às pacientes que estiverem dentro das indicações descritas. A paciente ou o casal devem ter consciência das eventuais limitações dos resultados da fertilização e gestação após o descongelamento, e caberá a elas a decisão final por esta conduta. Negar esta alternativa é responsabilizar-se pelo futuro reprodutivo da paciente e ter pronta a resposta para uma possível pergunta no futuro:

– **“Doutor, se eu tivesse congelado os meus óvulos naquela época que conversamos, eu não teria alguma chance de ter filhos agora?”**

Atualmente cada vez mais mulheres vêm optando pelo congelamento de óvulos, e os avanços da técnica são realmente encorajadores. Apesar de não ser garantia de gravidez, o congelamento de óvulos já é uma alternativa real para manter a esperança da maternidade.

Referências Bibliográficas

1. Chian RC, Huang JYJ, Tan SL, et al. Obstetric and perinatal outcome in 200 infants conceived from vitrified oocytes. *Reproductive BioMedicine Online*. 2008 May;16(5):608–611.
2. Cil AP1, Seli E. Current trends and progress in clinical applications of oocyte cryopreservation. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2013 Jun;25(3):247-54.
3. Cobo A, Diaz C. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2011 Aug;96(2):277-85.
4. Cobo A, Domingo J, Perez S, Crespo J, Remohi J, Pellicer A. Vitrification: an effective new approach to oocyte banking and preserving fertility in cancer patients. *Clin Transl Oncol* 2008 May;10(5):268–73.
5. Cobo A, Kuwayama M, Perez S, Ruiz A, Pellicer A, Remoh_1J. Comparison of concomitant outcome achieved with fresh and cryopreserved donor oocytes vitrified by the Cryotop method. *Fertil Steril* 2008 Jun(6);89:1657–64.

6. Cobo A, Meseguer M, Remohi J, Pellicer A. Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial. *Hum Reprod* 2010 Sep;25(9):2239–46.
7. Forman EJ, Li X, Ferry KM, et al. Oocyte vitrification does not increase the risk of embryonic aneuploidy or diminish the implantation potential of blastocysts created after intracytoplasmic sperm injection: a novel, paired randomized controlled trial using DNA fingerprinting. *Fertil Steril*. 2012 sep;98(3):644–649.
8. Grifo JA, Noyes N. Delivery rate using cryopreserved oocytes is comparable to conventional in vitro fertilization using fresh oocytes: potential fertility preservation for female cancer patients. *Fertil Steril* 2010 Feb;93(2):391–6.
9. Konc J, Kanyó K, Kriston R, Somoskői B, Cseh S. Cryopreservation of Embryos and Oocytes in Human Assisted Reproduction. *Biomed Res Int*. 2014;2014:307268.
10. Lore AW, Mangu PB, Beck LN, et al. Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 1;31(19):2500-10.
11. Nagy ZP, Chang CC, Shapiro DB, et al. Clinical evaluation of the efficiency of an oocyte donation program using egg cryo-banking. *Fertil Steril*. 2009 Aug;92(2):520-6.
12. Noyes N, Porcu E, Borini A. Over 900 oocyte cryo-preservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. *Reprod Biomed Online*. 2009 Jun;18(6):769-76.
13. Petracco A, Azambuja R, Okada L, Badalotti M Congelamento de embriões, óvulos e tecido ovarino. In: Dizik A, Pereira D, Cavagna M, Amaral W. eds. *Tratado de Reprodução Assistida*. São Paulo: segmento Farma, 2010. pp. 352-60.
14. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine; Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology. Mature Oocyte Cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril*. 2013 Jan;99(1):37-43.
15. Rienzi L, Romano S, Albricci L, et al. Embryo development of fresh 'versus' vitrified metaphase II oocytes after ICSI: a prospective randomized sibling-oocyte study. *Hum Reprod*. 2010 Jan;25(1):66-73.
16. Rudick B, Opper N, Paulson R, et al. The status of oocyte cryopreservation in the United States. *Fertil Steril*. 2010 Dec;94(7):2642–2646.

17. Smith GD, Serafini PC, Fioravanti J, et al. Prospective randomized comparison of human oocyte cryopreservation with slow-rate freezing or vitrification. *Fertil Steril*. 2010 Nov;94(6):2088–2095.
18. Stoop D, Nekkebroeck J, Devroey P. A survey on the intentions and attitudes towards oocyte cryopreservation for non-medical reasons among women of reproductive age. *Hum Reprod*. 2011 Mar;26(3):655-61.

ONCOFERTILIDADE – PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE EM PACIENTES COM CÂNCER

O diagnóstico de câncer é considerado um dos mais sofridos na vida de uma pessoa. Entretanto, se por um lado essa realidade causa pânico ao se pensar no futuro que vem pela frente, a posterior notícia de que os tratamentos para este mal estão cada vez mais eficazes pode trazer algum conforto. Uma das mais importantes considerações ao se determinar qual será o tipo de tratamento a que o paciente será submetido, principalmente para as crianças antes da puberdade, os adolescentes e os homens e mulheres jovens que não têm filhos e ainda os desejam ter, é: qual será o prejuízo da fertilidade após a recuperação?

Com o aumento da detecção precoce da doença, estima-se que, em um futuro próximo, pelo menos um em cada 250 adultos será sobrevivente de tratamentos de câncer, pois a radioterapia e a quimioterapia, em conjunto com cirurgias, podem curar até 90%. Muitas pacientes mulheres se encontram em idade fértil e desejam prole, o que torna a responsabilidade do médico oncologista ainda maior, pois não estar atento a esse detalhe tão importante numa época em que existem mais opções para preservar a fertilidade poderá reservar um futuro muito frustrante para elas. O tratamento do câncer é historicamente focado na erradicação da doença, e muitas vezes não leva em conta a fertilidade da paciente. O tratamento oncológico pode afetar temporariamente ou ter um efeito devastador na fertilidade, seja pela remoção dos órgãos reprodutivos ou por ação de drogas citotóxicas e radioterapia sobre a função ovariana, levando a falência ovariana, menopausa precoce ou outros problemas relacionados à reprodução. Para os homens, os tratamentos podem levar a danos semelhantes nos testículos, interferindo na produção de espermatozoides e secreção de testosterona. O grau e a persistência desse dano dependem da dose, do local primário de irradiação e da idade da paciente.

Em geral, as gônadas são relativamente resistentes aos efeitos da quimioterapia antes do início da puberdade em ambos os sexos, mas após esse período são muito sensíveis, tanto à quimioterapia como à radioterapia, e mais ainda à medida que envelhecem. Mulheres mais jovens, com menos de 25 anos, podem suportar melhor esses efeitos, porque seus ovários têm uma maior reserva ovariana do que os das mulheres mais velhas. Entretanto, mesmo se sua função reprodutiva permanecer aparentemente intacta após o tratamento (ciclos normais), elas têm um risco de menopausa precoce. Os testículos também são muito sensíveis após a puberdade, havendo prejuízo para a produção de espermatozoides. Apesar de poder ocorrer, a diminuição da produção hormonal e função sexual não costuma ser afetada nos homens.

Quanto à radioterapia, além de possível lesão às gônadas, quando for diretamente no útero também pode causar danos ao tecido endometrial, musculatura lisa e vascularização sanguínea uterina, aumentando o risco de infertilidade, abortos espontâneos e restrições de crescimento em gestações futuras. O diagnóstico do câncer ginecológico ocorre em pacientes cada vez mais jovens e em estados mais precoces. Esses pacientes lidam com uma doença com risco de vida, passam pelo choque, a angústia do diagnóstico e ainda enfrentam a possibilidade da infertilidade permanente, que muitas vezes pesa mais que o próprio risco de vida, o que pode ser observado pela frase comum a muitas pacientes e publicada em uma importante e respeitada revista médica (Quadro 15-1).

Assim, é importante que tanto os médicos que cuidam dessas pacientes como elas próprias conheçam os danos ao sistema reprodutor que podem ser causados pelos tratamentos oncológicos, assim como as opções atuais, potenciais e futuras para a preservação da fertilidade.

QUADRO 15-1

“I didn’t cry when I found out I had cancer, I cried when I found out it could affect my fertility.”

“Eu não chorei quando descobri que tinha câncer, eu chorei quando descobri que o tratamento desta doença poderia afetar minha fertilidade.”

American Cancer Society. CA Cancer J Clin. 2006
Sep-Oct;56(5):251-3.

Os tratamentos de câncer podem impactar ou até destruir a capacidade reprodutiva dos pacientes, atrapalhando sua possibilidade de gerar um filho no futuro (Quadros 15-2, 15-3 e 15-4).

A estratégia escolhida para cuidar da fertilidade será influenciada por vários fatores, como:

- tipo, localização e estágio do câncer;
- dose e número de ciclos de quimioterapia;
- quantidade de radioterapia aplicada;
- idade;
- reserva folicular das pacientes;
- estado civil (ou se possui parceiro);
- aceitação de esperma ou óvulos doados;
- desejo de congelar embriões;
- possibilidade de pagar por esses serviços.

Os profissionais da saúde, incluindo o ginecologista geral, devem conhecer as técnicas disponíveis para orientar e conscientizar seus pacientes que serão submetidos a tratamentos oncológicos sobre a importância da preservação da fertilidade e como isso pode ser feito. Pesquisas recentes sugerem que menos de 50% dos doentes oncológicos adultos em idade fértil receberam uma orientação adequada sobre as suas opções de preservação da fertilidade antes de tratamentos contra o câncer, e menos de 35% das mulheres lembram de ter discutido os riscos de infertilidade, e, ainda assim, apenas durante ou após o tratamento. Publicações demonstram ainda que muitos dos oncologistas não informam nem indicam seus pacientes a especialistas para que saibam mais sobre estas técnicas, e poucos conhecem o impacto emocional da infertilidade nos indivíduos. Muitos pacientes submetidos a tratamentos oncológicos não se lembram de ter sido informados sobre alternativas preventivas para a perda da fertilidade. Na preservação da fertilidade do homem, considera-se que o congelamento de sêmen é um fator emocional positivo na cura das neoplasias, mesmo que no futuro não seja utilizado. Infelizmente, enquanto a maioria das clínicas de oncologia se preocupa muito com os efeitos colaterais imediatos dos agentes alquilantes (quimioterápicos), poucas conhecem sobre as possibilidades e técnicas de preservação da fertilidade.

Assim, o objetivo deste capítulo é ajudar os médicos a identificar pacientes que podem ser bons candidatos para a preservação da fertilidade. Os pacientes devem ser orientados sobre os riscos e benefícios de cada uma das técnicas e entender qual a que melhor se adapta a cada situação. Na mulher, a criopreservação do tecido ovariano pode ser uma alternativa adequada para pacientes que não conseguem escolher a melhor opção para preservar a fertilidade ou nos casos em que não podem ser submetidas à estimulação dos ovários. Ao discutir alternativas, tais como a criopreservação ovariana e as limitações dos resultados, não se deve dar falsas esperanças sobre o futuro sucesso do método. Os pacientes devem estar cientes das opções já estabelecidas e das ainda experimentais, para que possam escolher o método que tem os riscos e benefícios que melhor se adaptem às suas necessidades médicas e de valores pessoais.

Tanto a Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) quanto a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM) publicaram recentemente diretrizes para descrever as circunstâncias em que a preservação da fertilidade deve ser discutida e para quais pacientes os métodos experimentais, como a criopreservação de ovário, podem ser adequados.

O QUE É ONCOFERTILIDADE?

Oncofertilidade é a uma nova área médica que une uma equipe multidisciplinar com as especialidades de oncologia e reprodução humana, urologia, cirurgia videolaparoscópica, psicologia e genética, com o propósito de maximizar o potencial reprodutivo futuro de pacientes que vão se tratar do câncer e aqueles que já se curaram desse mal. Baseado na eficácia dos métodos de preservação da fertilidade, criou-se um movimento mundial para que os recursos dessa preservação estejam disponíveis para os pacientes com câncer: a **ONCOFERTILIDADE**. Como as técnicas de preservação da fertilidade evoluem rapidamente, é fundamental avaliar as diretrizes atuais, a fim de oferecer mais opções adequadas especificamente a cada caso e sua relação risco-benefício, além de considerar os valores morais do paciente.

Em 1971, nos Estados Unidos, a Lei Nacional do Câncer foi assinada, dando fundos para que o então recém-criado Instituto Nacional do

Câncer (NCI) coordenasse a investigação e os novos avanços médicos a detectar, diagnosticar e tratar o câncer.

Felizmente, existem múltiplas opções de tratamentos para maximizar o potencial de fertilidade futuro. Uma consulta com um médico especialista em reprodução humana deve ser agendada logo após o diagnóstico do câncer, antes de submeter-se à quimioterapia ou radioterapia. Estes procedimentos são realizados para, posteriormente, após a cura da doença, obter-se a gravidez. Não existe um tempo limite para o material permanecer congelado, portanto, pode-se aguardar até todo o tratamento oncológico ser realizado.

QUADRO 15-2. RISCO DE INFERTILIDADE APÓS TRATAMENTO DE TUMORES COMUNS NA INFÂNCIA E NA ADOLESCÊNCIA

| ALTO RISCO (> 80%) | MÉDIO RISCO | BAIXO RISCO (< 20%) |
|---|---|--|
| Irradiação de corpo inteiro | Leucemia mieloide aguda | Leucemia linfoide aguda |
| Irradiação pélvica ou testicular | Tumor cerebral com radioterapia crânio-espinhal ou irradiação craniana >24 Gy | Tumor cerebral tratado só com cirurgia ou irradiação craniana <24 Gy |
| Quimioterapia para transplante de medula óssea | Linfoma não-Hodgkin | Tumor de Wilms |
| Tratamento com alquilantes para linfoma Hodgkin | Linfoma Hodgkin | Tumor de células germinativas com preservação da gônada e sem radioterapia |
| Sarcoma de partes moles: Estágio IV | Sarcoma de partes moles: Estágio II ou Estágio III | Sarcoma de partes moles: Estágio I |
| Sarcoma de Ewing metastático | Sarcoma de Ewing não metastático | Retinoblastoma |
| | Hepatoblastoma | |
| | Neuroblastoma | |
| | Osteossarcoma | |

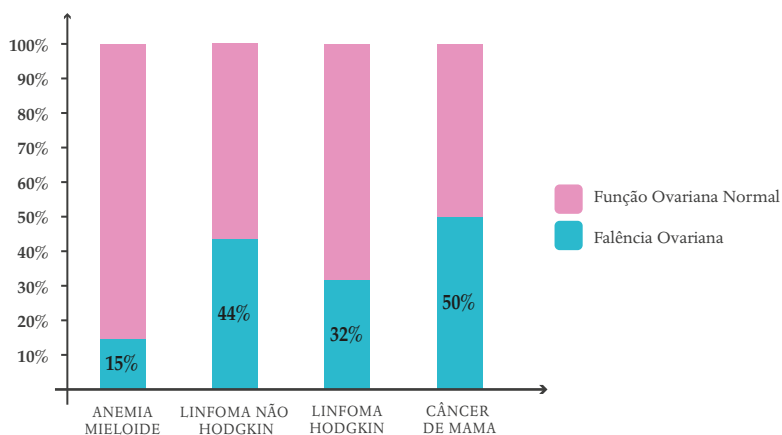
*Wallace WH, et al. *Lancet Oncol.* 2005 Apr;6(4):209-18.

QUADRO 15-3. RISCO DE COMPROMETIMENTO DA FERTILIDADE DO HOMEM E DA MULHER PELOS DIFERENTES AGENTES CITOTÓXICOS

| ALTO RISCO (>80%) | MÉDIO RISCO | BAIXO RISCO (< 20%) |
|-------------------|---------------|---------------------|
| Ciclofosfamida | Cisplatina | Vincristina |
| Ifosfamida | Carboplatina | Metotrexato |
| Clormetina | Doxorrubicina | Dactinomicina |
| Busulfan | | Bleomicina |
| Mefalano | | Mercatopurina |
| Procarbazina | | Vinblastina |
| Clorambucil | | |

*Wallace WH, et al, *Lancet Oncol.* 2005 Apr;6(4):209-18.

QUADRO 15-4. COMPROMETIMENTO DA FUNÇÃO OVARIANA APÓS TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO DE ACORDO COM A NEOPLASIA



*Meirow D, Dor J. *Epidemiology and Infertility in Cancer Patients.* In: Tulandi T, Gosden LG. *Preservation of Fertility.* 2004. pp. 21-38.

QUADRO 15-5. RISCO DE AMENORREIA APÓS DIFERENTES ESQUEMAS DE TRATAMENTO ONCOLÓGICO

| GRAU DE RISCO | PROTOCOLO DE TRATAMENTO | USO COMUM |
|--|---|--|
| ALTO RISCO >80% das mulheres desenvolvem amenorreia pós-tratamento | - Radiação de todo abdômen ou pelve ≥ 6 Gy em mulheres adultas | - Múltiplos cânceres |
| | - Radiação de todo abdômen ou pelve ≥ 15 Gy em meninas pré-púberes ≥ 10 Gy em meninas pós-púberes | - Tumor de Wilms, Neuroblastoma, Sarcoma, Linfoma de Hodgkin |
| | - Irradiação total do Corpo | - Transplante de medula óssea / células tronco (TMO/TCT) |
| | - CMF, FEC, CAF x 6 ciclos em mulheres $\geq 40a$ | - Câncer de mama |
| | - Ciclofosfamida $5g/m^2$ em mulheres $\geq 40a$ | - Múltiplos cânceres |
| | - Ciclofosfamida $7.5g/m^2$ em meninas $<20a$ | - Linfoma não-Hodgkin (LNH), Neuroblastoma, Leucemia Linfoblástica Aguda(LLA), Sarcoma |
| | - Quimioterapia Anquilante (ciclofosfamida, busulfan, melafan) condição para transplante | - Transplante de medula óssea / células tronco (TMO/TCT) |
| | - Qualquer agente anquilante (ciclofosfamida, ifosfamida, busulfan) + Irradiação Total do Corpo ou radiação pélvica | - TMO/TCT |
| | - Protocolos contendo Procarbazina: MOPP, MVPP, COPP, ChIVPP/ EVA, BEACOPP, MOPP/ABVD, COPP/ ABVD | - Linfoma de Hodgkin |
| | - Radiação cranial / cerebral ≥ 40 Gy | - Tumor Cerebral |
| RISCO INTERMEDIÁRIO ~30-70% das mulheres desenvolvem amenorreia pós-tratamento | - CMF, ou FEC ou CAF x6 ciclos em mulheres 30-39a | - Câncer de mama |
| | - AC (Adriamicina e Ciclofosfamida) em mulheres $\geq 40a$ | - Câncer de mama |
| | - Radiação de todo abdômen ou pelve 10-15 Gy em meninas pré-púberes | - Tumor de Wilms |
| | - Radiação de todo abdômen ou pelve 5-10 Gy em meninas pós-púberes | - Tumor de Wilms, Neuroblastoma |
| | - Radiação espinhal ≥ 25 Gy | - Tumor espinhal, Tumor cerebral, Neuroblastoma, recaída de LLA ou LNH |
| BAIXO RISCO <20% das mulheres desenvolvem amenorreia pós-tratamento | - AC em mulheres 30-39a | - Câncer de mama |
| | - CMF, FEC ou CAF x6 ciclos em mulheres abaixo dos 30a | - Câncer de mama |
| | - Quimioterapia não anquilante: ABVD, CHOP, COP | - Linfoma de Hodgkin, LNH |
| | - AC (antraciclina, citarabina) | - Leucemia Mieloide Aguda |
| | - Terapias com multiagentes | - LLA |
| MUITO BAIXO RISCO / SEM RISCO Efeito insignificante sobre a menstruação | - Metotrexate, 5-FU | - Câncer de mama |
| | - Usado em terapias de multiagentes | - Leucemia, Linfoma de Hodgkin, LNH, Neuroblastoma, Rabdomyosarcoma, Tumor de Wilms, Sarcoma de Kaposi |
| | - Iodo radioativo | - Câncer de Tireoide |

| RISCO DESCONHECIDO | | |
|---------------------------------------|---|---|
| - Taxanos usados nos protocolos de AC | - Câncer de mama | - Câncer de ovário |
| - Oxaliplatina | - Câncer de cólon | - Cólón, Tumor pulmonar de pequenas células |
| - Irinotecano | - Cólón, cabeça e pescoço | - Câncer de mama |
| - Bevacizumabi (Avastin) | - Tumor pulmonar de pequenas células, Pancreático | - Leucemia Mielóide Crônica, Tumor Estromal Gastrointestinal (GIST) |
| - Cetuximabe (Erbix) | | |
| - Trastuzumabe (Herceptin) | | |
| - Erlotinibe (Tarceva) | | |
| - Imatinibe (Gleevec) | | |

Legenda:

CMF: Ciclofosfamida, Metotrexato, Fluoracil (5-FU);

FEC: Fluoracil (5-FU), Epirubicina, Ciclofosfamida;

CAF: Ciclofosfamida, Adriamicina, Fluoracil (5-FU);

MOPP: Mecloretamina, Oncovin (Vincristina), Procarbazina, Prednisona;

MVPP; COPP: Ciclofosfamida, Oncovin (Vincristina), Procarbazina, Prednisona;

ChIVPP: Cloranbucil, Oncovin (Vincristina), Procarbazina, Prednisona;

ChIVPP/EVA: Cloranbucil, Oncovin (Vincristina), Procarbazina, Prednisona, Etoposida, Vimblastina, Adriamicina (Doxorubicina);

BEACOPP: Bleomicina, Etoposida, Adriamicina, Ciclofosfamida, Oncovin, Procarbazina, Prednisona;

MOPP/ABVD: Mecloretamina, Oncovin (Vincristina), Procarbazina, Prednisona/Adriamicina, Bleomicina, Vimblastina, Dacarbazina;

COPP/ABVD: Ciclofosfamida, Oncovin (Vincristina), Procarbazina, Prednisona/Adriamicina, Bleomicina, Vimblastina, Dacarbazina;

CHOP: Ciclofosfamida, Hidroxidoxorubicina, Oncovin (Vincristina), Prednisona;

COP: Ciclofosfamida, Oncovin, Prednisona;

OEPA: Oncovin (Vincristina); Etoposida, Prednisona, Adriamicina

NOVP: Mitoxantrone, Oncovin (Vincristina), Vinblastina e Prednisona

* Disponível em: <www.fertilehope.org/uploads/pdf/FH_RP_FastFacts_08.pdf>.

PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE NO HOMEM

Os tipos de câncer mais comum no sexo masculino em idade reprodutiva são o de testículo, o linfoma de Hodgkin e as leucemias. Nos últimos anos, devido a novos métodos de tratamento tem-se observado taxas de sobrevivência e de cura cada vez mais significativas. Entretanto, esses tratamentos com frequência resultam em infertilidade temporária ou esterilidade permanente (aproximadamente 1/3 destes pacientes se tornarão azoospermicos definitivos). A preocupação imediata destes pa-

cientes, depois de curados de um câncer, na maioria das vezes envolve o aspecto sexual e reprodutivo. Desta forma, o médico que os assiste tem o dever de levar em consideração esses aspectos e, portanto, informar e conscientizar esses homens das possíveis maneiras de criopreservar espermatozoides e tecido germinativo.

A preservação da fertilidade no sexo masculino é mais fácil do que na mulher. Após a puberdade, a coleta de espermatozoides pode ser realizada por masturbação, o que é simples e não invasivo. Mas, se não for possível obtê-los dessa maneira, poderão ser retirados diretamente dos testículos, de um modo menos invasivo do que na mulher, uma vez que a sua localização anatômica é externa ao corpo. Antes da puberdade, a preservação só é possível pela criopreservação de fragmentos dos testículos.

1- Criopreservação de espermatozoides

É um processo realizado com técnicas bem definidas e resultados confiáveis. O sêmen deverá ser coletado através da masturbação, preferencialmente em várias amostras. Será congelado a -196°C e armazenado por tempo indeterminado, podendo ser descongelado e utilizado no momento adequado. Muitas amostras de sêmen podem ser colhidas e congeladas em um período de poucos dias, sendo o método mais eleito para a preservação da fertilidade em homens. Adolescentes já podem ter maturidade física e emocional para entender o problema e fornecer amostras de sêmen.

2- Criopreservação de tecido testicular

Embora o congelamento do sêmen seja uma opção simples e de fácil execução, o congelamento do tecido testicular pode oferecer uma opção em longo prazo, principalmente nos casos de alguns tumores que prejudicam a qualidade do sêmen. É ainda uma técnica experimental, mas pode em alguns casos ser a única opção, principalmente para crianças que ainda não entraram na puberdade. Espera-se que, no futuro, com o avanço das pesquisas para o uso de células-tronco, a técnica de congelamento testicular possa ser uma alternativa ainda mais interessante.

3- Aspiração testicular de esperma com agulha fina ou extração de esperma por pequena cirurgia (microTESE)

Retiram-se espermatozoides diretamente dos testículos (TESA) ou do epidídimo (PESA) para serem congelados e usados no futuro. Esse procedimento apenas é necessário quando não se consegue espermatozoides pelo material ejaculado.

4- Criopreservação de embriões

Indicada para homens que têm uma vida conjugal estável. Está descrita com detalhes no item “Preservação da fertilidade na mulher”.

Perguntas que deverão ser respondidas pelo médico ao paciente, seus pais ou responsáveis (caso seja menor de idade) antes do início do tratamento oncológico:

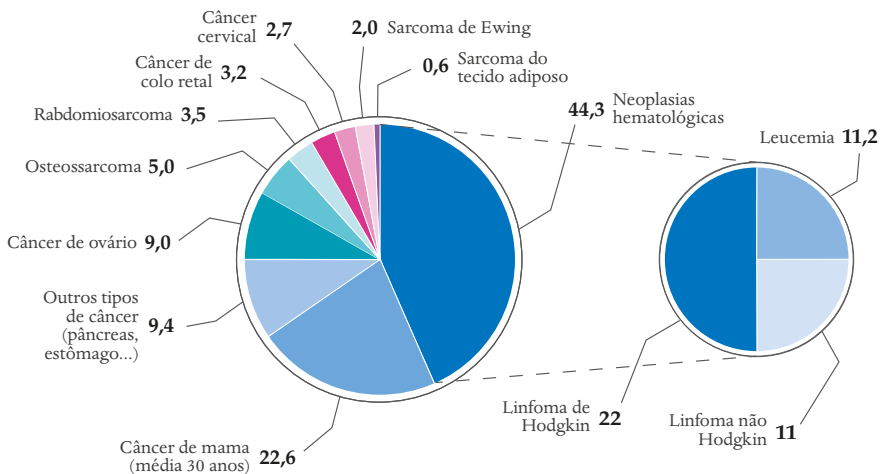
1. O tratamento afetará a fertilidade do homem ou do menino? Se a resposta for “sim”, qual a melhor técnica para preservar a fertilidade? Qual a opção mais indicada para este caso?
2. Essas opções para preservar a fertilidade irão prejudicar o tratamento contra o câncer?
3. Escolhendo uma dessas opções, haverá necessidade de postergar o tratamento contra o câncer? Por quanto tempo?
4. Como e quando o paciente poderá saber se é fértil ou não, após o término do tratamento? Existem testes para isso?
5. Se a fertilidade não for preservada, existem alternativas para que ele possa ter filhos futuramente?
6. Esses tratamentos podem aumentar os riscos de o câncer voltar?
7. Se for realizado o congelamento do sêmen ou tecido testicular, existe uma data limite para estes serem utilizados?
8. Haverá mudanças do desejo sexual?
9. Haverá riscos para a criança quando ele tiver seus filhos?
10. Quais são as clínicas especializadas que podem indicar os melhores métodos para preservar a fertilidade?

11. Onde posso encontrar mais informações sobre preservação da fertilidade?

PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE NA MULHER

As meninas nascem com um número limitado de óvulos. A quantidade de óvulos diminui gradativamente a partir da primeira menstruação até chegar na menopausa, quando já não existem mais óvulos disponíveis para serem fertilizados. A radioterapia e a quimioterapia tendem a acelerar ainda mais essa perda da capacidade reprodutiva, mas as novas técnicas têm proporcionado esperança para preservar ou recuperar a fertilidade em meninas e mulheres que são submetidas a tratamentos de câncer. Entre elas, estão o congelamento de embriões, de tecido ovariano e de óvulos, o tratamento medicamentoso e a transposição dos ovários em caso de radioterapia. São muitas as mulheres com tumores que procuram a preservação da fertilidade (Quadro 15-6).

QUADRO 15-6. OS TUMORES MAIS FREQUENTES NAS MULHERES QUE PROCURAM A PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE



* Dolmans MM, Van Lagendonck A. Cryopreservation and transplantation of isolated follicles. In: Donnez J, Kim SS. eds. Principles and practice of fertility preservation, 2011. pp. 305-9.

1- Criopreservação de embriões

Para a criopreservação dos embriões, o ovário é estimulado com hormônios, os óvulos são retirados e posteriormente fertilizados em laboratório, de forma idêntica a um ciclo de fertilização *in vitro* usual. Formam-se então os pré-embriões, que serão vitrificados em nitrogênio líquido a -196°C , permanecendo assim por tempo indeterminado. É considerada uma boa técnica por ser eficaz e proporcionar taxas de gravidez que chegam a cerca de 60% em mulheres jovens, mas é restrita a pacientes que não necessitam de um tratamento oncológico imediato (pois esse processo leva de 2 a 6 semanas para ser concluído) e a casos de tumores que não são afetados por hormônios e, além disso, a mulher já deve estar com o parceiro com o qual pretende formar uma família. Outras preocupações são o fato de os embriões serem legalmente e eticamente considerados seres vivos e, por isso, só poderem ser descartados após cinco anos, com o consentimento do casal (Resolução CFM 2013/2013), e o fato de que, no caso de desinteresse por um dos membros do casal em manter os embriões congelados ou o desejo de não utilizá-los para futura gestação, eles não poderão ser exigidos pelo outro, o que pode levar, muitas vezes, a conflitos judiciais. A criopreservação de oócitos e tecido ovariano não tem esse compromisso, portanto, apesar de a criopreservação de embriões apresentar excelentes resultados, deve-se discutir com a paciente ou o casal as implicações legais e éticas envolvidas nesse outro método.

2- Criopreservação de oócitos

O primeiro caso de gravidez com óvulos congelados foi descrito por Chen em 1986, mas o procedimento foi aprimorado por Porcu em 1997, usando a técnica de congelamento lento. Posteriormente, Kuwayama, em 2005, incrementou-a com o método de vitrificação, que ainda foi adaptado por G.D. Smith. Para a criopreservação de oócitos também é necessário estímulo hormonal para crescimento dos folículos e maturação dos óvulos e a retirada por punção guiada por ultrassom transvaginal, como num ciclo de FIV. Entretanto, os

oócitos coletados não são fertilizados, mas submetidos à vitrificação para, no futuro, no momento adequado, serem então fertilizados com os espermatozoides do parceiro (Capítulo 14). Assim como na criopreservação de embriões, uma condição para que isso seja possível é a menina já ter tido a menarca. Caso contrário, os ovários não irão responder ao estímulo e não haverá óvulos para serem coletados. Esse processo leva de 2 a 6 semanas para ser concluído. Os óvulos então são mergulhados em uma solução crioprotetora e imersos em nitrogênio líquido. É uma técnica muito importante por oferecer bons resultados de gravidez futura. Tem como vantagem, em relação ao congelamento de embriões, o fato de serem células, e, por isso, se não forem mais desejados, poderão ser descartados. Além disso, os óvulos pertencem à mulher, evitando assim batalhas judiciais em casos de separação ou falecimento do companheiro. A taxa de gravidez está ao redor de 40%, podendo alcançar 50%, dependendo da idade e do número de óvulos captados.

Quanto à técnica, se o tumor que a paciente tem necessitar de quimioterapia e puder esperar de três a cinco semanas para o início do tratamento oncológico, receberá medicamentos para a estimulação ovariana para que haja um número maior de óvulos a serem vitrificados, garantindo melhores resultados no futuro. O tipo de medicação vai depender de o tumor ser sensível ou não ao hormônio estrogênio, que poderá se elevar nesse tipo de tratamento e contribuir para a evolução da doença. Entretanto, é importante saber que para esses casos existem estratégias adequadas, que encurtam o período de indução da ovulação e a exposição do tumor a esse hormônio, além da associação de medicamentos que bloqueiam os receptores de estrogênio, como tamoxifen, ou diminuem a produção de estrogênio, como inibidores de aromatase. Mas, se a paciente não puder receber os hormônios convencionais, poderão ser utilizadas outras alternativas que geram um número menor de óvulos, ou até um ciclo natural sem remédios.

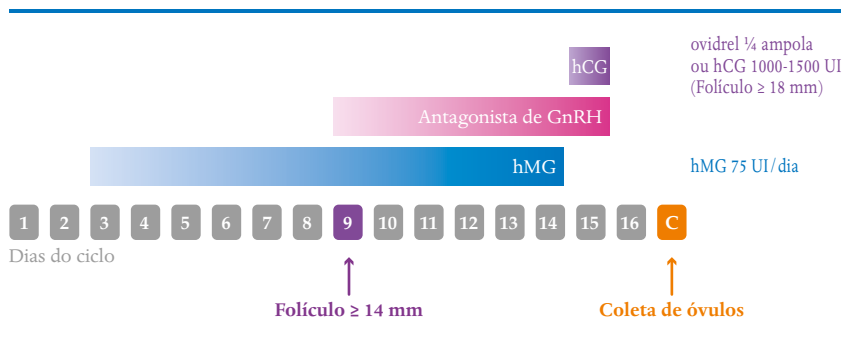
Em alguns casos específicos, os óvulos podem ser coletados ainda imaturos e depois maturados no laboratório por uma técnica especial (IVM – *in vitro maturation* ou maturação *in vitro*), para posteriormente serem congelados. Dessa maneira diminui-se ainda mais o tempo de exposição ao estrogênio.

Em relação à estimulação, ressaltamos alguns grupos que exigem protocolos especiais, como pacientes perimenarca, com câncer de mama e aquelas que não podem esperar muito tempo para iniciar a quimioterapia.

Meninas perimenarca

Meninas adolescentes, nos primeiros meses após terem iniciado os ciclos menstruais, necessitam de uma estimulação ovariana diferenciada. Isso porque, nessa fase da vida, o eixo hipotálamo-hipofisário ainda está imaturo, com deficiência na secreção de LH, devendo, portanto, ser tratado como um caso de hipogonadismo hipogonadotrófico. Assim, a estimulação deverá ser realizada com gonadotrofinas que contenham LH, como o hMG (Menopur), ou associando LH recombinante (luveris) ao FSH recombinante (GonaL ou Puregon). Como são pacientes de risco de hiper-resposta, deve-se usar uma dose baixa (75 UI/dia). Para a maturação folicular final, é preciso utilizar sempre o hCG (Ovidrel ou Choriomon), pois, diferentemente das mulheres adultas, não há uma resposta adequada com uso de análogo do GnRH (Gonapeptyl ou Lupron), uma vez que a hipófise pode não responder corretamente. A dose recomendada de hCG deve ser 1/4 da ampola de Ovidrel ou utilizar 1.000/1.500 UI de Choriomon, para evitar a Síndrome da Hiperestimulação Ovariana (Quadro 15-7).

QUADRO 15-7. ESTIMULAÇÃO OVARIANA PARA MENINAS PERIMENARCA



Pacientes com câncer de mama

A discussão sobre a preservação da fertilidade da paciente com neoplasia hormônio-dependente é controversa, pois não é uma questão clara e as opiniões são conflitantes. O câncer de mama é um modelo clássico de um tumor maligno hormônio-dependente. Alguns especialistas acreditam que às mulheres com câncer de mama não deva ser oferecida a criopreservação de oócitos ou de embriões antes da quimioterapia, uma vez que os fármacos utilizados para a indução da ovulação aumentam os níveis de estradiol e progesterona acima do normal (suprafisiológico). Dessa forma, surgem preocupações se isso poderia estimular o crescimento das células neoplásicas. Embora o recrutamento de oócitos e embriões para criopreservação possa ser realizado em ciclos naturais, a quantidade é muito baixa. Moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (como o Tamoxifeno) e inibidores de aromatase (como o Letrozole), para compensar a breve hiperestrogenemia resultante da indução da ovulação, são uma boa opção. Portanto, para pacientes com doenças malignas hormônio-dependentes, o especialista em reprodução humana deve trabalhar em colaboração com o médico oncologista para que o breve período com níveis elevados de estradiol não cause aumento do tumor ou outros danos (Quadro 15-8 e 15-9).

Enquanto o debate sobre o uso de terapia de indução da ovulação em pacientes com câncer de mama evolui, a opção para criopreservação de tecido ovariano permanece e pode ser considerada uma opção para essas pacientes, pois proporciona a oportunidade de fertilidade futura, sem os riscos potenciais de um ambiente hormonal sérico elevado e possibilidade de agravar o quadro oncológico existente. Em alguns casos específicos, os óvulos também podem ser coletados ainda imaturos e depois maturados no laboratório por uma técnica especial chamada maturação *in vitro*, para posteriormente serem congelados. Dessa maneira diminui-se ainda mais o tempo de exposição ao estrogênio.

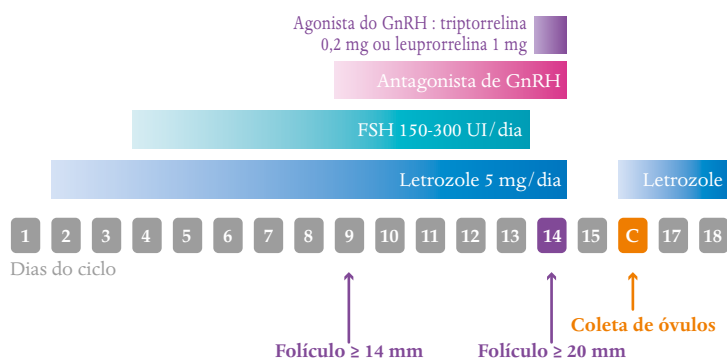
Outro ponto importante na preservação da fertilidade em pacientes com câncer de mama é que mulheres com a mutação do gene BRCA1 (e menos frequentemente com BRCA2) apresentam uma maior taxa de baixa resposta à estimulação ovariana associada a uma diminuição da reserva ovariana, quando comparadas a outras sem essa mutação. Uma explicação para isso é que os genes BRCA1 e BRCA2 fazem parte do

arsenal celular de reparo ao DNA. Quando há mutação do BRCA, pode haver deficiência nos mecanismos de reparo do DNA. Assim, os oócitos estão sujeitos a danos do DNA que se acumulam ao longo dos anos até que levam à morte celular. Dessa forma, os oócitos com mutação do BRCA podem ser precocemente eliminados, resultando em depleção prematura da reserva ovariana e, como consequência, insuficiência ovariana precoce. Deve-se ressaltar que nem sempre a mutação do BRCA1 gera baixa resposta, mas somente indicando uma suscetibilidade que, juntamente com outros fatores, pode levar a uma falência ovariana prematura. Assim, é importante estar alerta e avaliar bem a reserva ovariana dessas pacientes antes de decidir o protocolo e a dose de estimulação.

• Protocolo com Letrozole

O Letrozole (5 mg/dia) é iniciado no segundo ou terceiro dia do ciclo menstrual e mantido até o final da estimulação. Dois dias após seu início, adicionam-se injeções diárias de FSH (150-300 UI/dia). Quando o maior folículo atinge 14 mm, adiciona-se o antagonista do GnRH diário. Quando os maiores folículos atingem mais de 19mm, realiza-se o gatilho final da maturação com um agonista do GnRH (Lupron ou Gonapeptyl), que, nesse caso, substitui o hCG. Após a coleta dos óvulos, o Letrozole é reiniciado para diminuir rapidamente o nível do estradiol (Quadro 15-8).

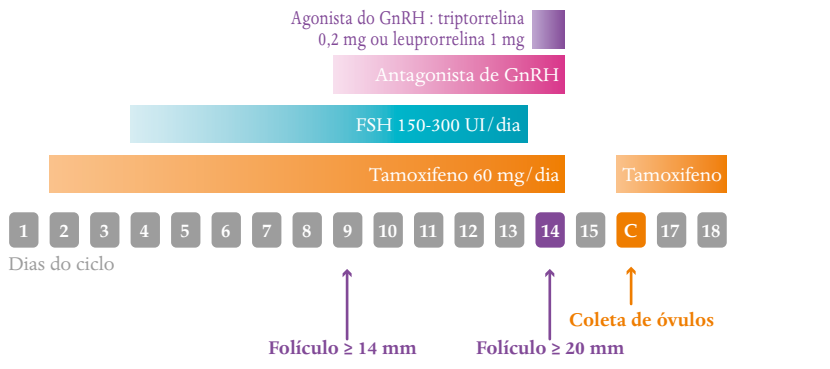
QUADRO 15-8. PROTOCOLO DE ESTIMULAÇÃO OVARIANA COM LETROZOLE EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA



• **Protocolo com Tamoxifeno**

O Tamoxifeno (60 mg/dia) é iniciado no segundo ou terceiro dia do ciclo menstrual e mantido até o final da estimulação. Dois dias após seu início, adicionam-se injeções diárias de FSH (150-300 UI/dia). Quando o maior folículo atinge 14 mm, adiciona-se o antagonista do GnRH diário. Quando os maiores folículos atingem mais de 19 mm, realiza-se o gatilho final da maturação com um agonista do GnRH (Lupron ou Gonapeptyl), que, nesse caso, substitui o hCG. Após a coleta dos óvulos, o Tamoxifeno é reiniciado para diminuir o nível do estradiol. Após a coleta dos óvulos, o tamoxifeno é reiniciado para diminuir o nível do estradiol (Quadro 15-9).

QUADRO 15-9. PROTOCOLO DE ESTIMULAÇÃO OVARIANA COM TAMOXIFENO EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA



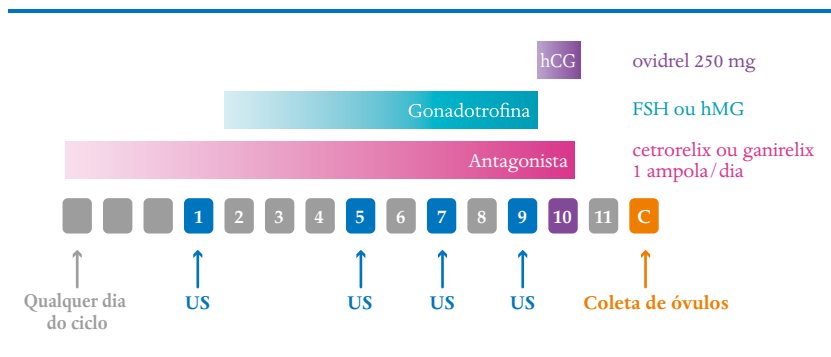
Protocolo de urgência para recuperação dos oócitos na fase lútea

Embora o ideal seja começar a estimulação ovariana no início do ciclo menstrual, nem sempre isso é possível, pois em alguns casos não há tempo disponível para aguardar a menstruação, uma vez que o tratamento oncológico deve ser iniciado em poucos dias. Assim, pode-se começar a estimulação em qualquer fase do ciclo, segundo o seguinte protocolo (Quadro 15-10):

Inicia-se com uma ampola do antagonista do GnRH ao dia, independentemente do dia do ciclo. No quarto dia de uso, associa-se a gonadotrofina. Quando os folículos atingirem o tamanho adequado para o *trigger* final,

utiliza-se agonista do GnRh, para se evitar a Síndrome da Hiperestimulação Ovariana (Capítulo 10).

QUADRO 15-10. PROTOCOLO DE ESTIMULAÇÃO OVARIANA DE EMERGÊNCIA

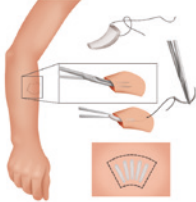


3- Criopreservação de fragmentos de ovário

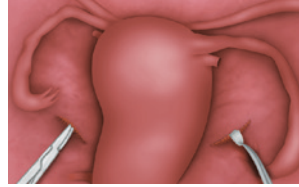
Na criopreservação de tecido ovariano, remove-se cirurgicamente, por videolaparoscopia, fragmentos da camada cortical do ovário (camada externa do ovário), que contém os folículos primordiais. Esse tecido é congelado, permanecendo assim até o momento adequado para ser reimplantado, o que pode ser feito na regiões: pélvica (tópico), como no leito peritoneal, ligamento infundíbulo, sobre o outro ovário ou perto das trompas; ou extra-pélvica (heterotópico), como parede abdominal ou membro superior (Figura 15-1). É possível realizar vários reimplantes (seis a oito fragmentos por vez). Não existe um período predeterminado de retorno da função ovariana após o reimplante, mas considera-se que após 20 semanas os sintomas de menopausa desaparecem, os folículos começam a ser visíveis, diminuem os níveis de FSH/LH e retornam as menstruações. Depois disso, o ovário tem função normal por até três anos, mas o tempo de duração dos transplantes é limitado (de seis meses a sete anos).

FIGURA 15-1. IMPLANTE DE FRAGMENTOS DE OVÁRIOS CRIOPRESERVADOS

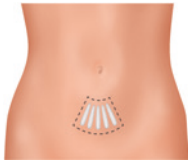
Implante no antebraço



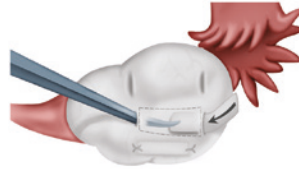
Implante no leito peritoneal



Implante no abdome



Implante no ovário



Existem relatos na literatura de gravidez espontânea após os reimplantes tópicos, por isso essa técnica é a mais utilizada (Quadro 15-11). Quando a gravidez não ocorrer naturalmente, ou nos casos de transplantes heterotópicos, são necessários medicamentos para indução da ovulação, coleta de óvulos e fertilização *in vitro*.

QUADRO 15-11. VANTAGENS E DESVANTAGENS DOS REIMPLANTES DE FRAGMENTOS DE OVÁRIOS AUTÓLOGOS ECTÓPICOS E TÓPICOS

| | AUTÓLOGO ECTÓPICO (subcutâneo, braço, abdômen) | AUTÓLOGO TÓPICO (ligamento infundíbulo, pélvico, ovário e leito peritoneal) |
|---------------------|--|--|
| VANTAGENS | <ul style="list-style-type: none"> • Não há limite para o número de fragmentos transplantados; • É um procedimento fácil de ser realizado; • Localização fácil para monitoração e coleta folicular; • Facilidade de remoção. | <ul style="list-style-type: none"> • Possibilidade de gravidez natural; • Restauração de fertilidade; • Local favorável para o desenvolvimento folicular. |
| DESVANTAGENS | <ul style="list-style-type: none"> • A restauração da fertilidade ainda não está demonstrada; • O efeito do ambiente do local da implantação ainda é desconhecido; • FIV ou ICSI obrigatórios; • Impossibilita a gestação natural; • Radiação pélvica (transplante imediato). | <ul style="list-style-type: none"> • Número de fragmentos limitado pelo tamanho do ovário; • Procedimento mais invasivo. |

FIV: fertilização *in vitro*; ICSI: Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoide

Discute-se ainda a possibilidade de o material transplantado, em alguns casos, trazer micrometástases do tumor original, dependendo do tumor que a paciente apresentar (Quadro 15-10). O reimplante dos fragmentos de ovário poderá ser ainda heterólogo (chamados Xenotransplantes), quando for realizado em um animal hospedeiro com subsequente maturação e recuperação de oócitos. Entretanto, ainda não existem casos descritos de gravidez por essa técnica. Podem ser indicados em pacientes com contraindicação para a terapia hormonal ou suspeita de envolvimento ovariano por micrometástases.

A criopreservação de fragmentos de ovário é uma opção que ainda oferece pequenas taxas de sucesso, mas pode ser indicada quando não houver uma alternativa mais adequada.

CRITÉRIOS DE EDINBURGH PARA SELEÇÃO DE CANDIDATOS PARA CRIOPRESERVAÇÃO DE FRAGMENTOS DE OVÁRIO

- 1 Idade < 30 anos
- 2 Sem quimio ou radioterapia prévias (pacientes < 15 anos com quimioterapia de baixo risco)
- 3 Chances reais de longa sobrevivência
- 4 Alto risco de o tratamento levar a falência ovariana imediata (> 50%)
- 5 Consentimento informado da paciente ou (no caso de crianças) dos pais
- 6 Sorologias negativas para HIV e hepatite
- 7 Não ter filhos

No entanto, as diretrizes de Edimburgo são inconsistentes com as utilizadas para oferecer assistência reprodutiva a alguns pacientes. Assim, novos critérios têm sido propostos para os candidatos à criopreservação de tecido ovariano, que são consistentes com a ASCO (American Society of Clinical Oncology) e a ASRM (American Society For Reproductive Medicine). Essas orientações podem ser utilizadas para identificar candidatos potenciais para a criopreservação do tecido ovariano, nos casos em que a mulher está em risco imediato para a infertilidade.

CRITÉRIOS DA ASCO E DA ASRM PARA SELEÇÃO DE CANDIDATAS PARA CRIOPRESERVAÇÃO DE FRAGMENTOS DE OVÁRIO

- 1 Idade < 42 anos
- 2 Não poder ou não querer submeter-se a um ciclo de FIV, independentemente de possuir parceiro ou não
- 3 Mostrar função ovariana normal
- 4 Risco importante de perda acelerada da função ovariana
- 5 Consentimento informado do paciente adulto
- 6 Consentimento informado de pacientes < 18 anos e dos pais ou responsáveis
- 7 Ser um candidato apropriado para cirurgia eletiva
- 8 Considerar ter um filho no futuro
- 9 No caso de doença maligna hormônio-dependente em que a estimulação ovariana está contraindicada

1- Proteção medicamentosa (ovariostasis)

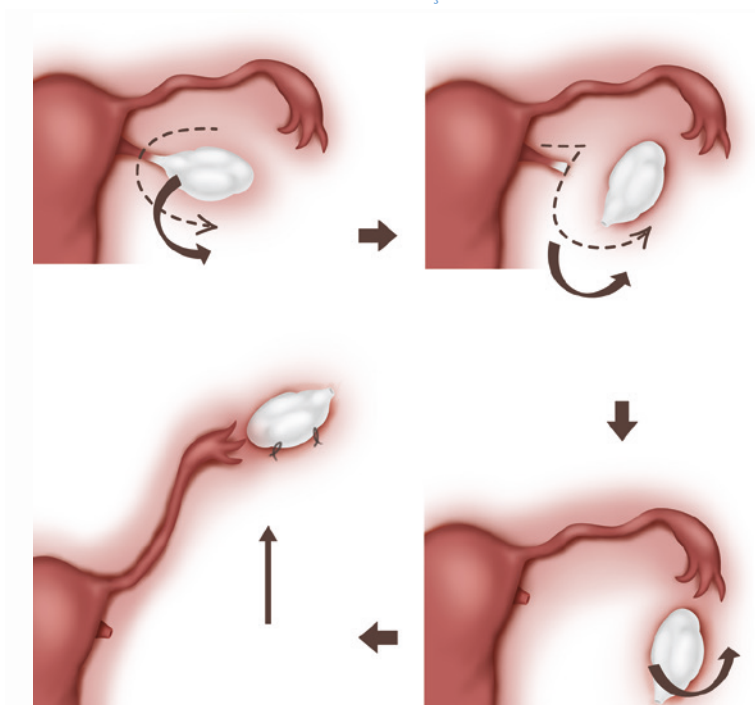
Injeções de agonistas de gonadotropinas (agonistas do GnRH de depósito ou antagonistas do GnRH) podem diminuir quimicamente o metabolismo dos ovários e testículos, o que reduziria os danos a esses órgãos pelos quimioterápicos. Os análogos de GnRH levam à supressão de gonadotrofinas hipofisárias, diminuem a perfusão ovariana e ativam os receptores de GnRH nas células da granulosa, inibindo a apoptose e levando à maior proteção ovariana. Devem ser iniciados dez dias antes do início da quimioterapia e mantidos durante todo o tratamento. Entretanto, existem controvérsias e poucos estudos a respeito do futuro reprodutivo com o uso desses agonistas e seus efeitos, e por isso a melhor indicação é como tratamento complementar às demais técnicas.

2- Transposição dos ovários

Nas situações em que for necessária a radioterapia na região pélvica, os ovários poderão ser atingidos diretamente e ter a sua reserva ovariana prejudicada. Para evitar essa proximidade dos ovários com as “sondas”

dos aparelhos, poderá ser realizada uma cirurgia minimamente invasiva (videolaparoscopia) que colocará os ovários por trás do útero durante o período do tratamento, ou ainda em outra localização distante do local que será atingido pela radiação. O procedimento consiste em liberar os ovários dos seus ligamentos pélvicos e posicioná-los em um local mais alto, lateralmente na goteira parietocólica, para que estejam protegidos (Figura 15-2). No futuro, pela mesma técnica cirúrgica, os ovários poderão voltar para o local original, e a gravidez espontânea será possível – caso contrário, a gestação deverá ocorrer pelas técnicas de FIV. Essa técnica, porém, não protege contra os danos quimioterápicos.

FIGURA 15-2 - TRANSPOSIÇÃO DOS OVÁRIOS



Transposição dos ovários por via laparoscópica: os ligamentos útero-ováricos e o meso-ovário são seccionados e os ovários são suspensos e fixados na goteira parieto-cólica. Se mesmo assim os ovários estiverem com pouca mobilidade, secciona-se o peritônio abaixo dos ovários.

Perguntas que deverão ser respondidas pelo médico à paciente, seus pais ou responsáveis (caso seja menor de idade) antes do início do tratamento oncológico:

- 1 O tratamento afetará a fertilidade da mulher ou menina? Se a resposta for “sim”, qual a melhor técnica para preservar a fertilidade? Qual a opção mais indicada para este caso?
- 2 Essas opções para preservar a fertilidade irão prejudicar o tratamento contra o câncer?
- 3 Escolhendo uma dessas opções, haverá necessidade de postergar o tratamento contra o câncer? Por quanto tempo?
- 4 Como e quando a paciente poderá saber se é fértil ou não após o término do tratamento? Existem testes para isso?
- 5 Se a fertilidade não for preservada, quais são as alternativas para que ela possa ter filhos futuramente?
- 6 Esses tratamentos ou uma futura gestação podem aumentar os riscos de o câncer voltar?
- 7 Se houver falência ovariana (menopausa pelo tratamento), quais serão os sintomas? Existe tratamento para isso?
- 8 Depois de terminado o tratamento, quanto tempo levará para que a menstruação retorne? Se não estiver menstruando, será necessário o uso de hormônios ou contracepção se desejar evitar filhos?
- 9 Haverá mudança do desejo sexual?
- 10 A gravidez é segura após o tratamento? Se a resposta for positiva, quanto tempo a paciente deverá esperar para ficar grávida?
- 11 Haverá riscos para a gestação ou para a criança caso ela fique grávida?
- 12 Onde a paciente poderá encontrar clínicas de reprodução humana especializadas para esse tipo de tratamento?
- 13 Onde pode encontrar mais informações sobre preservação da fertilidade?

Decidindo a estratégia para a preservação da fertilidade na mulher

Todas as pacientes devem ser orientadas e assinar um consentimento e, se quiserem, têm o direito de se recusar a atrasar o seu próprio

tratamento oncológico em detrimento das técnicas de preservação da fertilidade e também de decidir se aceitam o método oferecido. Os pacientes devem ser amplamente avisados de que a criopreservação de oócitos e embriões são métodos estabelecidos de preservação da fertilidade e que a criopreservação de ovário é ainda considerada por alguns como experimental. Esclarecer as pacientes e informá-las sobre os métodos evita que a escolha seja feita simplesmente por desconhecer os outros métodos.

Qualquer paciente que tem risco de falência ovariana precoce por tratamento oncológico deve ser orientada sobre a preservação da fertilidade. Mesmo que a paciente não sofra falência ovariana imediata, há uma mudança em sua vida reprodutiva de tal forma que a sua capacidade de ter seus próprios filhos genéticos pode acabar precocemente, e esse é um fator importante, que pode mudar significativamente a qualidade de vida. A prática atual das técnicas de reprodução humana permite que mulheres saudáveis de até 50 anos recebam seus próprios gametas congelados.

A sobrevida estimada a longo prazo da paciente é um item que não deve ser utilizado como critério, uma vez que é difícil de prever, pois as pessoas podem responder diferentemente ao mesmo tratamento. A análise ética não produziu argumentos para usar o tempo de sobrevivência dos pais ou o risco de recorrência como critério para restringir o acesso à preservação da fertilidade. O consentimento informado de pacientes adultos e pediátricos deve estar em conformidade com os protocolos. O menor de idade que é capaz de entender o procedimento apresentado deve dar o seu consentimento. O processo não pode ser feito com o consentimento apenas dos pais. Se o paciente é muito jovem para dar assentimento, o procedimento não pode representar mais do que o mínimo de risco para ele, e seus benefícios devem ser claros. Tanto no caso de adultos como de crianças, a cirurgia não pode representar um risco significativo segundo o julgamento da equipe médica, e os riscos devem ser claramente explicados ao paciente no processo de consentimento. Os critérios são os mesmos que os usados para outros procedimentos cirúrgicos eletivos de invasão e duração equivalente.

Avaliação inicial – risco de metástase – envolvimento ovariano

Embora a maioria dos cânceres não leve a metástases para o ovário, alguns deles, como as leucemias, podem causar este tipo de envolvimento.

mento, o que pode ser grave. O neuroblastoma, por exemplo, apresenta grandes chances de causar esse mal, enquanto o câncer de mama tem baixo risco de metástase ovariana, bem como o tumor de Wilms e o Sarcoma de Ewing. No câncer de colo uterino de células escamosas, o grau de envolvimento ovariano é inferior a 0,2% (Quadro 15-12). Independentemente do risco previamente conhecido das chances de metástase ovariana, os fragmentos de ovários que serão congelados devem ter amostras retiradas e examinadas para que seja confirmado o diagnóstico da ausência de células malignas.

QUADRO 15-12. RISCO DE METÁSTASE OVARIANA DE ACORDO COM O TIPO DE CÂNCER

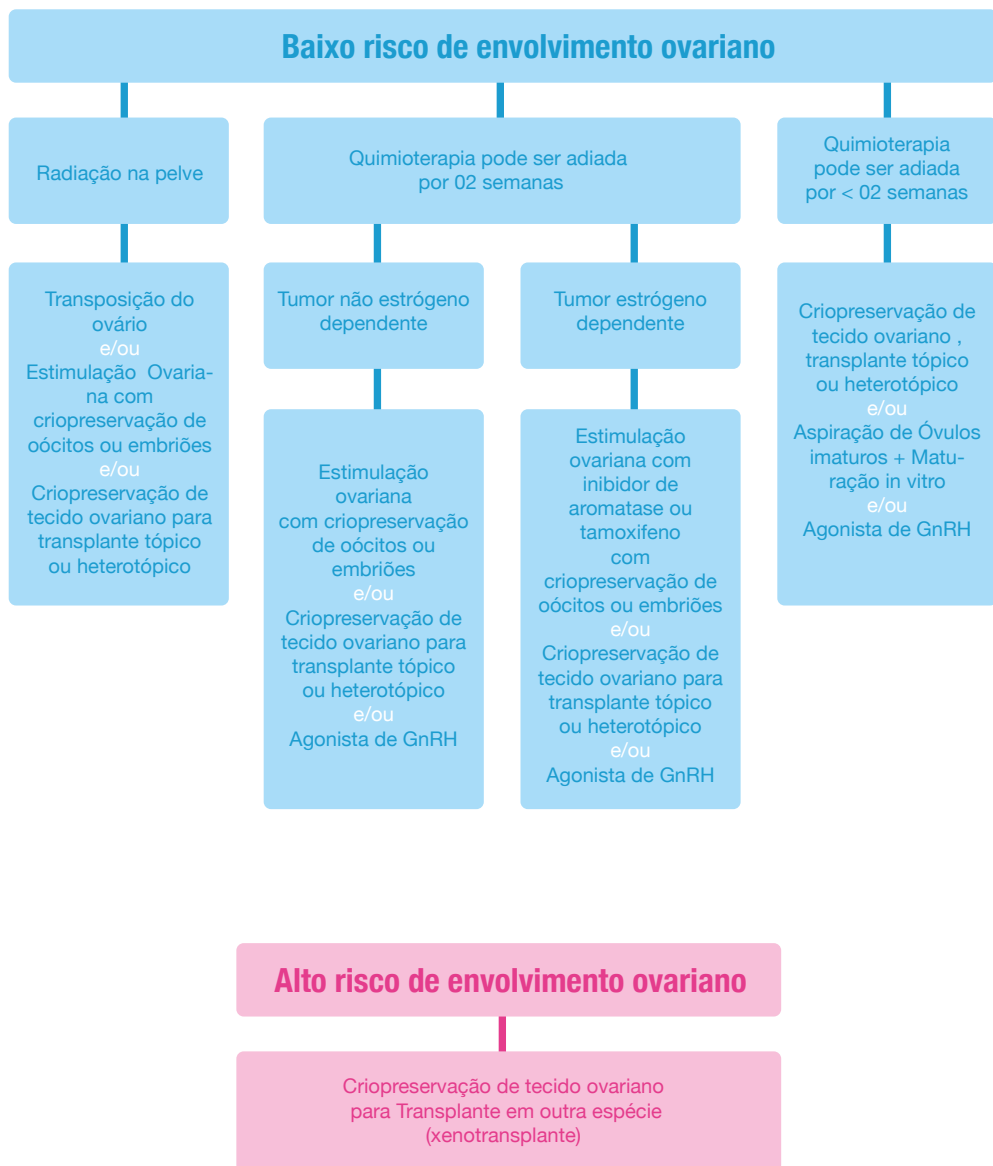
| BAIXO RISCO < 0,2% | MÉDIO RISCO ENTRE 0,2% E 11% | ALTO RISCO > 11% |
|--------------------------------|---------------------------------|---------------------|
| Tumor de Wilms | Adenocarcinoma de colo uterino | Leucemia |
| Sarcoma de Ewing | Câncer de colo | Neuroblastoma |
| Câncer de mama (GI-III) | Câncer de mama (GI-III) | |
| Linfoma de Hodgkin | | |
| Linfoma Não-Hodgkin | | |
| Robdomiossarcoma | | |
| Sarcoma Osteogênico | | |
| Carcinoma de células escamosas | | |

**Sonmezer M, Oktay K. Hum Reprod Update. 2004 May-Jun;10(3):251-66.*

Estratégias

Existem várias opções para a preservação da fertilidade em mulheres com câncer. A estratégia a ser escolhida vai depender da idade da paciente, do tempo disponível para que as medidas possam ser tomadas sem atrapalhar o sucesso do tratamento oncológico e do tipo de câncer. O esquema a seguir ajuda a encontrar a melhor opção para a mulher (Quadro 15-13):

QUADRO 15-13. PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE EM MULHERES COM CÂNCER APÓS A PUBERDADE



GRAVIDEZ QUANDO NÃO HOUVE POSSIBILIDADE DE PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE

DOAÇÃO DE ÓVULOS

Recomendada quando os ovários foram permanentemente danificados pelo tratamento do câncer e não apresentam mais óvulos. Uma doadora de óvulos, anônima ou não, recebe estímulo hormonal para produção de oócitos, que são captados e fertilizados com o esperma do parceiro da paciente para a formação do embrião. O embrião é transferido para o útero da paciente, que seguirá com a gestação (Capítulo 18).

BANCO DE SÊMEN

Recomendado quando os testículos foram permanentemente danificados pelo tratamento do câncer e não mais produzirão espermatozoides. O esperma de um doador, anônimo ou não, é usado para inseminação intrauterina ou fertilização *in vitro* da parceira do paciente, que seguirá com a gestação.

ÚTERO DE SUBSTITUIÇÃO

Recomendado quando o tratamento do câncer danificou o útero de forma que a paciente não possa mais desenvolver nem carregar uma gestação. Embriões são formados a partir da união dos gametas do próprio casal por fertilização *in vitro*, mas transferidos para outro útero, que pode ser de alguma parente do casal (mãe, irmã, avó, tia ou prima).

QUADRO 15-14. RESUMO DE PRESERVAÇÃO

| Opções | Banco de Esperma (masturbação) | Banco de Esperma (método alternativo de coleta) | Proteção dos Testículos da Radiação |
|-------------------------|---|---|--|
| Definição | Espermatozoides são obtidos através da masturbação e então congelados | Espermatozoides são obtidos por extração testicular ou eletroejaculação sob sedação | Uso de proteção para reduzir a dose de radiação nos testículos |
| Estado médico | Padrão | Experimental | Padrão |
| Estado puberal | Depois da puberdade | Depois da puberdade | Antes e depois da puberdade |
| Tempo | Procedimento ambulatorial | Procedimento ambulatorial | Concomitante ao tratamento radioterápico |
| Taxas de sucesso | Geralmente alto. A técnica mais indicada para homens | Se o espermatozoide é obtido, a taxa é similar ao método convencional | Depende do campo irradiado e da posição anatômica |
| Tempo | Antes do tratamento | Antes do tratamento | Durante o tratamento |
| Considerações especiais | Depósitos podem ser feitos a cada 24 horas | Considerado se o homem não consegue ejacular | Necessita de conhecimento; não protege contra efeitos da quimioterapia |

Referências Bibliográficas

1. Achille MA, Rosberger Z, Robitaille R, et al. Facilitators and obstacles to sperm banking in young men receiving gonadotoxic chemotherapy for cancer: The perspective of survivors and health care professionals. *Hum Reprod.* 2006 Dec;21(12):3206-16.
2. Almog B, Azem F, Gordon D, et al: Effects of cancer on ovarian response in controlled ovarian stimulation for fertility preservation. *Fertil Steril.* 2012 Oct;98(4):957-60.
3. Andersen CY, Silber SJ, Berghold SH, et al. Long-term duration of function of ovarian tissue transplants: Case reports. *Reprod Biomed Online.* 2012 Aug;25(2):128-32.
4. Anderson RA, Wallace WH, Baird DT. Ovarian cryopreservation for fertility preservation: Indications and outcomes. *Reproduction.* 2008 Dec;136(6):681-9.
5. Apperley J: CML in pregnancy and childhood. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2009 Sep;22(3):455-74.

DA FERTILIDADE NO HOMEM

| Congelamento do Tecido Testicular | Extração Testicular de Esperma | Doador de Esperma | Adoção |
|---|---|--|---|
| Tecido é obtido através de biópsia e congelamento para o uso futuro | Uso de biópsia para obter espermatozoides individuais a partir de tecido testicular | Espermatozoides doados por homens para inseminação artificial ou FIV | Processo que cria uma relação legal de parentesco |
| Experimental | Padrão | Padrão | Padrão |
| Antes e depois da puberdade | Depois da puberdade | Depois da puberdade | Depois da puberdade |
| Procedimento ambulatorial | Procedimento ambulatorial | Prontamente disponíveis | Depende do tipo de adoção |
| Não avaliadas as taxas de sucesso em humanos | 30-70% em pacientes pós-púberes | 50-80% | Não avaliado |
| Antes do tratamento | Antes do tratamento | Antes do tratamento | Antes do tratamento |
| Talvez a única opção para meninos pré-púberes | O centro deve ser capaz de congelar o espermatozoide encontrado no momento da biópsia | Pode escolher o doador baseado em uma vasta gama de características | Histórico médico muitas vezes é um fator |

- Azim AA, Costantini-Ferrando M, Lostritto K, Oktay K. Relative potencies of anastrozole and letrozole to suppress estradiol in breast cancer patients undergoing ovarian stimulation before in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jun;92(6):2197-200.
- Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: A prospective controlled study. *J Clin Oncol.* 2008 Jun 1;26(16):2630-5.
- Babayev SN, Arslan E, Kogan S, Moy F, Oktay K. Evaluation of ovarian and testicular tissue cryopreservation in children undergoing gonadotoxic therapies. *J Assist Reprod Genet.* 2013 Jan;30(1):3-9.
- Balthazar U, Deal AM, Fritz MA, Kondapalli LA, Kim JY, Mersereau JE. The current fertility preservation consultation model: Are we adequately informing cancer patients of their options? *Hum Reprod.* 2012 Aug;27(8):2413-9.

10. Barton SE, Missmer SA, Berry KF, Ginsburg ES. Female cancer survivors are low responders and have reduced success compared with other patients undergoing assisted reproductive technologies. *Fertil Steril*. 2012 Feb;97(2):381-6.
11. Bedaiwy MA, Abou-Setta AM, Desai N, et al. Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2011 Mar 1;95(3):906-14.e1-4.
12. Behringer K, Thielen I, Mueller H, et al: Fertility and gonadal function in female survivors after treatment of early unfavorable Hodgkin lymphoma (HL) within the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *Ann Oncol*. 2012 Jul;23(7):1818-25.
13. Behringer K, Wildt L, Mueller H, et al: No protection of the ovarian follicle pool with the use of GnRH-analogues or oral contraceptives in young women treated with escalated BEACOPP for advanced-stage Hodgkin lymphoma: Final results of a phase II trial from the German Hodgkin Study Group. *Ann Oncol*. 2010 Oct;21(10):2052-60.
14. Blumenfeld Z, von Wolff M. GnRH analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy. *Hum Reprod Update*. 2008 Nov-Dec;14(6):543-5.
15. Borini A, Bianchi V. Cryopreservation of mature and immature oocytes. *Clin Obstet Gynecol*. 2010 Dec;53(4):763-74.
16. Cavagna M, Pérez VE, Cavagna F. Abordagem Reprodutiva da Paciente Jovem com Câncer. In: Dizik A, Pereira D, Cavagna M, Amaral W. eds. *Tratado de Reprodução Assistida*. São Paulo: segmento Farma, 2010. pp. 431-41.
17. Chang HC, Chen SC, Chen J, Hsieh JT. Initial 10-year experience of sperm cryopreservation services for cancer patients. *J Formos Med Assoc*. 2006 Dec;105(12):1022-6.
18. Checa Vizcaíno MA1, Corchado AR, Cuadri ME, Comadran MG, Brassesco M, Carreras R. The effects of letrozole on ovarian stimulation for fertility preservation in cancer-affected women. *Reprod Biomed Online*. 2012 Jun;24(6):606-10.
19. Choi BB, Goldstein M, Moomjy M, Palermo G, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Births using sperm retrieved via immediate microdissection of a solitary testis with cancer. *Fertil Steril*. 2005 Nov;84(5):1508.

20. Das M, Shehata F, Son WY, Tulandi T, Holzer H. Ovarian reserve and response to IVF and in vitro maturation treatment following chemotherapy. *Hum Reprod.* 2012 Aug;27(8):2509-14.
21. e Vries MC, Bresters D, Engberts DP, Wit JM, van Leeuwen E. Attitudes of physicians and parents towards discussing infertility risks and semen cryopreservation with male adolescents diagnosed with cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2009 Sep;53(3):386-91.
22. Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy – induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: A randomized trial. *JAMA.* 2011 Jul 20;306(3):269-76.
23. Detti L, Martin DC, Williams LJ. Applicability of adult techniques for ovarian preservation to childhood cancer patients. *J Assist Reprod Genet.* 2012 Sep;29(9):985-95.
24. Dittrich R, Lotz L, Keck G, et al. Live birth after ovarian tissue autotransplantation following overnight transportation before cryopreservation. *Fertil Steril.* 2012 Feb;97(2):387-90.
25. Dolmans MM, Van Lagendonck A. Cryopreservation and transplantation of isolated follicles. In: Donnez J, Kim SS. eds. Principles and practice of fertility preservation. Cambridge: Cambridge University Press, 2011. pp. 305-9.
26. Domingo J, Guillén V, Ayllón Y, Martínez M, Muñoz E, Pellicer A, Garcia-Velasco JA. Ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation in cancer patients is diminished even before oncological treatment. *Fertil Steril.* 2012 Apr;97(4):930-4.
27. Donnez J, Dolmans MM. Cryopreservation and transplantation of ovarian tissue. *Clin Obstet Gynecol.* 2010 Dec;53(4):787-96.
28. Donnez J, Squifflet J, Jadoul P, et al. Pregnancy and live birth after autotransplantation of frozen-thawed ovarian tissue in a patient with metastatic disease undergoing chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Fertil Steril.* 2011 Apr;95(5):1787.e1-4.
29. Edge B, Holmes D, Makin G. Sperm banking in adolescent cancer patients. *Arch Dis Child.* 2006 Feb;91(2):149-52.
30. Elgindy EA, El-Haieg DO, Khorshid OM, et al. Gonadotrophin suppression to prevent chemotherapy induced ovarian damage: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2013 Jan;121(1):78-86.

31. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in cancer patients. *Fertil Steril*. 2005 Jun;83(6):1622-8.
32. Fallat ME, Hutter J. Preservation of fertility in pediatric and adolescent patients with cancer. *Pediatrics*. 2008 May;121(5):e1461-9.
33. Fertile Hope. Cancer and Fertility: Fast Facts for Reproductive Professionals. 2008. Disponível em: <www.fertilehope.org/uploads/pdf/FH_RP_FastFacts_08.pdf>. Acesso em Fev. 2014.
34. Friedler S, Koc O, Gidoni Y, Raziel A, Ron-El R. Ovarian response to stimulation for fertility preservation in women with malignant disease: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2012 Jan;97(1):125-33.
35. Gebrim L, Madeira M. Preservação da Fertilidade: Câncer de Mama e Ovário. In: Dizik A, Pereira D, Cavagna M, Amaral W. eds. *Tratado de Reprodução Assistida*. São Paulo: segmento Farma, 2010. pp. 153-60.
36. Han SS, Kim YH, Lee SH, et al. Underuse of ovarian transposition in reproductive-aged cancer patients treated by primary or adjuvant pelvic irradiation. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011 Jul;37(7):825-9.
37. Hourvitz A, Goldschlag DE, Davis OK, Gosden LV, Palermo GD, Rosenwaks Z. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) using cryopreserved sperm from men with malignant neoplasm yields high pregnancy rates. *Fertil Steril*. 2008 Sep;90(3):557-63.
38. Huang JY, Chian RC, Gilbert L, et al. Retrieval of immature oocytes from unstimulated ovaries followed by in vitro maturation and vitrification: A novel strategy of fertility preservation for breast cancer patients. *Am J Surg*. 2010 Jul;200(1):177-83.
39. Jadoul P, Dolmans MM, Donnez J: Fertility preservation in girls during childhood: Is it feasible, efficient and safe and to whom should it be proposed? *Hum Reprod Update*. 2010 Nov-Dec;16(6):617-30.
40. Jadoul P, Donnez J, Dolmans MM, Squifflet J, Lengele B, Martinez-Madrid B. Laparoscopic ovariectomy for whole human ovary cryopreservation: technical aspects. *Fertil Steril*. 2007 Apr;87(4):971-5.
41. Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin*. 2003 Jan-Feb;53(1):5-26.
42. Keros V, Hultenby K, Borgström B, Fridström M, Jahnukainen K, Hovatta O. Methods of cryopreservation of testicular tissue with

- viable spermatogonia in pre-pubertal boys undergoing gonadotoxic cancer treatment. *Hum Reprod.* 2007 May;22(5):1384-95.
43. Kim MK, Lee DR, Han JE, Kim YS, Lee WS, Won HJ, Kim JW, Yoon TK. Live birth with vitrified-warmed oocytes of a chronic myeloid leukemia patient nine years after allogenic bone marrow transplantation. *J Assist Reprod Genet.* 2011 Dec;28(12):1167-70.
 44. Klock SC, Zhang JX, Kazer RR. Fertility preservation for female cancer patients: Early clinical experience. *Fertil Steril.* 2010 Jun;94(1):149-55.
 45. Kumar A, Merali A, Pond GR, Zbuk K. Fertility risk discussions in young patients diagnosed with colorectal cancer. *Curr Oncol.* 2012 Jun;19(3):155-9.
 46. Kuwayama M, Vajta G, Kato O, Leibo S. Highly efficient vitrification method for cryopreservation of human oocytes. *Reprod Biomed Online.* 2005 Sep;11(3):300-8.
 47. Lee S, Oktay K. Does higher starting dose of FSH stimulation with letrozole improve fertility preservation outcomes in women with breast cancer? *Fertil Steril.* 2012 Oct;98(4):961-4.e1.
 48. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations of fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2006 Jun 20;24(18):2917-31.
 49. Lin WT, Beattie M, Chen LM, et al. Comparison of age at natural menopause in BRCA1/2 mutation carriers with a non-clinic-based sample of women in northern California. *Cancer.* 2013 May 1;119(9):1652-9.
 50. Littlely MD, Shalet SM, Morgenstern GR, Deakin DP. Endocrine and reproductive dysfunction following fractionated total body irradiation in adults. *Q J Med.* 1991 Mar;78(287):265-74.
 51. Loibl S, Gerber B. Gonadotropin-releasing hormone analogue for premenopausal women with breast cancer. *JAMA.* Oct 26;306(16):1760, 2011; author reply 1760-1.
 52. Maltaris T, Seufert R, Fischl F, et al. The effect of cancer treatment on female fertility and strategies for preserving fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007 Feb;130(2):148-55.
 53. Meirrow D, Dor J. Epidemiology and Infertility in Cancer Patients. In: Tulandi T, Gosden LG, eds. *Preservation of Fertility.* London: Taylor and Francis, 2004. pp. 21-38.

54. Meirrow D, Levron J, Eldar-Geva T, et al. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2005 Jul 21;353(3):318-21.
55. Meirrow D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update*. 2001 Nov-Dec;7(6):535-43.
56. Meneses K, McNees P, Azuero A, Jukkala A. Development of the Fertility and Cancer Project: An Internet approach to help young cancer survivors. *Oncol Nurs Forum*. 2010 Mar;37(2):191-7.
57. Merrick H, Wright E, Pacey AA, Eiser C. Finding out about sperm banking: What information is available on-line for men diagnosed with cancer? *Hum Fertil (Camb)*. 2012 Sep;15(3):121-8.
58. Morice P, Denschlag D, Rodolakis A, et al. Recommendations of the Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology about the conservative management of ovarian malignant tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2011 Jul;21(5):951-63.
59. Morice P, Juncker L, Rey A, El-Hassan J, Haie-Meder C, Castaigne D. Ovarian transposition for patients with cervical carcinoma treated by radiosurgical combination. *Fertil Steril*. 2000 Oct;74(4):743-8.
60. Munster PN, Moore AP, Ismail-Khan R, et al. Randomized trial using gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin for the preservation of ovarian function during (neo)adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Feb 10;30(5):533-8.
61. Murphy D, Sawczyn KK, Quinn GP. Using a patient-centered approach to develop a fertility preservation brochure for pediatric oncology patients: A pilot study. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2012 Apr;25(2):114-21.
62. Nieman CL, Kinahan KE, Yount SE, et al. Fertility preservation and adolescent cancer patients: Lessons from adult survivors of childhood cancer and their parents. *Cancer Treat Res*. 2007;138:201-17.
63. Noyes N, Knopman JM, Melzer K, Fino ME, Friedman B, Westphal LM. Oocyte cryopreservation as a fertility preservation measure for cancer patients. *Reprod Biomed Online*. 2011 Sep;23(3):323-33.
64. Oktay K, Buyuk E, Libertella N, Akar M, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *J Clin Oncol*. 2005 Jul 1;23(19):4347-53.

65. Oktay K, Cil AP, Bang H: Efficiency of oocyte cryopreservation: A meta-analysis. *Fertil Steril*. 2006 Jul;86(1):70-80.
66. Oktay K, Economos K, Kan M, Rucinski J, Veeck L, Rosenwaks Z. Endocrine function and oocyte retrieval after autologous transplantation of ovarian cortical strips to the forearm. *JAMA*. 2001 Sep 26;286(12):1490-3.
67. Oktay K, Hourvitz A, Sahin G, et al. Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Oct;91(10):3885-90.
68. Oktay K, Kim JY, Barad D, Babayev SN. Association of BRCA1 mutations with occult primary ovarian insufficiency: a possible explanation for the link between infertility and breast/ovarian cancer risks. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 10;28(2):240-4.
69. Oktay K, Türkçüoğlu I, Rodriguez-Wallberg KA. GnRH agonist trigger for women with breast cancer undergoing fertility preservation by aromatase inhibitor/FSH stimulation. *Reprod Biomed Online*. 2010 Jun;20(6):783-8.
70. Oktay K. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: preliminary findings and implications for cancer patients. *Hum Reprod Update*. 2001 Nov-Dec;7(6):526-34.
71. Oktay KH, Yih M. Preliminary experience with orthotopic and heterotopic transplantation of ovarian cortical strips. *Semin Reprod Med*. 2002 Feb;20(1):63-74.
72. Oktay, K. Further evidence on the safety and success of ovarian stimulation with letrozole and tamoxifen in breast cancer patients undergoing in vitro fertilization to cryopreserve their embryos for fertility preservation. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 1;23(16):3858-9.
73. Peate M, Meiser B, Friedlander M, et al. Development and pilot testing of a fertility decision aid for young women diagnosed with early breast cancer. *Breast J*. 2011 Jan-Feb;17(1):112-4.
74. Peddie VL, Porter M, Bhattacharya S. A fertile future? Life after cancer in young men. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2007 Aug;7(8):1069-73.
75. Pentheroudakis G, Pavlidis N, Castiglione M, ESMO Guidelines Working Group. Cancer, fertility and pregnancy: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2009 May;20 Suppl 4:178-81.

76. Ping P, Zhu WB, Zhang XZ, et al. Sperm banking for male reproductive preservation: A 6-year retrospective multi-centre study in China. *Asian J Androl*. 2010 May;12(3):356-62.
77. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. Ovarian tissue and oocyte cryopreservation. *Fertil Steril*. 2006 Nov;86(5 Suppl 1):S142-7.
78. Quinn GP, Knapp CA, Malo TL, et al. Physicians' undecided attitudes toward posthumous reproduction: Fertility preservation in cancer patients with a poor prognosis. *J Support Oncol* 10:160-165, 2012.
79. Quinn GP, Vadaparampil ST, Malo T, et al. Oncologists' use of patient educational materials about cancer and fertility preservation. *Psychooncology*. 2012 Nov;21(11):1244-9.
80. Reddy J, Oktay K. Ovarian stimulation and fertility preservation with the use of aromatase inhibitors in women with breast cancer. *Fertil Steril*. 2012 Dec;98(6):1363-9
81. Robertson JA. Cancer and fertility: ethical and legal challenges. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2005;(34):104-6..
82. Romerius P, Ståhl O, Moe Il C, et al: Sperm DNA integrity in men treated for childhood cancer. *Clin Cancer Res*. 2010 Aug 1;16(15):3843-50.
83. Ruddy KJ, Gelber S, Ginsburg ES, et al. Menopausal symptoms and fertility concerns in premenopausal breast cancer survivors: A comparison to age- and gravidity-matched controls. *Menopause*. 2011 Jan;18(1):105-8.
84. Rudick B, Opper N, Paulson R, Bendikson K, Chung K. The status of oocyte cryopreservation in the United States. *Fertil Steril*. 2010 Dec;94(7):2642-6.
85. Salonia A, Gallina A, Matloob R, et al. Is sperm banking of interest to patients with nongermcell urological cancer before potentially fertility damaging treatments? *J Urol*. 2009 Sep;182(3):1101-7.
86. Scanlon M, Blaes A, Geller M, Majhail NS, Lindgren B, Haddad T. Patient satisfaction with physician discussions of treatment impact on fertility, menopause and sexual health among pre-menopausal women with cancer. *J Cancer*. 2012;3:217-25.

87. Schmidt KT, Andersen CY; ISFP Practice Committee. Recommendations for fertility preservation in patients with lymphomas. *J Assist Reprod Genet.* 2012 Jun;29(6):473-7.
88. Schover LR, Brey K, Lichtin A, Lipshultz LI, Jeha S. Oncologists' attitudes and practices regarding banking sperm before cancer treatment. *J Clin Oncol.* 2002 Apr 1;20(7):1890-7.
89. Shimizu C, Bando H, Kato T, Mizota Y, Yamamoto S, Fujiwara Y. Physicians' knowledge, attitude, and behavior regarding fertility issues for young breast cancer patients: A national survey for breast care specialists. *Breast Cancer.* 2013 Jul;20(3):230-40.
90. Sönmezer M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod Update.* 2004 May-Jun;10(3):251-66.
91. Sönmezer M, Türkçüoğlu I, Coşkun U, Oktay K. Random-start controlled ovarian hyperstimulation for emergency fertility preservation in letrozole cycles. *Fertil Steril.* 2011 May;95(6):2125.e9-11.
92. Tan SL, Child Tj, Gulekli B. In vitro maturation and fertilization of oocytes from unstimulated ovaries: predicting the number of immature oocytes retrieved by early follicular phase ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Apr;186(4):684-9.
93. Terenziani M, Piva L, Meazza C, Gandola L, Cefalo G, Merola M. Oophorectomy: A relevant role in preservation of ovarian function after pelvic irradiation. *Fertil Steril.* 2009 Mar;91(3):935.e15-6.
94. Titus S, Li F, Stobezki R, et al. Impairment of BRCA1-related DNA double-strand break repair leads to ovarian aging in mice and humans. *Sci Transl Med.* 2013 Feb 13;5(172):172ra21.
95. Toth TL, Baka SG, Veeck LL, Jones HW Jr, Muasher S, Lanzendorf SE. Fertilization and in vitro development of cryopreserved human prophase I oocytes. *Fertil Steril.* 1994 May;61(5):891-4.
96. Tulandi T, Al-Took S. Laparoscopic ovarian suspension before irradiation. *Fertil Steril.* 1998 Aug;70(2):381-3.
97. van den Berg H, Langeveld NE. Parental knowledge of fertility in male childhood cancer survivors. *Psychooncology.* 2008 Mar;17(3):287-9.
98. Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol.* 2005 Apr;6(4):209-18.

99. Yee S, Abrol K, McDonald M, Tonelli M, Liu KE. Addressing oncofertility needs: Views of female cancer patients in fertility preservation. *J Psychosoc Oncol.* 2012;30(3):331-46.
100. Yee S, Fuller-Thomson E, Dwyer C, Greenblatt E, Shapiro H. “Just what the doctor ordered”: Factors associated with oncology patients’ decision to bank sperm. *Can Urol Assoc J.* 2012 Oct;6(5):E174-8.

A TIROIDE

De acordo com a Fundação Americana de Tireoide, há cerca de oito milhões de mulheres nos Estados Unidos com distúrbios da tireoide não tratados. Calcula-se que de 4% a 8,5% da população feminina tenha problemas de tireoide sem sintomas aparentes. Nas pacientes inférteis essa prevalência é ainda maior. Para aquelas em idade reprodutiva, as perturbações menstruais, a infertilidade e o aborto espontâneo podem ser o primeiro sinal de que algo está errado. Com um pouco de atenção por parte do médico, as mulheres com funcionamento deficiente ou excessivo dessa glândula podem ter seus problemas corrigidos, evitando a infertilidade e as falhas dos tratamentos de fertilização, obtendo gestações normais e bebês saudáveis.

A autoimunidade para tireoide é a mais comum manifestação autoimune nas mulheres, afetando entre 5-20% das mulheres em idade reprodutiva, 15-20% das gestantes normais, 20-25% das mulheres com abortos de repetição e 20% das mulheres submetidas a fertilização *in vitro* (FIV). Ela também é a principal causa do hipotireoidismo e pode permanecer sem se manifestar por anos. É caracterizada pela presença dos anticorpos antitireoperoxidase (Anti-TPO) e/ou o Anticorpo Antitireoglobulina (Anti-TG), com ou sem disfunção tireoidiana.

Há uma forte correlação entre autoimunidade para tireoide e outras causas de infertilidade, como endometriose, síndrome dos ovários policísticos (SOP) e falência ovariana precoce (FOP). Pode estar presente em até 25-40% das mulheres inférteis com endometriose, e as mulheres com SOP têm um risco até três vezes maior de apresentá-la.

Quanto ao rastreamento, não há consenso entre os endocrinologistas. Alguns defendem que seja de rotina para todas as mulheres, outros somente em grupos de risco.

HIPOTIREOIDISMO CLÍNICO E SUB-CLÍNICO

Hipotireoidismo é definido como a ocorrência de valores de T4 livre abaixo do normal ($< 0,6$ ng/dL) e TSH elevado (>5 mUI/L). Caracteriza-se por sintomas bem evidentes, como constipação, fluxo menstrual aumentado, ganho de peso, diminuição do apetite, letargia, depressão, problemas cognitivos, fadiga, pele seca, intolerância ao frio ou dores musculares. Algumas mulheres com disfunção da tireoide podem ainda apresentar níveis elevados de prolactina, prejudicando ainda mais a fertilidade.

Existe uma situação chamada hipotireoidismo sub-clínico, quando as alterações hormonais são discretas, apresentando T4 livre ainda em nível normal e TSH elevado (>5 mUI/L), e os sintomas são sutis, como a infertilidade, abortos repetidos ou simplesmente dificuldade em perder peso.

TIREOIDE E GESTAÇÃO

A gravidez *per se* altera profundamente a função tireoidiana. No seu início, os elevados níveis de gonadotrofina coriônica provocam uma reação cruzada com o receptor do TSH estimulando-o, provocando um aumento do T4 livre e uma diminuição do TSH. Além disso, os níveis crescentes de estradiol aumentam os níveis da globulina ligadora de hormônio tireoidianos, diminuindo a fração livre do hormônio e fazendo com que a glândula trabalhe mais. Outro fato que pode agravar o quadro é o aumento do *clearance* renal, diminuindo o iodo disponível para o organismo.

Não há consenso entre as sociedades de especialidades em relação a conduta quanto ao rastreamento universal de disfunções da tireoide para grupos de gestantes de baixo risco. As pacientes de alto risco devem sempre ser rastreadas com TSH no início do pré-natal. Nesse grupo incluem-se as que têm idade superior a 30 anos, história familiar de hipotireoidismo, doenças autoimunes, uso de amiodarona ou lítio, com radiação cervical, sintomas ou sinais de hipotireoidismo.

O importante é saber que disfunção tireoidiana não tratada na gestação pode acarretar sequelas ao feto e intercorrências durante a gestação. Isso deve ser considerado quando se determinar a estratégia de rastreio. Em relação ao feto, é bem estabelecido que a presença de hipotireoidis-

mo na gestação afeta o seu desenvolvimento neuropsicológico, reduzindo o seu QI. Em relação ao hipotireoidismo sub-clínico alguns estudos apontam para uma redução do QI em relação aos controles, porém ainda não há um consenso na literatura.

Na gravidez, a Sociedade Americana de Endocrinologia define o *cut-off* de 2,5 mIU/l para o valor do TSH no primeiro trimestre da gestação. Mesmo assim ainda não há consenso entre todas as sociedades de Endocrinologia sobre se é adequado tratar com levotiroxina todas as gestantes que estejam acima desse *cut-off* ou somente aquelas que também apresentam auto-anticorpos. Alguns estudos mostram que mulheres com TSH entre 2,5 e 5,0 mIU/l e anticorpo anti-TPO têm um risco maior de complicações obstétricas como aborto e parto prematuro, quando comparadas com as sem disfunção tireoidiana e as com disfunção porém em uso de levotiroxina. Mesmo as sem anticorpos positivos apresentam um maior risco de perda gestacional comparadas às eutiroideas.

Já o hipertireoidismo na gestação também está associado a resultados adversos. Ele pode levar a restrição de crescimento intrauterino, pré-eclâmpsia, parto prematuro, baixo peso, perda fetal e insuficiência cardíaca congestiva materna. A droga mais usada é o Propiltiuracil, já que o Metimazole está associado a um risco maior de malformações quando utilizado no primeiro trimestre.

TIREOIDE E INFERTILIDADE

A presença dos auto-anticorpos contra a tireoide por si só pode alterar o ambiente reprodutivo, mesmo que eles se apresentem sem nenhuma disfunção tireoidiana. É sabido que as mulheres inférteis têm uma prevalência maior de auto-anticorpos contra a tireoide, independentemente da causa da infertilidade. Eles podem alterar o *feedback* hipofisário por alterar a ligação entre o estrogênio periférico com a globulina ligadora de esteroides sexuais (SHBG). Além disso, o aumento do TSH e do hormônio liberador de tireotrofina (TRH) em resposta ao hipotireoidismo pode levar a uma hiperprolactinemia com consequente disovulvia por alteração da pulsatilidade do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH).

Também há um efeito direto sobre o aparelho reprodutor. Os hormônios tireoidianos têm receptores nas células da granulosa e no *cumulus*

ooforus, desempenhando um importante papel tanto na fertilização como no desenvolvimento inicial do embrião. Os próprios anticorpos antitireoide podem desencadear uma reação cruzada com a zona pelúcida e com os receptores de hCG e TSH. Inclusive, esses auto-anticorpos podem inibir a ação do hCG no corpo lúteo, com consequente declínio da produção de progesterona e estrogênio no início da gestação.

Mesmo apresentando um estado de eutiroidismo, a presença de autoimunidade para tireoide por si só pode estar associada com uma deficiência súbita nos hormônios tireoidianos ou uma resposta inadequada frente aos incrementos dos níveis de estrogênio circulante.

Por outro lado há também mecanismos independentes do funcionamento da tireoide e que são consequência da resposta imune inata e humoral inadequada, como a incidência maior de deficiência de vitamina D, a reação cruzada dos anticorpos antitireoide com outros sítios e a ocorrência elevada de outras doenças autoimunes.

Em relação à resposta imune inadequada em pacientes com autoimunidade para tireoide, sabemos que há alterações tanto quantitativas como qualitativas nas células T endometriais, com consequente desbalanço de citocinas. Ao mesmo tempo, há uma ativação de 2 a 3 vezes mais frequente de linfócitos B, que pode afetar negativamente tanto a fertilidade como a gravidez, por se ligarem ao tecido trofoblástico e induzir um estado pró-trombótico e uma ativação da cascata do complemento.

A hiperatividade e o aumento em número das células *natural killers* (NK) no endométrio é um fator que colabora para o aumento de infertilidade nessas mulheres e é 40% maior nelas do que em controles. Há também um aumento da incidência de anticorpos antifosfolípedes e endometriose nessas mulheres, que devem ser investigados. Do mesmo modo que mulheres com endometriose também devem ter os seus anticorpos mensurados, pois durante o estímulo para FIV elas podem apresentar uma deficiência súbita do hormônio tireoideano, podendo levar a um aborto.

ESTÍMULAÇÃO OVARIANA

Durante o processo de estimulação ovariana, há uma piora do quadro de hipotireoidismo, já que o aumento dos níveis de estradiol circu-

lantes provoca um aumento da globulina ligadora dos hormônios tireoidianos, com consequente menor quantidade de hormônio tireoidiano na sua fração livre.

Já se sabe que os valores de TSH, T4 livre e dos anticorpos se alteram durante o período de estimulação ovariana. O TSH se eleva ao longo do processo, atingindo o pico no dia da administração do hCG. Em um estudo recente, 40% das mulheres que tinham um TSH < 2,5 no início da estimulação tiveram seu valor aumentado para acima do *cut-off* ao término do estímulo.

Também há relatos de encontro desses anticorpos no fluido folicular de pacientes submetidas a FIV, atingindo uma concentração de 50% da encontrada no sangue. Talvez eles atrapalhem o amadurecimento e a qualidade desses oócitos, impactando no sucesso do tratamento.

Vários estudos sustentam a ideia de que a autoimunidade para tireoide não influencia a taxa de implantação, apesar de ter sido demonstrado que mulheres com falhas de implantação apresentam uma incidência maior desses anticorpos do que as que fizeram controles com infertilidade. Além disso, eles aumentam o risco de aborto espontâneo em três a cinco vezes, mesmo nas pacientes que não apresentam disfunção tireoidiana.

A fisiopatologia desses abortos permanece incerta e inclui vários mecanismos. Os mecanismos tireoide dependentes podem ser a deficiência súbita do hormônio ou uma resposta inadequada em um momento de hiperestrogenismo provocado pela hiperestimulação ovariana e pela gravidez.

TRATAMENTO

Uma meta-análise concluiu que há evidências para o tratamento de mulheres com hipertireoidismo, hipotireoidismo clínico e autoimunidade contra a tireoide durante a gestação, com melhora do prognóstico fetal. Porém, não houve uma associação entre o tratamento do hipotireoidismo sub-clínico sem anticorpos e o prognóstico da gravidez, não havendo consenso entre as sociedades de tireoide sobre a necessidade de tratamento nesses casos.

Diante de tudo o que foi exposto, para pacientes que desejam engravidar, recomendamos:

- se já fazem uso de levotiroxina por hipotireoidismo instalado, manter níveis de TSH abaixo de 2,5 mIU/L;
- na presença de auto-anticorpos, levotiroxina deve ser introduzida se $TSH > 2,5$ mIU/L, mantendo TSH abaixo deste valor. Mesmo que o mecanismo seja imunológico, parece que o maior prejuízo se dá pela deficiência súbita de hormônio, portanto a sua reposição, por ser simples e eficiente, é a estratégia mais recomendada, levando a uma redução de até 19% na chance de aborto e de 15,4% de parto prematuro em relação às mulheres não tratadas;
- no casos de hipotireoidismo subclínico ($TSH > 5$ mIU/L), independentemente da presença de auto-anticorpos, deve ser introduzida levotiroxina, apesar de não ser consenso.

CONCLUSÕES

A gestação e a estimulação ovariana provocam um grande impacto na fisiologia da glândula tireoide. As mulheres inférteis devem ser rastreadas para disfunções tireoidianas, especialmente as com endometriose e SOP. Quando a disfunção é detectada, o tratamento com levotiroxina é capaz de devolver a fertilidade, reduzindo a necessidade da FIV.

Apesar da presença de auto-anticorpos sem hipotireoidismo não comprometer a taxa de gravidez, ela aumenta sensivelmente o risco de aborto tanto nas gestações espontâneas como nas após a FIV.

Em resumo, as mulheres inférteis constituem um seletivo grupo de pacientes para as quais o rastreio de rotina para alterações tireoidianas deve ser realizado, mesmo que ainda haja controvérsias sobre o tratamento em pacientes eutiroideas. As mulheres que se submeterão a FIV devem ter um rigoroso controle da sua função tireoidiana, já que a estimulação ovariana a afeta diretamente e devem ser monitoradas rotineiramente durante a estimulação e no início da gravidez.

Referências Bibliográficas

1. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002 Jan;12(1):63–8.
2. Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract.* 2002 Nov-Dec;8(6):457-69.
3. Ferin M. The menstrual cycle: An integrative view. In: Adashi KY, Rock JA, Rosenwacks Z, eds: *Reproductive Endocrinology, Surgery and Technology*. Philadelphia: Lippincott-Raven;1996;1:103-21.
4. Gerhard I, Becker T, Eggert-Kruse W, Klinga K, Runnebaum B. Thyroid and ovarian function infertile women. *Hum Reprod.* 1991 Mar;6(3):338-45.
5. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, et al. Consensus statement: subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society. *Thyroid.* 2005 Jan;15(1):24-8.
6. Kim CH, Ahn JW, Kang SP, Kim SH, Chae HD, Kang BM. Effect of levothyroxine treatment on in vitro fertilization and pregnancy outcome in infertile women with subclinical hypothyroidism undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 2011 Apr;95(5):1650-4.
7. Kim CH, Chae HD, Kang BM, Chang YS. Influence of antithyroid antibodies in euthyroid women on in vitro fertilization-embryo transfer outcome. *Am J Reprod Immunol.* 1998 Jul;40(1):2–8.
8. Klubo-Gwiedzinska J, Burman KD, Van Nostrand D, Wartofsky L. Levothyroxine treatment in pregnancy: indications, efficacy, and therapeutic regimen. *J Thyroid Res.* 2011;2011:843591.
9. Marshall JC, Kelch RP. Gonadotropin releasing hormone role of pulsatile secretion in one regulation of reproduction. *N Engl J Med.* 1986 Dec 4;315(23):1459-68.
10. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with

- autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jul;91(7):2587-91.
11. Poppe K, Glinoeer D, Steirteghem AV, et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid* 2002 Nov;12(11):997–1001.
 12. Poppe K, Glinoeer D. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. *Hum Reprod Update.* 2003 Mar-Apr;9(2):149-61.
 13. Raber W, Nowotny P, Vytiska-Binstorfer E, Vierhapper H. Thyroxine treatment modified in infertile women according to thyroxine-releasing hormone testing: 5 year follow-up of 283 women referred after exclusion of absolute causes of infertility. *Hum Reprod.* 2003 Apr;18(4):707–14.
 14. Ross DS. Serum thyroid-stimulating hormone measurement for assessment of thyroid function and disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001 Jun;30(2):245-64.
 15. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Neuroendocrinology. In: Speroff L, Glass RH, Kase NG, ed. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* Baltimore: Willians & Wilkins, 1989. pp. 51-89.
 16. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease - scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* Jan 14;291(2):228-38.
 17. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twentyyear follow-up of the Whickham study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995 Jul;43(1):55-68.
 18. Yen SSC, Tsai CC, Naftolin F, Vanderberg G, Ajabor L. Pulsatile patterns of gonadotropin release in subjects with and without ovarian function. *J Clin Endocrinol Metab.* 1972 Apr;34(4):671-5.

CIRURGIAS NA INFERTILIDADE – CIRURGIAS “DO MAL” E CIRURGIAS “DO BEM”

As alterações anatômicas do sistema reprodutor feminino estão entre as principais causas da infertilidade. Muitas delas são hereditárias, como as malformações mullerianas (útero unicorno, bicorno, didelfo e septado), mas outras podem ser causadas por distorções da arquitetura estrutural dos órgãos, decorrentes de cirurgias. As intervenções cirúrgicas são normalmente benéficas para a cura das doenças, porém, se forem realizadas sem necessidade ou com técnicas inadequadas, prejudicam a saúde das pacientes podendo, entre outros problemas, causar infertilidade. O IPGO recebe, com frequência, pacientes que não conseguem engravidar e que foram mutiladas por intervenções cirúrgicas agressivas e muitas vezes desnecessárias: ovários inteiros retirados ainda na adolescência; cistos simples operados sem necessidade, pois eram decorrentes de uma ovulação normal; miomas pequenos e inofensivos que foram extirpados etc. Entre as intervenções mais frequentes realizadas na mulher estão as cirurgias de miomas, cistos de ovário, septo uterino, pólipos endometriais, cirurgias tubárias, sinéquias uterinas e endometriose.

É importante que o ginecologista saiba ponderar a real necessidade de cada indicação cirúrgica e, antes de definir o procedimento, auto-questione-se:

- É realmente necessária a intervenção cirúrgica?
- Existem alternativas de tratamentos neste caso?
- A cirurgia poderá interferir na reserva ovariana?
- É pertinente esta intervenção na idade em que a paciente se apresenta, uma vez que o tempo para a recuperação implicará em uma diminuição importante da reserva ovariana?

- Existem outras técnicas cirúrgicas diferentes daquelas com as quais tenho experiência que podem ser mais vantajosas que esta que estou indicando?
- É urgente ou posso esperar e pensar para me decidir?
- Quais os riscos?
- Quais os benefícios?
- Quais as complicações?
- Como esta cirurgia poderá interferir na fertilidade da paciente – melhorando ou piorando?

O médico deve lembrar que cada vez mais as pacientes têm acesso às explicações médicas pela literatura, pela internet ou por pedirem uma segunda opinião. É importante a humildade profissional, pois hoje em dia com o avanço rápido da tecnologia, cada médico especializa-se em um determinado tipo de técnica cirúrgica, e isto poderá fazer a diferença. Conhecer os detalhes que envolvem as doenças e a interferência delas na fertilidade exige conhecimentos específicos. Além disso, especialistas de áreas diferentes têm interpretações diferentes da mesma doença. O especialista em reprodução humana, por exemplo, enaltece a maternidade, que pode ser conseguida até os 50 anos (neste caso com óvulos de doadora), e por isso procura manter os órgãos pélvicos na sua melhor forma e função para a reprodução, esmerando-se em técnicas cirúrgicas mais conservadoras. Outros médicos podem ter uma posição diferente e muitas vezes correta, porém um pouco mais radical, por temerem desdobramentos indesejáveis da doença, além de, profissionalmente, não estarem envolvidos com a preservação da fertilidade e muitas vezes não conhecerem as possibilidades de tratamentos de reprodução assistida. É importante que não só os ginecologistas como todos os cirurgiões tenham essas noções, para poder ajudar a prevenir possíveis problemas futuros da fertilidade. É fundamental conhecer mais sobre cada doença para entender os prós e contras de cada intervenção cirúrgica e escolher a melhor conduta e o procedimento adequado.

MIOMAS UTERINOS

Miomas estão presentes em 5% a 20% das mulheres em idade fértil e são mais frequentes nas que têm entre 35 e 40 anos. Na maioria das

pacientes são assintomáticos, mas podem levar a sintomas importantes, como hemorragia, desconforto abdominal, alterações urinárias e dor. A presença ou não dessas alterações vai depender do tamanho do mioma e da sua localização no útero. Existem três tipos de miomas, de acordo com a localização:

- os subserosos, que estão na região externa do útero. São geralmente assintomáticos, mas podem causar dor, desconforto abdominal e sintomas de compressão de outros órgãos, dependendo do tamanho. Normalmente não causam alteração de fluxo menstrual;
- os intramurais, que estão na espessura da musculatura do útero. Se pequenos, são geralmente assintomáticos, mas podem causar dor e hemorragia dependendo do tamanho, número e da posição dentro do útero;
- os submucosos, que estão dentro da cavidade uterina. São os mais sintomáticos, causando aumento de fluxo e irregularidade menstrual, mesmo com volumes pequenos.

Mioma x fertilidade

A relação de miomas com infertilidade sempre foi motivo de debate. Acredita-se que podem estar presentes em 5-10% dos casais inférteis, mas como causa isolada da infertilidade em somente 1-2,4% dos casos. A principal razão para o mioma prejudicar a fertilidade é quando ele distorce a cavidade endometrial, levando à dificuldade de implantação e maior chance de aborto. Isso ocorre principalmente quando miomas são submucosos, independentemente do tamanho.

Miomas intramurais estão menos associados à infertilidade, mas quando grandes e próximos à cavidade endometrial também podem deformar a arquitetura uterina ou causar alterações circulatórias locais, processo inflamatório e liberação de citocinas, prejudicando a implantação dos embriões. Quando próximos dos óstios tubários, podem também obstruí-los, dificultando uma gravidez espontânea. Miomas intramurais podem ainda levar à disfunção na contratilidade uterina, prejudicando o transporte dos espermatozoides. Miomas subserosos em geral não atrapalham a fertilidade.

Indicações de Miomectomia

Considerando que miomas são benignos, o objetivo principal da cirurgia é melhorar a qualidade de vida. Assim, a miomectomia deve ser indicada quando a paciente é sintomática ou se há uma suspeita de malignidade (aumento muito rápido de volume do mioma ou degenerações). A decisão da miomectomia ou até eventualmente a histerectomia dependerá da idade, do desejo gestacional da paciente e se tem prole definida. Se ela pensa ainda em filhos, devemos sempre ser o mais conservadores possível. Vale lembrar que mesmo mulheres após os 40 anos podem engravidar com técnicas de reprodução assistida (como ovodocção), permitidas até os 50 anos.

MIOMECTOMIA X INFERTILIDADE

No contexto puramente da infertilidade, a miomectomia é controversa, embora estudos mostrem que pacientes inférteis com miomas apresentam uma maior taxa de gravidez após miomectomia. Entretanto, devemos estar cientes de que a cirurgia pode levar a complicações que podem também ser prejudiciais à fertilidade. Uma delas é o risco de evoluir no intraoperatório para uma histerectomia, impossibilitando uma futura gestação a não ser por útero de substituição, método que tem várias limitações no Brasil. Outra complicação menos grave, mas muito frequente, são as aderências, principalmente quando os miomas forem de localização posterior. Isso pode levar a uma diminuição da fertilidade. A cirurgia pode causar também o enfraquecimento da parede uterina, com risco de ruptura durante o parto e, mais raramente, durante a gestação. Assim, devemos sempre ponderar bem se a intervenção é válida.

Do ponto de vista de melhora da fertilidade, é consenso que miomas submucosos devem sempre ser retirados. Se for uma causa isolada de infertilidade, com sua retirada pode-se conseguir uma gestação espontânea. Nos casos de fertilização *in vitro* (FIV), se o mioma for submucoso, a miomectomia prévia ao ciclo é benéfica, melhorando as taxas de gravidez e diminuindo taxas de aborto. Por outro lado, miomas subserosos não têm indicação de cirurgia no contexto da infertilidade, de um modo geral. Em relação aos miomas intramurais, é controverso e não

devem ser retirados de rotina somente para melhorar a fertilidade, a não ser que distorçam a cavidade endometrial. Apesar de não ser consenso, quando miomas intramurais são maiores que 5 cm, sua retirada pode ter indicação na melhora da fertilidade.

Principais técnicas cirúrgicas para retirada de miomas

A escolha da melhor técnica de miomectomia vai depender da localização, do tamanho do mioma e da experiência do cirurgião. Miomas submucosos devem ser retirados por vídeo-histeroscopia. Miomas intramurais devem ser removidos preferencialmente por videolaparoscopia, embora a laparotomia também seja uma opção. A sutura das camadas do útero deve ser precisa para que se consiga uma reconstrução adequada do órgão, reforçada e com o mínimo de aderências. Assim, para realizar por videolaparoscopia, deve-se ter boa experiência com sutura laparoscópica. A miomectomia laparoscópica tem também a vantagem de causar menos aderências, embora estudos não mostrem diferenças nas taxas de gravidez pós miomectomia laparoscópica em relação à laparotomia. Nos casos de miomas maiores, a intervenção propriamente dita pode ser precedida da ligadura das artérias uterinas, o que diminui sangramentos e recidiva, sem prejudicar a fertilidade. A cirurgia robótica vem crescendo também, apresentando maior facilidade operatória e permitindo suturas mais precisas. As técnicas podem ainda ser combinadas: videolaparoscopia + mini-laparotomia.

Há ainda a opção de embolização da artéria uterina que, pelo risco de levar à falência ovariana, é vista com ressalva em pacientes que desejam gestação. Novas alternativas, como o Sistema ExAblate® 2000, uma técnica não invasiva, estão em estudo e podem ser consideradas, mas ainda com certa precaução.

CISTO DE OVÁRIO

A presença de cistos no ovário é algo fisiológico na maioria dos casos, demonstrando a normalidade do organismo, como ocorre nos ciclos ovulatórios. A mulher com ciclo menstrual normal e que ovula todo

mês forma um folículo que pode ser observado pelo ultrassom e que, após a ovulação, passa a ser chamado de corpo lúteo e poderá eventualmente permanecer durante o próximo ciclo. É chamado de “cisto de retenção” ou “persistência do corpo lúteo”, podendo alcançar dimensões de 3-5 cm de diâmetro. Deve desaparecer espontaneamente e não tem necessidade de ser operado. Não deve ser confundido com cistos de características mais graves nem retirado por cirurgia. O tratamento com pílulas anticoncepcionais ou a simples observação da provável evolução são suficientes para garantir o bem-estar da paciente.

Quando o folículo se rompe na ovulação, pode causar hemorragia intracavitária, levando muitas vezes a paciente ao pronto-socorro com quadro agudo de dor abdominal. É importante sempre ter essa hipótese diagnóstica na cabeça, pois a paciente pode apresentar-se com um quadro de abdome agudo hemorrágico e alguns profissionais acabam abordando cirurgicamente. Isso apresenta um risco enorme à fertilidade, pois pode evoluir para a ooforectomia em uma situação fisiológica e normalmente autolimitada. Além disso, toda abordagem cirúrgica pode levar a aderências, que podem ser prejudiciais à fertilidade. Assim, tentemos sempre a ser o mais conservador possível mesmo em quadros dolorosos intensos, que devem ser controlados com analgésicos, reservando a cirurgia somente para casos de instabilidade hemodinâmica pelo sangramento. Na abordagem cirúrgica, tenta-se somente cauterizar o vaso sangrante, mas em alguns casos retira-se todo o cisto tentando preservar o máximo de tecido ovariano.

Outros cistos também devem ser muito bem avaliados antes de se indicar uma abordagem cirúrgica. Ao ultrassom, podem ter um aspecto que sugere consistência mais aquosa ou densa. Essas características em conjunto com o tamanho e a vascularização (dopplervelocimetria) é que sugerem o tipo de cisto (endometrioma, teratoma, cistoadenoma seroso etc.), indicam a necessidade ou não da intervenção cirúrgica e a eventual gravidade da doença. Marcadores tumorais, como CA-125 e CEA também são úteis nessa decisão. Na maioria das vezes, as cirurgias radicais, como ooforectomia, podem ser evitadas. A ooforoplastia com a retirada somente do cisto é uma opção conservadora e eficaz. A videolaparoscopia é sempre preferível em relação à laparotomia, pois além de oferecer uma recuperação rápida no pós-operatório é menos agressiva e produz poucos danos ao ovário. É evidente que as noções apresentadas neste

capítulo são superficiais e por isso devem ser avaliadas caso a caso e com cautela, pois na medicina qualquer tratamento deve ser individualizado.

SEPTO UTERINO

O septo uterino pode causar infertilidade e aborto em 25% das pacientes, devido à implantação do embrião nesta região pouco vascularizada. O diagnóstico é feito por ultrassom simples (2D ou 3D), ressonância magnética, histeroscopia e videolaparoscopia. Em pacientes inférteis e com história clínica de abortos repetidos, o septo deve ser retirado.

A intervenção cirúrgica, chamada de metroplastia, é feita por vídeo-histeroscopia, algumas vezes acompanhada pela videolaparoscopia para que se tenha mais precisão do fundo uterino e de onde é o máximo que a incisão deve alcançar.

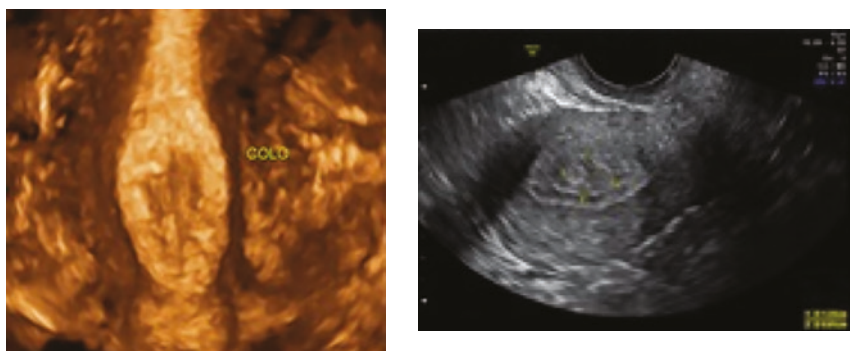
A colocação de um DIU ao final da intervenção para que se evite contato da parede uterina anterior com a posterior e uma eventual sinéquia, consequente ao procedimento, é optativa ao cirurgião. Outra opção é a suplementação pós-operatória de estradiol, entretanto essa medida ainda não é consenso.

PÓLIPOS ENDOMETRIAIS

Os pólipos endometriais podem ocorrer em qualquer idade após a menarca, e com alguma frequência são encontrados nas pacientes inférteis. O diagnóstico inicial é normalmente feito pelo ultrassom, mas muitas vezes passam despercebidos, sendo só diagnosticados pela vídeo-histeroscopia diagnóstica. O IPGO recomenda que todas as pacientes que irão ser submetidas ao procedimento de fertilização *in vitro* realizem a vídeo-histeroscopia diagnóstica antes do início da estimulação ovariana. Uma vez encontrado o pólipo, deve sempre ser retirado.

O procedimento cirúrgico por vídeo-histeroscopia é simples, seguro e realizado em centro cirúrgico, com a duração de internação de algumas horas.

FIGURA 17-1. PÓLIPO ENDOMETRIAL AO ULTRASSOM 3D E 2D



CIRURGIA TUBÁRIA

As alterações anatômicas das tubas correspondem a 25% das causas de infertilidade. Muitas pacientes têm aderências pélvicas que impedem a captação dos óvulos pelas tubas. A etiologia dessas aderências geralmente são cirurgias anteriores, como apendicectomia, cistectomia e miomectomia, além de doença inflamatória pélvica e endometriose. As intervenções mais comuns são salpingo-ovariolise, fimbrioplastia, salpingostomia e, em casos de hidrossalpinge, a salpingectomia, pois o conteúdo líquido intratubário pode retornar ao útero e tornar o endométrio inadequado para a implantação. A indicação dessas cirurgias deve ser muito bem avaliada em seus riscos e benefícios. Nenhuma indicação deverá ser feita sem a avaliação de fertilidade do parceiro (espermograma) e a análise da idade da mulher. Em mulheres com idade avançada, o ginecologista deve estar atento ao tempo de recuperação, uma vez que, nesses casos, a reserva ovariana diminui muito rápido, principalmente ao redor dos 40 anos. Um alerta importante deve ser feito a pacientes submetidas a cirurgias tubárias: o risco aumentado para gravidez ectópica.

SINÉQUIAS UTERINAS

A Síndrome de Asherman (sinéquias uterinas) foi diagnosticada pela primeira vez em 1920. A principal causa é a lesão da camada basal do en-

dométrio em procedimentos de curetagem pós-aborto, com a posterior cicatrização e formação de aderência. Outras causas incluem: cirurgias uterinas (miomas, cesárea, ressecções histeroscópicas) e endometrite. Os principais sintomas são a oligomenorreia e a amenorreia. Podem apresentar ainda dor pélvica cíclica (pois o sangue menstrual fica retido em lojas formadas pelas sinéquias), infertilidade, aborto de repetição e anormalidades placentárias. O diagnóstico é feito pelo histórico, ausência de menstruação mesmo com suplementação hormonal (anticoncepcional oral ou terapia com estradiol e progesterona), histerossalpingografia ou histeroscopia.

Durante o exame histeroscópico, as sinéquias são classificadas de leve, moderada e severa de acordo com o tipo de tecido, endometrial (leve), fibromuscular (moderada) ou conectivo (severa). As aderências leves, que são mais finas, podem muitas vezes ser desfeitas durante o procedimento de vídeo-histeroscopia diagnóstica. Os casos mais graves são também resolvidos com histeroscopia, em ambiente hospitalar, sob anestesia raquidiana ou geral. A colocação de um DIU com o objetivo de evitar recorrência é opcional. Fazer reposição estrogênica no pós-operatório também pode diminuir a chance de recidiva. Um *second-look* pode ser realizado três meses após para a confirmação do sucesso da intervenção e para desfazer possíveis novas aderências leves. Em casos moderados, a chance de recidiva é em torno de 20%, chegando a 50% nos casos severos. Muitos estudos vêm sendo realizados com o uso de células-tronco para regeneração do endométrio, mas ainda é somente experimental.

ENDOMETRIOSE

A endometriose (Capítulo 26) é uma doença muito associada à infertilidade. Enquanto sua prevalência estimada é de 7-14% das mulheres em idade fértil, entre pacientes inférteis está presente em cerca de 25-50%. A endometriose leva à infertilidade por vários mecanismos, e seu tratamento pode gerar uma grande melhora da saúde reprodutiva. Por outro lado, merece cautela principalmente quando acomete os ovários, pois se por um lado sua exérese pode melhorar a fertilidade, por outro lado pode levar a uma perda grande da reserva ovariana e comprometer o futuro reprodutivo.

Cirurgia do endometrioma e a reserva ovariana: uma relação perigosa

O endometrioma é uma das patologias cirúrgicas mais comuns na ginecologia, e a videolaparoscopia é considerada o melhor tratamento em termos de menor recorrência da doença e aumento da fertilidade. Entretanto, deve ser questionado até que ponto essa intervenção, mesmo quando realizada por um cirurgião habilidoso, pode afetar a função ovariana e mais precisamente a reserva ovariana. É temeroso que ao ser retirada a cápsula dos cistos, venham junto folículos primordiais.

A técnica aplicada e o reconhecimento do tecido ovariano adjacente à cápsula do cisto são fundamentais para a preservação da fertilidade. O eletrocautério, frequentemente utilizado por cirurgiões para hemostasia nesse tipo de intervenção, pode causar danos irreversíveis aos ovários, tanto no estroma como na vascularização, e por isso deve ser utilizado com muita cautela. A cistectomia por endometrioma pode provocar até 40% de diminuição nos níveis de AMH (hormônio antimulleriano). Uma atenção ainda maior deve ser dada aos endometriomas bilaterais, que, quando submetidos a uma intervenção inadequada, poderão causar falência ovariana prematura.

Para casais que de qualquer modo serão submetidos a um tratamento de fertilização *in vitro*, muitas vezes é preferível que a estimulação ovariana seja realizada ainda com os cistos, para que não haja perda da reserva ovariana. Essas induções deverão ser discutidas com o médico esterileuta.

Assim, é recomendável que pacientes com endometrioma sejam operadas por cirurgiões envolvidos com a preservação da fertilidade e que a indicação cirúrgica seja baseada nos critérios de dor e infertilidade. Quanto a esta segunda possibilidade, um especialista em reprodução humana também deve ser consultado. A técnica utilizada deve ser realizada com o máximo cuidado para se evitar danos ao tecido ovariano saudável.

CONCLUSÃO

Embora as intervenções cirúrgicas acima comentadas sejam as principais relacionadas com a infertilidade, é importante dar atenção para qualquer cirurgia realizada na região abdominal ou pélvica, pois essa

região do corpo humano tem proximidade com os órgãos reprodutivos. Entretanto, antes de julgar qualquer conduta médica, é necessário exaltar que a medicina é uma ciência de “verdades transitórias” e apresenta uma rapidez evolutiva incontrolável, tornando obsoletos, num curto espaço de tempo, os tratamentos médicos e cirúrgicos mais modernos. Sendo assim, é desaconselhável fazer julgamentos precipitados sobre procedimentos operatórios realizados no passado baseados nos conceitos e técnicas atuais, e deve-se elevar a importância de o médico reciclar seus conhecimentos com a máxima frequência possível.

Referências Bibliográficas

1. Ahmadi F, Siahbazi S, Akhbari F, Eslami B, Vosough A. Hysterosalpingography Finding in Intra Uterine Adhesion (Asherman's Syndrome): A Pictorial Essay. *Int J Fertil Steril*. 2013 Oct;7(3):155-160.
2. Benecke C, Kruger TF, Siebert TI, Van der Merwe JP, Steyn DW. Effect of fibroids on fertility in patients undergoing assisted reproduction. A structured literature review. *Gynecol Obstet Invest*. 2005;59(4):225-30.
3. Busacca M, Riparini J, Somigliana E, et al. Postsurgical ovarian failure after laparoscopic excision of bilateral endometriomas. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Aug;195(2):421-5.
4. Busacca M, Vignali M. Endometrioma excision and ovarian reserve: a dangerous relation. *J Minim Invasive Gynecol*. 2009 Mar-Apr;16(2):142-8.
5. Buttram VC, Jr, Reiter RC. Uterine leiomyomata: Etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril*. 1981 Oct;36(4):433-45.
6. Conforti A, Alviggi C, Mollo A, De Placido G, Magos A. The management of Asherman syndrome: a review of literature. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013 Dec 27;11:118.
7. Deligdish L, Lowenthal M. Endometrial changes associated with myomata of the uterus. *J Clin Pathol*. 1970 Nov;23(8):676-80.
8. Desai, Patel P. Fibroids, Infertility and Laparoscopic Myomectomy. *J Gynecol Endosc Surg*. 2011 Jan-Jun;2(1):36-42.
9. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod*. 2002 Jun;17(6):1424-30.

10. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014 Mar;29(3):400-12.
11. Fernandez H, Sefrioui O, Virelizier C, Gervaise A, Gomel V, Frydman R. Hysteroscopic resection of submucosal myomas in patients with infertility. *Hum Reprod*. 2001 Jul;16(7):1489-92.
12. Johnson N, van Voorst S, Sowter MC, Strandell A, Mol BW. Tubal surgery before IVF. *Hum Reprod Update*. 2011 Jan-Feb;17(1):3.
13. Lass, G. Williams, N. Abusheikha, P. Brinsden. The Effect of Endometrial Polyps on Outcomes of In Vitro Fertilization (IVF) Cycles A. *J Assist Reprod Genet*. 1999 Sep;16(8):410-415.
14. Legendre G, Catala L, Morinière C, et al. Relationship between ovarian cysts and infertility: what surgery and when? *Fertil Steril* 2014 Mar;101(3):608-614.
15. Lin X, Wei M, Li TC, Huang Q, Huang D, Zhou F, Zhang S. A comparison of intrauterine balloon, intrauterine contraceptive device and hyaluronic acid gel in the prevention of adhesion reformation following hysteroscopic surgery for Asherman syndrome: a cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 Oct;11:512-516.
16. Litta P, Conte L, De Marchi F, Saccardi C, Angioni S. Pregnancy outcome after hysteroscopic myomectomy. *Gynecol Endocrinol*. 2014 Feb;30(2):149-52.
17. Manyonda I, Sinthamoney E, Belli AM. Controversies and challenges in the modern management of uterine fibroids. *BJOG*. 2004 Feb;111(2):95-102.
18. March CM. Management of Asherman syndrome. *Reprod Biomed Online*. 2011 Jul;23(1):63-76.
19. Muzii L, Bellati F, Bianchi A, et al. Laparoscopic stripping of endometriomas: a randomized trial on different surgical techniques. Part II: pathological results. *Hum Reprod* 2005 Jul;20(7):1987-92.
20. Muzii L, Bellati F, Palaia I, et al. . Laparoscopic stripping of endometriomas: a randomized trial on different surgical techniques. Part I: clinical results. *Hum Reprod* 2005 Jul;20(7):1981-6.
21. Muzii L, Bianchi A, Crocè C, Mancini N, Panici PB. Laparoscopic excision of ovarian cysts: is the stripping technique a tissue-sparing procedure? *Fertil Steril* 2002 Mar;77(3):609-14.

22. Novak ER, Woodruff JD. Myoma and other benign tumors of the uterus. In: *Gynecologic and Obstetric Pathology*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1979. pp. 260–78.
23. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Myomas and reproductive function. *Fertil Steril*. 2006 Nov;86(5 Suppl 1):S194-9.
24. Pritts EA. Fibroids and infertility: A systematic review of the evidence. *Obstet Gynecol Surv*. 2001 Aug;56(8):483-91.
25. Pundir J, El Toukhy T. Uterine cavity assessment prior to IVF. *Womens Health (Lond Engl)*. 2010 Nov;6(6):841-7.
26. Rackow BW, Arici A. Fibroids and in-vitro fertilization: Which comes first? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2005 Jun;17(3):225–31.
27. Raffi F, Metwally M, Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Sep;97(9):3146-54.
28. Somigliana E, Vercellini P, Daguati R, et al. Fibroids and female reproduction: A critical analysis of evidence. *Hum Reprod Update*. 2007 Sep-Oct;13(5):465-76.
29. Tonguc EA, Var T, Yilmaz N, Batioglu S. Intrauterine device or estrogen treatment after hysteroscopic uterine septum resection. *Int J Gynaecol Obstet*. 2010 Jun;109(3):226-9.
30. Valle RF, Sciarra JJ. Intrauterine adhesions: hysteroscopic diagnosis classification, treatment, and reproductive outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1988 Jun;158(6 Pt 1):1459-70.

DOAÇÃO DE ÓVULOS

Existem muitas causas de infertilidade, e a maioria delas é tratável. Medicamentos induzem a ovulação quando ela não for adequada; cirurgias recuperam problemas da anatomia do aparelho reprodutor quando houver alterações, como aderências pélvicas ou obstrução tubária; a endometriose é tratável pela videolaparoscopia; os espermatozoides, quando não estiverem presentes no sêmen, podem ser retirados do testículo por mini-intervenções cirúrgicas e, por fim, a fertilização *in vitro* (FIV) resolve quase todos os problemas.

Descobrir alguma dessas dificuldades causa uma dor maior ou menor no sentimento da mulher, e os tratamentos disponíveis para esses problemas aliviam o sofrimento. De todos os diagnósticos conhecidos, o mais difícil de ser aceito pela mulher é o da ausência de óvulos capazes de serem fertilizados, isto é, que o ovário não possui mais óvulos capazes de gerar filhos. É um momento de decepção, pois ela acredita que não será mais possível ser mãe. Esse fato pode acontecer em mulheres jovens, com falência ovariana prematura, também chamada de menopausa precoce (Capítulo 22); em casos de cirurgias mutiladoras, em que são retirados os dois ovários; em idade avançada, quando os óvulos produzidos não formam embriões de boa qualidade; ou na própria menopausa na idade certa (ao redor dos 50 anos), época em que não existem mais óvulos. Nos dias de hoje, cada vez mais as mulheres retardam o casamento e a busca de um filho por darem prioridade à sua formação e carreira profissional ou à conquista de bens materiais. Outras, após os 40 anos, reencontram uma vida afetiva feliz num segundo casamento com um homem sem filhos e que deseja uma família. Outras, o destino quis que casassem mais tarde.

Existem ainda casos de doenças genéticas e cromossômicas transmissíveis, e muitas vezes não é possível o diagnóstico pré-implantacional. Não importa o motivo. A solução para todos esses casos é a DOAÇÃO DE ÓVULOS. Essas mulheres podem ser mães e gerar seu(s) filho(s) no seu próprio ventre, tendo um bebê fruto dos espermatozoides do seu marido com um óvulo de uma mulher doadora.

O primeiro impacto dessa proposta de tratamento para essas pacientes é sempre de indignação, acompanhada de comentários como: “Dessa maneira não me interessa”, “Então esse filho não será meu”, “Essa criança não terá as minhas características, nem o meu DNA”, e outros. Estas afirmações são feitas por quase todas as mulheres numa fase inicial. Mesmo quando fornecemos uma vasta quantidade de informações necessárias para a compreensão desse processo, deixam a clínica frustradas e acreditando que desistirão de ter filhos para sempre. Mas, após um período de reflexão e conhecimento, retornam, aceitando essa opção para ter seus filhos. É muito gratificante cuidar desses casais, porque a tristeza que tinham por considerarem irreversível a sua fertilidade torna-se uma felicidade inesperada. A doação de óvulos é um tratamento sigiloso, que é do conhecimento exclusivo do médico e do casal. As doadoras devem ser anônimas, isto é, não podem ser da própria família nem conhecidas do casal. Devem ter semelhança física, tipo de sangue compatível e saúde física e mental comprovadas por exames. A incorporação do sentimento de mãe e o espírito de paternidade após a constatação do sucesso da gravidez é tão grande, que todos os casais após esse momento, mal se lembram de que a gestação foi conseguida por óvulos doados. O que importa para essas mães é que o bebê veio do seu próprio ventre. Ela dará à luz, e desse momento em diante, pelo resto de sua vida, aquele será SEU FILHO! Além disso, um estudo mostrou que crianças nascidas de óvulos doados demonstram menos problemas psicológicos que crianças que nasceram de útero de substituição e sem diferença em relação a crianças concebidas naturalmente, mostrando que a ausência de vínculo intrauterino afeta mais a criança que a ausência do *link* genético.

O EFEITO DA EPIGENÉTICA NAS RECEPTORAS DE ÓVULOS

Uma das maiores preocupações das mulheres que vão receber óvulos doados é se o filho que será gerado por elas terá sua semelhança física e comportamental, uma vez que, temem no futuro que, as pessoas possam duvidar ou desconfiar da origem dos óvulos. É claro que, de início, o IPGO deixa claro para essas mulheres que toma todos os cuidados para que todos os critérios de semelhança com a futura mãe receptora sejam considerados, como a própria compatibilidade do tipo de sangue, para que nunca haja dúvida da criança de que o óvulo foi originado de outra mulher, a não ser que essa receptora deseje no futuro contar a verdade – isso será uma opção dela. É sempre bom lembrar que em uma família de vários irmãos não significa que todos serão sócias uns dos outros e que também não serão idênticos ao pai ou à mãe. Do ponto de vista genético, é interessante que todas as pessoas saibam que 99,9% dos nossos genes são idênticos. Isso significa que as diferenças que vemos ao nascimento entre uma criança e outra não dependem só de ela ter genes específicos herdados da mãe ou do pai, mas da influência importante dos efeitos do ambiente que determinam como será expresso o código genético. Em outras palavras, o DNA (ácido desoxirribonucleico) não é o único responsável pelas características do ser humano e, independentemente da origem do óvulo, são fundamentais para formação e desenvolvimento do novo ser os efeitos do ambiente, como o útero, a irrigação sanguínea, a nutrição e até mesmo o modo “como a futura mãe pensa”, que podem afetar a expressão dos genes do embrião. Os genes podem se expressar ou permanecer adormecidos, dependendo de sinais provenientes do exterior da célula. Nosso código genético possui verdadeiras “chaves de liga/desliga”, que ativam ou inativam a ação dos genes. Quem determina quais genes serão ativados ou não é o ambiente, a que chamamos de fatores epigenéticos. A expressão dos genes começa no útero. A mulher grávida, com seu útero representando o meio ambiente, é responsável pela forma como os genes do bebê serão expressos. Essa fase inicial da vida, as primeiras 40 semanas ou mais, começa a moldar as características da criança ao nascer.

O que é epigenética (do grego EPI = além de + genética)?

Os genes são as unidades fundamentais da hereditariedade e são formados por uma sequência específica de DNA, que contém as instruções genéticas que coordenam o desenvolvimento e funcionamento de todos os seres vivos. A sequência de DNA é como as letras de um texto complexo, e as etiquetas epigenéticas como os espaços, a pontuação, os parágrafos, que fazem a sequência do texto adquirir um significado. Tais etiquetas epigenéticas são como chaves de liga/desliga, que ativam ou inativam a ação dos genes. A expressão destes genes, que chamamos de “*imprinting* genômico”, ocorre já na fase de formação dos gametas masculino e feminino e prossegue durante a fertilização e o desenvolvimento embrionário.

Evidências científicas têm demonstrado que os genes e o DNA não são responsáveis pela especificidade final dos seres humanos, e sim os *imprintings* genéticos, que fazem com que genes sejam expressos ou permaneçam adormecidos, dependendo de sinais provenientes do exterior da célula. O ambiente, no caso de uma gestação, é o útero da mulher. Assim, tudo o que ocorrer durante a gestação pode influenciar a ativação ou inativação de genes do futuro bebê. Dessa forma, uma criança nascida do útero de uma receptora será emocionalmente, fisicamente e psicologicamente diferente do que se a mesma criança fosse concebida no útero da doadora do óvulo. Um bebê concebido de um óvulo doado recebe as “instruções” sobre a expressão dos seus genes da mulher que o carrega. Em outras palavras, a mãe que gesta influencia na epigenética do seu filho. O útero assume muito mais do que o papel de uma incubadora, e o desenvolvimento do feto dependerá em tudo do corpo da mulher que o carrega: o oxigênio, os nutrientes, a excreção, estilo de vida, uso de hormônios, a exposição a agentes, a alimentação, e a forma como tudo isso é ofertado irá influenciar diretamente a ativação e expressão gênica do embrião. Assim, a receptora determina como será seu filho, até em nível genético!!! A criança que nasce será física e emocionalmente diferente da mulher que o doou. Em outras palavras, a mãe que gesta influencia o que a criança será, e, assim, em nível genético, é seu filho.

Talvez o maior mito que envolve a gravidez diz respeito ao fato de que o útero seria simplesmente uma incubadora. Nada poderia estar mais longe da verdade. O aspecto mais importante de todas as gestações

– incluindo a decorrente de doação de óvulos – é que o crescimento de cada célula do corpo do feto em desenvolvimento é construído a partir do corpo da mãe grávida. O tecido de revestimento do seu útero (o endométrio) irá contribuir para a formação da placenta. O feto usará proteínas de seu corpo; o feto usará seu cálcio, seus açúcares, nitratos e fluidos. Assim, a gestante não é passiva nesse processo.

DOADORAS E RECEPTORAS

A primeira gestação resultante de uma ovodoação ocorreu em 1984. A paciente tinha falência ovariana prematura, ou seja, entrou precocemente na menopausa. A doação de óvulos é realizada no Brasil pelo IPGO há mais de dez anos, é ética e legal, contanto que não haja fins comerciais e seja anônima. Portanto, a doadora não saberá a identidade da receptora e vice-versa – é o que determina a lei e a ética. Chamamos de doadora a mulher que será estimulada para um ciclo de FIV, do qual resultará a coleta de vários óvulos, dos quais metade (doação compartilhada) será doado para uma outra mulher que não tem mais capacidade de produzi-los – esta é a receptora.

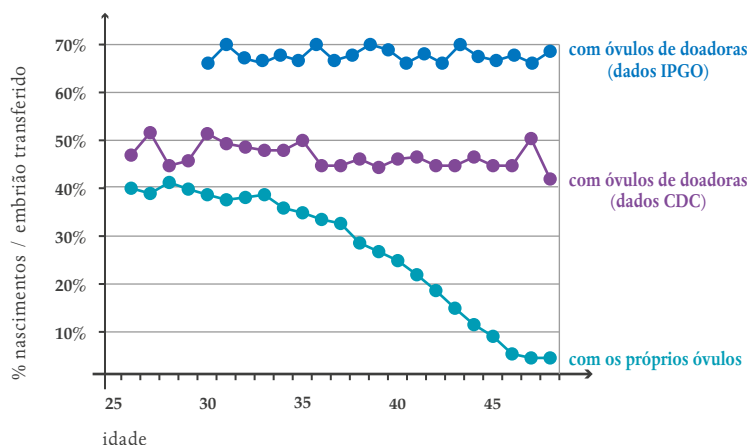
A receptora terá que ter seu útero preparado com hormônios (estradiol e progesterona) antes de receber o(s) embrião(ões), e os mesmos terão que ser mantidos até o terceiro mês de gestação, quando a placenta passa a ser a responsável pela manutenção da mesma. Após o terceiro mês, a gestação evolui normalmente, sem a necessidade de suporte hormonal. O pré-natal é igual ao de uma gravidez concebida naturalmente e a mãe poderá amamentar sem nenhuma diferença de uma gravidez espontânea.

AVALIANDO A PACIENTE RECEPTORA

A avaliação da receptora inclui uma história clínica detalhada, exame físico e exames laboratoriais específicos (Quadro 18-2). A decisão de partir para uma doação de óvulos nem sempre é fácil, por isso uma avaliação psicológica é fundamental. Deve haver uma conversa franca sobre assuntos relacionados a estar gerando um filho não biológico, sentimentos relacionados às falhas de tratamentos anteriores, gestação em

idade avançada e vantagens e desvantagens em contar ou não ao filho que irá nascer. Em geral, as taxas de gravidez em ciclos de ovulação são altas, em torno de 50% a 70%, semelhantes às de pacientes jovens, uma vez que a “idade do óvulo” é o principal fator preditivo de sucesso na FIV (Quadro 18-1). Porém, é importante frisar a possibilidade de não dar certo, para que a paciente possa saber como lidar com isso e não crie expectativas exageradas de sucesso do tratamento na 1ª tentativa.

QUADRO 18-1. TAXA DE NASCIMENTOS POR EMBRIÃO TRANSFERIDO DE ACORDO COM IDADE MATERNA



* <http://www.cdc.gov/reproductivehealth/ART/index.htm> e dados do IPGO.

A avaliação do útero da receptora é fundamental. Existem vários métodos que podem ser utilizados para tal, como o ultrassom transvaginal, histeroscopia e, às vezes, histerossalpingografia ou histerossonografia. Um exame de papanicolau deve ser realizado (menos de um ano antes), assim como dosagens hormonais básicas (TSH, T4 livre e Prolactina). Além disso, o casal deve colher tipagem sanguínea e sorologias para HIV, HTLV, sífilis e hepatite B e C. O marido ainda terá que ter um espermograma recente com cultura, e a mulher, coleta de secreção vaginal para pesquisa de *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*,

Mycoplasma hominis, *Neisseria Gonorrhoeae* e bactérias aeróbias. A mulher deve ainda colher sorologias para toxoplasmose, citomegalovírus (CMV) e Rubéola.

Quando as receptoras estiverem ao redor dos 40 anos ou mais, deverão ser também solicitados exames gerais, como mamografia, raio X de tórax, glicemia, avaliação cardiovascular, resistência insulínica, colesterol e outros, para uma investigação clínica global.

Essa avaliação detalhada da saúde física da mulher é muito importante para saber se na idade em que se encontra, seu organismo será capaz de suportar uma gravidez sem colocá-la em risco, principalmente em casos de gestação múltipla. Todos esses detalhes devem ser muito bem analisados pela equipe médica responsável e ponderados junto ao casal.

Pela resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM nº 2.013/13), a idade limite da receptora é de 50 anos.

QUADRO 18-2. PESQUISA DA RECEPTORA DE ÓVULOS E SEU PARCEIRO

| RECEPTORAS | SE MAIORES DE 40 ANOS |
|------------------------------------|----------------------------|
| Ultrassom transvaginal | Mamografia |
| Histeroscopia | Raio X de tórax |
| Papanicolau | ECG |
| TSH, T4 livre e prolactina | Glicemia de jejum |
| Tipagem sanguínea | HOMA-IR |
| Sorologias: | Colesterol total e frações |
| HIV 1 e 2 | Triglicérides |
| Hepatite B | Avaliação cardiovascular |
| Hepatite C | |
| HTLV 1 e 2 | |
| Sífilis | |
| Rubéola | |
| Toxoplasmose | |
| CMV | |
| Secreção vaginal para pesquisa de: | |
| <i>Chlamydia trachomatis</i> | |
| <i>Ureaplasma urealyticum</i> | |
| <i>Mycoplasma hominis</i> | |
| <i>Neisseria Gonorrhoea</i> | |
| Bactérias aeróbias | |
| Avaliação psicológica | |

HOMEM

Espemograma com cultura
 Tipagem sanguínea
 Sorologias:
 HIV 1 e 2
 Hepatite B
 Hepatite C
 HTLV 1 e 2
 Sífilis

AVALIANDO E SELECIONANDO AS PACIENTES DOADORAS

No Brasil, a ovodoação é obrigatoriamente anônima, ou seja, nem a doadora nem a receptora sabem a identidade de uma ou de outra, diferentemente dos Estados Unidos, onde a receptora pode escolher uma doadora conhecida. No nosso país, também não é permitida nenhuma transação comercial nesse tipo de tratamento. A doação deve ser voluntária e sem fins lucrativos. A partir da última resolução do CFM (CFM nº 2.013/13), é permitida a chamada doação compartilhada, isto é, uma mulher em tratamento para engravidar pode doar parte dos seus óvulos para outra mulher, em troca do custeio de parte do tratamento (Capítulo 21).

Por essa resolução, a idade limite para ser doadora é 35 anos. No IPGO, a candidata a doadora além de um exame clínico e laboratorial rigoroso, deve preencher um questionário detalhado sobre sua vida pessoal e médica, incluindo informações sobre antecedentes e características familiares. Detalhes físicos como peso, estatura, tipo e cor dos cabelos, cor dos olhos e da pele são incluídos nesse questionário, acompanhados de uma foto de quando era criança para que a receptora tenha uma ideia da fisionomia de quem lhe doará os óvulos. Assim, ela se sentirá mais segura, mas sem o risco de um reconhecimento futuro.

Solicitamos também que escrevam um pequeno texto que reflita os seus sentimentos e traços da sua personalidade, que darão maior ênfase às suas características íntimas. Hábitos como tabagismo, alcoolismo e uso de drogas devem ser questionados. As doadoras não são buscadas ao acaso; na maioria das vezes, elas estão fazendo também um tratamento para engravidar (doação compartilhada) em decorrência de problemas de fertilidade do marido (poucos espermatozoides ou ausência deles), fatores tubários ou esterilidade sem causa aparente, sendo, independentemente da razão, sempre submetidas a exames para a pesquisa da fertilidade, principalmente da reserva ovariana (Capítulo 2). Todas as sorologias, como sífilis, HIV, hepatite B e C e HTLV, pesquisa de secreção vaginal e papanicolau, devem ter sido realizadas há menos de seis meses, além de tipagem sanguínea, cariótipo, para descartar translocações balanceadas, e avaliação rigorosa da reserva ovariana (Quadro 18-3). Se for doação compartilhada, também é necessária a avaliação do útero da paciente e sorologias para toxoplasmose, rubéola e CMV.

QUADRO 18-3. PESQUISA DA DOADORA DE ÓVULOS E SEU PARCEIRO

| DOADORAS | SE DOAÇÃO COMPARTILHADA |
|--------------------------------------|---|
| Ultrassom transvaginal | Histeroscopia ou histerossalpingografia |
| Pesquisa de reserva ovariana: | Sorologias: |
| Contagem de folículos antrais ou AMH | Rubéola |
| Cariótipo com banda G | Toxoplasmose |
| Papanicolau | CMV |
| FSH e LH (3° a 5° dia do ciclo) | Exame para o Zica Vírus |
| TSH, T4 livre e prolactina | |
| Tipagem sanguínea | |
| Sorologias: | |
| HIV 1 e 2 | |
| Hepatite B | |
| Hepatite C | |
| HTLV 1 e 2 | |
| Sífilis | |
| Exame para o Zica Vírus | |
| Secreção vaginal para pesquisa de: | |
| <i>Chlamydia trachomatis</i> | |
| <i>Ureaplasma urealyticum</i> | |
| <i>Mycoplasma hominis</i> | |
| <i>Neisseria Gonorrhoea</i> | |
| Bactérias aeróbias | |
| Avaliação psicológica | |

HOMEM

Espermograma com cultura
 Sorologias:
 HIV 1 e 2
 Hepatite B
 Hepatite C
 HTLV 1 e 2
 Sífilis
 Exame para o Zica Vírus

Além disso, para ser doadora, a mulher **deve ter as seguintes características:**

- Idade entre 18 e 35 anos;
- Bom nível intelectual;
- Histórico negativo de doenças genéticas transmissíveis;
- Teste negativo para doenças infecciosas sexualmente transmissíveis;
- Tipagem sanguínea compatível com a da receptora (exceto se a receptora não se importar);
- Boa reserva ovariana.

REGRAS GERAIS PARA A DOAÇÃO DE ÓVULOS

A doação nunca terá caráter lucrativo ou comercial. Não se vendem óvulos (nem espermatozoides).

As doadoras não podem conhecer a identidade das receptoras, e vice-versa. Obrigatoriamente serão mantidos o sigilo e o anonimato. A legislação não permite doação entre familiares.

As clínicas especializadas mantêm de forma permanente um registro dos doadores, dados clínicos de caráter geral com as características fenotípicas (semelhança física) e exames laboratoriais que comprovem sua saúde física. A escolha de doadores baseia-se na semelhança física, imunológica e na máxima compatibilidade entre doador e receptor.

Doadoras e receptoras devem assinar termo de consentimento livre e esclarecido que explica detalhadamente todas as implicações da odoação.

AS PACIENTES DOADORAS SÃO

Pacientes do programa de fertilização *in vitro* com altas respostas ao estímulo ovariano que, às vezes, desejam de forma voluntária e anônima doar parte dos óvulos obtidos ou embriões excedentes.

Doação compartilhada é a situação mais comum. Nesse caso, a receptora recebe os óvulos doados de uma paciente submetida à fertilização *in vitro* (doadora), que fornece alguns de seus óvulos em troca do custeio de parte do seu tratamento. Dessa forma, estaremos ajudando duas mulheres e dando a elas o direito de ser mãe.

Óvulos e embriões congelados provenientes de mulheres submetidas a tratamentos de fertilização *in vitro* que engravidaram e tiveram seu(s) filho(s). De alguma forma, o sucesso do tratamento já realizado indica uma boa qualidade desses óvulos. Essas pacientes, quando não desejam ter mais filhos, muitas vezes doam os óvulos ou embriões excedentes. Vale ressaltar que a doação de óvulos é muito mais fácil de ser aceita pela paciente em relação à doação de embriões. Como a chance de gestação com óvulos congelados está cada vez mais próxima à de embriões congelados, vale a pena o incentivo para o congelamento de óvulos para mulheres jovens que os produzem em grande quantidade.

Doação por generosidade pura é muito raro. Algumas mulheres de maneira altruística ou já beneficiadas por tratamentos anteriores de fertilização *in vitro*, não desejando mais ter filhos e movidas por um sentimento de gratidão, se oferecem para doar seus óvulos sem qualquer benefício.

COMO É FEITA A DOAÇÃO DE ÓVULOS

1- Sincronizando a doadora e a receptora

Uma vez escolhida a doadora pela receptora e tendo ambas assinado os termos de consentimento, podemos iniciar o tratamento.

Existem vários protocolos que podemos utilizar para sincronizar as duas, como os análogos do GnRh, o uso de pílulas anticoncepcionais ou o uso concomitante de análogos e antagonistas de GnRh. O importante é fazer com que as duas possam começar juntas o tratamento. A doadora iniciará com injeções para estimular a ovulação enquanto a receptora iniciará com medicações via oral ou adesivos para preparar o útero para receber o embrião. Pode-se também congelar os embriões formados e transferi-los num ciclo posterior.

2- Tratamento da doadora

O ciclo de doação de óvulos é realizado pela técnica de fertilização *in vitro*, na qual os gametas femininos (óvulos) da doadora são doados a receptora para que sejam fertilizados.

A doadora é submetida a um ciclo usual de estimulação ovariana para FIV (Capítulo 7). Como é esperado um número grande de óvulos coletados, as doadoras têm risco aumentado para Síndrome da Hiperestimulação Ovariana (SHO), assim dá-se preferência a utilizar protocolo de indução com antagonista do GnRH. Se realmente crescerem muitos folículos (15 ou mais), pode-se optar por substituir o uso de hCG para maturação final dos óvulos por agonista do GnRH, que praticamente anula a chance de SHO (Capítulo 10).

Após a coleta, quando o processo for realizado pela doação compartilhada, metade dos óvulos serão fertilizados com os espermatozoides do marido da doadora e a outra metade com os espermatozoides do marido da receptora. Se for doação exclusiva, a fertilização é realizada somente com espermatozoides do marido da receptora.

Vinte e quatro horas após a fertilização, sabemos quantos embriões se formaram. Estes permanecem no laboratório por dois a cinco dias e, após serem selecionados, são transferidos ao útero através de um

cateter por via vaginal. Não há necessidade de sedação (Capítulo 7).

Na doação compartilhada, os embriões formados com sêmen do marido da doadora serão transferidos ao útero da doadora, no número máximo de dois. Quando utilizado agonista do GnRH no lugar do hCG, os embriões deverão ser congelados, pois atrapalha a receptividade endometrial. Mesmo com uso de hCG, muitos estudos mostram que níveis elevados de estradiol e progesterona no dia do hCG prejudicam a implantação, então está sendo uma conduta cada vez mais frequente a vitrificação dos embriões para transferência num ciclo posterior natural ou de preparo endometrial.

3- Tratamento da receptora

A receptora recebe dois únicos hormônios (estrogênio e progesterona) para o preparo do endométrio a fim de receber os embriões, pois não existe indução de ovulação. Se a paciente está no menacme, pode ser feito um bloqueio prévio com agonista do GnRH de depósito (3,75 mg), meia ampola subcutâneo, no 21º. Assim que menstruar, é realizado um ultrassom (e dosagem de estradiol e progesterona, se necessário) para confirmar que está bloqueada para iniciar o preparo endometrial. Se estiver na menopausa, isso não é necessário.

No IPGO, o preparo endometrial consiste inicialmente de valerato de estradiol 4 mg via oral por dia durante cinco dias, quando então aumenta-se para 6 mg/dia e se mantém por pelo menos dez dias. Pode ser dado estradiol por outras vias também, como adesivos.

Quando a doadora for colher os óvulos, a receptora iniciará o uso da progesterona à noite, desde que seu endométrio esteja adequado (pelo menos maior que 7 mm, sendo ideal 10 mm ou mais). Se não estiver adequado, vale a pena congelar os embriões e aguardar que esteja favorável. Existem várias maneiras de dar a progesterona (cápsulas gelatinosas vaginais, comprimidos orais, gel vaginal ou injeção intramuscular).

A transferência é realizada normalmente no terceiro ou quinto dia de desenvolvimento embrionário. O(s) embrião(ões) oriundo(s) dos óvulos fertilizados pelo sêmen do seu marido será(ão) então transferido(s) para seu útero. Pela nova resolução do CFM (CFM nº 2013/13), o número máximo de embriões colocado é dois (Capítulo 21).

No caso de beta-hCG positivo, a reposição hormonal (estradiol e progesterona) deve ser mantida por até 12 semanas.

Cada clínica deve manter um registro de todas as doadoras e receptoras, bem como dos resultados de cada tratamento, de preferência até o nascimento dos bebês. Além de as identidades das envolvidas serem confidenciais, a confiabilidade dos arquivos médicos deve ser respeitada, como em qualquer outro procedimento. A liberação de informações só poderá ser feita mediante autorização expressa do paciente.

ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS

As doadoras devem ser informadas sobre os riscos da hiperestimulação ovariana, bem como sobre outras possíveis complicações da fertilização *in vitro*, como gestação múltipla, sangramento, infecção e anestesia.

No Brasil, não há necessidade de se contratar um advogado para acompanhar o tratamento, a não ser em alguns casos específicos, por exemplo barriga de aluguel (corretamente chamado de útero de substituição).

As receptoras devem saber que, apesar de as doadoras serem mulheres com idade de chances mínimas para malformações cromossômicas, essa possibilidade não pode ser excluída.

O casal que parte para a ovodoação deve se sentir à vontade para perguntar ao médico assistente:

- 1 Quantos ciclos de ovodoação a clínica faz por mês?
- 2 Qual a taxa de gravidez nesse tipo de tratamento?
- 3 Como a clínica seleciona e encontra as doadoras? Quantas doadoras estão disponíveis no momento?
- 4 Qual o tempo médio de espera para encontrar uma doadora?
- 5 Como é feito o pagamento do ciclo?
- 6 O que acontece caso a doadora não produza óvulos suficientes? Quem arca com o custo dos medicamentos utilizados?
- 7 Existe a possibilidade de uma doadora doar para mais de uma receptora? Nesse caso, o custo do tratamento pode ser reduzido?
- 8 Existe alguma restrição de idade para a receptora?
- 9 Existe restrição em relação a estado civil da receptora?

“A doação de óvulos NÃO consiste em um simples ato de entrega descontrolada, mas, SIM, em uma atitude pensada e generosa, com o objetivo maior de proteger, preservar, eternizar, restaurar e conservar a família e o amor.”

Arnaldo Schizzi Cambiaghi

Referências Bibliográficas

1. Cetinkaya MB, Siano LJ, Benadiva C, Sakkas D, Patrizio P. Reproductive outcome of women 43 years and beyond undergoing ART treatment with their own oocytes in two Connecticut university programs. *J Assist Reprod Genet.* 2013 Jun;30(5):673-8.
2. Check JH, Wilson C, Jamison T, Choe JK, Cohen R. The sharing of eggs by infertile women who are trying to conceive themselves with an egg recipient for financial advantages does not jeopardize the donor's chance of conceiving. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2012;39(4):432-3.
3. Donadio NF, Donadio N, Cavagna M. Ovodoação. In: Dizik A, Pereira D, Cavagna M, Amaral W. eds. *Tratado de Reprodução Assistida.* São Paulo: segmento Farma, 2010. pp. 255-61.
4. Fauque P. Ovulation induction and epigenetic anomalies. *Fertil Steril.* 2013 Mar 1;99(3):616-23.
5. Feigenberg MI, Choufani S, Butcher DT, Roifman M, Weksberg R. Basic concepts of epigenetics. *Fertil Steril.* 2013 Mar 1;99(3):607-15.
6. Golombok S, Blake L, Casey P, Roman G, Jadvá V. Children born through reproductive donation: a longitudinal study of psychological adjustment. *J Child Psychol Psychiatry.* 2013 Jun;54(6):653-60.
7. Gúrtin ZB, Ahuja KK, Golombok S. Egg-sharing, consent and exploitation: examining donors' and recipients' circumstances and retrospective reflections. *Reprod Biomed Online.* 2012 Jun;24(7):698-708.
8. Hajj N, Haa T. Epigenetic disturbances in vitro cultured gametes and embryos: implications for human assisted reproduction. *Fertil Steril.* 2013 Mar 1;99(3):632-41.
9. Horsthemke B, Ludwig M. Assisted reproduction: the epigenetic perspective. *Hum Reprod Update.* 2005 Sep-Oct;11(5):473-82.

10. Kasius A, Smit JG, Torrance HL, et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014 Jul;20(4):530-41.
11. Laskov I, Michaan N, Cohen A, et al. Matern Outcome of twin pregnancy in women ≥ 45 years old: a retrospective cohort study. *Fetal Neonatal Med*. 2013 May;26(7):669-72.
12. Pennings G, de Mouzon J, Shenfield F, et al. Socio-demographic and fertility-related characteristics and motivations of oocyte donors in eleven European countries. *Hum Reprod*. 2014 May;29(5):1076-89.
13. Reproductive Endocrinology and Infertility Committee, Family Physicians Advisory Committee, Maternal-Fetal Medicine Committee, Executive and Council of the Society of Obstetricians, Liu K, Case A, Advanced reproductive age and fertility. *J Obstet Gynaecol Can*. 2011 Nov;33(11):1165-75.
14. Rice F, Thapar A. Estimating the relative contributions of maternal genetic, paternal genetic and intrauterine factors to offspring birth weight and head circumference. *Early Hum Dev*. 2010 Jul;86(7):425-32.
15. Skillern A, Cedars M, Huddleston H. Egg Donor Informed Consent Tool (EDICT): development and validation of a new informed consent tool for oocyte donors. *Fertil Steril*. 2013 May;99(6):1733-8.
16. Skillern AA, Cedars MI, Huddleston HG. Oocyte donors' comprehension as assessed by the EDICT (Egg Donor Informed Consent Tool). *Fertil Steril*. 2014 Jan;101(1):248-51.
17. Wolff GL, Kodell RL, Moore SR, Cooney CA. Maternal epigenetics and methyl supplements affect agouti gene expression in Avy/a mice. *FASEB J*. 1998 Aug;12(11):949-57.

TRATAMENTOS DE FERTILIZAÇÃO EM CASAIS SORODISCORDANTES

São considerados casais sorodiscordantes aqueles em que somente um dos parceiros é portador de alguma doença infectocontagiosa que pode ser transmitida por via sexual, impedindo a reprodução por vias naturais, sem que haja risco de contaminação pelo parceiro não infectado. As doenças mais frequentes são hepatite B, hepatite C, HIV e HTLV.

Até 2005, a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva contraindicava a gestação em casais sorodiscordantes. Entretanto, houve grande avanço no tratamento destas infecções virais, levando esses pacientes a um quadro de doença crônica com qualidade de vida e, assim, permitindo que consigam casar e ter filhos. Com isso, o futuro reprodutivo destes casais passou a merecer atenção maior. Para se conseguir a gestação de forma natural, há o risco de transmissão a seu parceiro, mesmo que as relações sem proteção sejam somente no período fértil. No caso de parceiro infectado pelo HIV, por exemplo, o risco de a mulher se contaminar sem proteção durante o período fértil é de cerca de 4,3%.

No caso de mulher infectada, há a preocupação ainda da transmissão vertical para a criança durante gravidez, parto e aleitamento, risco esse que se reduziu muito com as terapias atuais. No caso do homem infectado, a doença também deve estar controlada e com baixa carga viral. Nos casos de hepatite C e HIV, o sêmen pode ser purificado e as técnicas de reprodução assistida (inseminação intrauterina ou fertilização *in vitro*) irão permitir que a concepção seja realizada com segurança. Nos casos de hepatite B, a segurança na concepção é obtida pela vacinação da parceira.

É importante ressaltar que as infecções virais crônicas, além do risco de transmissão horizontal e vertical, têm um impacto negativo nos

parâmetros seminais, nas taxas de fertilização e abortamento. Além disso, as terapias antirretrovirais afetam diretamente a qualidade seminal, sendo outro motivo de os casais com infecções virais crônicas necessitarem de procedimentos de reprodução assistida para alcançarem o sonho de ser pais.

Para o tratamento desses casais, há a necessidade de condições especiais para a realização dos procedimentos, não só pelo risco de transmissão entre eles, mas também pelo fato de ter sido observada a contaminação cruzada em tanques de criopreservação de tecidos.

INFECÇÃO PELO HIV

Atualmente são diagnosticados no Brasil cerca de 400 casos novos de HIV por ano. A principal forma de transmissão é a atividade sexual sem uso de preservativo. Entre os fatores que aumentam esse risco, estão: alta viremia, imunodeficiência avançada, relação anal, relação sexual durante o período menstrual e associação de outras DSTs. Pode ocorrer ainda transmissão vertical durante a gravidez, o parto e o puerpério. Entretanto, se a mulher estiver com carga viral abaixo de 1.000 cópias/ml, com o uso de AZT durante toda a gestação, no parto e pelo recém-nascido, associado a cesárea eletiva, esse risco se reduz a 0,8%.

A sorologia para pesquisa do HIV é rotina na pesquisa de infertilidade. Em indivíduos sabidamente HIV positivos é imperativo o seguimento com infectologista e a pesquisa da carga viral. Mesmo que negativa, a carga viral não elimina a possibilidade de encontrar o vírus no sêmen, pois há uma compartimentalização dos sistemas, evidenciando uma discordância do nível sorológico plasmático e seminal.

No mundo já existem 40 milhões de pessoas infectadas, e grande parte delas está em uma fase reprodutiva, desejando formar a sua própria família. Assim, com os importantes avanços terapêuticos como a Terapia Retroviral Potente (HAART: *Highly Active Antiretroviral Therapy*), os indivíduos HIV positivos passaram a ter uma melhor qualidade e maior expectativa de vida, tornando realidade o desejo de ter filhos. Por isso, cada vez mais as Clínicas de Reprodução Humana como o IPGO são procuradas por casais com esta infecção.

Nestes casos, podemos nos deparar com três situações:

- 1 Homem infectado e parceira soronegativa: como existe o risco de transmissão da doença para a parceira, o que impede a relação sexual desprotegida, estes casais podem se beneficiar das técnicas de reprodução assistida com dupla lavagem do sêmen com posterior confirmação da negatificação do vírus no sêmen por técnica de PCR. Os passos para o preparo do sêmen consistem na filtração, lavagem e recuperação dos espermatozoides, seguida pelo PCR. Com este processo, a probabilidade de a criança ter o vírus é zero. Após esse procedimento, dependendo da concentração e motilidade dos espermatozoides, além da avaliação da mulher, pode estar indicada a inseminação intrauterina ou a fertilização *in vitro*. Antes de qualquer procedimento, o homem deve ser avaliado pelo infectologista e, se não estiver com a doença controlada, o casal deve recorrer à doação de esperma.
- 2 Homem não infectado e parceira soropositiva: quando a mulher é soropositiva, a preocupação maior é a de transmissão vertical da doença e, nesta situação, o fator limitante para o procedimento é a situação clínica da mulher, que deve ser avaliada constantemente por um infectologista. Do ponto de vista laboratorial, devemos ter uma paciente com carga viral negativa e níveis de linfócitos T CD4 entre pelo menos 200 e 400 cels/mm³. Uma possibilidade de tratamento mais simples seria a autoinseminação durante o período fértil, indicada para casais sem outros fatores de infertilidade. Durante a gestação, está indicado o uso de antirretrovirais para diminuir as taxas de contaminação para o feto, mas deve-se atentar para o fato de que alguns antirretrovirais devem ser substituídos, por serem teratogênicos. O parto quase sempre será a cesárea eletiva, evitando-se o rompimento da bolsa amniótica. A zidovudina endovenosa deve ser usada até o clampeamento do cordão em dose de ataque de 2mg/kg e manutenção de 1mg/kg/hora. A amamentação não é permitida, e a criança deve ser acompanhada por infectologista até os seis meses.
- 3 Homem e mulher infectados: neste caso, o que definirá a possibilidade de tratamento é, como no caso anterior, o estado de saúde da mulher assim como sua carga viral. É importante observar ainda se não há outras DSTs concomitantes que possam contraindicar o tratamento.

Além dos tratamentos de reprodução assistida com lavagem e preparo do sêmen, o Ministério da Saúde também cogita a recomendação do sexo sem prevenção, apenas no período fértil da mulher e quando a carga viral da doença estiver quase nula. Este casal deve ser acompanhado e, após a relação, aquele que não for infectado recebe o coquetel por um período, como profilaxia. Nós, da equipe do IPGO, não recomendamos esse processo pelas maiores chances de contaminação do parceiro e do bebê, além dos efeitos colaterais e custos relacionados ao uso profilático do coquetel. Seria retroagir, uma vez que atualmente já dispomos de tecnologia para oferecer melhores condições a estes casais.

HEPATITE C

O vírus da hepatite C (HCV) acomete cerca de 3% da população mundial, e aproximadamente 80% dos pacientes infectados evoluem para hepatite crônica. O diagnóstico se faz pela positividade da sorologia anti-HCV associada à presença do HCV-RNA no soro por PCR. O tratamento é feito com interferon e ribavirina. A chance de transmissão sexual é baixa, em torno de 2,5% para casais sorodiscordantes após dez anos.

Durante a fase aguda da doença, nenhum processo de reprodução assistida deve ser realizado pela alta infectividade. Durante o tratamento com ribavirina e interferon e até seis meses após a cessação do seu uso está contraindicado qualquer tratamento de reprodução assistida pela teratogenicidade das drogas.

No homem, a presença do vírus da hepatite C já demonstrou alterar a motilidade e a morfologia dos espermatozoides e aumentar a fragmentação do DNA. A sensibilidade da detecção do vírus nas amostras seminais melhorou muito com o aprimoramento da técnica de PCR em tempo real, e observa-se que em 15% dos homens infectados por HCV podem ser detectadas partículas virais no sêmen, apesar de a contaminação sexual ser infinitamente menor. Existe uma correlação direta entre a quantidade de cópias do vírus detectada no sangue e no sêmen, mas a segurança com as técnicas de reprodução assistida com a lavagem seminal e PCR já foi demonstrada. Nos casos de homem contaminado pelo vírus da hepatite C, é fundamental a lavagem seminal com confirmação da negatificação das partículas virais com PCR *real time*.

Nos casos da mulher contaminada, além da estabilidade da doença é essencial a orientação pré-concepcional e a discussão com os pais sobre os riscos de transmissão vertical. Quando a mulher tem HCV-RNA negativo, a chance de transmissão vertical é de 1%, enquanto nas que tem HCV-RNA positivo, o risco sobe para 11%. Frente a isso, no caso de PCR positivo, a gravidez deve ser contraindicada. É importante a avaliação da função hepática, uma vez que os indutores de ovulação têm metabolização hepática.

HEPATITE B

A infecção pela hepatite B é a mais prevalente infecção hepática, com mais de 300 milhões de pessoas acometidas. A infecção crônica é caracterizada pela presença do HBsAg por um período maior que seis meses, o que ocorre em 5-10% dos casos.

O vírus pode estar presente no sangue, no sêmen e na secreção vaginal, dependendo do número de cópias. Presença concomitante de HBeAg indica replicação viral, enquanto positividade do anti-HBe indica o fim da fase de replicação. Positividade para anti-HBs demonstra cura e imunidade.

Deverão receber tratamento as pacientes com replicação viral, ou seja, HBeAg positivo e/ou presença de HBV-DNA, detectado por PCR.

Os parceiros sorodiscordantes devem ser protegidos com a vacinação, e nestes casos a gravidez espontânea pode ser tentada.

No caso de homem portador do vírus e mulher vacinada, existe o risco teórico de transmissão vertical, que deve ser informado ao casal. Isso ocorre porque o vírus da hepatite B tem capacidade de se integrar ao DNA do espermatozoide, consegue se replicar e atravessar a zona pelúcida, podendo ser transmitido mesmo com a lavagem seminal. Assim, o casal deve ser informado deste risco baixo, mas pode ser orientado a tentar a gravidez.

No caso de mulheres acometidas e homens vacinados, o risco de transmissão vertical é o mesmo nas gestações espontâneas ou por reprodução assistida, com as mesmas indicações que um casal sem o vírus. As taxas de contaminação vertical vão de 2% a 15%, quando apenas o HbsAg é positivo, subindo para 80-90%, quando existe replicação viral (HbeAg positivo). A criança ao nascer deve ser imunizada e receber imunoglobulina.

HTLV

A prevalência do vírus na população é de 0,5%, e somente 5% terão manifestações clínicas, que podem ser neurológicas ou leucemia/linfomas. No caso da mulher acometida, o risco de transmissão para o parceiro é menor que 1%, podendo-se tentar gravidez por métodos naturais, desde que as condições clínicas da mulher estejam adequadas.

No caso de homem portador e mulher não, a chance de transmissão é em torno de 60%, devendo-se utilizar a reprodução assistida com lavagem do sêmen.

O sentimento fica na esperança de que todos, independentemente de serem ou não portadores de uma doença infectocontagiosa, tenham a possibilidade de, por meio dos recursos que as técnicas de reprodução assistida trazem, tornarem possível o sonho da maternidade sem aumentar os riscos para seus parceiros e sua prole, garantindo dessa forma que os direitos sejam iguais para todos.

PROCESSAMENTO DOS ESPERMATOZOIDES (TÉCNICA DE LAVAGEM DOS ESPERMATOZOIDES)

O sêmen deve ser coletado alguns dias antes do procedimento para que haja tempo suficiente para o seu preparo e a confirmação da ausência da carga viral até o dia da fertilização. O processamento é realizado através de técnicas de centrifugação, que oferecem grandes chances de desinfecção. O processo é complexo e exige várias etapas. Após a coleta, o material é colocado em um tubo de ensaio com um meio de cultura que mantém os espermatozoides vivos. Depois, esse conteúdo é centrifugado, ficando o líquido seminal que contém o vírus, na superfície do tubo, separado dos espermatozoides viáveis. A seguir, mais uma vez, este material é enviado à centrífuga para ser lavado em meio de cultivo semelhante ao encontrado no trato reprodutivo feminino. Ao final destas etapas, uma parte do material processado é encaminhado para fazer novos testes para confirmar se está livre do vírus e a outra parte é congelada para ser utilizada no dia do tratamento. Se a amostra enviada para exame evidenciar resultado negativo (ausência

de vírus) certamente o que foi congelado também está descontaminado. Se o tratamento realizado não der certo, o processo terá que ser todo refeito, inclusive o congelamento.

Referências Bibliográficas

1. Barbosa CP, Carvalho WP. eds. Reprodução humana e infecções virais crônicas. Normas e Condutas. Santo André: CRASE, 2006. 204 p.
2. Bujan L, Hollander L, Coudert M, et al. Safety and efficacy of sperm washing in HIV-1-serodiscordant couples where the male is infected: results from the European CREAThE network. *AIDS*. 2007 Sep 12;21(14):1909-14.
3. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med*. 1994 Nov 3;331(18):1173-80.
4. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002 Apr 15;29(5):484-94.
5. Eke AC, Oragwu C. Sperm washing to prevent HIV transmission from HIV-infected men but allowing conception in sero-discordant couples. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jan 19;(1):CD008498.
6. Englert Y, Lesage B, Van Vooren JP, Liesnard C, et al. Medically assisted reproduction in the presence of chronic viral diseases. *Englert Hum Reprod Update*. 2004 Mar-Apr;10(2):149-62.
7. Englert Y, Van Vooren JP, Place I, Liesnard C, Laruelle C, Delbaere A. ART in HIV-infected couples: has the time come for a change of attitude?. *Hum Reprod*. 2001 Jul;16(7):1309-15.
8. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Human immunodeficiency virus and infertility treatment. *Fertil Steril*. 2010 Jun;94(1):11-5.
9. Garrido N, Meseguer M, Bellver J, Remohi J, Simon C, Pellicer A. Report of the results of a 2 year programme of sperm wash and ICSI treatment for human immunodeficiency virus and hepatitis C virus serodiscordant couples. *Hum Reprod*. 2004 Nov;19(11):2581-6.

10. Gianaroli L, Plachot M, van Kooij R, et al. ESHRE guidelines for good practice in IVF laboratories. Committee of the Special Interest Group on Embryology of the European Society of Human Reproduction and Embryology. *Hum Reprod.* 2000 Oct;15(10):2241-6.
11. Hino S, Katamine S, Miyata H, Tsuji Y, Yamabe T, Miyamoto T. Primary prevention of HTLV-1 in Japan. *Leukemia.* 1997 Apr;11 Suppl 3:57-9.
12. Leruez-Ville M, de Almeida M, Tachet A, et al. Assisted reproduction in HIV-1-serodifferent couples: the need for viral validation of processed semen. *AIDS.* 2002 Nov 22;16(17):2267-73.
13. Lesage B, Vannin AS, Emiliani S, Debaisieux L, Englert Y, Liesnard C. Development and evaluation of a qualitative reverse-transcriptase nested polymerase chain reaction protocol for same-day viral validation of human immunodeficiency virus type 1 ribonucleic acid in processed semen. *Fertil Steril.* 2006 Jul;86(1):121-8.
14. Meikle S, Orleans M. Safeguarding the quality and safety of reproductive services for human immunodeficiency virus-positive adults. *Fertil Steril.* 2006 Feb;85(2):293-4
15. Mencaglia L, Falcone P, Lentini GM, et al. ICSI for treatment of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus-serodiscordant couples with infected male partner. *Hum Reprod.* 2005 Aug;20(8):2242-6.
16. Minkoff H, Santoro N. Ethical considerations in the treatment of infertility in women with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 2000 Jun 8;342(23):1748-50.
17. Molina I, Carmen Del Gonzalvo M, Clavero A, et al. Assisted reproductive technology and obstetric outcome in couples when the male partner has a chronic viral disease. *Int J Fertil Steril.* 2014 Jan;7(4):291-300.
18. Ohl J, Partisani M. The desire to become a parent when infected with human immunodeficiency virus, hepatitis C virus or hepatitis B virus. *Gynecol Obstet Fertil.* 2007 Oct;35(10):1035-8..
19. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Hepatitis and reproduction. *Fertil Steril.* 2004 Dec;82(6):1754-64.
20. Sauer MV, Wang JG, Douglas NC, et al. Providing fertility care to men seropositive for human immunodeficiency virus: reviewing 10 years of experience and 420 consecutive cycles of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 2009 Jun;91(6):2455-60.

21. Sauer MV. American physicians remain slow to embrace the reproductive needs of human immunodeficiency virus-infected patients. *Fertil Steril*. 2006 Feb;85(2):295-7.
22. Savasi V, Ferrazzi E, Lanzani C, Oneta M, Parrilla B, Persico T. Safety of sperm washing and ART outcome in 741 HIV-1-serodiscordant couples. *Hum Reprod*. 2007 Mar;22(3):772-7.
23. Shenfield F, Pennings G, Cohen J, et al. Taskforce 8: ethics of medically assisted fertility treatment for HIV positive men and women. *Hum Reprod*. 2004 Nov;19(11):2454-6.
24. Steyaert SR, Leroux-Roels GG, Dhont M. Infections in IVF: review and guidelines. *Hum Reprod Update*. 2000 Sep-Oct;6(5):432-41.
25. Takahashi K, Takezaki T, Oki T, et al. Inhibitory effect of maternal antibody on mother-to-child transmission of human T-lymphotropic virus type I. The Mother-to-Child Transmission Study Group. *Int J Cancer*. 1991 Nov 11;49(5):673-7.
26. Vernazza PL, Gilliam BL, Dyer J, et al. Quantification of HIV in semen: correlation with antiviral treatment and immune status. *AIDS*. 1997 Jul;11(8):987-93.
27. World Health Organization. World Health Organization laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 4^a ed. Cambridge: Cambridge University Press, 1999. 125 p.

IMUNIZAÇÃO ANTES E DEPOIS DA GESTAÇÃO

Não há dúvidas de que uma das melhores e mais eficientes maneiras de se prevenir as doenças é pela imunização. As vacinas estimulam a produção de anticorpos no organismo que farão a defesa natural contra as infecções para as quais foram programados a combater. É extremamente importante que as mulheres que pretendem ter um filho ou que serão submetidas a tratamentos de infertilidade tenham consciência da necessidade de estarem imunizadas contra doenças que poderão afetar o futuro de seus bebês e de suas gestações. Grande parte delas desconhece a importância de estar em dia com o calendário de vacinação recomendado e as sérias consequências de doenças que podem ser evitadas para si e para o bebê na gravidez. É importante que mulheres e casais sejam informados das recomendações antes de engravidarem. O ideal é que a imunização sempre ocorra previamente à gestação, uma vez que muitas vacinas não podem ser aplicadas durante a gravidez.

VACINAÇÃO ANTES DA GRAVIDEZ E TRATAMENTOS DE INFERTILIDADE

A vacinação em mulheres em idade fértil ou em tratamento de fertilidade é fundamental, pois protege a mulher de doenças importantes, evita infecções intrauterinas, previne malformações fetais e até mesmo um aborto espontâneo, além de dar uma imunização passiva ao bebê, pela transferência de anticorpos via transplacentária, que ocorre durante a gestação (principalmente nas últimas quatro a seis semanas) e pelo leite materno no período de amamentação. Durante a gravidez, a vaci-

nação só deve ser indicada em situações de perigo, quando os benefícios são superiores aos riscos. Exemplos: viagens para locais de alto risco de contaminação, profissões de risco e doenças crônicas. Nessas situações, o uso de imunoglobulinas é uma boa alternativa. Deve-se lembrar que, quando a mulher não estiver imunizada e já tiver dado à luz ao primeiro bebê, recomenda-se que, logo após o nascimento, ainda no período chamado puerpério, ela receba as vacinas indicadas, uma vez que estará frequentando centros de vacinação com o seu filho e provavelmente não deverá engravidar nos próximos meses.

A vacinação para mulheres que desejam engravidar está resumida na Tabela 1, publicada nos Estados Unidos pela CDC (*Center for Disease Control and Prevention*) e ampliada pelo IPGO em um estudo realizado que se baseou em pesquisa bibliográfica mundial. Por essas pesquisas, recomenda-se que a imunização deve ser feita antes do início do tratamento de infertilidade.

CLASSIFICAÇÃO DAS VACINAS

1- Vacinas vivas atenuadas:

Compostas de micro-organismos vivos atenuados em laboratório, que devem ser capazes de se multiplicar no organismo hospedeiro, para que possa ocorrer a estimulação de uma resposta imune idêntica à produzida pela infecção natural. Exemplos de vacinas vivas atenuadas: sarampo, caxumba, rubéola, febre amarela e varicela.

2- Vacinas inativadas:

Compostas de micro-organismos inativados por tratamento químico, físico ou manipulação genética, ou componentes extraídos desses patógenos. Isso significa que estes não mais se encontram vivos, logo, são incapazes de se multiplicarem. Exemplos de vacinas inativadas: DPT, hepatite A, hepatite B, raiva, pneumococo, meningococo, influenza, *Haemophilus* do tipo-b.

VACINA TRÍPLICE VIRAL (SARAMPO – CAXUMBA – RUBÉOLA)

Esta vacina faz parte do calendário vacinal obrigatório da criança, pelo qual é indicada uma dose aos 12 meses e outra dose entre quatro e seis anos. Em mulheres que desejam engravidar e não receberam o esquema completo de vacinação para essas doenças ou que se mostram não imunes a elas, deve ser aplicada antes da gestação. A gravidez deve ser evitada no primeiro mês após a aplicação da vacina, uma vez que é composta por vírus atenuados e, portanto, há o risco teórico de infecção congênita na criança. A imunidade à rubéola é importante, pois se a mulher adquirir essa doença na gestação há risco de malformações no feto, como surdez, catarata, glaucoma, problemas cardíacos e neurológicos.

É contraindicada na gestação, mas, em situações de exposição, pode-se utilizar imunoglobulina (imunização passiva).

VARICELA (CATAPORA)

A vacina, composta por vírus vivos e atenuados, já é utilizada há mais de 20 anos em países como o Japão e os Estados Unidos e confere níveis elevados de proteção, com ótima tolerância. O esquema vacinal para crianças é igual ao da tríplice viral: uma dose aos 12 meses de vida, se possível, e um reforço aos cinco anos de idade. Em adolescentes e adultos não imunes, a vacina é indicada através de apenas uma dose. Essa imunização se justifica também pelos riscos ao feto, se adquirida durante a gravidez. Se o contágio for nos três primeiros meses de gestação, pode causar malformação do bebê (abrangendo membros, órgãos e o cérebro) e até mesmo óbito. Caso a mulher contraia a varicela alguns dias antes do parto, o bebê tem grandes riscos de nascer com varicela neonatal. Como dito, a vacina da varicela contém vírus vivos atenuados e, portanto, não deve ser aplicada em gestantes, e a gravidez deve ser evitada até um mês após a imunização. Casos de varicela congênita após a imunização já foram relatados quando esse período não foi aguardado.

Desde abril de 2010, está disponível no Brasil a vacina combinada que protege contra sarampo, caxumba, rubéola e varicela (tetra viral),

disponível para crianças entre 1 e 12 anos de vida. Mas ela não faz parte do calendário vacinal básico da criança.

É contraindicada na gestação, mas, em situações de exposição, pode-se utilizar imunoglobulina (imunização passiva).

INFLUENZA (GRIPE)

A vacina para influenza é recomendável, pois a complicação por essa infecção pode ser mais grave na gestação, uma vez que, nesse período, o pulmão tem, naturalmente, uma capacidade diminuída de oxigenação, além de queda na imunidade. Assim, o risco de a gestante evoluir para uma pneumonia em consequência de uma simples gripe é cinco vezes maior. Além disso, a transferência de anticorpos por via transplacentária e pelo leite materno possibilita a proteção do bebê nos primeiros meses de vida. A vacina contém vírus mortos, portanto pode ser aplicada em qualquer período da gestação, mas recomenda-se esperar o primeiro trimestre. É recomendada em períodos de endemia sazonal. Uma boa época para imunização é entre os meses de abril e maio, já que o período mais intenso do vírus é entre junho e julho. A vacina confere proteção exclusivamente contra as cepas do vírus da influenza contidos em sua formação, portanto sua fórmula é readequada anualmente em decorrência das mutações genéticas que ocorrem no vírus da influenza em todo o mundo.

dTPa (TÉTANO, DIFTERIA E COQUELUCHE) E DT (TÉTANO, DIFTERIA)

A vacina tríplice bacteriana, ou dTPa, protege contra difteria, tétano e coqueluche (ou *pertussis*). A vacina dT, somente contra difteria e tétano. A difteria é uma doença causada por um bacilo que produz uma toxina. Esta destrói os tecidos da nasofaringe e produz uma membrana que pode levar à obstrução das vias aéreas. O tétano é uma doença infecciosa, causada por uma neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium tetani*. Uma doença grave que, na maioria dos casos, progride para contraturas musculares generalizadas, que podem colocar em risco a

vida do indivíduo quando comprometem os músculos respiratórios. A coqueluche é uma doença infecciosa do trato respiratório, causada pela *Bordetella pertussis*, altamente contagiosa e caracterizada por tosse intensa, cansaço e pneumonia.

Faz parte do calendário vacinal da criança com três doses: aos dois, quatro e seis meses, além de um reforço aos 15 meses. Nos adultos e adolescentes vacinados é recomendado reforço a cada dez anos, através da forma isolada – toxoide tetânico (TT) – ou combinada com o toxoide diftérico – dupla adulto (dT). Mais recentemente foi desenvolvida a vacina tríplice bacteriana do tipo adulto (dTPa – difteria, tétano e *pertussis* ou coqueluche). As fórmulas TT e dT são extremamente eficazes, mas têm como efeito indesejado a dor no local de injeção. Já a dTPa, além de proteger também contra a coqueluche, apresenta menos reações, porém seu custo é mais elevado.

Toda mulher que pretende ficar grávida e não tenha sido vacinada deve administrar essa vacina. Mulheres vacinadas, mas que receberam a dT há mais de cinco anos, também devem tomar a dTaP antes da gestação.

As gestantes não só podem como devem ser vacinadas, pois, além de estarem desprotegidas, não passam anticorpos para o filho, o que acarreta risco de tétano neonatal após o nascimento da criança. A vacinação é feita com a vacina dT (três doses com intervalos de dois meses), que pode ser administrada com segurança durante a gravidez. É recomendável que, de acordo com o tempo disponível, se possível a terceira (ou pelo menos a segunda dose) seja administrada até duas semanas antes da data prevista do parto, visando a passagem de elevados títulos de anticorpos para o concepto. Mesmo que esteja com a vacinação em dia, mas tendo tomado a última dose há mais de cinco anos, recomenda-se reforço com uma dose de dT na gestação.

PNEUMOCOCO

A vacina antipneumocócica é indicada para mulheres que têm chance aumentada de contrair essa infecção. São pacientes que sofrem de diabetes, doenças crônicas, cardíacas e pulmonares e doenças que provocam imunodepressão. Devem receber essa vacina antes de ficarem grávidas ou na gestação, mas somente em situações de risco.

Essa vacina reduz o risco de infecções graves causadas pelo *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo), bactéria que é a causa comum de infecções respiratórias (otite, sinusite, pneumonia) e que também pode ocasionar infecções generalizadas (meningite, sepse).

MENINGOCOCO

O meningococo é o principal agente causador de meningite bacteriana no Brasil. O tipo C vem sendo o mais incidente na maior parte do País. A doença atinge sobretudo crianças, mas também ocorre em adolescentes e adultos, principalmente durante surtos. Recomenda-se a vacinação de mulheres adolescentes e adultas com uma única dose da vacina meningocócica conjugada do tipo C. Três tipos de vacinas estão atualmente disponíveis no Brasil: vacina polissacarídea tipo A+C, vacina polissacarídea tipo B+C, e a mais eficaz e recomendada no atual momento epidemiológico, a vacina conjugada contra meningococo C.

A vacina conjugada contra meningococo C pode ser aplicada em bebês a partir de dois meses de vida, num esquema de duas doses básicas e reforço após o primeiro ano de vida, ou em crianças com mais de um ano de idade sob o regime de dose única. Sua imunidade é duradoura, existindo estudos que sugerem que persista por toda a vida. Poucas reações são observadas. Em maiores de dois anos, em casos específicos, principalmente de viajantes que vão se dirigir a áreas endêmicas para o tipo A (como a África e o Extremo Oriente), pode ser usada a vacina contra os tipos A e C. Existe a necessidade de se realizar um reforço, no mínimo a cada quatro anos. No Brasil, essa vacina tem sido recomendada em diversas regiões e é indicada principalmente para grupos de risco (como pessoas com falta de baço, imunodeficientes etc.) ou durante surtos e epidemias. Também pode ser aplicada em gestantes nas condições indicadas.

HEPATITE A

A vacina para hepatite A pode ser aplicada em qualquer pessoa a partir do primeiro ano de vida, geralmente em esquema de duas doses, com

intervalo de seis meses entre a primeira e a segunda. É constituída de vírus inativados, e sua eficácia é de aproximadamente 100%.

Em adultos, é recomendada para pacientes de risco, incluindo pessoas com doença hepática crônica, que recebem transfusões sanguíneas frequentes, trabalhadores da saúde e quem for viajar para as áreas de risco. A atual prevalência para hepatite A no Brasil sugere que essa vacina seja considerada na proteção da paciente que deseja engravidar. Devem ser solicitados os testes sorológicos para verificar se a mulher é ou não imune à hepatite A. As suscetíveis devem ser vacinadas antes da gestação. Pode ser aplicada durante a gestação somente se houver risco elevado de exposição ao vírus.

O uso da imunoglobulina (imunização passiva) nas situações de risco pode ser uma boa alternativa.

HEPATITE B

Essa vacina é utilizada para prevenir a hepatite B em qualquer idade. É aplicada rotineiramente em esquema de três doses. Atualmente, recomenda-se que as crianças recebam a primeira dose logo após o parto, nas primeiras 24 horas de vida. A segunda aplicação é realizada de um a dois meses após a primeira, e a terceira, após seis meses. Em sua composição existem fragmentos virais obtidos por engenharia genética, que promovem imunidade em cerca de 95% dos casos, com segurança e poucos efeitos colaterais. Faz parte do calendário vacinal obrigatório da criança.

Crianças a partir de dois anos de vida e adultos que necessitarem podem receber a vacina combinada contra as Hepatites A e B em regime de três doses, acarretando maior proteção e menor número de aplicações.

Para adultos, no Brasil, ela é encontrada nos centros de saúde, mas somente para pessoas de risco, que são pacientes em hemodiálise ou que recebem transfusões sanguíneas frequentes, profissionais da saúde, usuários de drogas injetáveis, parceiras de homens com hepatite B ou viajantes indo para áreas de alta incidência da doença. Entretanto, considerando que a mulher portadora de hepatite B (HBsAg positivo) pode transmitir o vírus ao bebê durante o parto e que até 90% dos filhos das mães com essa doença correm o risco de se tornarem portadores crônicos e terem sequelas como cirrose e câncer hepático, é recomendada a

vacinação nas pacientes que desejam engravidar. Em mães portadoras, deve ainda ser feita imunoglobulina no recém-nascido. Essa vacina deve ser usada na gestação somente em situações de risco.

FEBRE AMARELA

É uma vacina de uso restrito aos habitantes de áreas endêmicas ou aos que para elas se dirigem. Constituída de vírus vivos e atenuados, pode ser aplicada por via subcutânea a partir dos nove meses de idade, pelo menos dez dias antes da viagem. É contraindicada para gestantes e pacientes imunossuprimidos e deve-se esperar pelo menos 30 dias após a vacina para engravidar. Sua proteção persiste por dez anos, após os quais, e mantidos os riscos ambientais, deve ser reaplicada como reforço.

É prudente evitá-la na gravidez por ser uma vacina de vírus vivo, atenuado. Mas, em situações de risco, devido à alta morbidade e mortalidade da doença, pode ser prescrita após o primeiro trimestre, a despeito do risco fetal, nos casos de exposição inevitável, como em viagens para áreas endêmicas.

RAIVA

Utilizada em situações muito especiais, sua fórmula atual (células Vero), obtida da cultura do vírus em células humanas de laboratório, difere em muito da antiga vacina (Fuenzalida-Palacios), que causava um grande número de reações. Pode ser aplicada em regime de pré-exposição (profissionais que trabalham com animais) ou pós-exposição (mordidos por animais com risco de adquirir raiva), em esquema de três a cinco doses. Nas gestantes, a aplicação é obrigatória quando houver exposição da mulher à doença, sendo permitida a imunização passiva também.

HPV

De recente desenvolvimento, é composta de partes do HPV – o Vírus do Papiloma Humano – modificadas geneticamente. Atualmente, já

existem no Brasil duas vacinas disponíveis: a Gardasil, da Merck Sharp & Dohme, e a Cervarix, da GlaxoSmithKline. Em ambas as fórmulas estão os subtipos responsáveis por 70% dos casos de câncer de colo uterino. A Gardasil, entretanto, apresenta em sua fórmula também componentes que evitam em até 90% as verrugas genitais. Recomenda-se o uso em mulheres de idade entre 9 e 26 anos, de preferência aquelas que ainda não tiveram relações sexuais. Ainda não existem estudos que justifiquem o seu uso em homens. O esquema de vacinação consiste em três doses: aos zero, dois e seis meses, com reforço realizado a cada três anos. Não deve ser aplicada na gestação.

QUADRO 20-1. IMUNIZAÇÃO PARA MULHERES ADULTAS ENTRE 19 E 45 ANOS

| IMUNIZAÇÃO | AGENTE | DOSE | ADMISTRAÇÃO NA GESTAÇÃO | PUERPÉRIO | INTERVALO PARA OUTRA GESTAÇÃO |
|--|-------------------------|---|-------------------------|-----------|-------------------------------|
| Sarampo, Caxumba e Rubéola (tríplice viral) | Vacinas vivas atenuadas | Uma dose se não houver confirmação anterior de sorologia negativa | Não* (B) | Sim | 1 mês |
| (Varicela) Catapora | Vacinas vivas atenuadas | Duas doses | Não* (B) | Sim | 1 mês |
| Influenza (gripe) | Vacinas inativadas | Uma dose no período de contágio máximo (inverno) – sugestão: entre abril e maio | Sim | Sim | Nenhum |
| Difteria – Tétano – Coqueluche ou Pertussis (dTPa) | Vacinas inativadas | Uma dose a cada 10 anos | Sim | Sim | Nenhum |
| Difteria – Tétano (dT) | Vacinas inativadas | Uma dose a cada 10 anos | Sim | Sim | Nenhum |
| Pneumocócica | Vacinas inativadas | Dose única para pessoas em situações especiais de risco | Sim | Sim | Nenhum |
| Hepatite A | Vacinas inativadas | Duas doses com intervalo de 6 meses | Sim* (A) | Sim | Nenhum |

| | | | | | |
|---------------|---------------------------|--|----------|-----|----------------|
| Hepatite B | Vacinas inativadas | Três doses com intervalo de 1 mês entre a 1ª e a 2ª e de 5 meses entre a 2ª e a 3ª | Sim | Sim | Nenhum |
| Meningocócica | Vacinas inativadas | Dose única para pessoas que têm histórico de contato | Sim | Sim | Nenhum |
| Raiva | Vacinas inativadas | Dose única para pessoas em situações de risco muito especiais | Sim* (A) | Sim | Nenhum |
| Febre Amarela | Vacinas vivas atenuadas | Para habitantes de áreas endêmicas ou os que a elas se dirigem | Não* (A) | Sim | 1 mês |
| HPV | Modificadas geneticamente | Três doses – suspender no caso de gestação inesperada | Não | Sim | Após a 3ª dose |

(A) – considerar situações de risco especial.

(B) – vacinas contraindicadas na gestação: em situações de exposição, pode-se utilizar imunoglobulina (imunização passiva).

CONCLUSÃO

- A vacina em mulheres na idade reprodutiva, antes ou durante a gestação, confere a elas resistência a doenças e, ao recém-nascido, uma imunidade passiva.
- A imunização deve ser realizada preferencialmente antes dos tratamentos de infertilidade, pois algumas delas não podem ser administradas no período da gestação.
- A vacina dT (dupla adulto) deve ser administrada antes ou durante a gestação.
- A vacina MMR deve ser prescrita para todas as mulheres que não comprovarem imunidade à rubéola. Não deve ser usada na gestação.
- A imunização para vírus influenza deve ser realizada antes, mas pode ser administrada durante a gravidez.
- Catapora, pneumococo, hepatite A, hepatite B e meningococos são indicadas em condições específicas e devem ser aplicadas antes da

gestação, embora não existam indicações de que estas vacinas, administradas durante a gravidez, causariam complicações à gestação.

- A vacina antirrábica, quando necessária, pode ser administrada durante a gestação.

Referências Bibliográficas

1. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Vaccination guidelines for female infertility patients. *Fertil Steril*. 2008 Nov;90(5 Suppl):S169-71.
2. Schrag SJ, Fiore AE, Gonik B, Malik T, et al. Vaccination and perinatal infection prevention practices among obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2003 Apr;101(4):704-710.
3. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Vaccination guidelines for female infertility patients: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013 Feb;99(2):337-9.
4. Munoz FM, Englund JA. Vaccines in pregnancy. *Infect Dis Clin North Am*. 2001 Mar;15(1):253-271.
5. Gonik B, Fasano N, Foster S. The obstetrician-gynecologist's role in adult immunization. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Oct;187(4):984-988.
6. Gilles R, Monif G, Baker DA. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*. 5th ed. London: Boca Raton, 2004. 536 p.
7. Balalai I, Fonseca VLM. *Vacinação da Mulher - consenso 2012*. São Paulo: SBIm & FEBRASGO, 2012. 16 p.
8. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion (Immunization during pregnancy). *Obstet Gynecol*. 2003 Jan;101(1):207-212.

ÉTICA EM MEDICINA REPRODUTIVA

O mundo evolui, o comportamento humano se modifica com o passar dos anos, a ciência progride, e os conceitos morais, a lei e a ética se adaptam com o decorrer da vida. Nas últimas décadas, a medicina e a tecnologia avançaram a saltos incríveis, a ponto de serem comparadas a um mundo de ficção. Isso nos faz pensar e refletir: para onde vamos?; aonde chegaremos?; será um exagero?; e o que é certo ou errado?; o sofrimento pela vida?; e, finalmente: será que existe um ponto final?

Entendemos que para tudo nesta vida deva existir um limite e que a escolha de um determinado caminho deve ser para o bem, mas às vezes pode ser para o mal. Para essa ponderação existem resistências naturais, como as leis, a ética e até mesmo os princípios da fé de cada religião, que muitas vezes brecam mais forte, sem derrapagens, a ousadia científica desenfreada. As leis e a ética tentam frequentemente se adaptar ao desenvolvimento dos costumes de cada povo. Basta olharmos para as conquistas dos casais homoafetivos. Porém, é sempre bom lembrar que o legal e ético, em determinada sociedade ou país, não é o mesmo que em outro.

ÉTICA SOCIAL E ÉTICA MÉDICA

Ética social é definida como um conjunto de valores morais e princípios que norteiam a conduta humana na sociedade. Serve para que haja um equilíbrio e um bom funcionamento social, possibilitando que ninguém saia prejudicado. Nesse sentido, embora não possa

ser confundida com as leis, está relacionada com o sentimento de justiça social e age desestimulando o preconceito. Já a ética médica restringe os atos médicos àquilo que o Conselho Federal de Medicina (CFM) determina ser certo ou errado e obriga os profissionais da saúde a seguirem rigorosamente as normas por ele fixadas. Essas normas ajudam a evitar alguns dos exageros nos tratamentos de reprodução humana. Na medicina, os tratamentos de fertilização estão entre os que mais recebem um olhar crítico da sociedade, pois representam para alguns “a manipulação de vidas que não ocorreram naturalmente”. Muitas críticas talvez sejam merecidas, mas outras não. Nem todos conseguem entender a dor dos casais que têm dificuldade em ter filhos naturalmente e precisam utilizar técnicas de fertilização. Mas as leis e os Conselhos de Medicina procuram organizar os limites para esses procedimentos médicos, impedindo abusos incontroláveis.

O CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (CFM)

Da mesma forma que a ética social se ajusta às mudanças dos valores morais da sociedade, os Conselhos de Medicina procuram se adaptar a essas evoluções. Por isso, novas regras são frequentemente adicionadas e impostas pelo CFM, e isso faz com que o conteúdo deste capítulo tenha uma natureza provisória e por tempo indeterminado. A qualquer tempo mudanças poderão existir.

RESOLUÇÃO CFM Nº 2.013/13

Adota as normas éticas para a utilização das técnicas de reprodução assistida, anexas à presente resolução, como dispositivo deontológico a ser seguido pelos médicos e revoga a Resolução CFM nº 1.957/10.

NORMAS ÉTICAS PARA A UTILIZAÇÃO DAS TÉCNICAS DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA

I – PRINCÍPIOS GERAIS

1 – As técnicas de reprodução assistida (RA) têm o papel de auxiliar a resolução dos problemas de reprodução humana, facilitando o processo de procriação.

2 – As técnicas de RA podem ser utilizadas desde que exista probabilidade efetiva de sucesso e não se incorra em risco grave de saúde para a paciente ou o possível descendente, e a idade máxima das candidatas à gestação de RA é de 50 anos.

3 – O consentimento informado será obrigatório para todos os pacientes submetidos às técnicas de reprodução assistida. Os aspectos médicos envolvendo a totalidade das circunstâncias da aplicação de uma técnica de RA serão detalhadamente expostos, bem como os resultados obtidos naquela unidade de tratamento com a técnica proposta. As informações devem também atingir dados de caráter biológico, jurídico, ético e econômico. O documento de consentimento informado será elaborado em formulário especial e estará completo com a concordância, por escrito, das pessoas a serem submetidas às técnicas de reprodução assistida.

4 – As técnicas de RA não podem ser aplicadas com a intenção de selecionar o sexo (presença ou ausência de cromossomo Y) ou qualquer outra característica biológica do futuro filho, exceto quando se trate de evitar doenças ligadas ao sexo do filho que venha a nascer.

5 – É proibida a fecundação de oócitos humanos com qualquer outra finalidade que não a procriação humana.

6 – O número máximo de oócitos e embriões a serem transferidos para a receptora não pode ser superior a quatro. Quanto ao número de embriões a serem transferidos, faz-se as seguintes recomendações: a) mulheres com até 35 anos: até 2 embriões; b) mulheres entre 36 e 39 anos: até 3 embriões; c) mulheres entre 40 e 50 anos: até 4 embriões; d) nas

situações de doação de óvulos e embriões, considera-se a idade da doadora no momento da coleta dos óvulos.

7 – Em caso de gravidez múltipla decorrente do uso de técnicas de RA, é proibida a utilização de procedimentos que visem a redução embrionária.

II – PACIENTES DAS TÉCNICAS DE RA

1 – Todas as pessoas capazes, que tenham solicitado o procedimento e cuja indicação não se afaste dos limites desta resolução, podem ser receptoras das técnicas de RA desde que os participantes estejam de inteiro acordo e devidamente esclarecidos sobre a mesma, de acordo com a legislação vigente.

2 – É permitido o uso das técnicas de RA para relacionamentos homoafetivos e pessoas solteiras, respeitado o direito da objeção de consciência do médico.

III – REFERENTE ÀS CLÍNICAS, CENTROS OU SERVIÇOS QUE APLICAM TÉCNICAS DE RA

As clínicas, centros ou serviços que aplicam técnicas de RA são responsáveis pelo controle de doenças infectocontagiosas, coleta, manuseio, conservação, distribuição, transferência e descarte de material biológico humano para a paciente de técnicas de RA, devendo apresentar como requisitos mínimos:

1 – um diretor técnico responsável por todos os procedimentos médicos e laboratoriais executados, que será, obrigatoriamente, um médico registrado no Conselho Regional de Medicina de sua jurisdição;

2 – um registro permanente (obtido por meio de informações observadas ou relatadas por fonte competente) das gestações, nascimentos e malformações de fetos ou recém-nascidos, provenientes das diferentes técnicas de RA aplicadas na unidade em apreço, bem como dos procedimentos laboratoriais na manipulação de gametas e embriões;

3 – um registro permanente das provas diagnósticas a que é submetido o material biológico humano que será transferido aos pacientes das técnicas de RA, com a finalidade precípua de evitar a transmissão de doenças;

4 – os registros deverão estar disponíveis para fiscalização dos Conselhos Regionais de Medicina.

IV – DOAÇÃO DE GAMETAS OU EMBRIÕES

1 – A doação nunca terá caráter lucrativo ou comercial.

2 – Os doadores não devem conhecer a identidade dos receptores, e vice-versa.

3 – A idade limite para a doação de gametas é de 35 anos para a mulher e 50 anos para o homem.

4 – Obrigatoriamente será mantido o sigilo sobre a identidade dos doadores de gametas e embriões, bem como dos receptores. Em situações especiais, as informações sobre doadores, por motivação médica, podem ser fornecidas exclusivamente para médicos, resguardando-se a identidade civil do doador.

5 – As clínicas, centros ou serviços que empregam a doação devem manter, de forma permanente, um registro de dados clínicos de caráter geral, características fenotípicas e uma amostra de material celular dos doadores, de acordo com a legislação vigente.

6 – Na região de localização da unidade, o registro dos nascimentos evitará quem um(a) doador(a) tenha produzido mais que duas gestações de crianças, de sexos diferentes, numa área de um milhão de habitantes.

7 – A escolha dos doadores é de responsabilidade da unidade. Dentro do possível, deverá garantir que o doador tenha a maior semelhança fenotípica e imunológica e a máxima possibilidade de compatibilidade com a receptora.

8 – Não será permitido ao médico responsável pelas clínicas, unidades ou serviços, nem aos integrantes da equipe multidisciplinar que nelas prestam serviços participarem como doadores nos programas de RA.

9 – É permitida a doação voluntária de gametas, bem como a situação identificada como doação compartilhada de oócitos em RA, onde doadora e receptora, participando como portadoras de problemas de reprodução, compartilham tanto do material biológico quanto dos custos financeiros que envolvem o procedimento de RA. A doadora tem preferência sobre o material biológico que será produzido.

V – CRIOPRESERVAÇÃO DE GAMETAS OU EMBRIÕES

1 – As clínicas, centros ou serviços podem criopreservar espermatozoides, óvulos e embriões e tecidos gonádicos.

2 – O número total de embriões produzidos em laboratório será comunicado aos pacientes, para que decidam quantos embriões serão transferidos *a fresco*, devendo os excedentes, viáveis, serem criopreservados.

3 – No momento da criopreservação, os pacientes devem expressar sua vontade, por escrito, quanto ao destino que será dado aos embriões criopreservados, quer em caso de divórcio, doenças graves ou falecimento de um deles ou de ambos, e quando desejam doá-los.

4 – Os embriões criopreservados com mais de 5 (cinco) anos poderão ser descartados se esta for a vontade dos pacientes, e não apenas para pesquisas de células-tronco, conforme previsto na Lei de Biossegurança.

VI – DIAGNÓSTICO GENÉTICO PRÉ-IMPLANTAÇÃO DE EMBRIÕES

1 – As técnicas de RA podem ser utilizadas acopladas à seleção de embriões submetidos a diagnóstico de alterações genéticas causadoras de doenças.

2 – As técnicas de RA também podem ser utilizadas para tipagem do sistema HLA do embrião, com o intuito de seleção de embriões HLA-compatíveis com algum filho do casal já afetado por doença, doença esta que tenha como modalidade de tratamento efetivo o transplante de células-tronco ou de órgãos.

3 – O tempo máximo de desenvolvimento de embriões “*in vitro*” será de 14 dias.

VII – SOBRE A GESTAÇÃO DE SUBSTITUIÇÃO (DOAÇÃO TEMPORÁRIA DO ÚTERO OU “BARRIGA SOLIDÁRIA”)

As clínicas, centros ou serviços de reprodução humana podem usar técnicas de RA para criarem a situação identificada como gestação de substituição, desde que exista um problema médico que impeça ou contraindique a gestação na doadora genética ou em caso de união homoafetiva.

1 – As doadoras temporárias do útero devem pertencer à família de um dos parceiros num parentesco consanguíneo até o quarto grau (primeiro grau – mãe; segundo grau – irmã/avó; terceiro grau – tia; quarto grau – prima), em todos os casos respeitada a idade limite de até 50 anos.

2 – A doação temporária do útero não poderá ter caráter lucrativo ou comercial.

3 – Nas clínicas de reprodução, os seguintes documentos e observações deverão constar no prontuário do paciente:

- Termo de Consentimento Informado assinado pelos pacientes (pais genéticos) e pela doadora temporária do útero, consignado. Obs.: gestação compartilhada entre homoafetivos onde não existe infertilidade;
- relatório médico com o perfil psicológico, atestando adequação clínica e emocional da doadora temporária do útero;
- descrição pelo médico assistente, pormenorizada e por escrito, dos aspectos médicos envolvendo todas as circunstâncias da aplicação

de uma técnica de RA, com dados de caráter biológico, jurídico, ético e econômico, bem como os resultados obtidos naquela unidade de tratamento com a técnica proposta;

- contrato entre os pacientes (pais genéticos) e a doadora temporária do útero (que recebeu o embrião em seu útero e deu à luz), estabelecendo claramente a questão da filiação da criança;
- os aspectos biopsicossociais envolvidos no ciclo gravídico-puerperal;
- os riscos inerentes à maternidade;
- a impossibilidade de interrupção da gravidez após iniciado o processo gestacional, salvo em casos previstos em lei ou autorizados judicialmente;
- a garantia de tratamento e acompanhamento médico, inclusive por equipes multidisciplinares, se necessário, à mãe que doará temporariamente o útero, até o puerpério;
- a garantia do registro civil da criança pelos pacientes (pais genéticos), devendo esta documentação ser providenciada durante a gravidez;
- se a doadora temporária do útero for casada ou viver em união estável, deverá apresentar, por escrito, a aprovação do cônjuge ou companheiro.

VIII – REPRODUÇÃO ASSISTIDA POST-MORTEM

É possível desde que haja autorização prévia específica do(a) falecido(a) para o uso do material biológico criopreservado, de acordo com a legislação vigente.

IX – DISPOSIÇÃO FINAL

Casos de exceção, não previstos nesta resolução, dependerão da autorização do Conselho Regional de Medicina.

AS PRINCIPAIS CONTRIBUIÇÕES DA RESOLUÇÃO CFM Nº 2.013/13:

IDADE DA PACIENTE – a idade máxima das candidatas à gestação de reprodução assistida é de 50 anos.

DOAÇÃO COMPARTILHADA – o CFM libera que uma mulher, em tratamento para engravidar, doe parte dos seus óvulos para outra mulher, em troca do custeio de parte do tratamento. Estabeleceu-se também um limite de idade da doadora: 35 anos.

IDADE LIMITE PARA DOAÇÃO DE ESPERMATOZOIDES – 50 anos.

ÚTERO DE SUBSTITUIÇÃO – ampliou-se para parentesco consanguíneo de até 4º grau (incluindo mãe, irmã, avó, tia e prima).

TRANSFERÊNCIA DE EMBRIÕES – mantém-se a recomendação anterior do número de embriões a serem colocados de acordo com a idade:

- até 35 anos: até 2 embriões;
- de 36 a 39 anos: 3 embriões;
- 40 anos ou mais: 4 embriões.

Entretanto, a nova redação também deixa mais claro quanto ao número de embriões a serem transferidos no caso de doação de óvulos ou embriões: estes devem respeitar o critério de idade da doadora, e não da receptora (ou seja, até dois embriões, uma vez que a doadora deve ter no máximo 35 anos).

DESCARTE – os embriões criopreservados acima de cinco anos poderão ser descartados se esta for a vontade dos casais.

HOMOAFETIVIDADE – é permitido o uso das técnicas de reprodução assistida para relacionamentos homoafetivos e pessoas solteiras, respeitado o direito da objeção de consciência do médico.

COMPATIBILIDADE HLA – as técnicas de reprodução assistida podem ser usadas para seleção de embriões compatíveis com algum filho do casal afetado por alguma doença que necessite de um transplante.

FALÊNCIA OVARIANA PREMATURA

A falência ovariana prematura (FOP), ou insuficiência ovariana primária (IOP), é definida como amenorreia por 4-6 meses **antes dos 40 anos** com duas dosagens de FSH altas e estradiol baixo (hipogonadismo hipergonadotrópico).

A incidência de FOP é cerca de 1:1.000 antes dos 30 anos, 1:250 em torno dos 35 anos e de 1:100 aos 40 anos. Representa 10-28% dos casos de amenorreia primária, 4-18% dos quadros de amenorreia secundária e 2-3% das situações de infertilidade de causa feminina.

A FOP esporádica é a forma mais comum, porém, em cerca de 5% dos casos observa-se uma história familiar positiva, o que sugere uma predisposição genética para essa patologia. Entretanto, até 80-90% dos casos são idiopáticos (não se encontra a causa).

O quadro clínico é caracterizado por amenorreia primária ou secundária. Neste caso, geralmente é precedida por um período de irregularidade menstrual e flutuações das gonadotrofinas, tendo uma apresentação muito complexa. Muitas vezes o primeiro sinal é uma resposta inadequada à estimulação ovariana ou exames que mostrem uma reserva ovariana baixa. Para essas pacientes, a chance de FOP é cerca de quatro vezes maior e, portanto, elas devem ser alertadas sobre os riscos futuros de sua vida reprodutiva.

Os sintomas costumam ser intensos, tanto vasomotores (sudorese e ondas de calor), como atrofia vaginal e cutânea, consequentes do hipogonadismo. Podem ainda apresentar insônia, irritabilidade, cefaleia, instabilidade emocional e depressão, levando a grande comprometimento da qualidade de vida. A longo prazo, têm risco elevado de doença cardiovascular e osteoporose.

O impacto emocional que as mulheres sofrem com o diagnóstico de FOP é imenso, com uma grande sensação de frustração e de perda da sua fertilidade e feminilidade, portanto, o ginecologista deve ter muito cuidado ao dar essa notícia e sempre oferecer apoio psicológico.

Do ponto de vista reprodutivo, alguns estudos demonstraram que 16-50% das mulheres que foram diagnosticadas com FOP em amenorreia por 3-6 meses ovularam, mas somente cerca de 5-10% delas engravidaram espontaneamente ou com o tratamento. A maioria das vezes, a única opção para uma gestação é utilizando óvulos doados.

FISIOPATOLOGIA

A mulher tem o máximo número de folículos na 20ª semana de gestação (cerca de 7 milhões). A partir deste momento inicia-se o processo normal de atresia, que é independente da ovulação. Assim, a menina nasce com cerca de 2 milhões de folículos primordiais. Na adolescência, essa quantidade já se reduziu para cerca de 400 mil, aos 38 anos, 25 mil, chegando aos 50 anos com cerca de 1.000 óvulos.

Nas pacientes com FOP, esse esgotamento de óvulos ocorre precocemente. O mecanismo fisiopatológico varia de acordo com a causa, podendo ser decorrente de diminuição do número de folículos primordiais (geralmente é idiopática), aumento da apoptose (alterações ligadas ao cromossomo X) ou destruição folicular (por acúmulo de substâncias tóxicas, doenças autoimunes, infecções ou iatrogenia).

Algumas pacientes apresentam número de folículos normais, mas que não respondem à ação das gonadotrofinas. Assim, falham na indução da síntese de estrogênios, resultando em amenorreia hipergonadotrófica. Embora muitas dessas pacientes apresentem uma disfunção ovariana folicular idiopática, também denominada síndrome dos ovários resistentes, algumas causas específicas e raras devem ser consideradas, entre elas a deficiência em enzimas relacionadas com a síntese de estradiol ou alterações nos receptores ovarianos de FSH e LH.

CAUSAS

Em 80-90% das vezes não é encontrada uma causa, sendo considerada idiopática. Entretanto isso é difícil de quantificar, pois algumas alterações raras não são muitas vezes investigadas. Até 20% a 30% podem estar associadas a doenças autoimunes. Depois seguem as causas genéticas, geralmente ligadas ao cromossomo X.

Em cerca de 5% dos casos, ocorre a forma hereditária, em que a FOP pode ser prevista pelo histórico familiar. O restante ocorre de forma esporádica.

Causas Genéticas

1- Alterações cromossômicas ligadas ao cromossomo X

Síndrome de Turner: o desenvolvimento da gônada indiferenciada em ovário ocorre quando há ausência de cromossomo Y, sendo necessária a presença de somente um cromossomo X. Entretanto, é imprescindível a presença de genes do segundo X para a manutenção da função ovariana. Assim, a monossomia do cromossomo X (Síndrome de Turner) é a mais frequente causa de FOP de origem genética, com prevalência de 1:2.500 nascimentos. Geralmente é decorrente do cariótipo 45 X, no qual o cromossomo perdido em 80% dos casos é de origem paterna. Pode ser ainda causada por deleção parcial ou completa do braço longo de um dos cromossomos X. Alguns casos, pode ser devido a mosaicismos 46 XX / 45 X.

Geralmente vem acompanhado de alguns estigmas, como baixa estatura, tórax largo em barril, pescoço alado (com pregas cutâneas bilaterais), má-formação das orelhas, maior frequência de problemas renais e cardiovasculares.

Trissomia do cromossomo X: acomete 1:900 mulheres e leva a falência ovariana.

Deleções do cromossomo X: deleções comprometem mais comumente o braço curto do cromossomo X (Xp) ou a região Xq13–25 do braço longo (região de maior importância para o funcionamento ovariano normal), causando em geral amenorreia primária.

Translocações do cromossomo X: Translocações que envolvem a região Xq13–q26 também levam à apoptose oocitária com perda da

função ovariana. Porém, outro segmento fora desta região foi definido como contendo o *locus* para a falência ovariana: FOP1 (Falência ovariana prematura 1), que compreende Xq26-qter. Translocações neste *locus* resultam em falência ovariana entre 24 e 29 anos. Outro segmento, definido como FOP2 (Falência ovariana prematura 2), Xq13.3-Xq22, causa disfunção ovariana mais precocemente, entre 16 e 21 anos.

2- Alterações gênicas ligadas ao cromossomo X

Síndrome do X Frágil (SXF ou FRAXA): é uma desordem genética considerada a causa mais frequente de retardo mental herdado. São indivíduos desabilitados intelectual e com várias alterações físicas (orelhas proeminentes, cara longa pelo excesso de maxilar vertical, palato arqueado e outras). Na população, apresenta uma incidência estimada de 1/4.000 em homens e de 1/4.000 a 1/8.000 em mulheres. É causada pela inativação do gene FMR1 (*fragile X mental retardation 1*) no braço longo do cromossomo X (Xq27.3). A função principal deste gene é codificar a *fragile X mental retardation protein* (FMRP), uma proteína reguladora que se liga ao RNA mensageiro dos neurônios e células dendríticas. A não expressão da FMRP faz com que não exista uma ligação correta entre sinapses, o que dá origem a um desenvolvimento deficiente do sistema nervoso. O gene FMR1 apresenta repetições da sequência de nucleotídeos CGG (citosina-guanina-guanina) na sua região 5' não traduzida. O número de repetições CGG é altamente variável na população normal. Quando há mais de 200 repetições, ocorre hipermetilação da região promotora do gene FMR1 e conseqüentemente o silenciamento de sua transcrição. Em homens, em que só há 1 cromossomo X, isso determina a síndrome. Mulheres costumam apresentar quadros mais amenos, uma vez que têm o gene no outro cromossomo.

Repetições entre 30 e 200 não causam esta doença, mas provocam repercussões de gravidade variável, dependendo da faixa que se encontram.

Pré-mutação (55-200 repetições): homens podem apresentar um quadro neurodegenerativo tardio, que se manifesta após 50 anos e se caracteriza por ataxia, tremor e déficit cognitivo (FXTAS – *fragile X-associated tremor/ataxia syndrome*). Em mulheres, tem prevalência de 1/300, e cursa com diminuição da fecundidade e uma insuficiência ovariana oculta (tem ciclos regulares, mas FSH aumentado, hormônio antimülleriano e inibina B diminuídos). Cerca de 20% dos casos têm insuficiência ovaria-

na importante e geralmente a menopausa é antecipada em cinco anos. Na FOP familiar, a incidência desta pré-mutação está em torno de 13%, enquanto na FOP esporádica, em 0,8% a 7,5%.

Intermediário ou zona cinzenta (45-54 CGG repetições): são mulheres saudáveis com risco aumentado para FOP.

Recentes estudos demonstraram que mesmo repetições entre 30 e 44 aumentam o risco de FOP.

Mutação do gene FMR2: este gene está na região Xq28, e seu silenciamento também ocorre devido ao aumento das repetições CGG, levando a quadro clínico semelhante ao da mutação do FMR1. É encontrado em até 1,5% das mulheres com FOP e em somente 0,04% da população geral.

Mutação do gene da proteína morfogenética do osso (BMP15): esta proteína foi identificada em oócitos e está envolvida com a foliculogênese e o crescimento das células da granulosa. O gene da BMP15 está localizado no Xp11.2, uma região também descrita como crítica para a manutenção da função ovariana. Mutação neste gene pode levar à ausência de resposta oocitária e consequente falência ovariana.

3- Causas ligadas aos genes autossômicos

Diferentes genes autossômicos estão ligados à FOP pelo acúmulo de substâncias tóxicas aos folículos com sua consequente depleção (Quadro 22-1).

QUADRO 22-1. PRINCIPAIS GENES AUTOSSÔMICOS
LIGADOS À FALÊNCIA OVARIANA PRECOCE

| SÍNDROME | HERANÇA | GENE | LOCAL | QUADRO CLÍNICO |
|--|-----------------------|----------------------|-----------------------|--|
| Síndrome blefarofimose-ptose-epicanto inversa (BPES) | autossômica dominante | FOXL2 | 3q23 | Malformação das pálpebras, entre outras alterações faciais, muitas vezes associadas à FOP |
| Galactosemia | autossômica recessiva | GALT GALK GALE | 9p13 17q24 1p36 | Incapacidade em converter galactose em glicose decorrente de uma deficiência enzimática, leva a acúmulo de metabólitos da galactose e compromete vários órgãos, entre eles os ovários, levando à FOP em até 60-70% dos casos |

| | | | | |
|--|-----------------------|--------------|----------------|--|
| Síndrome da deficiência da glicoproteína carboidrato tipo 1 (CDG1) | autossômica recessiva | PMM1 PMM2 | 22q13 16p13 | Interações na glicosilação causadas pela deficiência da enzima fosfomanomutase (PMM), levando a alterações neurológicas importantes com letalidade de até 20% no primeiro ano de vida. Mutação do PMM também pode levar a SOP. |
|--|-----------------------|--------------|----------------|--|

Estão ainda ligadas à FOP várias mutações e polimorfismos do receptor de FSH e LH e inibina, que podem levar a quadros variáveis de resistência ovariana, e até mesmo FOP.

Há ainda outros inúmeros genes que podem estar associados, como:

QUADRO 22-2. GENES AUTOSSÔMICOS LIGADOS À FALÊNCIA OVARIANA PRECOCE

| GENE | | LOCAL |
|---------|--|---------|
| ATM | Ataxia telangectasia mutated | 11q22-3 |
| POLG | Polymerase (DNA directed) γ | 15q25 |
| BLM | RecQ protein-like-3 DNA helicase | 15q26-1 |
| AIRE | Autoimmune regulator polyglandular failure type 1 | 21q22-3 |
| EIF2B-2 | Eukaryotic translation initiation factor 2B, subunit 2 | 14q24 |
| EIF2B-4 | Eukaryotic translation initiation factor 2B, subunit 4 | 2p23 |
| EIF2B-5 | Eukaryotic translation initiation factor 2B, subunit 5 | 3q27 |

Causas autoimunes

A associação da FOP com doenças autoimunes é bem conhecida e pode atingir até 30% dos casos. As doenças autoimunes da tireoide estão presentes em até 20% dos casos de FOP, sendo que outras alterações tais como insuficiência adrenal, hipoparatiroidismo, diabetes mellitus, e hipofisite também são relatadas.

Existem algumas doenças genéticas que levam a quadros autoimunes que podem estar associados à FOP. O gene AIRE (*autoimmune regulator*) está localizado no cromossomo 21q22.3, e sua mutação leva a uma síndrome caracterizada por poliendocrinopatia autoimune-

ne-candidíase-distrofia ectodérmica (APECED), doença autossômica recessiva rara que se manifesta pela destruição dos tecidos endócrinos imunodependentes (principalmente hipoparatiroidismo e insuficiência adrenal primária), candidíase e distrofia cutânea. Em 60% dos casos está associada à FOP.

Há ainda associação com doenças autoimunes não endócrinas, como púrpura trombocitopênica idiopática, vitiligo, alopecia, anemia perniciosa, lupus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, hepatite crônica ativa, anemia autoimune hemolítica, doença de Crohn e artrite reumatoide.

Apesar de a FOP estar relacionada com doenças autoimunes, a presença de ooforite ao exame histológico encontra-se praticamente restrita aos casos de doença de Addison (insuficiência adrenal), ocorrendo em menos de 3% na ausência desta patologia.

A ooforite autoimune é caracterizada por infiltração linfocítica e células plasmáticas ao nível das células hilares, teca interna dos folículos em crescimento e corpo lúteo. Na maioria dos casos, existe uma falta de folículos ovarianos e presença de fibrose. Cerca de 60-80% das pacientes com ooforite autoimune têm anticorpos antiadrenal (CYP21), com doença de Addison associada.

Causas iatrogênicas

Entre as causas iatrogênicas estão:

- **as cirurgias pélvicas:** se retira-se grande quantidade de tecido ovariano, se prejudicam sua irrigação ou se provocam infecções graves;
- **quimioterapia:** dependendo da droga utilizada, tempo e dose (Capítulo 15);
- **radioterapia pélvica:** dependendo da quantidade de radiação e local (Capítulo 15);
- **embolização da artéria uterina:** que pode levar à diminuição da função ovariana e FOP em até 14% dos casos.

Infecções

Infecções pélvicas que acometam os ovários também podem levar à sua falência. Tem sido sugerido que algumas infecções virais também podem levar à ooforite, com consequente FOP.

HISTÓRIA CLÍNICA

A apresentação clínica é muito variável. Em cerca de 10%, apresenta-se como amenorreia primária. Nessas, muitas têm desenvolvimento sexual incompleto e grande prevalência de alterações do cromossomo X.

Outras desenvolvem amenorreia secundária, apresentam geralmente menarca na idade habitual e ciclos inicialmente regulares. Em alguns casos, a amenorreia surge abruptamente após ciclos regulares ou, mais comumente, após interrupção do uso de contraceptivos orais ou após gravidez. Na maioria das vezes, no entanto, é precedida por ciclos irregulares por anos, variando de oligomenorreia a períodos de amenorreia e/ou sangramento uterino disfuncional, até a cessação completa das menstruações. Pode vir acompanhada de sinais de hipopostrogenismo. Inicialmente são mais frequentes os sintomas vasomotores, como fogachos e sudorese, alteração de humor e insônia, evoluindo mais tardiamente para a atrofia do trato urogenital, com maior propensão para vaginites, cistites e dispareunia.

A função ovariana pode se normalizar de forma intermitente e imprevisível no início do quadro clínico neste grupo de pacientes. Cerca de 20% das pacientes que são diagnosticadas com FOP apresentam evidência de ovulação e 5% de gravidez após o diagnóstico. Nos casos de amenorreia primária, isso não ocorre.

Alguns autores denominam como falência ovariana bioquímica quando ainda há ciclos regulares, mas com FSH já elevado. Há ainda o quadro de falência ovariana oculta, quando o FSH é normal, mas já demonstra provas de reserva ovariana diminuída. Isso leva a quadros de infertilidade e má resposta aos tratamentos de estimulação ovariana. Muitas vezes, esse é o dado mais precoce, que surge anos antes da irregularidade menstrual.

A história patológica progressiva deve excluir causas iatrogênicas: cirurgias pélvicas, quimioterapia, radioterapia pélvica, infecções ou doenças autoimunes. Deve-se pesquisar história familiar de menopausa precoce e doenças autoimunes em geral. Deve-se questionar também se há casos na família de debilidade mental ou quadros de ataxia em homens, que apontam para a possibilidade de esses pacientes serem portadores da síndrome do X frágil.

EXAME FÍSICO

Ao exame, é importante avaliar o grau de desenvolvimento puberal, principalmente se amenorreia primária. Na amenorreia secundária, apesar de desenvolvimento puberal geralmente normal, podem já apresentar sinais de hipostrogenismo, como atrofia genital, em casos mais avançados.

Deve-se prestar particular atenção à estatura da paciente e demais estigmas de síndrome de Turner: hipertelorismo mamário e ocular, implantação baixa de cabelos na nuca, orelhas rodadas e com implantação baixa, queixo pequeno, pregas oculares internas, palato estreito e nevos pigmentados, quarto metacarpiano curto e pescoço alado.

Exames (Quadro 22-3)

Exames Laboratoriais: devem ser inicialmente solicitadas dosagens de FSH, LH, estradiol, prolactina e hormônios tireoidianos (TSH e T4 livre). Níveis séricos de FSH maiores do que 40 UI/L, repetidos pelo menos duas a três vezes, com intervalo superior a um mês, são fundamentais para o diagnóstico, embora não reflitam a perda total da função ovariana.

Uma vez feito o diagnóstico, exames mais específicos serão solicitados, dependendo de cada caso, para tentar elucidar a etiologia: doenças genéticas ou autoimunes.

Imagem: a ultrassonografia pélvica, ou preferencialmente transvaginal, pode auxiliar no diagnóstico e avaliar a presença de folículos ovarianos. Os ovários podem apresentar-se pequenos e em fita, com diminuição

do volume uterino na amenorreia primária. Na amenorreia secundária com cariótipo normal, o ultrassom pélvico ou transvaginal demonstra, em 50% dos casos, folículos ovarianos. Entretanto, muitos destes folículos, após estímulo ovariano, podem se apresentar “vazios”, isto é, sem óocitos ou de má qualidade, não se obtendo fertilização.

Investigação etiológica: embora muitos casos de FOP sejam idiopáticos, as causas conhecidas e fatores genéticos estão aumentando rapidamente com o avanço dos estudos na área. No momento atual, as causas genéticas são muito raras e o rastreamento genético para todos os casos não está indicado, exceto em centros de pesquisa. Contudo, situações mais comuns e que podem ter outras consequências, como síndrome de Turner, carreadoras da pré-mutação do gene FMR1 (FRAXA) e autoimunidade devem ser investigadas.

A realização do cariótipo tem sido sugerida em todas as mulheres com FOP, principalmente com amenorreia primária, quando se mostra alterado em aproximadamente 50% dos casos.

Quanto ao FMR1, a pré-mutação está presente em até 7,5% destas pacientes. O American College of Medical Genetics, o American College of Obstetricians and Gynecologists, a European Society for Human Genetics e a European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) recomendam a pesquisa da pré-mutação do gene FMR1 em pacientes com alteração da função ovariana, principalmente se há história familiar de FOP, X frágil, retardo mental de origem desconhecida ou ataxia cerebelar.

Quanto à pesquisa de autoimunidade, deve sempre ser pedido anticorpo anti-adrenal (CYP21), presente em 60-87% dos casos de FOP autoimune e anticorpos anti-tireoidianos, pela frequente associação com Hashimoto. Outras investigações de autoimunidade devem ser feitas se tiver clínica compatível.

Biópsia de ovário: podem ser observadas alterações como infiltrado linfocítico na ooforite autoimune, folículos escassos na amenorreia secundária e praticamente ausência de folículos na amenorreia primária. Entretanto, o papel da biópsia ovariana, no diagnóstico e prognóstico da FOP, é controverso. A biópsia ovariana com ausência de folículo pode refletir apenas uma amostra inadequada de tecido, assim como a presença deles não implica numa resposta positiva ao tratamento.

Exames de seguimento

As pacientes com FOP apresentam maior risco para o desenvolvimento de osteoporose e fraturas futuras, além de um maior risco de complicações cardiovasculares, secundárias ao hipoestrogenismo. Assim, necessitam seguimento de densitometria óssea, perfil lipídico e avaliação cardiovascular, se necessária.

QUADRO 22-3. INVESTIGAÇÃO DA FALÊNCIA OVARIANA PRECOCE

| | |
|--|--|
| HORMÔNIOS | AUTOIMUNIDADE |
| FSH, LH e estradiol T4 livre, TSH Prolactina | Fator antinuclear (FAN) Fator reumatoide Anticorpos antitreoglobulina Anticorpo antiperoxidase Anticorpos antiadrenal (CYP 21) |
| IMAGEM | EXAMES DE SEGUIMENTO |
| Ultrassonografia transvaginal | Colesterol total e frações AST, ALT, gama GT, fosfatase alcalina e bilirubinas Densitometria óssea |
| EXAME CROMOSSÔMICO /GENÉTICO | |
| Cariótipo com Banda G Pesquisa do Gene FMR1 | |

TRATAMENTO E SEGUIMENTO

Apesar da heterogeneidade de causas, os princípios fundamentais do tratamento que acarretam a falência ovariana prematura são os mesmos: a terapia de reposição hormonal, obtenção de gravidez na mulher jovem e/ou preservação da fertilidade e prevenção e tratamento de doenças associadas (autoimunes) ou decorrentes do hipoestrogenismo.

1- Terapia de reposição hormonal (TRH):

O principal objetivo da reposição hormonal nas pacientes portadoras de FOP refere-se ao alívio dos sintomas provenientes da deficiência estrogênica e à manutenção da massa óssea. Existem vários

esquemas diferentes de TRH, e a dose e via de administração do estrogênio variam para cada caso. A associação com progestágenos deve ser obrigatória em todas as pacientes com útero para contrapor o efeito proliferativo do estrogênio sobre o endométrio, evitando assim hiperplasia e câncer endometrial. Podem também ser utilizados anticoncepcionais orais. Se fadiga persistente, perda ou diminuição da libido, mesmo com a reposição estrogênica, pode-se considerar a reposição androgênica associada.

2- Prevenção de osteoporose e doença cardiovascular:

Para prevenção de osteoporose, a primeira medida necessária é a reposição estrogênica, que aumenta a densidade mineral óssea, independentemente da dose, via de administração ou regime terapêutico. Além da TRH, medidas de prevenção devem ser associadas e consistem em atividade física diária com peso, sol, dieta adequada em cálcio e vitamina D, assim como evitar condições que promovam a perda óssea, como o tabagismo e o abuso de bebidas alcoólicas. Em situações específicas, é necessária a reposição de cálcio e/ou vitamina D. Casos mais graves de perda de massa óssea podem requerer o uso de bifosfonatos orais.

Mulheres com FOP apresentam maior risco para mortalidade de causa cardiovascular, tendo sido demonstrado que a aterosclerose se inicia precocemente nestas mulheres. Porém, essa alteração pode ser reversível com seis meses de terapia hormonal cíclica. O seguimento do ponto de vista cardiovascular é muito importante, com investigação específica se necessário.

3- Apoio psicológico:

O impacto emocional que o diagnóstico de FOP causa na mulher é muito grande. A menopausa natural por si só já causa nas mulheres sentimentos de perda da feminilidade, e muitas vivenciam certo grau de sofrimento. Na FOP, esses sentimentos de perda e frustração costumam ser maiores, o que aumenta com o fato de os sintomas serem mais evidentes. Soma-se a isso a perda da fertilidade precoce, sendo

que várias ainda não têm filhos. Frente a esse cenário, muitas vezes essas mulheres requerem um acompanhamento psicológico, que sempre lhes deve ser oferecido.

4- Tratamento da infertilidade

O tratamento da infertilidade vai depender do estágio em que foi feito o diagnóstico, podendo ser dividida em:

Prevenção da FOP: pacientes que irão ser submetidas a cirurgia, quimioterapia ou radioterapia podem utilizar de técnicas de preservação da fertilidade, criopreservação de tecido ovariano, oócitos e embriões, e assim manter chance de gravidez após o tratamento que leve à FOP (Capítulo 15). Isso vale também para aquelas com diminuição da reserva ovariana precocemente, história familiar de FOP ou diagnóstico de patologias que cursam com FOP (genéticas ou autoimunes, por exemplo).

Restauração da função ovariana: 5% a 10% das pacientes ainda apresentam alguma função ovariana e podem engravidar até mesmo espontaneamente, no caso de amenorreia secundária com cariótipo normal. Se amenorreia primária, esta chance é praticamente nula.

Nos casos em que se percebe uma diminuição precoce da reserva ovariana em pacientes que desejam engravidar, pode-se tentar estimular os ovários em um ciclo de fertilização *in vitro*. Se os níveis de FSH já se encontram elevados, pode ser útil primeiramente suprimi-los com terapia estrogênica. Isso melhora a resposta dos ovários. Para estimulação ovariana, os protocolos mais adequados são os específicos para pacientes más respondedoras, sabendo que essas pacientes terão poucos óvulos e embriões, com baixa taxa de sucesso (Capítulo 9).

Ovodoação: se o ovário realmente já entrou em falência completa, já não responde mais a nenhum tipo de estimulação ovariana. Neste caso, a única opção terapêutica viável é o uso de óocitos doados (Capítulo 18).

5- Aconselhamento genético:

Pacientes com quadros de FOP de origem genética necessitam de aconselhamento genético a respeito dos riscos de alguma complicação para sua prole, caso consigam engravidar.

Síndrome de Turner: pacientes com Turner geralmente entram em FOP antes da puberdade. Cerca de 15-30% têm puberdade espontânea, mas somente 2–5% têm menarca. Estas últimas podem chegar a engravidar com óvulos próprios, entretanto apresentam alguns riscos.

Em relação ao feto, apresentam risco cerca de 30% de aborto, 20-25% de chance de anomalia cromossômica e até 50% de possibilidade de restrição de crescimento fetal e baixo peso ao nascer. Isso se deve a um maior número de oócitos com aneuploidia e chance elevada de anomalias uterinas. Além disso, existe um maior risco materno pela incidência aumentada de alterações tireoidianas, obesidade, diabetes e hipertensão, que acometem até 40% das pacientes. Têm também risco aumentado de complicações cardiovasculares. Menos da metade dessas mulheres têm uma gravidez normal.

Frente a isso, antes de se pensar em gravidez, deve-se fazer uma avaliação da cavidade uterina e das condições clínicas. Se estiver tudo bem para manter uma gestação, a melhor opção é a utilização de óocitos doados. Caso haja condição de utilizar óocitos próprios, um diagnóstico genético pré-implantacional (PGD), que avalia o embrião antes de ser transferido para o útero, deve ser oferecido (Capítulo 13). Se a concepção for natural, a avaliação poderá ser feita no pré-natal, pela amniocentese ou biópsia do viló corial.

Em relação à preservação da fertilidade, é muito questionado por se manifestar muito precocemente e ter baixas chances de sucesso. Deve ser avaliado cada caso.

Síndrome do X frágil: mulheres com mutação do gene FMR1 têm risco elevado para FOP, mas às vezes fazem o diagnóstico quando ainda apresentam função ovariana e podem conceber ou preservar sua fertilidade. Entretanto, elas podem passar a mutação para a criança e ter um filho com a síndrome. Mesmo as que são portadoras da pré-mutação ainda tem risco de o número de repetições se expandir e terem filhos com a mutação. Essa

chance aumenta quanto maior for o número de repetições. Se a mãe tiver mais de 90 repetições, a possibilidade de expandir à mutação completa é maior que 90%, enquanto que, de 59 a 79 repetições, essa chance é de menos de 50%. Mulheres com repetições entre 45 e 70 têm somente 4% a 5% de chance de ter essa expansão para sua prole, mas podem acabar evoluindo para a mutação completa após duas a três gerações.

Assim como na síndrome de Turner, o PGD se faz necessário. Entretanto, existem algumas dificuldades para se detectar a mutação. Primeiramente, o casal deve ser “informativo”, ou seja, os alelos normais da mãe e do pai devem ter número diferente de repetições. Além disso, geralmente a reserva ovariana é diminuída, o que proporciona pequeno número de embriões para serem biopsiados, com chance menor de algum embrião normal.

A melhor solução também é a utilização de óvulos doados, com possibilidade de sucesso de até 70%.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Ainda não temos um tratamento que consiga recuperar a função ovariana depois que o ovário entrou em falência, entretanto, vêm avançando muito os estudos para se obter gametas a partir de células-troncos. No futuro, acredita-se que será possível, usando essas células, regenerar o ovário e até produzir oócitos, preservando e/ou recuperando a fertilidade nas pacientes com FOP.

Referências Bibliográficas

1. Anasti JN. Premature ovarian failure: an update. *Fertil Steril* 1998 Jul;70(1):1-15.
2. Bakalov VK, Shawker T, Ceniceros I, Bondy CA. Uterine development in Turner syndrome. *J Pediatr*. 2007 Nov;151(5):528-31.
3. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev*. 2002 Jun;23(3):327-64.

4. Conway GS. Clinical manifestations of genetic defects affecting gonadotrophins and their receptors. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996 Dec;45(6):657-63.
5. Sedmak DD, Hart WR, Tubbs RR. Autoimmune oophoritis: a histopathologic study of involved ovaries with immunologic characterization of the mononuclear cell infiltrate. *Int J Gynecol Pathol*. 1987;6(1):73-81.
6. Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. A pilot study of premature ovarian senescence: I. Correlation of triple CGG repeats on the FMR1 gene to ovarian reserve parameters FSH and anti-Müllerian hormone. *Fertil Steril*. 2009 May;91(5):1700-6.
7. Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Hum Reprod Update*. 2005 Jul-Aug;11(4):391-410.
8. Goswami R, Goswami D, Kabra M, Gupta N, Dubey S, Dadhwal V. Prevalence of the triple X syndrome in phenotypically normal women with premature ovarian failure and its association with autoimmune thyroid disorders. *Fertil Steril*. 2003 Oct;80(4):1052-4.
9. Groff AA, Covington SN, Halverson LR, et al. Assessing the emotional needs of women with spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril*. 2005 Jun;83(6):1734-41.
10. Hewitt JK, Jayasinghe Y, Amor DJ, et al. Fertility in Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Nov;79(5):606-14.
11. Hunter JE, Epstein MP, Tinker SW, Charen KH, Sherman SL. Fragile X-associated primary ovarian insufficiency: evidence for additional genetic contributions to severity. *Genet Epidemiol*. 2008 Sep;32(6):553-9.
12. Husebye ES, Løvås K. Immunology of Addison's disease and premature ovarian failure. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2009 Jun;38(2):389-405.
13. Karimov CB, Moragianni VA, Cronister A, et al. Increased frequency of occult fragile X-associated primary ovarian insufficiency in infertile women with evidence of impaired ovarian function. *Hum Reprod*. 2011 Aug;26(8):2077-83.
14. Melko M, Douguet D, Bensaid M, Zongaro S, Verheggen C, Gecz J, Bardoni B. Functional characterization of the AFF (AF4/FMR2) family of RNA-binding proteins: insights into the molecular pathology of FRAXE intellectual disability. *Hum Mol Genet*. 2011 May 15;20(10):1873-85.

15. Modi DN, Sane S, Bhartiya D. Accelerated germ cell apoptosis in sex chromosome aneuploid fetal human gonads. *Mol Hum Reprod.* 2003 Apr;9(4):219-25.
16. Nelson LM, Covington SN, Rebar RW. An update: spontaneous premature ovarian failure is not an early menopause. *Fertil Steril.* 2005 May;83(5):1327-32.
17. Nippita TA, Baber RJ. Premature ovarian failure: a review. *Climacteric* 2007 Feb;10(1):11-22.
18. Nolin SL, Brown WT, Glicksman A, et al. Expansion of the fragile X CGG repeat in females with premutation or intermediate alleles. *Am J Hum Genet.* 2003 Feb;72(2):454-64.
19. Pasquino, A.M., Passeri, F., Pucarelli, I. et al. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Jun;82(6):1810-3.
20. Platteau P, Sermon K, Seneca S, Van Steirteghem A, Devroey P, Liebaers I. Preimplantation genetic diagnosis for fragile Xa syndrome: difficult but not impossible. *Hum Reprod.* 2002 Nov;17(11):2807-12.
21. Pouresmaeili F, Fazeli Z. Premature Ovarian Failure: A Critical Condition in The Reproductive Potential with Various Genetic Causes. *Int J Fertil Steril.* 2014 Apr;8(1):1-12.
22. Powell CM, Taggart RT, Drumheller TC, Wangsa D, Qian C, Nelson LM, et al. Molecular and cytogenetic studies of an X; autosome translocation in a patient with premature ovarian failure and review of the literature. *Am J Med Genet.* 1994 Aug 1;52(1):19-26.
23. Silva CA, Yamakami LY, Aikawa NE, Araujo DB, Carvalho JF, Bonfá E. Autoimmune primary ovarian insufficiency. *Autoimmun Rev.* 2014 Apr-May;13(4-5):427-30.
24. Simpson JL, Rajkovic A. Ovarian differentiation and gonadal failure. *Am J Med Genet.* 1999 Dec 29;89(4):186-200.
25. Tarani L, Lampariello S, Raguso G. et al. Pregnancy in patients with Turner's syndrome: six new cases and review of literature. *Gynecol Endocrinol.* 1998 Apr;12(2):83-7.
26. Taylor AE, Adams JM, Mulder JE, Martin KA, Sluss PM, Crowley WF Jr. A randomized, controlled trial of estradiol replacement therapy in women with hypergonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Oct;81(10):3615-21.

27. Therman E, Laxova R, Susman B. The critical region on the human Xq. *Hum Genet.* 1990 Oct;85(5):455-61.
28. van Kasteren YM, Hoek A, Schoemaker J. Ovulation induction in premature ovarian failure: a placebo-controlled randomized trial combining pituitary suppression with gonadotropin stimulation. *Fertil Steril.* 1995 Aug;64(2):273-8.
29. Van Kasteren YM, Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update.* 1999 Sep-Oct;5(5):483-92.
30. Vilodre LC, Kohek MBF, Spritzer PM. Screening of FSH receptor gene in women with premature ovarian failure (POF) in southern Brazil and associations with phenotype. P1-337, *Annals of the 89th Endo Soc Meeting*, Toronto, Canada, June 2-5, 2007.
31. Vilodre LC, Moretto M, Kohek MB, Spritzer PM. Premature ovarian failure: present aspects. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007 Aug;51(6):920-9.
32. Welt CK, Smith PC, Taylor AE. Evidence of early ovarian aging in fragile X premutation carriers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Sep;89(9):4569-74.
33. Wittenberger MD, Hagerman RJ, Sherman SL, McConkie-Rosell A, Welt CK, Rebar RW, Corrigan EC, Simpson JL, Nelson LM. The FMR1 premutation and reproduction. *Fertil Steril.* 2007 Mar;87(3):456-65.

ABORTOS DE REPETIÇÃO

A definição de aborto é a perda fetal antes de 22 semanas de gestação ou a perda de um feto com peso inferior a 500 g. O aborto espontâneo é uma fatalidade comum, que acomete de 15% a 25% das mulheres que engravidam. É considerado uma das maiores frustrações da vida reprodutiva de um casal. Mesmo sendo um fato bastante comum nas gestações iniciais, deve merecer um tratamento médico específico e, muitas vezes, um acompanhamento psicológico.

Abortamento de repetição (AR) é classicamente definido como a ocorrência de três abortos consecutivos, e sua prevalência está em torno de 1-5%. Entretanto, muitos pesquisadores atualmente têm mudado essa definição para duas ou mais perdas sequenciais. Assim, embora do ponto de vista acadêmico a pesquisa mais detalhada para os abortos repetidos deveria ser feita depois de três perdas fetais, ela pode ser iniciada após o segundo ou, em casos especiais, após o primeiro aborto. Os AR representam um trauma na vida do casal e, por isso, devem ser vistos com seriedade, caso contrário, a alegria e expectativa positiva por um filho que virá, sentida nos primeiros dias do atraso menstrual, poderão frustrar e causar uma decepção imensurável. Portanto, todas as alternativas que justifiquem as causas de abortos, mesmo as pouco prováveis, devem ser investigadas.

As causas de abortamento são variadas, podendo ser devido a uma estatística normal de perda, natural do ser humano e comum a todas as mulheres, fato este ligado principalmente à idade da mulher. Mesmo aquelas que já tiveram filhos mas perderam um bebê sem causa justificada podem ter problemas específicos que devem ser investigados.

FATORES DE RISCO PARA ABORTOS

Existem alguns fatores que aumentam o risco de aborto e devem ser levados em conta na investigação. Entre eles:

Idade da mulher

É sabido que quanto maior a idade da mulher, maior o risco de erros na meiose e, assim, a formação de óocitos aneuploides. Em consequência, ao serem fertilizados, gerarão embriões aneuploides, que evoluem para aborto frequentemente. Portanto, em mulheres com idade avançada, é esperado que uma parcela de gestações acabará em aborto, sem outra causa associada (Quadro 23-1).

QUADRO 23-1. IDADE MATERNA X RISCO DE ABORTO

| IDADE (ANOS) | ≤19 | 20–24 | 25–29 | 30–34 | 35–39 | 40–44 | ≥45 |
|-----------------|-----|-------|-------|-------|-------|-------|-----|
| RISCO DE ABORTO | 13% | 11% | 12% | 15% | 25% | 51% | 93% |

* Nybo Andersen AM, et al. *BMJ*. 2000 Jun 24;320(7251):1708-12.

Pode-se observar que, até os 34 anos, há pouca variação no risco de aborto, aumentando progressivamente após essa idade, coincidindo com a queda natural da fertilidade da mulher.

Idade paterna

A idade paterna não tem uma influência tão importante como a materna na ocorrência de aborto, mas também pode aumentar o risco. Enquanto a idade materna maior que 35 anos já é um fator de risco isolado, independentemente da idade paterna, a idade paterna maior que 40 anos pode aumentar o risco em mulheres já acima dos 30 anos (em três vezes mais) e ainda mais se acima dos 35 (em mais de seis vezes), em comparação a casais em que os dois têm menos de 30 anos (Quadro 23-2).

QUADRO 23-2. RISCO DE ABORTO POR GRUPOS DE IDADE MATERNA E PATERNA (ODDS RATIO E INTERVALO DE CONFIANÇA)

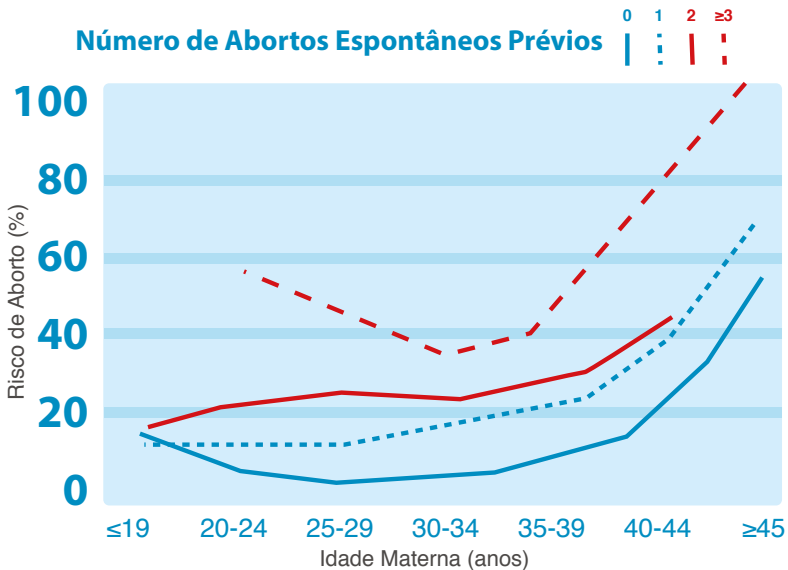
| | | IDADE MATERNA | | |
|---------------|--------------|--------------------|--------------------|----------------------|
| | | 20 - 29 ANOS | 30 - 34 ANOS | 35 - 44 ANOS |
| IDADE PATERNA | 20 - 29 ANOS | 1,00 (referência) | 1,72 (0,62 - 4,74) | 9,18* (1,8 - 46,6) |
| | 20 - 34 ANOS | 1,06 (0,61 - 1,86) | 1,62 (0,93 - 2,82) | 3,87* (1,24 - 12,02) |
| | 35 - 39 ANOS | 1,31 (0,56 - 3,07) | 1,06 (0,52 - 2,17) | 3,38* (1,76 - 6,47) |
| | 40 - 64 ANOS | 1,80 (0,52 - 6,24) | 2,9* (1,26 - 6,67) | 6,73* (13,5 - 12,95) |

* estatisticamente significativo (intervalo de confiança não inclui 1,00)
de la Rochebrochard E, Thonneau P. Hum Reprod. 2002 Jun;17(6):1649-56.

Antecedente de aborto

Como o aborto é algo muito frequente, ter tido um anteriormente muda muito pouco o risco de ter um novo. Mas, a partir de dois, esse risco já se mostra aumentado, independentemente da idade (Quadro 23-3).

QUADRO 23-3. RISCO DE ABORTO EM NULÍPARAS POR IDADE DE ACORDO COM O ANTECEDENTE DE ABORTO



* Nybo Andersen AM, et al. BMJ. 2000 Jun 24;320(7251):1708-12.

Nesse estudo, mulheres nulíparas entre 20-29 anos e sem aborto prévio tiveram 8% de risco de um aborto espontâneo. As com um aborto prévio tiveram 12% de risco. Com dois abortos, subiu o risco para 22,7%, e com três abortos prévios, para 44,6%. Por isso, apesar de academicamente serem necessários três abortos para se definir o quadro como aborto de repetição, muitos serviços já iniciam a investigação a partir do segundo.

Fatores externos

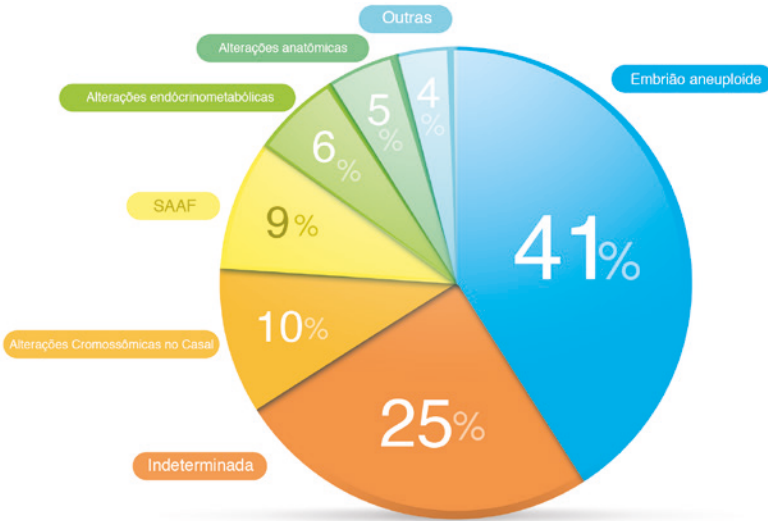
Alguns hábitos podem interferir na chance de aborto, como o álcool (mais de cinco doses por semana), caféina (> 300 mg/dia, equivalente a três xícaras de café), cigarro (principalmente se mais de 20 cigarros/dia) e drogas. Em relação ao peso, mulheres obesas (IMC > 30) e com baixo peso (IMC < 18,5) também apresentam risco aumentado. A mulher deve ser orientada a corrigir esses fatores antes da gestação, independentemente do antecedente de aborto. Suplementação de ácido fólico também deve ser sempre orientada.

CAUSAS DE ABORTO DE REPETIÇÃO

Estudos sempre mostraram que em cerca de 50-75% dos AR não se identificava a causa, sendo consenso que em mais da metade dos casais a causa dos AR permanecia indeterminada. Pesquisas mais recentes, no entanto, com análise genética dos produtos de aborto, mostraram que em pelo menos 40% deles havia alterações genéticas no embrião, reduzindo o número de AR de causa indeterminada para cerca de 25% (Quadro 23-4). As principais causas identificáveis são:

- 1 Alterações cromossômicas e genéticas
- 2 Alterações anatômicas
- 3 Trombofilias
- 4 Alterações endócrino-metabólicas
- 5 Alterações imunológicas
- 6 Infecções
- 7 Fator masculino

QUADRO 23-4. CAUSAS DE ABORTO DE REPETIÇÃO



* SAAF: Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide
 Sugiura-Ogasawara M, et al. Management of recurrent miscarriage. J Obstet Gynaecol Res. 2014
 May;40(5):1174-9.

1) Alterações cromossômicas/genéticas

Cerca de 60-76% dos abortos espontâneos isolados são cromossomicamente alterados, o que aumenta quanto maior a idade da mulher. Em AR, a prevalência de alterações genéticas no embrião é menor (até 45%).

As alterações genéticas mais comuns nos produtos de aborto são duplicações ou perda de algum cromossomo ou de parte dele. Um exame cariótipo do produto de aborto pode definir se realmente essa foi a causa, mas, apesar de serem muito frequentes nas perdas gestacionais iniciais, na maioria dos casos essas alterações ocorrem ao acaso. Investigação dos pais com cariótipo com banda G também deve ser feita em casais com AR, mas somente 2% a 10% deles apresentarão alguma alteração. As alterações mais comuns nos pais são as translocações recíprocas (quando ocorre uma troca de material entre cromossomos não-homólogos), translocações robertsonianas (quando dois cromossomos acrocêntricos se fundem próximos da região do centrômero, com perda de seus braços curtos) e inversões (quando em um mesmo cromossomo ocorrem duas quebras, sendo que logo em seguida os fragmentos são

restaurados, porém em posição inversa, ou seja, há uma modificação na ordem dos nucleotídeos). Os pais são fenotipicamente normais, mas na meiose há risco aumentado de formar gametas com alterações não balanceadas (perda ou acréscimo de material genético).

Casais com AR e cariótipo alterado têm risco de mais de 70% de novo aborto por aneuploidia e 1% de chance de filho vivo com alteração cromossômica. Por isso, nesses casos, deve ser oferecido o diagnóstico genético pré-implantacional (PGD), realizado num ciclo de fertilização *in vitro* (Capítulo 13). Um estudo demonstrou que essa conduta não mudou o número de partos de nascidos-vivos em relação a uma nova tentativa de gravidez sem intervenção (35% e 42%, respectivamente), mas diminuiu muito a chance de aborto (9% contra 28%).

2) Alterações anatômicas

As principais alterações anatômicas relacionadas a AR são as malformações mullerianas (septo uterino, útero bicorno, unicorno e didelfo), miomas, pólipos e sinéquias uterinas. Para diagnóstico, recomenda-se ultrassom transvaginal e histeroscopia, entretanto muitas vezes é necessário complementar com ressonância nuclear magnética (RNM) de pelve, ultrassom 3D ou laparoscopia associada a histeroscopia para diferenciar septo de útero bicorno.

Malformação mulleriana: tem prevalência muito variável na literatura médica, mas enquanto na população geral está em torno de 3-5%, em pacientes com AR são encontradas em 7-13%, sendo as mais frequentes útero bicorno e septo uterino. Pacientes com essas malformações têm risco aumentado para novo aborto. Uma revisão da literatura mostrou que a incidência de abortos foi de 44% para mulheres com septo uterino e cerca de 36% para útero unicorno, bicorno e didelfo.

Feito o diagnóstico de septo uterino, é recomendada a ressecção histeroscópica, que diminui a chance de novo aborto para em torno de 16% (compatível com a perda normal esperada para qualquer casal). Outras malformações envolvem cirurgias mais complexas e de resultados controversos, sendo necessário avaliar cada caso individualmente.

Miomas: a frequência de miomas em pacientes com AR está em torno de 5-8%, mas nem sempre está relacionada com a causa do aborto. Esse tema é controverso na literatura, mas é consenso que miomas submucosos ou que distorcem a cavidade podem aumentar o risco de abortos. Nesse caso, a miomectomia pode melhorar as taxas de nascidos-vivos.

Pólipos endometriais: não são frequentes em AR, mas podem estar associados a um maior risco de aborto e devem ser retirados, principalmente se maiores de 1 cm.

Sinéquias: aderências intrauterinas decorrentes de cirurgias uterinas ou endometrite; podem estar relacionadas à infertilidade e AR. Na sua presença, recomenda-se ressecção histeroscópica.

3) Trombofilias

Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAAF): é caracterizada pela associação de anticorpos antifosfolípedes com complicações obstétricas ou trombose. É a principal causa tratável de AR, presente em até 15% das pacientes, contra 2% de frequência em mulheres em geral. O mecanismo patológico que leva ao aborto se deve à inibição da função e diferenciação trofoblástica, ativação da via do complemento na interface materno-fetal levando a processo inflamatório e, tardiamente, a trombose dos vasos placentários. Para se definir como SAAF, é necessário ter pelo menos um critério clínico e um laboratorial:

- Critérios clínicos:
 - Trombose vascular (um ou mais episódios): arterial, venoso ou pequenos vasos;
 - Complicações obstétricas:
 - morte inexplicada de feto normal após dez semanas de gestação;
 - parto prematuro antes de 34 semanas devido a pré-eclâmpsia, eclâmpsia ou insuficiência placentária;
 - três ou mais abortos espontâneos consecutivos inexplicáveis antes de dez semanas de gestação.

- Critérios laboratoriais:

- anticorpo anticardiolipina (aCL) (IgM e/ou IgG): presente no sangue em níveis moderados ou altos por teste ELISA padronizado*;
- anticoagulante lúpico (AL): detectado no plasma de acordo com as recomendações da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia*;
- anti- β 2glicoproteína I (β 2GPI) IgG ou IgM: presente no plasma por teste ELISA padronizado*.

**em pelo menos duas medidas com intervalo de pelo menos 12 semanas.*

A SAAF pode se manifestar isoladamente ou em associação com lúpus erimatoso sistêmico. Existem ainda outros achados que não são critérios diagnósticos, mas que podem estar associados à síndrome, como:

- livedo reticularis;
- trombocitopenia;
- nefropatia;
- alterações neurológicas;
- IgA aCL e IgA β 2GPI;
- anticorpo antifosfatidilserina;
- anticorpo antifosfatidiletolamina.

Pacientes com AR e SAAF necessitam de tratamento sempre, uma vez que, quando presente e não tratada na gestação, leva a uma taxa de menos de 10% de nascidos-vivos. O tratamento se faz com AAS 100 mg/dia e heparina subcutânea em dose profilática. Pode ser utilizada heparina não fracionada (HNF) 5.000 UI a cada 12 horas ou dose única diária de heparina de baixo peso molecular (HBPM): enoxaparina 40 mg ou dalteparina 5.000 UI. A heparina não só tem o efeito antitrombótico de vasos placentários como atua na função trofoblástica e via do complemento, também envolvidas na fisiopatologia da doença. Um efeito colateral da terapia com heparina é a plaquetopenia e, portanto, a quantidade de plaquetas deve ser monitorada com hemograma. Em relação a HNF e HBPM, não há diferença de eficácia clínica, mas a HBPM tem a vantagem de ser dose única diária e provocar menos frequentemente plaquetopenia em comparação à HNF. Uso de corticoide não mostra benefício.

Uma discussão que existe é quando a paciente apresenta alguns critérios para SAAF, mas que não completam o diagnóstico. Não é consenso, mas na presença de algum dos achados clínico/laboratoriais, mesmo que não completos, o tratamento pode ser instituído, frente à grande morbidade da doença. Nesses casos, pode ainda falar a favor do tratamento a presença dos outros achados clínicos e laboratoriais que não são critérios.

Outras trombofilias: existem outras trombofilias inatas que poderiam estar associadas a AR, embora estejam mais relacionadas com perdas fetais tardias, por trombose dos vasos placentários. São elas:

- fator V de Leiden – mutação G1691A;
- mutação G20210A do gene da protrombina;
- deficiência de Proteína S;
- deficiência de Proteína C;
- antitrombina III;
- mutação C677T e A1298C da Metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR);
- homocisteína;
- antifosfatidilserina.

A relação dessas trombofilias com aborto de repetição ainda é um assunto controverso, assim como a necessidade de heparina nesses casos. Apesar de não ser consenso, existe uma tendência a se tratar pacientes com AR na presença de alguma dessas trombofilias.

4) Alterações endócrino-metabólicas

Algumas alterações endócrinas podem estar relacionadas a risco aumentado de abortos. São elas:

Diabetes mellitus (DM): a prevalência de DM em mulheres com AR é igual à da população geral. Entretanto, mulheres diabéticas com aumento de hemoglobina glicosilada no primeiro trimestre têm maior chance de aborto e malformação fetal. Diabéticas controladas têm risco igual ao da população geral.

Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP): pacientes com SOP têm risco aumentado para aborto, provavelmente devido à resistência a insulina e hiperinsulinemia. O uso de sensibilizadores da insulina, como metformina, para diminuir a taxa de aborto tem sido sugerido, entretanto os dados da literatura ainda são controversos.

Hipotireoidismo: apesar de pacientes com AR não apresentarem maior frequência de hipotireoidismo que mulheres sem história de perda, é sabido que hipotireoidismo descompensado aumenta o risco de aborto. Assim, em pacientes com AR, deve ser pedido sempre TSH, T4 livre e anticorpos antitireoidianos (antitireoglobulina e antiperoxidase).

Como durante a gravidez há uma sobrecarga da glândula tireoide, recomenda-se que em mulheres com hipotireoidismo em tratamento mantenha-se TSH abaixo de 2,5 mIU/l. Em relação ao hipotireoidismo subclínico, quando associado a auto-anticorpos, deve sempre ser tratado. Na ausência de auto-anticorpos não há consenso, mas a tendência é recomendar o tratamento também.

A presença de auto-anticorpos para tireoide tem maior prevalência em mulheres com AR (20-25%) em comparação às gestantes normais (15-20%), mas se o tratamento com levotiroxina tem benefício ainda é algo controverso. Recomenda-se nesses casos tratar quando o TSH está acima de 2,5 mIU/l.

Hiperprolactinemia: pode estar associada a AR por alterar o eixo hipotálamo-hipófise-ovário, resultando em alteração na foliculogênese, maturação oocitária e insuficiência lútea. Dosagem de prolactina e normalização dos níveis quando elevados com agonistas dopaminérgicos pode melhorar os resultados em uma nova gestação.

Insuficiência lútea: apesar de insuficiência lútea não ser frequente e estudos demonstrarem que a suplementação de progesterona não diminui o risco de abortos espontâneos isolados, em pacientes com AR há evidência de benefício e deve ser utilizada no primeiro trimestre. Normalmente é feita com progesterona micronizada 200 mg via vaginal de uma a três vezes ao dia.

5) Alterações imunológicas

Problemas imunológicos têm sido responsabilizados por alguns casos de AR, entretanto a literatura médica nesse assunto é controversa. Entre os problemas imunológicos com possível associação com AR, estão:

Células natural killers (NK): são linfócitos com receptor CD56+ presentes em sangue periférico e no útero. O aumento de sua expressão no útero tem sido relacionado à falha de implantação e aborto. Dosagem sanguínea não reflete a expressão endometrial e não tem valor. A dosagem no endométrio pode ser feita colhendo-se material por biópsia durante uma histeroscopia realizada no período após a ovulação e encaminhada para análise por imuno-histoquímica. Entretanto, não há consenso na literatura sobre o que é considerado um número normal de células NK no endométrio. Há autores que consideram valores acima de 10% como aumentados, outros, valores acima de 5%. Quando aumentados, podem ser utilizados corticosteroides (como prednisona 20 mg/dia), entretanto há controvérsia se realmente esse tratamento reduz a taxa de aborto.

Incompatibilidade de antígenos leucocitários entre o casal: a gestação pode ser considerada um aloenxerto, uma vez que o embrião é como um corpo estranho, geneticamente diferente da mãe. Para isso, o sistema imune materno tem que se adaptar para não “rejeitar” o embrião. Paradoxalmente, a disparidade genética entre os antígenos HLA materno e paterno é importante na implantação e no desenvolvimento do embrião, pois induz uma resposta imune ativa, porém protetora. Casais que compartilham antígenos HLA apresentam maior probabilidade de sofrerem abortos. Isso pode ser avaliado pelo exame *cross-match*, que pesquisa a presença de anticorpos contra linfócitos paternos no sangue da mãe. Para fazer essa pesquisa retiram-se amostras de sangue do homem e da mulher e, em laboratório, realiza-se uma prova cruzada entre os dois, para identificar a presença de anticorpos. Se não estiverem presentes, pode ser indicada a terapia imunizante, ou seja, a transfusão de leucócitos paternos. Essa imunização é realizada com a coleta de sangue paterno, do qual são separados os linfócitos e com eles preparadas as vacinas que depois serão injetadas na mãe pela via intradérmica. São feitas duas ou três aplicações com espaço de tempo de três semanas entre

elas. Após o término dessa série, o *cross-match* é repetido, confirmando se houve a virada do resultado anterior para positivo. Se não tiver acontecido essa virada, uma nova série de duas aplicações será realizada. Quando a paciente engravida, nova dose deve ser aplicada.

O mecanismo de ação dessa terapia não está claro, porém parece relacionado à formação de anticorpos com propriedade imunossupressora, além de outras alterações imunes. Apesar de muitos autores defenderem seu uso, não há evidência científica suficiente que confirme o valor de se pedir *cross-match* e a utilização dessas vacinas. Seu uso nos Estados Unidos não é liberado pela FDA (*Food and Drug Administration*), assim como em vários países. No Brasil, as vacinas são liberadas, entretanto é importante deixar claro que essa pesquisa e o tratamento só devem ser realizados após a exclusão de todas as outras possibilidades de diagnóstico, sendo explicado ao casal que isso ainda não está estabelecido na literatura médica.

Outros tratamentos imunológicos: tem sido sugerido também o uso de imunoglobulina e G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*) em mulheres com AR, mas ainda não há evidência suficiente para recomendar seu uso. Corticoterapia de rotina para AR também não demonstra benefício.

6) Infecções

Qualquer infecção que leve a bacteremia ou viremia pode causar aborto de primeiro trimestre, mas normalmente não estão envolvidas em AR. Toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus (CMV) e sífilis também podem estar associadas a abortos, mas não com AR.

Endometrite crônica está presente em 9-12% das mulheres com AR, mas não está estabelecido se realmente está envolvida na causa. É geralmente assintomática ou com sintomas discretos como o corrimento vaginal, dores pélvicas discretas ou sangramento vaginal irregular. Acredita-se que essa infecção pode produzir toxinas que causam danos ao embrião e ao processo de implantação. É diagnosticada por biópsia de endométrio com anátomo-patológico compatível com infecção (o que nem sempre está presente) ou presença de plasmócito no estroma

endometrial (CD138 e EMA) detectado por imuno-histoquímica. Quando presente, deve ser tratada com antibiótico. Recomenda-se ainda bacterioscopia e cultura de secreção vaginal, além de pesquisa específica de *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealiticum*, *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoea*.

7) Fator masculino

Os parâmetros usuais do espermograma não parecem ter relação com AR, entretanto, estudos sugerem que o aumento da fragmentação do DNA do espermatozoide aumenta a taxa de aborto e pode estar associado a AR. As causas mais comuns de fragmentação alterada são fumo, idade avançada, drogas e varicocele. A erradicação dessas causas pode melhorar esse problema, mas, se isso não for suficiente, o tratamento com antioxidantes pode ajudar (vitamina C 500 mg/dia, vitamina E 400UI/dia e ácido fólico 5 mg/dia). Em alguns casos, podem ser prescritos anti-inflamatórios e antibióticos, mas sem evidência científica de real benefício.

ABORTO RECORRENTE INEXPLICADO

Em até 50% dos casos, nada se encontra na investigação de AR. Nesses casos, tratamento empírico com corticoide, AAS e heparina não demonstra benefício. A mulher deve ser orientada a mudar o estilo de vida: parar de fumar, diminuir o consumo de álcool e cafeína, praticar exercício moderado e controlar o peso. Suplementação de ácido fólico e progesterona também deve ser indicada, e muitas vezes é necessário suporte psicológico para que o casal, abalado pelas perdas prévias, não desista de tentar uma nova gravidez. É importante informar ao casal que, nesses casos, a chance de ter uma gestação normal na próxima vez, sem nenhuma intervenção, é de 50-75%, dependendo da idade da mulher e do número de abortos prévios, portanto vale a pena continuar tentando.

QUADRO 23-5. RESUMO DA PESQUISA E CONDUTAS EM ABORTO RECORRENTE

| FATOR | EXAME | ALTERAÇÃO | CONDUTA |
|---|---|-----------------------------------|--|
| Estilo de vida | História clínica Exame físico | Cigarro ou drogas | Parar |
| | | Caféina (> 300 mg/dia) | Diminuir |
| | | Álcool (> 5 doses/semana) | Diminuir |
| | | Obesidade (IMC > 30) | Dieta e exercícios Perda de peso Se obesidade mórbida, discutir possibilidade de cirurgia bariátrica |
| | | Baixo peso (IMC < 18,5) | Dieta adequada e diminuir exercícios se extenuantes |
| Alterações cromossômicas | Cariótipo com banda G (casal) | Translocações e inversões | Aconselhamento genético Discutir FIV+PGD |
| Alterações anatômicas | Ultrassom transvaginal Histeroscopia (outros se necessário) | Septo uterino | Ressecção histeroscópica |
| | | Útero unicorno, bicorno e didelfo | Cirurgia em casos especiais* |
| | | Mioma | Miomectomia se submucoso ou distorção da cavidade |
| | | Pólipo | Ressecção histeroscópica |
| | | Sinéquias | Ressecção histeroscópica |
| Trombofilias | Anticorpo anticardiolipina Anticoagulante lúpico anti beta2-glioproteína 1 | Diagnóstico de SAAF | AAS 100 mg/dia+ Heparina não fracionada 5.000 UI SC 12/12h ou enoxaparina 40 mg SC ao dia ou dalteparina 5.000 UI SC ao dia |
| | | Presença de alguma trombofilia | Heparina não fracionada 5.000 UI SC 12/12h* ou enoxaparina 40 mg SC ao dia* ou dalteparina 5.000 UI SC ao dia* |
| Alterações endócrino-metabólicas | Glicemia de jejum Insulina e cálculo de HOMA-IR | Diabetes mellitus | Manter bom controle glicêmico |
| | | Resistência a insulina | Metformina 1.500-2.000 mg/dia* |
| | TSH T4 livre Anticorpo antitireoglobulina Anticorpo antiperoxidase | Hipotireoidismo clínico | Levotiroxina (manter TSH <2,5 mIU/l) |
| | | Hipotireoidismo subclínico | |
| | Anticorpos + e TSH > 2,5 mIU/l | | |
| Prolactina | Hiperprolactinemia | Agonista dopaminérgico | |

| | | | |
|--------------------------------|--|--|---|
| Alterações imunológicas | Biópsia de endométrio com pesquisa de células NK (CD56) por imunohistoquímica | NK > 10% | Prednisona 20 mg/dia até 20 semanas* |
| | <i>Cross-match</i> | Ausência de anticorpos contra linfócitos paternos no sangue da mãe | Vacina de linfócitos paternos* |
| Infecções | Sorologias para toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e sífilis | Infecção | Orientação Tratamento de sífilis |
| | Secreção vaginal: <i>Bacteroscopia e cultura</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Neisseria gonorrhoea</i> | Infecção | Tratar infecção |
| | Biópsia de endométrio e pesquisa de plasmócito (CD138) por imunohistoquímica | Presença de plasmócito ou AP com endometrite | Antibioticoterapia |
| Fator masculino | Fragmentação do DNA do espermatozoide | fragmentação > 16% | Homem: vitamina C 500 mg/dia vitamina E 400UI/dia ácido fólico 5 mg/dia AINE e Antibiótico* |
| Todas | | | Progesterona 200-600 mg VV/dia Ácido fólico 5 mg/dia |

**condutas que não são consenso.*

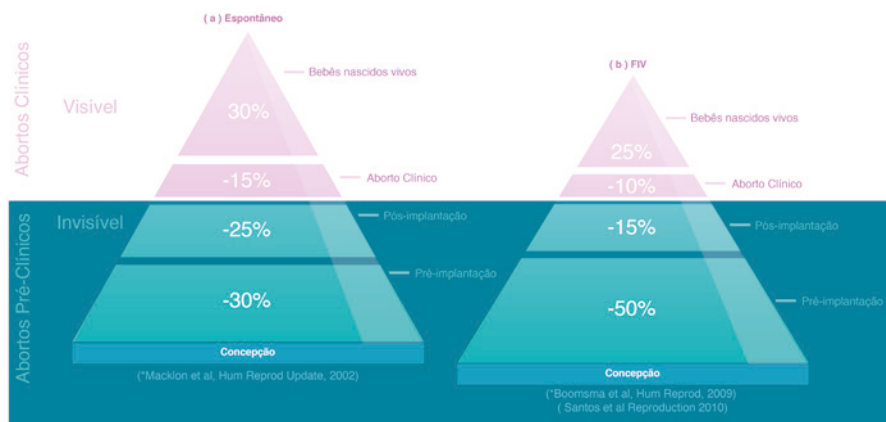
ABORTO NA FIV

Quando falamos nas taxas de aborto (15-25%), estamos nos referindo aos abortos visíveis, ou seja, quando a gravidez já foi diagnosticada. Entretanto, a maioria dos abortos não é “visível”, isto é, não é percebido, pois ocorre antes do atraso menstrual. Isso ocorre, pois, quando os óvulos são fertilizados no organismo, e somente parte deles gera embriões normais. Numa concepção espontânea, mais da metade dos embriões formados (55%) perdem-se, ou antes mesmo de serem implantados (cerca de 30%), ou logo após serem implantados (mais 25%). Quando a gravidez é diagnosticada, até 25% podem ainda se perder, chegando a nascer somente 30% dos embriões formados. Quanto mais precoce a perda, mais chance de uma alteração cromossômica no embrião.

Na FIV, as perdas não clínicas são semelhantes (65%) às dos embriões formados, mas há um número maior de embriões que se perdem ainda

em cultura no laboratório ou, se transferidos, não chegam a implantar (cerca de 50%). Cerca de mais 15% implantam mas param de se desenvolver logo em seguida. Em casos de gravidez clínica, há a chance de cerca de 20% de perda, com um total de nascimentos de 25% dos embriões formados (Quadro 23-6).

QUADRO 23-6. ICEBERG DO ABORTO EM GESTAÇÃO ESPONTÂNEA E FERTILIZAÇÃO *IN VITRO*



Adaptado Maclon e colaboradores (2002)

Referências Bibliográficas

1. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid*. 2002 Jan;12(1):63-8.
2. ACOG Committee Opinion No. 462: Moderate caffeine consumption during pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2010 Aug;116(2 Pt 1):467-8.
3. Amorim Filho A, Carvalho MH, Zugaib M. Abortamento habitual. In: Dizik A, Pereira D, Cavagna M, Amaral W. eds. *Tratado de Reprodução Assistida*. São Paulo: segmento Farma, 2010. pp. 409-15.
4. Baba S, Noda H, Nakayama M, Waguri M, Mitsuda N, Iso H. Risk factors of early spontaneous abortions among Japanese: a matched case-control study. *Hum Reprod*. 2011 Feb;26(2):466-72.

5. Barros VI, Igai AM, Andres Mde P, Francisco RP, Zugaib M. Pregnancy outcome and thrombophilia of women with recurrent fetal death. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2014 Feb;36(2):50-5.
6. Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract.* 2002 Nov-Dec;8(6):457-69.
7. Bennett SA, Bagot CN, Arya R. Pregnancy loss and thrombophilia: the elusive link. *Br J Haematol.* 2012 Jun;157(5):529-42.
8. Boomsma CM, Kavelaars A, Eijkemans MJ, et al. Endometrial secretion analysis identifies a cytokine profile predictive of pregnancy in IVF. *Hum Reprod.* 2009 Jun;24(6):1427-35.
9. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 2008 Jul;112(1):85-92.
10. Clifford K, Rai R, Watson H, Regan L. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Hum Reprod.* 1994 Jul;9(7):1328-32.
11. Couto E, Barini R, Zaccaria R, et al. Association of anticardiolipin antibody and C677T in methylenetetrahydrofolate reductase mutation in women with recurrent spontaneous abortions: a new path to thrombophilia? *Sao Paulo Med J.* 2005 Jan 2;123(1):15-20.
12. De Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses. *Hum Reprod.* 1990 Jul;5(5):519-28. Review.
13. de la Rochebrochard E, Thonneau P. Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage; results of a multicentre European study. *Hum Reprod.* 2002 Jun;17(6):1649-56.
14. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD002859.
15. Haas DM, Ramsey OS. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Oct 31;10:CD003511
16. Hanson U, Persson B, Thunell S. Relationship between haemoglobin A1C in early type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy and the occurrence of spontaneous abortion and fetal malformation in Sweden. *Diabetologia.* 1990;33(2):100-4.

17. Hirahara F, Andoh N, Sawai K, Hirabuki T, Uemura T, Minaguchi H. Hyper-prolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials. *Fertil Steril*. 1998 Aug;70(2):246-52.
18. Hutton B, Sharma R, Fergusson D, et al. Use of intravenous immunoglobulin for treatment of recurrent miscarriage: a systematic review. *BJOG*. 2007 Feb;114(2):134-42.
19. Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Feb;87(2):524-9.
20. James AH, Konkle BA, Bauer KA. Prevention and treatment of venous thromboembolism in pregnancy in patients with hereditary antithrombin deficiency. *Int J Womens Health*. 2013 May 3;5:233-41
21. Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin or anticoagulants for treating recurrent miscarriage in women without antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;(1):CD004734.
22. Kesmodel U, Wisborg K, Olsen SF, Henriksen TB, Secher NJ. Moderate alcohol intake in pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *Alcohol Alcohol*. 2002 Jan-Feb;37(1):87-92.
23. Kitaya K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages. *Fertil Steril*. 2011 Mar 1;95(3):1156-8
24. Klubo-Gwiedzinska J, Burman KD, Van Nostrand D, Wartofsky L. Levothyroxine treatment in pregnancy: indications, efficacy, and therapeutic regimen. *J Thyroid Res*. 2011;2011:843591.
25. Lashen H, Fear K, Sturdee DW. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. *Hum Reprod*. 2004 Jul;19(7):1644-6.
26. Lockwood CJ, Romero R, Feinberg RF, Clyne LP, Coster B, Hobbins JC. The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1989 Aug;161(2):369-73.
27. Macklon NS, Geraedts JP, Fauser BC. Conception to ongoing pregnancy: the 'black box' of early pregnancy loss. *Hum Reprod Update*. 2002 Jul-Aug;8(4):333-43. Review.
28. Matsubayashi H, Maruyama T, Ozawa N, et al. *Am J Reprod Immunol*. 2000 Nov;44(5):284-8.

29. Metwally M, Saravelos SH, Ledger WL, Li TC. Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril*. 2010 Jun;94(1):290-5.
30. Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG, et al. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *N Engl J Med*. 1988 Dec 22;319(25):1617-23.
31. Moffett A, Regan L, Braude P. Natural killer cells, miscarriage, and infertility. *BMJ*. 2004 Nov 27;329(7477):1283-5.
32. Morgan S, Koren G, Bozzo P. Is caffeine consumption safe during pregnancy? *Can Fam Physician*. 2013 Apr;59(4):361-2.
33. Nair RR, Khanna A, Singh R, Singh K. Association of maternal and fetal MTHFR A1298C polymorphism with the risk of pregnancy loss: a study of an Indian population and a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2013 Apr;99(5):1311-1318.
34. Nybo Andersen AM1, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ*. 2000 Jun 24;320(7251):1708-12.
35. Palomba S, Falbo A, Orio F Jr, Zullo F. Effect of preconceptional metformin on abortion risk in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2009 Nov;92(5):1646-58.
36. Pattison NS, Chamley LW, McKay EJ, Liggins GC, Butler WS. Antiphospholipid antibodies in pregnancy: prevalence and clinical association. *Br J Obstet Gynaecol*. 1993 Oct;100(10):909-13.
37. Porter TF, LaCoursiere Y, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19;(2):CD000112.
38. Quenby S, Farquharson R. Uterine natural killer cells, implantation failure and recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online*. 2006 Jul;13(1):24-8.
39. Rai RS, Clifford K, Cohen H, Regan L. High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies. *Hum Reprod* 1995;10:3301-4.
40. Rai RS, Regan L, Clifford K, et al. Antiphospholipid antibodies and beta-2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. *Hum Reprod*. 1995 Aug;10(8):2001-5.

41. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet*. 2003 Mar 15;361(9361):901-8.
42. Romero R, Espinoza J, Mazor M. Can endometrial infection/inflammation explain implantation failure, spontaneous abortion, and preterm birth after in vitro fertilization? *Fertil Steril*. 2004 Oct;82(4):799-804.
43. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Hum Reprod Update*. 2008 Sep-Oct;14(5):415-29.
44. Scarpellini F, Sbracia M. Use of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of unexplained recurrent miscarriage: a randomised controlled trial. *Hum Reprod*. 2009 Nov;24(11):2703-8.
45. Seshadri S, Sunkara SK. Natural killer cells in female infertility and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014 May-Jun;20(3):429-38.
46. Stephenson MD, Kutteh WH, Purkiss S, Librach C, Schultz P, Houlihan E, Liao C. Intravenous immunoglobulin and idiopathic secondary recurrent miscarriage: a multicentered randomized placebo-controlled trial. *Hum Reprod*. 2010 Sep;25(9):2203-9.
47. Stephenson MD. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. *Fertil Steril*. 1996 Jul;66(1):24-9.
48. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K, Suzumori N, Kitaori T, Mizutani E. Abnormal embryonic karyotype is the most frequent cause of recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 2012 Aug;27(8):2297-303.
49. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Suzumori N. Management of recurrent miscarriage. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014 May;40(5):1174-9.
50. Tang AW, Alfirevic Z, Quenby S. Natural killer cells and pregnancy outcomes in women with recurrent miscarriage and infertility: a systematic review. *Hum Reprod*. 2011 Aug;26(8):1971-80.
51. Tang AW, Alfirevic Z, Turner MA, Drury JA, Small R, Quenby S. A feasibility trial of screening women with idiopathic recurrent miscarriage for high uterine natural killer cell density and randomizing to prednisolone or placebo when pregnant. *Hum Reprod*. 2013 Jul;28(7):1743-52.
52. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ*. 2011 May 9;342:d2616.

53. Tuckerman E, Laird SM, Prakash A, Li TC. Prognostic value of the measurement of uterine natural killer cells in the endometrium of women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2007 Aug;22(8):2208-13.
54. Use of intravenous immunoglobulin for treatment of recurrent miscarriage: a systematic review. *BJOG.* 2007 Feb;114(2):134-42.
55. Xu L, Liu XM, Zhang HY, Zhao J, Qi QW, Chang YF. Relationship between three thrombophilic gene mutations and unexplained recurrent early spontaneous abortion. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2007 Mar;42(3):180-3.
56. Zini A. 2011. Are sperm chromatin and DNA defects relevant in the clinic? *Syst Biol Reprod Med.* Feb;57(1-2):78-85.

SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS – SOP

A Síndrome dos ovários policísticos foi inicialmente descrita por Stein e Leventhal em 1935, associando pela primeira vez o achado de ovários policísticos, já descritos na literatura médica pelo menos 100 anos antes, com alguns sinais e sintomas, como amenorreia, infertilidade, hirsutismo e obesidade. Esta síndrome se caracteriza por um quadro de anovulação crônica e hiperandrogenismo, normalmente acompanhado por ovários de aspecto multifolículos.

Acredita-se que sua prevalência está em torno de 6% a 12% das mulheres em idade reprodutiva (dependendo do critério diagnóstico adotado), sendo considerada a mais comum anormalidade endócrina das mulheres nesta fase da vida. Sua alta prevalência já seria suficiente para mostrar a magnitude do problema, mas soma-se a isso alguns aspectos ligados aos danos estéticos causados pelo hiperandrogenismo e a associação com infertilidade, que resultam, muitas vezes, em distúrbios psicossociais e conseqüente comprometimento importante da qualidade de vida. Além disso, há associação direta entre SOP e doenças malignas (câncer de endométrio), doenças cardiovasculares (hipertensão e doenças isquêmicas cardíacas) e *diabetes mellitus*.

Na reprodução assistida, este grupo de pacientes merece tratamento individualizado. Por um lado, apresentam em geral bons resultados em ciclos de fertilização *in vitro* (FIV), com maior número de folículos, óvulos coletados e embriões formados que pacientes sem SOP. Entretanto, apresentam um risco aumentado de complicações relacionadas à Síndrome da Hiperestimulação Ovariana (SHO), portanto, sendo necessária muita atenção na escolha do protocolo, dose de gonadotrofina e no manejo da estimulação ovariana.

Frente a tudo isso, considera-se o estudo da SOP um dos tópicos mais importantes da endocrinologia reprodutiva feminina. Entretanto, apesar de muito investigada, sua definição ainda é controversa e há muitos aspectos fisiopatológicos ainda desconhecidos.

FISIOPATOLOGIA DA SOP

A SOP é uma síndrome heterogênea com a participação de múltiplos mecanismos fisiopatológicos, entretanto, o quanto cada um contribui para gerá-la ainda permanece desconhecido. A etiologia genética pode estar associada, uma vez que há uma maior frequência da síndrome em mães e irmãs de pacientes com SOP. Entretanto, o modelo de hereditariedade permanece incerto e desconhecido. Entre os mecanismos fisiopatológicos propostos, estão:

- A resistência à insulina, ocasionando hiperinsulinemia. A insulina age diretamente nos receptores de insulina nos ovários, aumentando a produção de andrógenos por estímulo da 17-hidroxilase e aumento da produção de IGF-1, que também estimula a síntese de andrógenos e inibe a aromatase, diminuindo a conversão de andrógenos a estradiol. A insulina ainda diminui a produção hepática da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), aumentando a porção livre da testosterona;
- B defeito primário neuroendócrino, ocasionando aumento da frequência de pulso e amplitude do LH, estimulando as células da teca a aumentarem a produção de andrógenos. Estes são convertidos em estrógenos nas células da granulosa ou nos tecidos periféricos. O estrogênio estimula a hipófise a manter liberação do LH e, promove *feedback* negativo na liberação de FSH. Com isso, ocorre uma maturação incompleta dos folículos;
- C alteração no metabolismo do cortisol, diminuindo o retrocontrole central sobre a secreção de ACTH e, logo, seu aumento. Com isso resulta em maior estímulo adrenal à produção de andrógenos. Além disso, a insulina potencializa a produção de andrógenos pelas adrenais, mediada pelo ACTH.

O QUE É A SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS?

A definição de SOP sempre foi controversa. A primeira padronização foi definida pela *United States National Institutes of Health* (NIH), em 1990, que incluía história clínica de anovulação crônica associada a evidências de hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial, na ausência de outras condições patogênicas como hiperplasia congênita da suprarrenal, doença de Cushing, hiperprolactinemia e tumores produtores de androgênios.

O segundo consenso, que até hoje é o mais aceito, foi definido em Rotterdam, em 2003, e estabelece que a SOP pode ser diagnosticada quando:

- 1 apresentar dois dos seguintes critérios:
 - A oligomenorreia e/ou anovulação;
 - B sinais clínicos e/ou bioquímicos de hiperandrogenismo;
 - C ovários policísticos.
- 2 excluir outras causas de hiperandrogenismo, como tumores virilizantes, hiperplasia congênita da suprarrenal e a síndrome de Cushing.

Desde então esta é a definição mais aceita para a SOP. Em 2009, a *Androgen Excess and PCOS Society* criou uma nova definição, pela qual é necessária a presença dos três seguintes critérios:

- 1 hiperandrogenismo: hirsutismo e/ou hiperandrogenia;
- 2 oligo-anovulação e/ou ovários policísticos;
- 3 exclusão de outras causas de aumento de andrógenos ou doenças relacionadas: hiperplasia adrenal congênita, tumores secretores de andrógenos, uso de medicações androgênicas/anabólicas, síndrome de Cushing, disfunção tireoidiana e hiperprolactinemia.

Assim, podemos identificar quatro achados-chave no diagnóstico de SOP: sinais clínicos de hiperandrogenismo, hiperandrogenia, ovários policísticos e disfunção ovulatória/menstrual. Esses achados também têm definições padronizadas para se definir como um critério diagnóstico. Importante ressaltar também que SOP é sempre um diagnóstico de exclusão. As outras causas de hiperandrogenia e anovulação devem sempre ser descartadas para que se defina o diagnóstico.

Achados clínicos de hiperandrogenismo

Podem se manifestar através de hirsutismo, acne e alopecia androgênica.

Hirsutismo: é a presença em mulheres de pelos terminais na face e/ou corpo com distribuição de padrão masculino. Essa queixa nem sempre é relatada pela paciente, mesmo quando está presente. Assim, deve-se avaliar pelo exame físico, por meio de uma pontuação visual. O método mais utilizado é uma modificação do método de Ferriman e Gallwey, pelo qual se avalia nove áreas: lábio superior, queixo, peito, costas, parte inferior das costas, abdômen superior e inferior, porção proximal do braço e coxa, atribuindo uma pontuação de 0-4 com base na densidade dos pelos. O valor de corte deve ser elaborado após o estudo de uma grande população de mulheres não selecionadas. Usando essa abordagem, em geral se considera hirsutismo um score ≥ 6 , podendo variar para cada população, uma vez que a pilificação varia de acordo com a raça e etnia. O hirsutismo está presente em 65-75% das pacientes com SOP.

Acne: pode estar presente em 15-30% das pacientes com SOP, isoladamente ou acompanhada de hirsutismo.

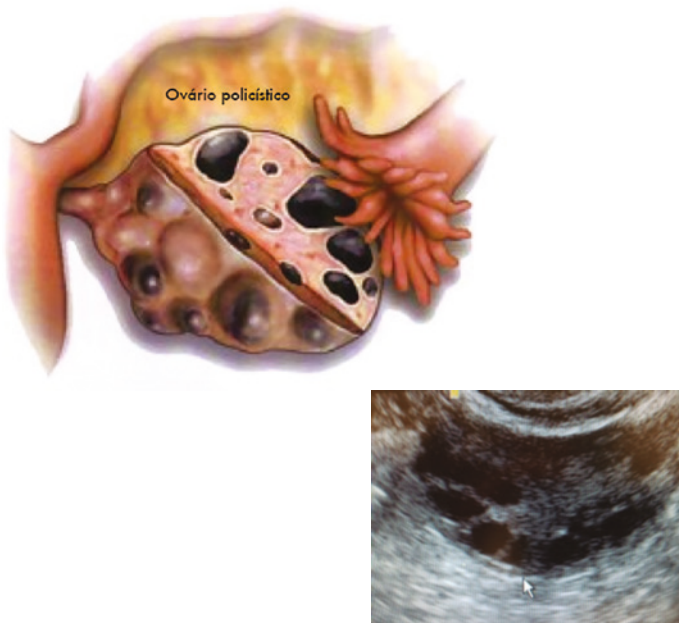
Alopecia: é a queda em excesso de cabelos na região do couro cabeludo, levando à rarefação de pelos, causando grande repercussão estética e emocional para as pacientes. Sua prevalência é em torno de 10%.

Hiperandrogenia: é aumento dos níveis de andrógenos circulantes. O exame mais sensível é a dosagem da testosterona livre, que está aumentada em 70% das pacientes com SOP. Dosagem de testosterona total acrescenta pouco ao diagnóstico, mas quando $> 150-200$ ng/dL, é sugestivo de tumores produtores de andrógenos. Androstenediona está aumentada em somente cerca de 10% das pacientes. Sulfato de dehidroepiandrosterona (S-DHEA) apresenta aumento em 20-30% nestas mulheres, mas isoladamente em somente 10%. Dosagem de dehidroepiandrosterona (DHEA) apresenta pouco valor diagnóstico. 17(OH)progesterona também não costuma ter aumento, entretanto, deve sempre ser dosado, pois valores acima de 2,5 ng/mL na fase folicular indicam suspeita de hiperplasia adrenal congênita e exigem teste de ACTH para se excluir o diagnóstico.

Disfunção menstrual/ovulatória: cerca de 75% das pacientes apresentam sinais clínicos evidentes de anovulação, caracterizada por oligo/amenorreia. Entretanto, existe um grupo de 20-30% de pacientes com SOP que podem apresentar ciclos menstruais com poucas alterações, mesmo com anovulação. Diagnóstico de anovulação pode ser feito com ultrassom seriado e/ou dosagem de progesterona na fase lútea.

Ovários policísticos: os critérios de Rotterdam definem como ovários policísticos a presença de 12 ou mais folículos de 2-9 mm em cada um dos ovários por toda sua extensão e/ou volume ovariano aumentado (> 10 ml) de pelo menos um dos ovários. No entanto, em alguns estudos recentes, verificou-se que os limites normais de tamanho de ovário são $< 7-7,5$ cm³, e, por conseguinte, valores superiores a estes limites podem ser usados para indicar o aumento do tamanho do ovário. Pode ser visto ainda aumento do volume do estroma. Ovários com esse aspecto estão presentes em 75-90% das pacientes com SOP (Figura 24-1).

FIGURA 24-1. OVÁRIOS COM PADRÃO POLICÍSTICO



Outros achados clínicos que não entram nos critérios diagnósticos:

Elevação da relação LH/FSH: pacientes com SOP têm, com frequência, alterações na secreção de gonadotrofinas, com aumento da secreção de LH, resultante de uma frequência de pulso de GnRH/LH acelerado, enquanto os níveis de FSH são normais ou mesmo diminuídos. Muitas chegam até a ter uma relação LH:FSH >3:1.

Obesidade: pelo menos metade dessas mulheres estão acima do peso, isto é, o índice de massa corpórea (IMC) está acima dos 25 (lembrete: $IMC = \text{peso}/\text{altura ao quadrado}$). Este aumento de peso, em geral, é devido ao aumento da gordura visceral, ou seja, obesidade central, caracterizada por aumento da circunferência abdominal. Esse é um fator fundamental para futuras complicações desta doença. A circunferência abdominal superior a 88 cm está associada a um maior risco de problemas cardíacos (alguns já consideram o valor máximo de 80cm).

Resistência à insulina/hiperinsulinemia: está presente em 50-70% dos casos de SOP, principalmente se a paciente é obesa. A insulina aumentada leva ao aumento da produção de andrógenos pela teca, menor conversão de andrógenos a estradiol e diminuição na síntese de SHBG pelo fígado, aumentando a fração livre da testosterona. Os exames para investigar resistência à insulina são muito importantes para avaliar risco de possíveis complicações futuras, como diabetes mellitus, além de auxiliar na escolha do tratamento. Existem algumas dificuldades nesta avaliação, pois, até hoje, não existe um exame específico para o diagnóstico definitivo de resistência à insulina. Atualmente, a melhor opção é a dosagem da glicemia e a insulina em jejum, com posterior cálculo de HOMA-IR, que consiste em:

HOMA-IR:

$$\text{glicemia de jejum (em mmol/l)} \times \text{insulina jejum } (\mu\text{U/ml}) / 22,5 \text{ glicemia em mg/dl} \times 0,555 = \text{mmol/l}$$

Os valores de referência do HOMA-IR variam de acordo com o IMC (Quadro 24-1).

QUADRO 24-1. VALORES DE REFERÊNCIA DO HOMA-IR DE ACORDO COM O IMC

| IMC | VALOR DE REFERÊNCIA |
|---------------------------------|---------------------|
| Até 25 kg/m ² | 0,4 a 2,9 |
| Entre 25 e 30 kg/m ² | 0,4 a 4,3 |
| Acima de 30 kg/m ² | 0,7 a 8,2 |

Infertilidade: como grande parte dessas pacientes apresenta anovulação, acaba apresentando infertilidade, sendo a principal causa de infertilidade por fator ovulatório (até 75%). Além disso, essas mulheres têm um maior índice de abortamento, provavelmente devido à resistência a insulina.

Acantosis nigricans: é aumento da pigmentação da pele (manchas escuras) em áreas de dobras, como pescoço, axilas e virilhas. Ocorre secundária à hiperinsulinemia e está presente em 1-3% das pacientes com SOP.

COMPLICAÇÕES A LONGO PRAZO

As principais complicações a longo prazo da SOP são:

Síndrome metabólica (ou plurimetabólica): chamada anteriormente de síndrome X, é uma doença da civilização moderna, relacionada à obesidade, que pode ocorrer em quase 50% das pacientes com SOP. Tem como base a resistência à ação de insulina, com a consequente hiperinsulinemia. É definida pela *American Heart Association* (AHA) e pelo *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI) pela constatação de três ou mais das seguintes anormalidades:

QUADRO 24-2. CRITÉRIOS PARA SÍNDROME METABÓLICA EM MULHERES COM SOP (3 DE 5)

| | |
|---|--|
| Obesidade central | > 88 cm (atualmente existe a tendência de diminuir este valor para 80) |
| Triglicérides | ≥ 150 mg/dl |
| HDL – Colesterol | < 50 mg/dl |
| Pressão arterial | ≥ 130/ ≥ 85 mmHg |
| TTGO (teste de tolerância a glicose oral) – glicemia de jejum e 2h após 75 g de glicose | Jejum: > 110 mg/dl e/ou pós 2h: > 140 mg/dl |

Seu diagnóstico é importante, uma vez que essas pacientes apresentam risco elevado de desenvolver doenças cardiovasculares (infarto e acidente vascular cerebral) e diabetes. A prevalência da síndrome metabólica em mulheres com SOP, na faixa etária dos 20 aos 40 anos, é de cerca de 40-50%. Em adolescentes, pelo menos 4 a 8% apresentam, mostrando que fatores de risco cardiovasculares podem ser verificados já nos primeiros anos da adolescência.

Diabetes: a resistência à insulina favorece o surgimento da diabetes. Este favorecimento pode ser ainda maior quando estiver acompanhado de obesidade. O controle de peso rigoroso e a dieta alimentar equilibrada diminuem a possibilidade desta complicação. Pelo menos 10% das mulheres com SOP desenvolvem diabetes tipo 2 por volta da quarta década da vida.

Doença cardiovascular: estima-se que mulheres com SOP apresentam risco 7,4 vezes mais alto de ocorrência de infarto do miocárdio. Isso é compreensível considerando a forte associação da SOP com diabetes, obesidade, hipertensão, hipertrigliceridemia, aumento de LDL e diminuição de HDL. Além disso, apresentam aumento do fator inibidor de ativação de fibrinogênio e aterosclerose. Todas essas modificações que ocorrem na SOP aumentam o risco de doença coronariana em idade precoce e acidente vascular cerebral. O que chama a atenção é que esse processo vascular degenerativo parece iniciar-se em faixas etárias bem precoces, uma vez que é possível detectar espessamento na camada íntima-média de carótidas das mulheres com SOP já entre os 18 e 22

anos de idade, mesmo naquelas com peso normal, sem dislipidemia ou hipertensão.

Câncer endometrial: o câncer endometrial é o quarto mais comum entre as mulheres e o mais frequente entre os do sistema reprodutivo feminino, quando não se consideram as mamas. A SOP pode aumentar a chance desta doença pelas alterações hormonais anovulatórias, com estímulo estrogênico prolongado sem a ação da progesterona.

Alterações do sono ou apneia noturna: alguns homens (17% a 24%) e algumas mulheres (5% a 9%) apresentam distúrbio do sono e repetidos episódios de dificuldade de respiração durante o mesmo. Este fato está frequentemente associado com obesidade, distribuição inadequada da gordura pelo corpo, resistência da insulina, hipertensão arterial e síndrome dos ovários policísticos, principalmente quando houver excesso de andrógenos.

EXAMES COMPLEMENTARES

1-Ultrassom: o ideal é ser realizado pela via transvaginal, mas, muitas vezes, é impossível de ser realizado, como em mulheres virgens. O diagnóstico de ovários policísticos por ultrassom não pode ser feito se a paciente estiver usando contraceptivos orais. Em mulheres com ciclos regulares, deve ser feito entre o terceiro e o quinto dia do ciclo.

2- Avaliação hormonal: para diagnóstico da síndrome e exclusão de outras causas de anovulação. Devem ser pedidos:

- FSH e LH;
- T4 livre e TSH;
- prolactina;
- cortisol;
- androgênios: 17-Hidroxiprogesterona, testosterona total, testosterona livre, SHBG, SDHEA, androstenediona.

3- Avaliação metabólica

- perfil lipídico (colesterol total e frações e triglicérides);
- glicemia de jejum, insulina e cálculo de HOMA-IR;
- TTGO (se risco de síndrome metabólica).

TRATAMENTO

O tratamento da SOP baseia-se em regularizar o ciclo menstrual, reduzir hirsutismo/hiperandrogenismo, induzir ovulação em quem deseja a concepção, reduzir peso e fatores de risco para diabetes e doença cardiovascular.

1-Estilo de vida e terapia alimentar

A redução de peso deve ser recomendada a pacientes obesas ou com sobrepeso (IMC entre 25 e 30). Alguns estudos demonstram que a perda de 5-10% do peso corpóreo pode restaurar a ovulação e a fertilidade além de melhorar o colesterol, a pressão arterial, a resistência à insulina e diminuir as queixas de excesso de pelos e acne. Para isto é fundamental a modificação do estilo de vida, uma dieta balanceada e a prática de exercícios físicos de forma regular (principalmente aqueles que aumentem a circulação pélvica). Como nesta síndrome frequentemente existe o aumento da resistência à insulina, a melhor dieta é evitar alimentos ricos em carboidrato.

Dicas de alimentação

- Evite ao máximo todas as formas de açúcar.
- Evite ao máximo os carboidratos como o pão, as massas, o arroz, os cereais no café da manhã e os bolos, pois são rapidamente transformados em açúcares.
- Evite refrigerantes, sucos de frutas que possam elevar os níveis de açúcar, principalmente laranja, melancia e uva.

- Consuma quantidades adequadas de proteínas, mas tome cuidado com carnes que podem conter hormônios.
- Coma vegetal à vontade, frutas vermelhas, que não são muito doces (morango, framboesa, cereja, amora etc.) e alimentos integrais como arroz e aveia.
- Prefira leite e derivados desnatados ou light.
- Elimine álcool e cigarro.
- Aumente a quantidade de alimentos com fibra.

Terapia medicamentosa para perda de peso: para a perda de peso, pode ser útil ainda o uso de sensibilizantes da insulina como a metformina, com o benefício de combater a resistência à insulina. Em casos mais difíceis pode ser necessário o uso de medicamentos específicos, como Sibutramina, Orlistat e Rimonabant (um antagonista dos receptores endocanabinoides).

2- Tratamento da resistência à insulina

Além da perda de peso e mudanças de hábito, pacientes que apresentam resistência à insulina são beneficiadas com o uso de sensibilizadores da insulina, medicamentos que facilitam a passagem de glicose para o interior das células sem que haja necessidade de quantidade grande de insulina. A melhora dos padrões insulinêmicos colabora com a normalização dos padrões endócrino-reprodutivos, com a consequente regularização dos ciclos menstruais e ovulação. A droga mais utilizada para este fim é a metformina, uma biguanida que inibe a produção hepática de glicose e, conseqüentemente, melhora a hiperinsulinemia. A dose diária é de 1.500 a 2.000 mg. Quando utilizada sozinha, não aumenta a secreção de insulina e não causa hipoglicemia. Nas primeiras semanas pode produzir efeitos colaterais desagradáveis, como diarreia, náuseas, flatulência (gases), entretanto, uma nova formulação de liberação lenta (GLIFAGE-XR) pode ser tomada em dose única, três comprimidos no jantar, com efeitos mínimos indesejáveis. Os seus efeitos benéficos podem demorar meses para serem percebidos, mas a paciente não deve desanimar, pois este tempo de espera é normal. Estudos demonstram que o uso da metformina aumenta a frequência de ovulação espontânea, ciclos menstruais normais e resposta ovulatória ao tratamento com in-

dutores de ovulação. A diminuição da resistência à insulina auxilia ainda, a longo prazo, na diminuição do hiperandrogenismo, com redução de até 25% na testosterona ativa em pacientes com SOP, em consequência da redução dos níveis plasmáticos de insulina.

Embora a metformina seja a droga mais utilizada para este fim, outros medicamentos com efeito semelhante têm sido adotados. Entre eles estão: tiazolinedionas (Troglitazona, Pioglitazona, Rosiglitazona), D-chiro-inositol e myo-inositol.

As tiazolinedionas (troglitazona, roziglitazona e pioglitazona) são outro grupo de sensibilizadores da insulina. A primeira aprovada foi a troglitazona, subsequentemente retirada do mercado devido a efeitos hepatotóxicos. Em estudos, a administração de rosiglitazona 4 mg/dia ou de pioglitazona 30 mg/dia a mulheres obesas e não obesas com SOP levaram a uma melhora da resistência à insulina, diminuição da produção androgênica ovariana e restauração da ovulação espontânea. As tiazolinedionas estão associadas a um pequeno ganho ponderal (1 a 2 kg), redução moderada do hematócrito, ligeiro aumento do volume plasmático e edema. Tanto a rosiglitazona como a pioglitazona são classificadas como fármacos de categoria C, portanto, as mulheres tratadas com esses medicamentos devem receber aconselhamento contraceptivo e interromper o tratamento na ocorrência de gestação.

D-chiro-inositol e myo-inositol são isômeros do inositol, substância mediadora de vários processos celulares. Pacientes com SOP podem apresentar deficiência da enzima que produz o inositol no organismo. Sua função é melhorar a ação da insulina, reduzindo, assim, a resistência a esta, o hiperandrogenismo e normalizando os ciclos menstruais.

3- Regularização do ciclo menstrual

A escolha do tipo de medicamento vai depender do objetivo da paciente. Se ela não quiser ter filhos e apresentar irregularidade menstrual, os anticoncepcionais poderão ser uma boa escolha. Eles regularizam o ciclo, protegem o endométrio do estímulo estrogênico sem antagonismo da progesterona e diminuem o hiperandrogenismo. Isso ocorre pois: diminuem o LH e a consequente produção de andrógenos ovarianos; o componente estrogênico aumenta a produção de SHBG e, assim,

diminui a fração livre e ativa dos andrógenos; e o componente progestagênico inibe a atividade da 5α -redutase (que converte testosterona na forma mais ativa, dihidrotestosterona). Na escolha do anticoncepcional, deve-se usar aqueles com progestágenos não androgênicos (como noretindrona, desogestrel e norgestimate) ou aqueles com ação antiandrogênicas, como drospirenona, dienogeste e principalmente ciproterona (Diane, Selene e Diclin).

4- Combate do hiperandrogenismo

O tratamento do hiperandrogenismo pode ser feito com medicamentos que diminuam a produção de andrógenos (como os anticoncepcionais) ou que bloqueiem sua ação (substâncias antiandrogênicas). Os antiandrogênicos são medicações que se ligam aos receptores androgênicos intracelulares ou inibem enzimas importantes para o metabolismo dos andrógenos nos órgãos-alvo, como a 5α -redutase. São indicados o acetato de ciproterona, a espironolactona, a flutamida, a finasterida e a eflornitina (creme de aplicação local que reduz a quantidade de pelos).

Devem ser utilizados preferencialmente em associação com algum método contraceptivo, pois podem interferir no desenvolvimento fetal, caso uma gestação ocorra durante seu uso.

O acetato de ciproterona na dose de 2 mg/dia é a opção mais usada, principalmente por ter formulações em associação ao etinil-estradiol (Diane, Selene e Diclin). Tem como mecanismo de ação a inibição do receptor intracelular dos andrógenos. Seu efeito cutâneo é importante, levando à melhora razoável do hirsutismo e da acne após três meses de tratamento, assim como da alopecia. Efeitos colaterais podem ser: fadiga, diminuição da libido e, às vezes, ganho de peso.

A espironolactona é um antiandrogênico que pode ser usado em dosagens entre 25 e 200 mg/dia. Interfere na produção adrenal e ovariana de androgênicos, liga-se aos receptores intracelulares dos andrógenos e inibe a enzima 5α -redutase. Pode ocasionar alterações eletrolíticas (principalmente se associada a drospirenona, que tem ação antimineralocorticoide) e sangramento uterino disfuncional, se não associada a um anticoncepcional.

A finasterida inibe a enzima 5α -redutase, diminuindo a conversão de testosterona em dihidrotestosterona. A dose recomendada é 2,5-5 mg/dia.

A flutamida tem ação parecida com a espironolactona e pode ser utilizada em doses entre 250-500 mg/dia. Por seu efeito hepatotóxico deve ser utilizada somente quando outras terapias não obtiveram o sucesso esperado.

Em casos de hirsutismo e acne muito intensos, pode ser necessário acompanhamento paralelo com dermatologista, para uso de laser e medicamentos específicos.

5- Tratamento da infertilidade

No tratamento da infertilidade, como nos casos anteriores, a primeira linha de tratamento é a perda de peso, que às vezes isoladamente já faz a paciente apresentar ciclos ovulatórios. Além disso, a obesidade está associada a maior risco de aborto e diminuição do sucesso nos tratamentos. Se houver resistência à insulina, metformina também ajuda na recuperação de ciclos ovulatórios, melhor resposta aos indutores de ovulação e diminuição do risco de aborto.

Para indução da ovulação, citrato de clomifeno é a primeira escolha pelo baixo custo, facilidade de usar e taxa de ovulação de 70-80% por ciclo, com gravidez cumulativa após seis meses de até 50-60% quando única causa de infertilidade. Opções ao clomifeno é o uso de inibidores da aromatase e gonadotrofinas injetáveis em diferentes esquemas de indução, dando prioridade para aquelas compostas somente de FSH, sem componente LH (Capítulo 6).

Outra opção, quando o ovário é resistente aos esquemas de indução de ovulação, é o tratamento cirúrgico chamado *drilling* ovariano. Sob laparoscopia, realiza-se de quatro a dez furos na superfície e estroma dos ovários com eletrocautério. Cerca de 90% das pacientes normalizam ciclos após o procedimento. Há o inconveniente de ser um procedimento cirúrgico e a preocupação de causar aderências pélvicas, levando a um fator a mais de infertilidade.

Quando optado por FIV, pacientes com SOP apresentam taxas de sucesso semelhante às que não apresentam a síndrome, entretanto um risco aumentado para SHO. Por isso, muito cuidado deve ser tomado na indução ovariana dessas pacientes, dando prioridade para ciclo com antagonista, com baixa dose inicial de gonadotrofina (de preferência FSH recombinante) e *trigger* final com análogo de GnRH (Capítulo 8 e 10).

Uma opção para melhora da fertilidade de pacientes com SOP é o uso de myo-inositol. Além da melhora metabólica já descrita, por ampliar a resistência à insulina, nos tratamentos de FIV também tem benefícios: reduz a quantidade de FSH necessária para estimulação ovariana, diminui o número de dias de estimulação, abaixa a chance de hiperestimulação ovariana, melhora a qualidade dos óvulos e melhora a qualidade dos embriões.

CONCLUSÃO

A SOP é uma síndrome complexa que tem várias possíveis origens e uma delas é a resistência à insulina. Por isso o foco do tratamento deve ser o combate a esta alteração. A SOP não pode ser prevenida, mas quanto mais precoce for o diagnóstico, menor será a chance de complicações futuras.

Já na adolescência podem ser notados os sinais desta síndrome e, por isso, além dos fatores hereditários que podem prenunciar o surgimento futuro desta doença (mãe e irmãs), deve-se estar atento à obesidade, à quantidade de pelos no corpo e ao padrão menstrual alterado, geralmente longo, alterações estas que podem ser notadas pelos pais ou pelo ginecologista geral.

A síndrome dos ovários policísticos deve ser diagnosticada e tratada já na adolescência devido às complicações reprodutivas, metabólicas e oncológicas que podem estar associadas a ela. O melhor tratamento preventivo é uma dieta alimentar equilibrada e um estilo de vida saudável.

Referências Bibliográficas

1. ACOG Committee on Practice Bulletins – Gynecology. ACOG Practice Bulletin No 108: Polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 2009 Oct;114(4):936-49..
2. Ajossa S, Guerriero S, Paoletti AM, Orrù M, Melis GB. The treatment of polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol.* 2004 Feb;56(1):15-26.
3. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler E. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Apr; 90(4):1229-35.

4. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Jul;85(7):2434-8.
5. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Nov;91(11):4237-45.
6. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009 Feb;91(2):456-88.
7. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun;89(6):2745-9.
8. Badawy A, Elnashar A. Treatment options for polycystic ovary syndrome. *Int J Womens Health.* 2011 Feb 8;3:25-35.
9. Balen AH. Ovulation induction in the management of anovulatory polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2013 Jul 5;373(1-2):77-82.
10. Bates GW, Propst AM. Polycystic ovarian syndrome management options. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012 Dec;39(4):495-506.
11. Broekmans FJ, Knauff EA, Valkenburg O, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BC. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG.* 2006 Oct;113(10):1210-7.
12. Carmina E, Orio F, Palomba S, et al. Endothelial dysfunction in PCOS: role of obesity and adipose hormones. *Am J Med.* 2006 Apr;119(4):356.e1-6.
13. Chen X, Yang D, Mo Y, Li L, Chen Y, Huang Y. Prevalence of polycystic ovary syndrome in unselected women from southern China. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008 Jul;139(1):59-64.
14. Chiu TT, Rogers MS, Law EL, Briton-Jones CM, Cheung LP, Haines CJ. Follicular fluid and serum concentrations of myo-inositol in patients undergoing IVF: relationship with oocyte quality. *Hum Reprod.* 2002 Jun;17(6):1591-6.
15. Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy PF 2nd, Fitzpatrick LA. Prevalence and predictors of coronary artery

- calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jun;88(6):2562-8.
16. Costello MF, Misso ML, Wong J, et al. The treatment of infertility in polycystic ovary syndrome: a brief update. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2012 Aug;52(4):400-3.
 17. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Odén A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction: evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1992 Dec;71(8):599-604.
 18. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Nov;84(11):4006-11.
 19. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care.* 1999 Jan;22(1):141-6.
 20. Farquhar C, Brown J, Majoribanks J. Laparoscopic drilling by diathermy of laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jun 13;6:CD001122.
 21. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961 Nov;21:1440-7..
 22. Glueck CJ, Papanna R, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism.* 2003 Jul; 52(7):908-15.
 23. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR. Diagnostic and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association. National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005 Oct 25;112(17):2735-52.
 24. Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004 Oct;18(5):671-83.
 25. Izzo CR, Yamakami LY, Fassolas G. Síndrome dos Ovários Policísticos. In: Dizik A, Pereira D, Cavagna M, Amaral W. eds. *Tratado de Reprodução Assistida.* São Paulo: segmento Farma, 2010. pp. 139-45.
 26. Kahraman K, Sükür YE, Atabekoğlu CS, et al. Comparison of two oral contraceptive forms containing cyproterone acetate and drospirenone in the treatment of patients with polycystic ova-

- ry syndrome: a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2014 Mar 28.
27. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Sep;83(9):3078-82.
 28. Kravariti M, Naka KK, Kalantaridou SN, et al. Predictors of endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Sep;90(9):5088-95.
 29. Kumarapeli V, Seneviratne Rde A, Wijeyaratne CN, Yapa RM, Dampahala SH. A simple screening approach for assessing community prevalence and phenotype of polycystic ovary syndrome in a semi-urban population in Sri Lanka. *Am J Epidemiol*. 2008 Aug 1;168(3):321-8.
 30. Legro RS, Kunselman A, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Jan;84(1):165-9.
 31. Lizarelli P, Macedo C, Callegari F, et al. Síndrome dos ovários policísticos: um passo para a doença cardiovascular. *Femina*. 2008 Jan;36(1):15-19.
 32. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod*. 2010 Feb;25(2):544-51.
 33. Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999 Dec;51(6):779-86.
 34. Misso ML, Wong JL, Teede HJ, et al. Aromatase inhibitors for PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012 May-Jun;18(3):301-12.
 35. Moran C, Tena G, Moran S, Ruiz P, Reyna R, Duque X. Prevalence of polycystic ovary syndrome and related disorders in Mexican women. *Gynecol Obstet Invest*. 2010;69(4):274-80.
 36. Moran L, Teede H. Metabolic features of the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2009 Jul-Aug;15(4):477-88.

37. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010 Jul-Aug;16(4):347-63.
38. Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, Fusi F, Occhi F, De Santis L. Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. *Fertil Steril*. 2009 May;91(5):1750-4.
39. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004 Jan;19(1):41-7.
40. Stein I, Leventhal M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*. 1935;29:181-5.
41. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiroinositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 May 16;5:CD003053.
42. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2008 Mar;89(3):505-22.
43. Vural B, Caliskan E, Turkoz E, Kilic T, Demirci A. Evaluation of metabolic syndrome frequency and premature carotid atherosclerosis in young women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2005 Sep;20(9):2409-13.
44. Yildiz BO, Bozdog G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod*. 2012 Oct;27(10):3067-73.
45. Zacchè MM, Caputo L, Filippis S, Zacchè G, Dindelli M, Ferrari A. Efficacy of myo-inositol in the treatment of cutaneous disorders in young women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2009 Aug;25(8):508-13.
46. Hwang KR, Choi YM, Kim JJ, et al. Effects of insulin-sensitizing agents and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Exp Reprod Med*. 2013 Jun;40(2):100-5.
47. Urbanetz A, Oliveira MT, Gruetzmacher C, Piazza M, Carvalho NS. Síndrome dos ovários policísticos: aspectos atuais das abordagens terapêuticas: parte 1. *Femina* 2009 May;37(5):255-260.

LABORATÓRIO DE REPRODUÇÃO HUMANA

Todo ginecologista que trabalha com reprodução humana deve ter parceria ou estar associado a algum laboratório de embriologia, tanto para os procedimentos de média complexidade (inseminação intrauterina) como para os de alta complexidade (fertilização *in vitro* – FIV). O laboratório de embriologia é onde se realiza o processamento do sêmen, a fertilização *in vitro*, a manipulação dos gametas e embriões, o congelamento de óvulos, sêmen e embriões e as biópsias embrionárias.

A qualidade do laboratório é, sem dúvida, um dos maiores fatores do sucesso dos tratamentos de reprodução assistida. Um laboratório de embriologia deve estar rigorosamente atualizado e de acordo com as normas das resoluções da Anvisa, uma vez que tem como função manter a viabilidade dos gametas e embriões em um ambiente fora do trato feminino. Mudanças no ambiente ao redor do embrião podem interferir tanto na viabilidade como no desenvolvimento embrionário. Para certificar-se de que o laboratório esteja dentro dos padrões de normalidade, diariamente deve ser aferida a temperatura ambiente do laboratório e de equipamentos como placas, blocos aquecedores, geladeiras, *freezers* etc. A concentração de CO₂ e O₂ deve ser checada em cada uma das incubadoras e cilindros, sendo registradas todas as medidas em um livro de controle, para possível rastreamento. A instalação de filtros para componentes orgânicos voláteis e filtro CODA na saída do cilindro de gás, além do filtro HEPA, melhoram a qualidade do ar presente dentro da incubadora, auxiliando em um melhor desenvolvimento embrionário. A limpeza da incubadora é realizada a cada 15 dias, usando-se álcool etílico 70%, sendo as partes internas esterilizadas em estufa. A cuba interna deve ser preenchida com água ultrapurificada no volume de seis

litros para a manutenção da umidade relativa. Em seguida, a incubadora é estabilizada pelo período de 24 horas. Antes do uso, é obrigatória a observação da temperatura, da umidade e da pressão de CO_2 . Já a limpeza do laboratório deve ser feita diariamente com produtos específicos, para evitar a contaminação dos reagentes utilizados e das placas de cultivo. Os equipamentos seguirão um cronograma de manutenção preventiva. E o laboratório deve manter um manual de procedimentos atualizado e em lugar acessível.

Os embriologistas devem receber um treinamento específico para trabalhar dentro do laboratório e, periodicamente, ir a congressos e cursos de atualização, uma vez que as técnicas avançam rapidamente. Abaixo, listamos alguns papéis principais do embriologista no processo da reprodução assistida:

1- CAPTAÇÃO OOCITÁRIA

A) No dia anterior à punção ovariana, os embriologistas:

- separam em tubos de ensaio a quantidade de meio de cultura de acordo com o número de folículos esperados. Esses tubos ficam no *freezer* por toda a noite, sendo colocados 30 minutos antes de iniciar a punção em bloco aquecedor a 37 °C. Por isso é importante informar, no agendamento, o número de oócitos esperados;
- preparam placas de cultivo contendo meio tamponado, que devem ser pré-equilibradas em incubadora a 37 °C e 5-6% de CO_2 durante a noite;
- checam sorologias do casal, a fim de identificar casos de infecção viral;
- avaliam e discutem todo o histórico contido no prontuário de cada paciente, sugerindo, assim, a melhor técnica de fertilização, se por FIV convencional ou por ICSI (*Intracytoplasmic Sperm Injection* ou Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoide).

Antes de iniciar qualquer procedimento, é preciso certificar-se de que os termos de consentimentos livres e esclarecidos foram assinados pelo casal.

Todo material utilizado durante o processo deve estar com a identificação do casal tratado, assim como data, hora e nome do embriologista que realizou o procedimento.

B) No dia da punção folicular:

À medida que os tubos com o líquido folicular vão sendo obtidos, estes são imediatamente encaminhados ao laboratório de FIV adjacente à sala cirúrgica, onde o embriologista realizará a identificação oocitária.

Os tubos com o líquido folicular encaminhados ao laboratório de FIV são despejados em uma placa de cultivo seca e, com o auxílio de um estereomicroscópio com base aquecida a 37 °C, o embriologista analisa a presença do complexo *cumulus* – *corona* (CCC). Se houver presença de coágulos no líquido folicular, estes devem ser dissecados com agulha para a correta identificação oocitária.

A classificação do CCC é baseada no número de camadas e no estado de compactação das células ao redor do oócito (Figura 25-1):

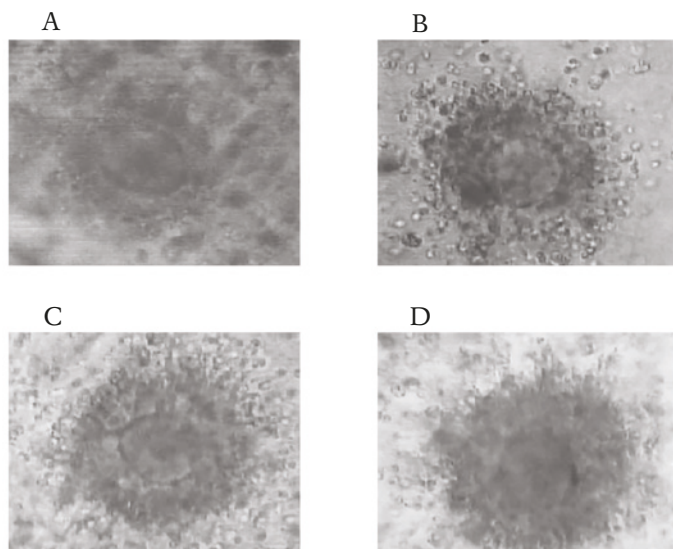
Grau I ou imaturo: *cumulus* não está expandido e apresenta uma densa camada compacta de células fortemente aderidas ao redor do oócito.

Grau II ou intermediário: *cumulus* grande e disperso. Corona escura e compacta ao redor do oócito, mas com início de dispersão (pequenos espaços entre suas células).

Grau III ou maduro: *cumulus* grande e disperso. Corona expandida, com espaços entre as células em forma de raios, podendo observar-se os limites do oócito.

Grau IV ou pós-maduro: *cumulus* muito disperso, grande ou pequeno devido à fragmentação, e corona inexistente. Pode-se observar o oócito com nitidez e identificar o primeiro corpúsculo polar.

FIGURA 25-1. GRAUS DE MATURAÇÃO TDO COMPLEXO CUMULUS – CORONA (CCC)



Identificado o CCC, os oócitos são lavados em um meio tamponado e transferidos para uma placa de cultivo previamente identificada e contendo meio de cultura tamponado com bicarbonato, adequado quanto a temperatura, osmolaridade e pH, coberto com 1 ml de óleo mineral, e depois mantidos em incubadora a 37 °C e 5-6% de CO₂ por um período de três a seis horas, para a maturação final dos oócitos.

2- COLETA SEMINAL

Em uma sala anexa ao laboratório, o sêmen é colhido por masturbação, após abstinência sexual de dois a sete dias, e todo o ejaculado é depositado em um frasco estéril e encaminhado diretamente ao laboratório de andrologia. A liquefação total da amostra ocorre em até 60 minutos e, logo após, a amostra seminal é avaliada segundo os novos parâmetros da Organização Mundial da Saúde (OMS) 2010 e realizado o processamento seminal (Capítulo 3).

As técnicas mais utilizadas para o processamento são:

Gradiente descontínuo de densidade: o sêmen é depositado em um tubo de ensaio de 15 ml sobre camadas de gradientes de diferentes densidades e centrifugado a 1.600 rotações por minuto (rpm) durante dez minutos. Os espermatozoides de maior qualidade ultrapassam essas camadas e formam o precipitado. O plasma seminal, debris, células germinativas, leucócitos e espermatozoides anormais que ficaram retidos no sobrenadante são desprezados, resultando em uma amostra limpa e com os melhores espermatozoides. É adicionado ao precipitado meio de cultura tamponado e realizada novamente a centrifugação. Após os dez minutos é retirado o sobrenadante e a amostra ressuspensa em 0,5 ml.

Migração ascendente (*swim-up*): o sêmen é depositado no fundo de um tubo de ensaio e coberto por uma pequena quantidade de meio de cultura tamponado. Os melhores espermatozoides se desprendem e nadam para a superfície. Após um período de 30 minutos, retira-se o sobrenadante, o qual contém espermatozoides com excelente motilidade, mas a recuperação é de aproximadamente 20% dos espermatozoides móveis da amostra inicial, por isso essa técnica não é indicada em casos de oligozoospermia ou astenozoospermia.

Lavagem seminal (*sperm-wash*): consiste na adição de meio de cultura tamponado ao sêmen e posterior centrifugação para separar o plasma dos espermatozoides. Essa técnica é utilizada em casos de oligozoospermia severa.

Em casos de pacientes azoospermicos, ou seja, com ausência de espermatozoides no ejaculado, os espermatozoides podem ser obtidos do epidídimo ou dos testículos (Capítulo 3).

3- FERTILIZAÇÃO IN VITRO (FIV)

A FIV pode ser feita pela forma clássica ou por ICSI.

As indicações para FIV clássica são: infertilidade sem causa aparente, fatores femininos de infertilidade, como tubo-peritoneal, ovariano, cervical, uterino e alterações seminais leves e moderadas.

As principais indicações para o ICSI são: fator masculino grave e em caso de falha por fertilização recorrente em ciclos prévios de FIV clássica.

Fertilização in vitro clássica

Para uma FIV convencional, a amostra seminal processada deve conter pelo menos 100 mil espermatozoides móveis por óvulo. Ela é adicionada a uma placa de cultivo com meio de cultura tamponado com bicarbonato coberto com 1 ml de óleo mineral e mantida em incubadora a 37 °C e 5-6% de CO₂. Após 16-24 horas, as células do CCC são retiradas com a ajuda de uma pipeta especial (*stripper*) para a visualização do sinal de fertilização: presença de dois pró-núcleos nos oócitos.

Os oócitos que apresentarem mais de dois pró-núcleos são retirados de cultivo; já os oócitos fertilizados com dois pró-núcleos (zigotos) são transferidos para outra placa de cultivo, com 1 ml de meio de cultura tamponado com bicarbonato contendo hialuronidase, suplementado com 10% de solução de albumina de soro humano, coberto com 1 ml de óleo mineral e incubado a 37 °C e 5-6% de CO₂. No segundo dia (D2), são visualizados os pré-embriões (PE), como são chamados os embriões até o estágio de blastocisto, que ficam nesse meio de cultura até o D3, quando serão avaliados quanto à morfologia.

Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoide (ICSI)

Para a realização da ICSI, as células do CCC devem ser removidas, a fim de permitir a classificação da maturidade nuclear e facilitar o manuseio do oócito durante o procedimento da microinjeção. A denudação ocorre em duas etapas: química (ou enzimática) e mecânica.

Para a denudação enzimática, os oócitos são expostos a uma solução de hialuronidase por, no máximo, 30 segundos. A hialuronidase é uma enzima liberada durante a reação acrossômica do espermatozoide e tem como função a despolimerização do ácido hialurônico presente na matriz extracelular do *cumulus oophorus*, permitindo, assim, que o espermatozoide atinja a zona pelúcida. Posteriormente, a denudação mecânica é realizada com a ajuda de uma pipeta (*stripper*), responsável pela retirada total das células do CCC.

Os oócitos são classificados quanto à maturação nuclear:

- oócitos maduros: presença do corpúsculo polar (metáfase II)(Figura 25-2);
- oócitos imaturos: presença de vesícula germinativa (prófase I) ou ausência do primeiro corpúsculo polar (metáfase I) (Figuras 25-3 e 25-4).

Essa classificação é realizada por meio da observação microscópica direta da morfologia, em magnificação de 200-400x sob microscópio invertido, e deve ser rápida para não comprometer o desenvolvimento subsequente. Na observação microscópica direta da morfologia oocitária, é possível avaliar também: espessura da zona pelúcida, granulose citoplasmática, corpúsculo polar fragmentado ou aumentado, espaço perivitelino aumentado.

FIGURA 25-2. OÓCITOS MADUROS

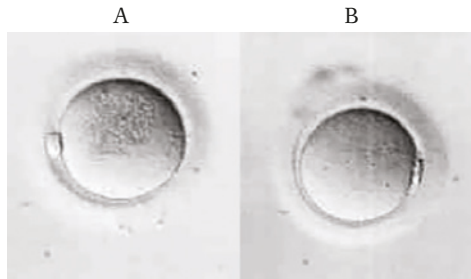
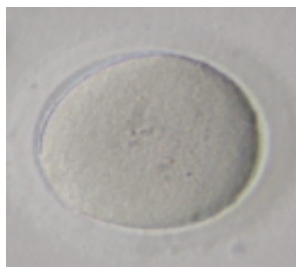


FIGURA 25-3. OÓCITO IMATURO COM VESÍCULA GERMINATIVA (PRÓFASE I)



FIGURA 25-3. OÓCITO IMATURO SEM PRIMEIRO CORPÚSCULO POLAR (METÁFASE I)

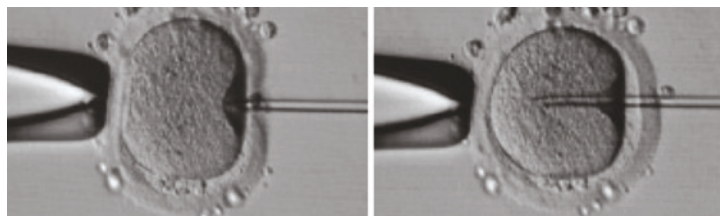


Para realização da ICSI, os oócitos desnudos e classificados quanto à maturação são depositados em gotas de 6 μ L de meio de cultura tamponado na placa de ICSI e, após o processamento seminal, a amostra de espermatozoides é adicionada à gota central de 6 μ L de solução polivinilpirrolidona (PVP), que tem como função facilitar a manipulação e prevenir a adesão do espermatozoide à parede interna da micropipeta, assim como o controle da micropipeta durante a ICSI.

A placa de ICSI é coberta com 4 ml de óleo mineral aquecido a 37 °C e transferida para o microscópio, sobre uma placa aquecida, para garantir que o procedimento seja também realizado a uma temperatura de 37 °C.

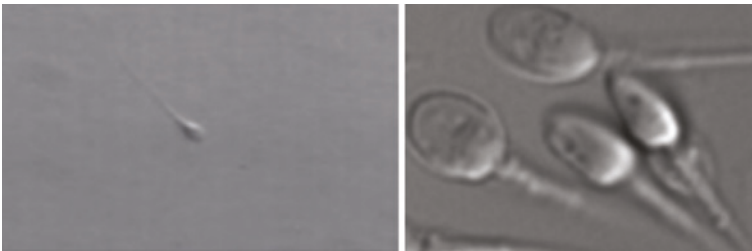
Para a micromanipulação, é utilizado um microscópio invertido com contraste de fase, sob aumento de 400X. Assim, espermatozoides móveis e morfológicamente normais são selecionados e imobilizados, através da manipulação com a microinjetora. O oócito é então posicionado de maneira que o primeiro corpúsculo polar encontre-se paralelo aos micromanipuladores e, finalmente, a microinjetora é introduzida no oócito, garantindo que o oolema (membrana secundária que envolve o óvulo) seja rompido antes da liberação do espermatozoide (Figura 25-5).

FIGURA 25-5. INJEÇÃO INTRACITOPLASMÁTICA DE ESPERMATOZOIDE EM OÓCITO HUMANO SOB MICROSCOPIA ÓPTICA (400X)



É possível fazer uma seleção ainda maior dos espermatozoides através da técnica chamada super-ICSI ou MSOME (*motile sperm organelle morphology examination*), por meio de uma lente de magnificação que aumenta a visão do embriologista em mais de 6.600X, permitindo assim a escolha e seleção dos melhores espermatozoides. A única desvantagem dessa técnica em relação ao ICSI convencional é o tempo de duração, sendo a ICSI convencional muito mais rápida (Figura 25-6).

FIGURA 25-6. VISUALIZAÇÃO DO ESPERMATOZOIDE AO MICROSCÓPIO PARA ICSI CONVENCIONAL E SUPER-ICSI



ICSI convencional: microscopia óptica sob aumento de 400X

MSOME: microscopia óptica sob aumento de 6.600X

Após a ICSI, os oócitos são transferidos para uma placa de cultivo com 1 ml de meio de cultura tamponado com bicarbonato contendo hialuronidase, suplementado com 10% de solução de albumina de soro humano, coberto com 1 ml de óleo mineral e incubado a 37 °C e 5-6% de CO₂. Após 16 a 24 horas, o sinal de fertilização é checado.

Os oócitos que apresentarem mais de dois sinais de fertilização são retirados de cultivo. Os zigotos e PE ficarão neste meio de cultura até o terceiro dia, quando serão avaliados quanto à morfologia.

4- MEIO DE CULTURA

O meio de cultura é constituído por íons (em concentrações próximas das encontradas no sangue), substratos energéticos, albumina e água ultrapurificada. Os meios de cultura têm como função impedir as mudanças de pH caso ocorra variações na concentração de tempera-

tura e CO₂. O óleo mineral tem como funções: prevenir a evaporação do meio de cultivo, proteger o meio de contaminações microbianas e facilitar a análise dos embriões durante a cultura. Todos os meios de cultura são adequados quanto a temperatura, osmolaridade e pH antes do seu uso.

A escolha pelo tipo de meio que será utilizado irá depender exclusivamente da prática de cada laboratório, podendo variar desde cultivos curtos, até o segundo dia, a cultivos prolongados, até o quinto dia de desenvolvimento.

Atualmente, os meios para o cultivo embrionário são classificados como simples, complexos ou sequenciais. Consideram-se meios simples aqueles que suportam o desenvolvimento embrionário até o terceiro dia, caracterizados principalmente pela ausência de aminoácidos e presença ou ausência de EDTA em sua composição. Por outro lado, meios complexos, que apresentam aminoácidos e ausência de EDTA, permitem o desenvolvimento *in vitro* até o quinto dia. Ambos são considerados monofásicos, por não necessitarem de outros meios durante todos os dias de cultivo.

Nos meios sequenciais, o mesmo meio é mantido nos três primeiros dias, quando então ocorre mudança de meio, com o embrião passando do estágio de oito células e iniciando a compactação, uma vez que há, nessa fase, alterações das necessidades metabólicas do embrião.

Atualmente, os meios de cultura podem ser adquiridos comercialmente ou produzidos em laboratórios de pesquisa. A maioria dos meios já se encontra pronta para utilização e tem a vantagem de possuir o controle de qualidade e a segurança necessária para a aplicação das culturas em embriões humanos.

5- CULTIVO DE EMBRIÕES APÓS D3

No terceiro dia de desenvolvimento, após a avaliação morfológica, os PE podem ser transferidos, vitrificados ou mantidos para cultivo estendido. Neste caso, com a ajuda de uma pipeta (*stripper*), os pré-embriões são transferidos para outra placa de cultivo contendo 1 ml de meio de cultura tamponado com bicarbonato com hialuronidase, suplementado com 10% de solução de albumina de soro humano, coberto com 1 ml de óleo mine-

ral e mantido em uma incubadora trígás (6% CO₂, 5% O₂ e 89% N₂). Esse tipo de incubadora aumenta as taxas de formação de blastocisto.

O cultivo embrionário do PE até o estágio de blastocisto tem sido proposto como uma estratégia de seleção dos melhores embriões a serem transferidos. Estudos mostram que PE transferidos no quinto dia do desenvolvimento embrionário possuem uma maior chance de implantação quando comparados a embriões de segundo ou terceiro dia.

Classificação embrionária

Atualmente, os parâmetros empregados para avaliar a qualidade embrionária são embasados na análise morfológica dos embriões desde o estágio de zigoto até estágios mais avançados de desenvolvimento (blastocisto) e na porcentagem de fragmentação citoplasmática dos embriões.

O grau de fragmentação pode ser usado para selecionar PE em estágio de clivagem (até D3) e está diretamente relacionado com a queda significativa de implantação para transferências embrionárias ocorridas em D3 e uma diminuição do desenvolvimento embrionário até o estágio de blastocisto (D5).

Segundo *Veeck* (1999), a fragmentação é dividida em cinco tipos (Figura 25-7).

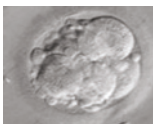
FIGURA 25-7. GRAUS DE FRAGMENTAÇÃO DOS PRÉ-EMBRIÕES



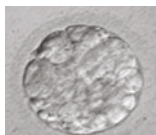
Grau 1: pré-embrião com blastômeros iguais, sem fragmentação citoplasmática



Grau 2: pré-embrião com blastômeros iguais, ≤ 15% fragmentação



Grau 3: pré-embrião com blastômeros desiguais, fragmentações variadas



Grau 4: pré-embrião com blastômeros de tamanhos iguais ou desiguais e $\geq 20\%$ de fragmentação citoplasmática



Grau 5: pré-embrião com poucos blastômeros e $\geq 50\%$ de fragmentação citoplasmática

Existe correlação entre o ritmo de clivagem (divisões celulares) lento ou acelerado e a constituição cromossômica do embrião, estando relacionado com aumento da incidência de anormalidades cromossômicas, incluindo aneuploidias, moisaicismo e poliploidias.

Checagem diária

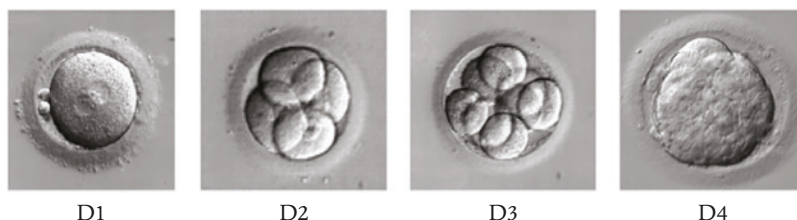
Dia 1: os óvulos são observados ao microscópio para confirmar a fertilização, que se caracteriza pela presença dos pró-núcleos feminino e masculino.

Dia 2: os zigotos são avaliados novamente, após 48 horas, para que se observe a divisão celular. Nesta fase, os pré-embriões devem apresentar entre duas a quatro células (Figura 25-8).

Dia 3: aproximadamente 72 horas após a fertilização, os embriões devem ter entre seis e oito células (Figura 25-8).

Dia 4: estágio de compactação celular, os embriões têm aproximadamente 64 células (Mórula).

FIGURA 25-8. MORFOLOGIA EMBRIONÁRIA ATÉ QUARTO DIA



D1

D2

D3

D4

Dia 5: estágio de divisão celular avançado (blastocisto).

Segundo Gardner & Schoolcraft (1999), o blastocisto (Figura 25-9) é classificado da seguinte forma:

Grau 1: blastocisto jovem, blastocele ocupa menos de 50% do volume do embrião;

Grau 2: blastocele ocupa metade ou mais do volume do embrião;

Grau 3: blastocisto completo, blastocele ocupa todo o volume do embrião;

Grau 4: blastocisto expandido, zona pelúcida de espessura fina;

Grau 5: blastocisto com parte do trofotoderme eclodindo da zona pelúcida;

Grau 6: blastocisto com eclosão completa da zona pelúcida.

Classificação da massa celular interna (para pré-embriões de grau 3-6):

Grau A: múltiplas células fortemente agrupadas;

Grau B: algumas células dispersas;

Grau C: células escassas.

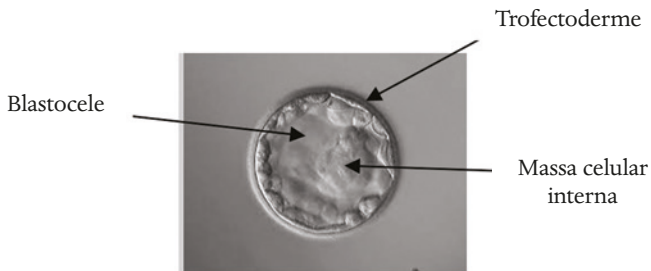
Classificação do trofotoderme (para pré-embriões de grau 3-6):

Grau A: muitas células formando um epitélio coesivo;

Grau B: muitas células formando um epitélio frouxo;

Grau C: células escassas e grandes.

FIGURA 25-9. BLASTOCISTO 4AB



6- BIÓPSIA EMBRIONÁRIA

O estágio de blastocisto não pode ser considerado indicador de normalidade cromossômica embrionária. Apesar de ser sabido que PE aneuploides apresentam maior taxa de parada de desenvolvimento, PE monossômicos, trissômicos, poliploissômicos e portadores de translocações atingem o estágio de blastocisto.

O PGD (Pré-implantation Genetic Diagnostic) ou DPI (diagnóstico pré-implantacional) é um exame que pode ser utilizado no processo de FIV com o objetivo de diagnosticar nos embriões a existência de alguma doença genética ou cromossômica antes da implantação no útero da mãe.

Essas aneuploidias podem ser detectadas por diferentes técnicas a partir de uma biópsia que pode ser realizada no terceiro dia ou no quinto dia de desenvolvimento (Capítulo 13).

A biópsia realizada no quinto dia de desenvolvimento é considerada vantajosa em relação à biópsia de blastômero por vários motivos, entre eles:

- obtenção de mais células (com isso tem uma análise menos sujeita a erro);
- menor incidência de mosaicismo (quando o embrião possui mais de um tipo de célula). Ao analisar só uma célula, poderíamos estar descartando embriões normais mesmo com uma célula alterada;
- tendência a ser menos prejudicial ao PE (a remoção de até dez células do trofotoderme, segundo estudo de Sermon, Steirteghem e Liebaers, não prejudica a implantação do PE), o que é questionável na biópsia de D3.

Por essas vantagens, o IPGO realiza sempre a biópsia no quinto dia. A biópsia do blastocisto remove preferencialmente as células do trofotoderme, uma vez que a massa interna é destinada a se transformar no feto. Essa biópsia é realizada no D5 do desenvolvimento embrionário, após se fazer uma pequena abertura na zona pelúcida (de aproximadamente 5 μm) no D3, usando-se *laser*, procedimento também conhecido como *assisted hatching*.

Após 48 horas, os PE são novamente transferidos para gotas individuais de meio de cultura, e incubados a 37 °C e 6% CO₂, 5% O₂ e 89% N₂.

Na manhã do D5, avalia-se o desenvolvimento dos blastocistos. Os blastocistos expandidos são submetidos à biópsia, através de *laser*, para a obtenção de células do trofotoderme (o qual dará origem à placenta), usando-se um micromanipulador acoplado a um microscópio invertido (Figura 25-10). Blastocistos iniciais e mórulas são novamente transferidos para gotas individuais de meio de cultura para blastocistos e posteriormente incubados. Após 24 horas, os PE são avaliados e, se possível, realiza-se a biópsia.

FIGURA 25-10. BIÓPSIA DA TROFECTODERME DO BLASTOCISTO



Os embriões considerados saudáveis são transferidos no dia seguinte (D6) ou vitrificados e transferidos num próximo ciclo.

7- TRANSFERÊNCIA EMBRIONÁRIA

A transferência embrionária consiste na introdução dos melhores embriões, selecionados previamente em cultivo, no interior do útero.

Conforme conduta médica, a transferência embrionária pode ocorrer no segundo, no terceiro ou no quinto dia do desenvolvimento (blastocisto).

Passo a passo para a realização da transferência:

- acomodação da paciente em posição ginecológica;
- colocação do espéculo;
- lavagem do colo com meio de cultura aquecido;
- confirmação do nome da paciente;

- carregamento do cateter com os pré-embriões selecionados;
- o médico faz a introdução do cateter pelo canal cervical e deposição no local adequado com visualização ao ultrassom trans-abdominal;
- o embriologista checa o cateter sob um microscópio para ver se houve retenção do embrião e, caso ele tenha ficado retido, o procedimento é repetido.

Ao final do procedimento, a paciente permanece deitada em repouso por 30 minutos e, logo após, é liberada para casa. Após 12 dias, o teste de beta-hCG é realizado (Capítulo 7).

8- VITRIFICAÇÃO

No caso de embriões excedentes viáveis, estes deverão ser vitrificados. Na técnica de vitrificação, os embriões são imersos diretamente em nitrogênio líquido a -196°C após curto período de exposição a uma solução de volume muito reduzido com altas concentrações de crioprotetores, com intuito de evitar a formação de cristais de gelo intracelulares. Isso ocorre porque a alta osmolaridade da solução de vitrificação desidrata a célula rapidamente, e a submersão em nitrogênio líquido solidifica a célula tão rapidamente que a água intracelular restante não tem tempo de formar cristais de gelo. Sem a formação de cristais de gelo intracelulares, há uma redução substancial nos danos do congelamento causado à célula.

A vitrificação tornou-se uma alternativa para criopreservação de células e de tecidos e, recentemente, seu sucesso tem aumentado as expectativas em diversas áreas de conhecimento envolvidas com a preservação de gametas e embriões.

9- TIME-LAPSE SYSTEM

Time-Lapse System é uma nova incubadora (local é onde os embriões se desenvolvem no período em que estão no laboratório, antes de serem transferidos para o útero) que difere das outras por possuir uma câmera de vídeo acoplada ao sistema, o que permite o acompanhamen-

to do desenvolvimento dos embriões por um monitor de vídeo, sem que seja necessária a retirada deles do interior deste equipamento e o transporte para outro local para serem avaliados diariamente.

O novo instrumento tem as seguintes vantagens:

- não é necessário abrir a incubadora;
- avalia a respiração dos óvulos e dos embriões (um novo marcador?);
- os embriões podem ser avaliados fora do laboratório por um *software*, direcionando as imagens à rede de computadores e permitindo que sejam vistas do consultório do médico ou da própria residência de um profissional escolhido;
- os embriões são fotografados a cada 20 segundos, o que permite uma melhor avaliação do tempo entre as clivagens embrionárias e a consequente identificação dos melhores embriões.

Inconveniente:

- Cada uma suporta o número máximo de seis pacientes, considerando 12 embriões por paciente, num total de 72 embriões – o que é pouco quando comparamos com as disponíveis atualmente.

Referências Bibliográficas

1. Aggelis A, Faúndes D, Mattos A, Petta C, Neves P, Faúnde A. Associação entre morfologia do ovócito e taxa de fertilização após ICSI. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2006 Apr;28(4):220-6.
2. Almodin CG, Minguetti-Camara VC, Pereira LAC. Cultura de Embriões até o Estágio de Blastocisto: Comparação entre o Uso de Meios Sequenciais e de Co-Cultura. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2001;23(9):589-95.
3. Aoki VW, Wilcox AL, Peterson CM, et al. Comparison of four media types during 3-day human IVF embryo culture. *Reprod Biomed Online.* 2005 May;10(5):600-6.
4. Caetano JPJ, Cota AMM, Lamaitai RM. Criopreservação de Embriões e Banco de Embriões. In: Almodin CG, Costa RR, eds. *Criopre-*

- servação de gametas, embriões e tecidos germinativo em laboratório de fertilização *in vitro*. Rio de Janeiro: Cultura Médica. 2011, pp.105-117.
5. Dubey AK, Wang H, Duffy P, Penzias AS. The correlation between follicular measurements, oocyte morphology, and fertilization rates in an *in vitro* fertilization program. *Fertil Steril*. 1995 Oct;64(4):787-90.
 6. Gardner DK, Lane M, Calderon I, Leeton J. Environment of the preimplantation human embryo *in vivo*: metabolite analysis of oviduct and uterine fluids and metabolism of cumulus cells. *Fertil Steril*. 1996 Feb;65(2):349-53.
 7. Gardner DK, Lane M. Development of viable mammalian embryos *in vitro*: evolution of sequential media. In: Cibelli J, Lanza R, Campbell K, West MD, eds. *Principles of cloning*. San Diego: Elsevier Science, 2002:187-213.
 8. Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, et al. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8;345(19):1388-93.
 9. Hershlag A, Paine T, Kvapil G, Feng H, Napolitano B. *In vitro* fertilization-intracytoplasmic sperm injection split (an insemination method to prevent fertilization failure). *Fertil Steril*. 2002 Feb;77(2):229-32.
 10. Kihale PE, Misumi J, Hirotsuru K, Kumasako Y, Kisanga RE, Utsunomiya T. Comparison of sibling oocyte outcomes after intracytoplasmic sperm injection and *in vitro* fertilization in severe teratozoospermic patients in the first cycle. *Int J Androl*. 2003 Feb;26(1):57-62.
 11. Leivas FG, Brum DS, Mezzalana A. Transport of bovine oocytes in maturation medium without a controlled gaseous atmosphere. *Ciência Rural*. 2004 Jan-Fev;34(1):219-24.
 12. Liu DY, Baker HWG. Evaluation and assessment of semen for IVF/ICSI. *Asian J Androl*. 2002 Dec;4(4):281-5.
 13. Ng ST, Chang TH, Wu TC. Prediction of the rates of fertilization, cleavage, and pregnancy success by cumulus-coronal morphology in an *in vitro*. *Fertil Steril*. 1999 Sep;72(3):412-7.
 14. Pool TB. Recent advances in the production of viable human embryos *in vitro*. *Reprod Biomed Online*. 2002 May-Jun;4(3):294-302.

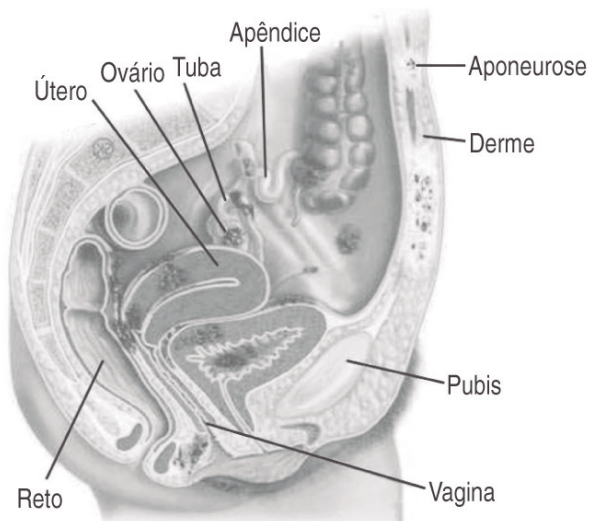
15. Rattanachaiyanont M, Leader A, Léveillé MC. Lack of correlation between oocyte-corona-cumulus complex morphology and nuclear maturity of oocytes collected in stimulated cycles for intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 1999 May;71(5):937-40.
16. Rinehart JS, Bavister BD, Gerrity M. Quality control in the in vitro fertilization laboratory : comparison of bioassay systems for water quality. *J In Vitro Fert Embryo Transfer*. 1998 Dec;5(6):335-342.
17. Saito H, Saito T, Kaneko T, Sasagawa I, Kuramoto T, Hiroi M. Relatively poor oocyte quality is an indication for intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2000 Mar;73(3):465-9.
18. Schoolcraft WB, Fragouli E, Stevens J, Munne S, Katz-Jaffe MG, Wells D. Clinical application of comprehensive chromosomal screening at the blastocyst stage. *Fertil Steril*. 2010 Oct;94(5):1700-6.
19. Schoolcraft WB, Treff NR, Stevens JM, Ferry K, Katz-Jaffe M, Scott RT Jr. Live birth outcome with trophoctoderm biopsy, blastocyst vitrification, and single-nucleotide polymorphism microarray-based comprehensive chromosome screening in infertile patients. *Fertil Steril*. 2011 Sep;96(3):638-40.
20. Scott L. The biological basis of non-invasive strategies for selection of human oocytes and embryos. *Hum Reprod Update*. 2003 May-Jun;9(3):237-49.
21. Scott LA, Smith S. The successful use of pronuclear embryo transfers the day following oocyte retrieval. *Hum Reprod*. 1998 Apr;13(4):1003-13.
22. Serhal PF, Ranieri DM, Kinis A, Marchant S, Davies M, Kadum IM. Oocyte morphology predicts outcome of intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod*. 1997 Jun;12(6):1267-70
23. Swain JE. Optimizing culture environment in the IVF laboratory: impact of pH and buffer capacity on gamete and embryo quality. *Reprod Biomed Online*. 2010 Jul;21(1):6-16.
24. Terriou P, Sapin C, Giorgetti C, Hans E, Spach JL, Roulier R. Embryo score is a better predictor of pregnancy than the number of transferred embryos or female age. *Fertil Steril*. 2001 Mar;75(3):525-31.
25. Veeck LL. *An Atlas of Human Gametes and Conceptuses: an Illustrated reference for assisted reproductive technology*. New York: Parthenon Publishing, 1999:215.

26. Verheyen G , Tournaye H , Staessen C , De Vos A , Vandervorst M , Van Steirteghem A. Controlled comparison of conventional in-vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection in patients with asthenozoospermia. *Hum Reprod.* 1999 Sep;14(9):2313-9.
27. Wall MB, Marks K, Smith TA, Gearon CM, Muggleton-Harris AL. Cytogenetic and fluorescent in-situ hybridization chromosomal studies on in-vitro fertilized and Intracytoplasmic sperm injected “failed-fertilized” human oocytes. *Hum Reprod.* 1996 Oct;11(10):2230-8.

ENDOMETRIOSE

A endometriose é uma doença caracterizada pela presença de tecido semelhante ao endométrio, com glândulas e estroma, fora da cavidade uterina. Acomete principalmente órgãos pélvicos, como ovários, trompas, intestino, superfície externa e parede do útero, bexiga, peritônio, vagina e colo (Figura 26-1). Mais raramente, pode ser encontrada ainda no fígado, em cicatrizes antigas (como as de cesárea), no diafragma, na pele, nos pulmões e até no sistema nervoso central.

FIGURA 26-1. ENDOMETRIOSE PÉLVICA



A exata prevalência não é sabida, pois há muitos casos assintomáticos, em que não se faz o diagnóstico. Estima-se que atinge de 7% a 14% das mulheres em idade reprodutiva, sendo uma das principais causas de dor pélvica, chegando a estar presente em até 80% das mulheres submetidas a laparoscopia por dor pélvica crônica. Apesar de ser uma doença benigna, tem alta morbidade, pois o quadro doloroso pode ser às vezes incapacitante, o que leva em muitos casos a intenso desgaste físico e mental, com grande comprometimento da qualidade de vida, tanto no aspecto profissional como emocional e afetivo. Entre as repercussões profissionais, alguns autores observaram que boa parte dessas pacientes tem diminuição da produtividade e ganho mensal, além de menor chance de promoção e evolução na carreira profissional. Acrescentam ainda que muitas retratam exclusão social, problemas psicológicos (depressão) e problemas nas relações afetivas que podem chegar até a separação do casal.

Além do quadro doloroso, pode levar, por diferentes mecanismos, à infertilidade, chegando a estar presente em cerca de 25% a 50% das mulheres inférteis. Mesmo com técnicas de reprodução assistida, pacientes com endometriose têm menor taxa de gravidez do que as que não apresentam a doença.

O tratamento da endometriose pode levar a importante melhora do quadro doloroso, qualidade de vida e fertilidade, entretanto muitas vezes pode exigir cirurgias invasivas. Frente a tudo isso, conhecer muito bem a investigação e o manejo deste grupo de pacientes é fundamental para o ginecologista geral e os especialistas em reprodução humana.

CAUSAS

A etiologia da endometriose é incerta, mas existem algumas teorias que tentam explicá-la. A mais difundida é a teoria da menstruação retrógrada (proposta por Sampson em 1921). Ela sugere a presença de fluxo menstrual retrógrado através das tubas uterinas e o implante e adesão destes fragmentos de endométrio no peritônio. Entretanto, a menstruação retrógrada pode ser observada em até 90% das mulheres, mas nem todas desenvolvem a doença. Uma teoria para isso é que somente irão desenvolver a doença algumas mulheres que tenham uma alteração

imunológica. Weed e Arguembourg (1980) foram os primeiros a sugerir um distúrbio imunológico para explicar a ocorrência da endometriose. A partir de então, muitos estudos a têm relacionado a alterações específicas da imunidade. Esta alteração diminuiria as chances do organismo em se defender de células de endométrio, que se implantariam nos tecidos e desenvolveriam a endometriose.

Outra teoria, descrita no final do século 19, propunha que a endometriose se originaria de remanescentes dos ductos de Wolff, que sofreriam processo de metaplasia transformando-se em tecido endometrial. Nesta linha há também a teoria da chamada metaplasia celômica. Ela considera que células do epitélio celômico (presentes no peritônio e nos ovários) podem ser induzidas a se diferenciar em endometriose. Assim, essas células sob indução hormonal ou traumática sofreriam modificações estruturais, funcionais e proliferariam sob o peritônio com um aspecto endometrióide.

Essas teorias explicam bem os focos de endometriose no peritônio, mas não os focos de endometriose a distância, como no pulmão ou cérebro. Para explicar isso, uma outra teoria defende que células endometriais podem cair na circulação sanguínea e linfática, e então se implantar em locais distantes.

Mas a real causa da endometriose não é sabida. Muitos acreditam que seja uma combinação destas teorias todas ou ainda que cada tipo de endometriose tenha uma etiologia diferente. Lembramos que existe também a influência de um componente genético. Apesar de ainda não bem definido, nota-se uma predisposição familiar ao desenvolvimento da doença, e muitos estudos vêm sendo desenvolvidos para encontrar possíveis genes ligados ao aparecimento da endometriose.

FATORES DE RISCO

O real perfil da paciente portadora de endometriose é impreciso. Sabe-se que acomete mulheres em idade reprodutiva, com maior frequência de diagnóstico entre 25 e 34 anos, não parecendo haver diferença de prevalência entre as raças. São também conhecidos vários fatores que podem estar relacionados com maior ou menor frequência da doença (Quadro 26-1).

QUADRO 26-1. FATORES DE RISCO E PROTETORES PARA ENDOMETRIOSE

| FATORES DE RISCO | | FATORES PROTETORES |
|---|--|--|
| Parente de primeiro grau com endometriose | Nuliparidade | Múltiplas gestações / partos |
| Baixo peso ao nascer | Infertilidade | Lactação prolongada |
| Idade precoce da primeira menstruação | Pacientes mais altas e magras | Maior índice de massa corpórea |
| Ciclos menstruais curtos | Dieta rica em gordura trans e carne vermelha | Dieta rica em vegetais, frutas e ômega 3 |
| Hipermenorreia | Caféina | Exercícios físicos regulares |
| Malformação do trato genital | Álcool | |

QUADRO CLÍNICO

O quadro clínico da endometriose é diversificado, sendo que cerca de 16% das pacientes são assintomáticas. As principais manifestações clínicas da doença são a dismenorreia, com piora progressiva, evoluindo muitas vezes para dor pélvica crônica acompanhada de dispareunia. Grande parte das pacientes também apresenta infertilidade. Embora essas manifestações sejam muito sugestivas de endometriose, nem sempre estão presentes, não são exclusivas desta doença e requerem o diagnóstico diferencial com outras condições, como aderências, processos infecciosos, neoplasias, patologias intestinais ou urinárias, entre outras.

Dependendo do acometimento de outros órgãos, as pacientes podem apresentar durante o período menstrual sintomas urinários, intestinais e até torácicos.

DIAGNÓSTICO

O quadro clínico pode muitas vezes sugerir a endometriose, mas como os sintomas são inespecíficos e podem se sobrepor a outras patologias, para um diagnóstico definitivo necessita-se maior investigação.

Dosagem sanguínea de CA-125 durante período menstrual ou outros marcadores podem contribuir com o diagnóstico, mas são muito inespecíficos. Exames de imagem como ultrassom transvaginal e res-

sonância nuclear magnética de pelve podem ajudar no diagnóstico de endometriose ovariana e infiltrativa, mas em casos mais leves não têm uma boa acurácia.

Segundo consenso da European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) e da American Society for Reproductive Medicine (ASRM), o padrão-ouro para diagnóstico de endometriose é a laparoscopia com inspeção direta da cavidade e visualização dos implantes, não necessitando de biópsia para confirmação histopatológica.

A laparoscopia permite o diagnóstico da endometriose, estadiar a extensão da doença e tratar simultaneamente as lesões. Como é um procedimento invasivo, em alguns casos, pode-se tentar um tratamento empírico sem a realização da laparoscopia.

CLASSIFICAÇÃO DA ENDOMETRIOSE

Visando a uma melhor definição do tratamento, prognóstico e seguimento da endometriose, ao longo dos anos foram sendo propostas diferentes classificações da doença de acordo com a localização das lesões, o grau de comprometimento dos órgãos e a severidade da endometriose. Por muito tempo, a classificação mais aceita foi a da American Fertility Society, que divide a doença em mínima, leve, moderada e severa, sendo inclusive ainda adotada por muitas clínicas. Entretanto, estudos recentes têm recomendado uma nova classificação com melhor associação entre clínica e estadiamento, além de maior relação com a fisiopatogenia. Essa nova classificação divide a endometriose em três tipos distintos: endometriose superficial, endometriose ovariana e endometriose profunda.

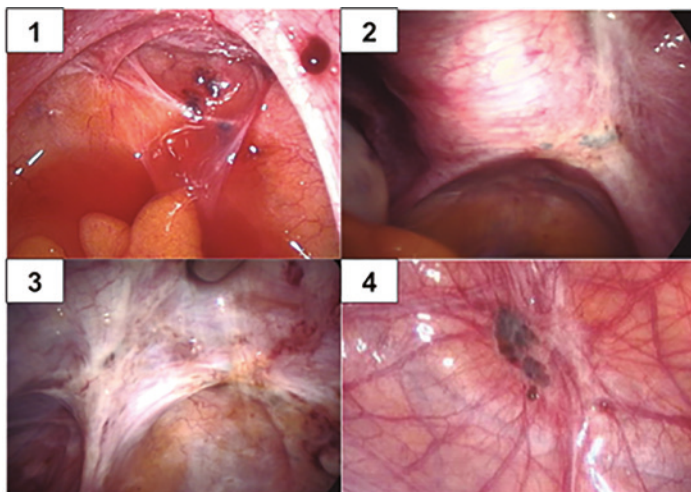
Apesar de todas serem endometriose, são consideradas doenças distintas, não possuem a mesma origem e recebem tratamentos diferenciados. Esta divisão tem facilitado o tratamento e a cura, e mostra a importância de o médico especialista conhecer cada um dos detalhes que envolvem a doença.

Além desses tipos, a endometriose, em casos mais raros, pode estar localizada fora da cavidade abdominal, como nos pulmões, tórax e até mesmo no sistema nervoso central.

Endometriose superficial

A endometriose peritoneal, ou superficial, apresenta como característica focos de tecido endometriótico sobre o peritônio superficial, com menos de 5 mm de profundidade. Esses focos podem possuir diversas características dependendo do momento de evolução da doença. Inicialmente, apresentam-se como áreas avermelhadas ou vesículas. Com o passar do tempo, tornam-se escuros (marrom-preto) e após, esbranquiçados, com sinais de fibrose e desvascularização (Figura 26-2).

FIGURA 26-2. ENDOMETRIOSE SUPERFICIAL NA LAPAROSCOPIA



1: lesão vermelha; 2 e 4: lesões negras; 3: lesão branca

O quadro clínico é variável, e sua intensidade não tem relação com a extensão das lesões. Exames de imagem geralmente ajudam pouco. O diagnóstico geralmente só é feito com a laparoscopia. A cirurgia é útil no diagnóstico e no tratamento da doença, que consiste na remoção de todos os focos.

Quando há forte suspeita pela clínica, pode-se tentar uma terapia médica empírica com medicamentos que bloqueiam a menstruação, desde que não existam outras indicações para a cirurgia. Essa conduta é geralmente adotada para adolescentes, uma vez que a dismenorreia é muito frequente nesta faixa etária, mesmo sem endometriose. No entanto, quando a terapia hormonal

combinada (como pílulas anticoncepcionais orais) ou anti-inflamatórios falham, a laparoscopia deve ser indicada, uma vez que cerca de 35% a 73% das pacientes têm endometriose no momento da laparoscopia. A laparoscopia confirma o diagnóstico e trata as lesões, que devem ser ressecadas ou cauterizadas, desde que se tenha certeza de que toda a lesão foi queimada.

Endometriose ovariana

Endometriose ovariana é um tipo de endometriose que se apresenta como endometriomas, ou seja, cistos no ovário com líquido achocolatado que variam de tamanho, podendo atingir grandes volumes. Acometem 17% a 44% das pacientes com endometriose. Em cerca de 98,9% dos casos, apresentam outro foco de endometriose, estando normalmente associados a aderências ao peritônio posterior e a uma chance aumentada de endometriose no intestino. Podem ser bilaterais, mas ocorrem mais frequentemente no ovário esquerdo.

Não há um consenso sobre a origem da formação do endometrioma, podendo ser devido a uma invaginação do foco endometriótico da superfície para o parênquima ovariano ou ao sangramento de um foco dentro de um cisto ovariano prévio ou do parênquima ovariano.

Muitos casos são assintomáticos e a descoberta é um achado em exames de imagem. Geralmente estão associados a quadro clínico de dor, dispareunia (dor durante a relação sexual) e infertilidade.

O diagnóstico se faz por exames de imagem como ultrassom e ressonância nuclear magnética de pelve (Figura 26-3).

FIGURA 26-3. ENDOMETRIOMA AO ULTRASSOM TRANSVAGINAL



Em relação ao tratamento, a endometriose ovariana não responde ao tratamento clínico, como com o uso de medicamentos que suspendam a menstruação. Outra opção que deve ser evitada é a aspiração do cisto guiada por ultrassonografia, o que não é considerada uma boa alternativa devido aos altos índices de recorrência e ao risco de infecção, além de não permitir a retirada de tecido para estudo histopatológico.

O tratamento cirúrgico dos endometriomas é a alternativa terapêutica mais aceita e adequada de acordo com o pensamento atual. Entre as opções cirúrgicas, ooforectomia (retirada dos ovários) deve sempre ser evitada em pacientes em idade reprodutiva. Em relação a cirurgias conservadoras, existem duas opções: drenagem e cauterização da cápsula do cisto ou excisão completa do endometrioma com ooforoplastia. Numa revisão da biblioteca Cochrane, essas duas modalidades de cirurgia conservadora foram comparadas e os resultados mostraram que a retirada cirúrgica da parede dos endometriomas apresenta menores taxas de recorrência dos sintomas como dor, dispareunia e dismenorreia; menor taxa de necessidade de nova cirurgia; além de menor taxa de recorrência do endometrioma. Para as pacientes que tentaram engravidar após o procedimento, as taxas de gravidez espontânea foram maiores no grupo de mulheres inférteis onde se realizou a excisão da parede do cisto.

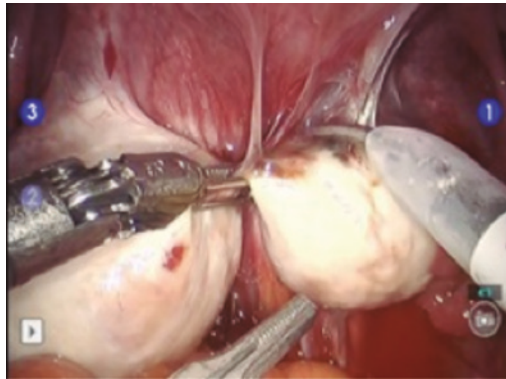
Entretanto, por ser um tratamento invasivo, a grande discussão que surge é: quando devemos tratar o endometrioma?

As indicações primárias para o tratamento dos endometriomas ovarianos são os sintomas de dor, a infertilidade e a possibilidade de interferir nos tratamentos de infertilidade. Estudos têm mostrado o alívio dos sintomas de dor após o tratamento cirúrgico do endometrioma, com baixas taxas de recidivas. Outra indicação de retirada dos endometriomas é a suspeita de malignidade. Sabe-se que um cisto diagnosticado por ultrassom como endometrioma tem uma chance menor do que 1% de ser um cisto maligno, mas a possibilidade existe. Portanto, um cisto persistente e grande (maior que 4 cm), em crescimento ou cujas características vêm mudando e tornando-se mais suspeitas de malignidade, deve ser retirado.

A via de abordagem cirúrgica pode ser laparotomia (corte usual no abdome) ou laparoscopia (cirurgia por vídeo) (Figura 26-4). Normalmente se opta pela cirurgia laparoscópica por ter melhor recuperação pós opera-

tória, menos dor e ser esteticamente favorável (incisão menor). Além disso, temos uma visão ampliada pela câmera, facilitando a visualização de outros possíveis focos de endometriose. Entretanto, a cirurgia por vídeo necessita de uma maior experiência do cirurgião. A curva de aprendizado é maior e, em mãos inexperientes, pode acabar deixando doença, o que diminui o sucesso do tratamento e aumenta a recidiva; ou, por outro lado, levar a uma perda considerável de tecido ovariano normal, o que pode ser muito deletério nos resultados reprodutivos.

FIGURA 26-4. ENDOMETRIOMA NA LAPAROSCOPIA



Cirurgia robótica

**Imagem cedida por Dr. Duarte Miguel Ribeiro*

Recentemente, avanços vêm surgindo nesta modalidade de cirurgia, com introdução de materiais cada vez mais precisos e com melhores imagens, tornando a laparoscopia cada vez mais efetiva e segura. Uma novidade que vem sendo introduzida nas cirurgias de endometriose é o auxílio da robótica. A cirurgia por robótica apresenta algumas vantagens em relação à laparoscopia convencional, entre elas:

- permite que o cirurgião fique sentado confortavelmente, visualizando a cavidade pélvica e endometrial de forma tridimensional;
- aumenta a destreza e precisão do cirurgião, importante principalmente quando se trabalha com estruturas delicadas –com essa maior precisão, menos tecido ovariano sadio é lesado na exérese do endometrioma, por exemplo;
- elimina possíveis tremores naturais do cirurgião.

Com tudo isso, hoje é possível tratar a doença de forma satisfatória interferindo o mínimo possível e preservando ao máximo o órgão e, principalmente, a reserva ovariana.

Endometriose profunda

É caracterizada pelo comprometimento mais profundo dos tecidos (acima de 0,5 cm), podendo envolver intestino, bexiga, ureter e septo reto-vaginal. A endometriose infiltrativa é a que mais causa dor e interferência no funcionamento dos órgãos. Com isso, sua evolução pode ser até comparada com a de patologias malignas – com a diferença de não levar à morte. É a que apresenta sintomatologia mais agressiva, comprometendo o bem-estar e a qualidade de vida das pacientes, além de interferir na fertilidade mesmo quando são usadas as técnicas de reprodução assistida.

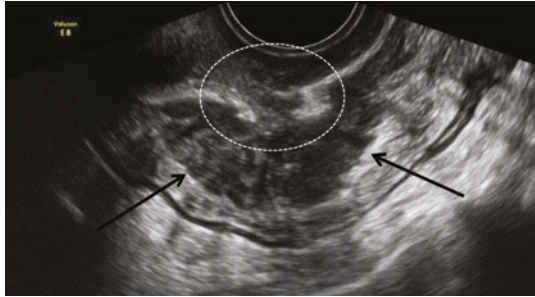
O diagnóstico da endometriose infiltrativa e profunda deve ser suspeitado inicialmente pela queixa clínica. A dispareunia (dor durante a relação) está fortemente associada a ela. Além dos sintomas clássicos de endometriose, o quadro clínico dependerá do órgão acometido. O sintomas mais comuns são:

- sintomas intestinais: algumas pacientes com acometimento intestinal podem apresentar, durante o período menstrual, disquesia, (dor na região pélvica ou lombo-sacral associada ao ato de defecação), sensação de inchaço ou distensão abdominal difusa, diarreia ou tenesmo (dor anal associada à dificuldade de evacuar);
- sintomas urinários: quando a endometriose acomete a bexiga, podem surgir durante a menstruação sintomas urinários como disúria (desconforto no ato da micção, com ou sem irradiação) e hematúria (sangue na urina).

Na endometriose profunda (ou infiltrativa), os exames de imagens são fundamentais, tanto para auxílio diagnóstico como para planejamento do tratamento. Entre eles, é essencial um ultrassom endovaginal realizado por um profissional especializado e precedido de um preparo intestinal (Figura 26-5). Recomenda-se ainda a Ressonância Magnética

Pélvica (Figura 26-6). Dependendo da suspeita, outros exames de imagem devem ser pedidos, como avaliação de vias urinárias, cistoscopia e a ecocolonosopia.

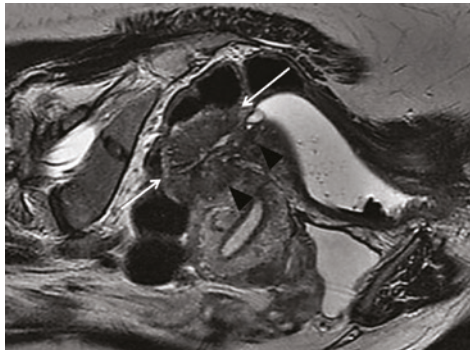
FIGURA 26-5. FIGURA 26-5. ENDOMETRIOSE PROFUNDA AO ULTRASSOM TRANSVAGINAL COM PREPARO INTESTINAL



Corte sagital oblíquo da região retrocervical à direita demonstrando lesão infiltrativa na parede anterior do retossigmoidé (setas), aderida a pequeno nódulo retrocervical (círculo tracejado).

**Imagem cedida pela Dra. Luciana Chamié*

FIGURA 26-6. ENDOMETRIOSE INFILTRATIVA NA RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA DE PELVE



plano sagital ponderado em T2 de paciente com extensa endometriose no compartimento posterior, demonstrando lesão infiltrativa na parede anterior do retossigmoidé (setas), associada a processo aderencial com tecido de endometriose recobrimdo a superfície uterina posterior e infiltrando o fórnice vaginal correspondente (cabeças de setas), causando bloqueio do fundo de saco posterior

**Imagem cedida pela Dra. Luciana Chamié*

Assim como a ovariana, a endometriose infiltrativa não responde ao tratamento clínico com a ajuda de medicamentos que suspendam a menstruação. A indicação de tratamento para estes casos é a cirurgia, que deve ser realizada se a paciente apresentar sintomatologia.

Quanto à melhor abordagem cirúrgica, muitos serviços a realizam por laparotomia. Entretanto, o preconizado atualmente é a abordagem minimamente invasiva, através da videolaparoscopia (Figura 26-7).

As vantagens da cirurgia laparoscópica quando comparada a laparotomia incluem: diminuição da permanência hospitalar; um retorno mais rápido das pacientes às atividades do dia a dia (por exemplo, menos tempo longe trabalho); diminuição da morbidade (menor dor pós-operatória e com menos probabilidade de aderências e infecções da parede abdominal); diminuição da mortalidade; e maior taxa de gravidez. A laparoscopia é preferível ainda à laparotomia porque proporciona a visualização de todo o abdômen e pelve com a visão ampliada.

FIGURA 26-7. ENDOMETRIOSE INFILTRATIVA NA LAPAROSCOPIA



*Fonte: Equipe IPGO e Clínica Dr. Duarte Miguel

É muito importante ressaltar que cirurgia de endometriose infiltrativa é extremamente complexa e exige médicos qualificados e experientes neste tipo de intervenção. O planejamento da cirurgia é muito importante para que a paciente saiba com antecedência as possíveis implicações, como a possibilidade de ressecção de uma parte do intestino (retossigmoidectomia) ou da bexiga, caso haja um comprometimento destes órgãos, além de eventuais complicações. Tanto a paciente como a equipe devem estar prontos para todas as possibilidades.

Recentemente, assim como para endometriose ovariana, vem sendo introduzido o auxílio da robótica nesta modalidade, tornando a cirurgia mais precisa, eficaz e com menos riscos.

SEGUIMENTO DA PACIENTE COM ENDOMETRIOSE

Como visto, a endometriose normalmente é tratada cirurgicamente (exérese cirúrgica das lesões), mas tendo em vista que é uma doença crônica, o tratamento deve manter-se por períodos prolongados e consiste no bloqueio dos ciclos menstruais. O tratamento padrão é o análogo de GnRH, efetivo na redução da dor, alívio dos sintomas e diminuição de lesões. Entretanto, é muito frequente efeitos colaterais de fogachos (ondas de calor) e secura vaginal, além de poder causar osteoporose se o uso for prolongado. Assim, este tratamento é preconizado por no máximo de três a seis meses.

Após esse período, têm sido utilizados anticoncepcionais de uso contínuo ou progestágenos (por diferentes vias), que podem ajudar na não progressão da doença e no alívio dos sintomas. Uma boa opção mais recente é o uso de dienogeste, um progestagênio com forte atividade progesteronal e sem atividade androgênica. A dose recomendada é um comprimido de 2 mg via oral uma vez ao dia.

Estudos mostraram eficácia no alívio da dor semelhante ao análogo do GnRH e redução das lesões de endometriose. A melhora dos sintomas se mantém por períodos prolongados de uso. Efeitos colaterais são leves e infrequentes, sendo: dor de cabeça (9%), dores mamárias (5,4%), desânimo (5,1%) e acne (5,1%). Diferentemente do análogo de GnRH, não tem efeitos colaterais antiestrogênicos relevantes, como diminuição da massa óssea e sintomas de menopausa (calores, secura vaginal etc.), frequentes com o uso do análogo. Também não se associa com efeitos androgênicos clinicamente relevantes e não tem impacto negativo sobre o perfil de lipídios, diferentemente de alguns progestágenos. Com o uso contínuo, há redução progressiva na frequência e na intensidade do sangramento.

Dieta x endometriose

Existem várias teorias que relacionam a alimentação com progressão e sintomatologia da endometriose. Os aspectos nutricionais estão principalmente envolvidos na concentração de estrógeno no sangue, alívio de dor

e intensidade do processo inflamatório. Entre algumas mudanças nutricionais que podem ser benéficas para pacientes com endometriose estão:

Aumento na ingestão de líquidos e fibras.

As fibras ajudam na manutenção de um hábito intestinal adequado, o que pode reduzir as dores abdominais. Além disso, auxiliam na excreção fecal de estrógeno, diminuindo os níveis circulantes. A preferência deve ser dada a fibras solúveis (aveia e farelo de trigo). Outras fontes de fibras (porém insolúveis) são frutas com casca ou bagaço, vegetais folhosos e milho.

Substituir a ingestão de gorduras saturadas e monossaturadas por gorduras poli-insaturadas (ricas em ômega 3).

Gordura saturada está presente em carne vermelha, e leite e derivados. O ômega 3 está presente em peixes, frutos do mar, amêndoas, nozes e óleos vegetais (como canola, algodão, linhaça e oliva). Deve-se dar preferência para estes óleos no preparo dos alimentos no lugar da manteiga.

O efeito na endometriose está no fato de que gorduras saturadas são ricas em ácido linoleico, que é convertido em ômega 6 e então em ácido araquidônico. Este está envolvido na produção de prostaglandinas, que são mediadores que aumentam o processo inflamatório, podendo agravar a endometriose. Por outro lado, o ômega 3 (ácido linolênico) é convertido em EPA (ácido graxo eicosapentaenoico), que diminui a reação inflamatória.

Aumentar a ingestão de alimentos ricos em antioxidantes, como as vitaminas A, C, E, do complexo B e zinco.

O processo inflamatório da endometriose leva à produção de radicais livres que desencadeiam uma série de respostas imunes e inflamatórias que levam a maior dano celular. Os antioxidantes podem ter um efeito protetor neste sentido. eles estão em:

- vitamina A: tem ação no sistema imune e na diminuição do stress oxidativo. Seu principal precursor é o betacaroteno, presente em vegetais verde-escuros, amarelos e alaranjados (cenoura e abóbora) e frutas dessa cor (melão, mamão, manga);
- vitamina C: tem ação anti-histamínica (presente no processo inflamatório) e antioxidante. Seu precursor, o ácido ascórbico, está presente em frutas cítricas;

- vitamina E: além de efeito antioxidante, tem efeito analgésico. Encontrada em sementes de abóbora, vegetais verde-escuros, abacate, salmão e ovos;
- vitaminas do complexo B (B1, B6 e B12): apresentam efeito analgésico e anti-inflamatório. Presentes em peixes como o salmão, ervilhas, feijão, semente de girassol, grão de bico e alimentos integrais;
- Zinco: protege as células contra radicais livres, é importante na absorção do betacaroteno e tem efeito anti-inflamatório, inibindo a liberação de histamina e outros mediadores. Presente em fígado, peixe, frutos do mar e ovos.

Reduzir o consumo de carne vermelha e aves, especialmente aquelas não orgânicas ou de procedência desconhecida, pois podem ter altas concentrações de substâncias hormonais ativas (como xenoestrogênios), que podem agravar a endometriose.

Xenoestrogênios são compostos químicos que em contato com o organismo podem mimetizar ações dos hormônios (no caso, estrogênio), por ter afinidade com esses receptores. A gordura animal é um grande retentor de xenoestrogênios, assim como pode reter drogas veterinárias e hormônios, e portanto, deve-se ter cuidado com a procedência dos produtos de origem animal. Entre as substâncias mais conhecidas estão: dioxina, bisfenol e hexaclorobenzeno. Plásticos, agrotóxicos, solventes, agentes de branqueamento, refrigerações, produtos de limpeza e muitos outros possuem em sua composição substâncias xenoestrogênicas. Quando está no organismo, o xenoestrogênio dificilmente é excretado e se acumula nos tecidos gordurosos, no cérebro, no aparelho reprodutor e em vários outros órgãos.

Diminuir e em alguns casos evitar o consumo de leite e seus derivados quando estes não forem orgânicos, devido às altas doses de hormônios presentes na gordura animal.

Evitar o consumo de alimentos industrializados, embutidos ou ultra-processados, como frios, linguiça, salsicha, hambúrguer, biscoitos, pães e doces refinados, molhos e temperos prontos e preparações enlatadas.

Muitos utilizam na sua produção gordura hidrogenada, que pode ter altas concentrações de xenoestrogênios, presentes também em produtos usados no processo de refinamento e conservação de tais alimentos. Embalagens plásticas podem conter bisfenol A, um importante xenoestrogênio que pode ser absorvido pelos alimentos.

Assim, algumas orientações nutricionais podem ser benéficas em pacientes com endometriose, tanto para minimizar a dor como para auxiliar no combate à progressão da doença. O papel exato e o impacto da dieta na endometriose ainda necessitam de mais estudos, mas melhorar alguns hábitos nutricionais ajuda a elevar a qualidade de vida da paciente.

ENDOMETRIOSE X FERTILIDADE

Já está estabelecido que endometriose prejudica a fertilidade. Isso se deve a alterações anatômicas na pelve (às vezes com grande distorção da anatomia), o processo inflamatório provocado (prejudicial ao óvulo, espermatozoide e diminuindo as taxas de fertilização), resistência dos ovários (que necessitam de mais medicação para estimulá-los e produzem menos óvulos), além de alterações endometriais, que prejudicam a implantação (por exemplo, secreção de algumas interleucinas, como LIF – *eukemia innibitory factor*).

A endometriose está presente em 25-50% das mulheres inférteis, e sua ocorrência afeta os resultados gestacionais mesmo com técnicas de reprodução assistida. Representa assim um grande desafio para o especialista em reprodução, pois, se por um lado o tratamento da endometriose aumenta a taxa de gravidez, por outro, pode ser muito agressivo e, em alguns casos, até prejudicar a fertilidade. A decisão de quando operar uma paciente com a doença com desejo gestacional vai depender de vários fatores, principalmente do tipo de endometriose.

- Endometriose superficial: em relação a pacientes inférteis com endometriose superficial, os estudos não são conclusivos quanto a se realmente a retirada de lesões melhora o prognóstico reprodutivo, entretanto os *guidelines* da ASRM, da ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) e do RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) orientam que as pa-

cientes inférteis com endometriose peritoneal se beneficiam do tratamento cirúrgico por laparoscopia com destruição das lesões.

- Endometriose ovariana: no contexto de infertilidade, estudos demonstraram que a excisão de endometriomas pode aumentar a taxa de gestação em 50% após o procedimento. Por outro lado, a cirurgia pode ser muito agressiva, com perda de tecido ovariano normal e, portanto, com prejuízo da reserva ovariana. Assim, há sempre a grande dúvida se devemos tratar endometriomas em pacientes inférteis assintomáticas. Muitos seguem o critério de tamanho (> 4 cm) para se indicar a cirurgia, mas ainda não há consenso e hoje em dia temos optado por ser mais conservadores.

Um ponto a favor de não operar é o fato de pacientes que foram submetidas a exérese de endometriomas apresentarem diminuição do AMH em relação àquelas com endometriomas não operados, refletindo um prejuízo de sua reserva ovariana. Além disso, alguns estudos vêm mostrando que a cirurgia melhora a chance de gravidez espontânea, mas, se a FIV já é indicada, não melhora o sucesso da FIV e, em alguns casos, pode até prejudicar.

Isso foi demonstrado em dois estudos. Um deles, de Garcia-Velasco et al., em 2004, que avaliou pacientes com endometrioma que necessitavam de FIV. Um grupo (56 pacientes) foi direto para a FIV, enquanto 133 fizeram a cirurgia previamente. O grupo que operou necessitou de mais medicação para a estimulação ovariana e não houve diferença nos resultados da FIV. Assim, concluíram que, em casos de FIV com endometrioma assintomático, ir direto pra a FIV encurta o tempo para se conseguir a gravidez, diminui os gastos e evita os riscos de uma cirurgia, sem prejudicar o sucesso da FIV.

Outro estudo, de Somigliana et al., em 2008, avaliou pacientes que apresentavam endometrioma bilateral e iriam se submeter à FIV. Um grupo fez cirurgia previamente e outro foi direto para a FIV. Observou-se que as pacientes que foram submetidas à cirurgia tiveram menos folículos na estimulação ovariana, menos oócitos coletados, menos embriões e menor taxa de gravidez por ciclo iniciado. Com isso, mostraram que a cirurgia para endometrioma bilateral, em vez de ajudar, prejudicou os resultados da FIV.

Em 2009, estes mesmos dois autores publicaram uma revisão na revista *Human Reproduction* orientando que há evidência científica su-

ficiente demonstrando que a cirurgia de endometrioma leva à menor resposta do ovário operado ao estímulo ovariano e sem melhora na qualidade dos óvulos, além de apresentar os riscos inerentes ao procedimento. Logo, não recomendam que seja feita com intuito somente de reprodução, a não ser que haja suspeita de malignidade nos exames de imagem, sintomas associados (dor) ou presença de cistos grandes. Defendem que não há uma indicação específica baseada somente no tamanho para se operar, como a conduta de se operar qualquer cisto com 3 ou 4 cm. Consideram isso arbitrário e sem evidência. A conduta deve depender mais de quanto compromete o tecido ovariano e a localização. Se for possível que os folículos cresçam e sejam aspirados sem lesar o endometrioma, mesmo cistos de 4 ou 5 cm não têm indicação de cirurgia. Já cistos menores, mas que escondem os folículos em crescimento, principalmente em ovários fixos, podem necessitar de cirurgia.

Assim, a tendência atual em casos de endometriose é ser conservador e considerar que o foco da cirurgia deve ser melhorar a qualidade de vida. Em reprodução, os casos devem ser individualizados para se decidir se realmente uma intervenção cirúrgica terá benefício, para não expor a paciente a riscos desnecessários e até mesmo comprometer mais ainda o sucesso reprodutivo. No Quadro 26-2 estão listados pontos a favor e contra a indicação de cirurgia de endometrioma.

QUADRO 26-2. PONTOS A FAVOR E CONTRA A CIRURGIA PARA ENDOMETRIOMA

| | A FAVOR | CONTRA |
|---------------------------------|------------|-----------|
| Cirurgia de endometriose prévia | não | sim |
| Reserva ovariana | normal | alterada |
| Sintomas | sim | não |
| Acometimento ovariano | unilateral | bilateral |
| Crescimento | sim | estável |
| Suspeita de malignidade ao US | não | sim |

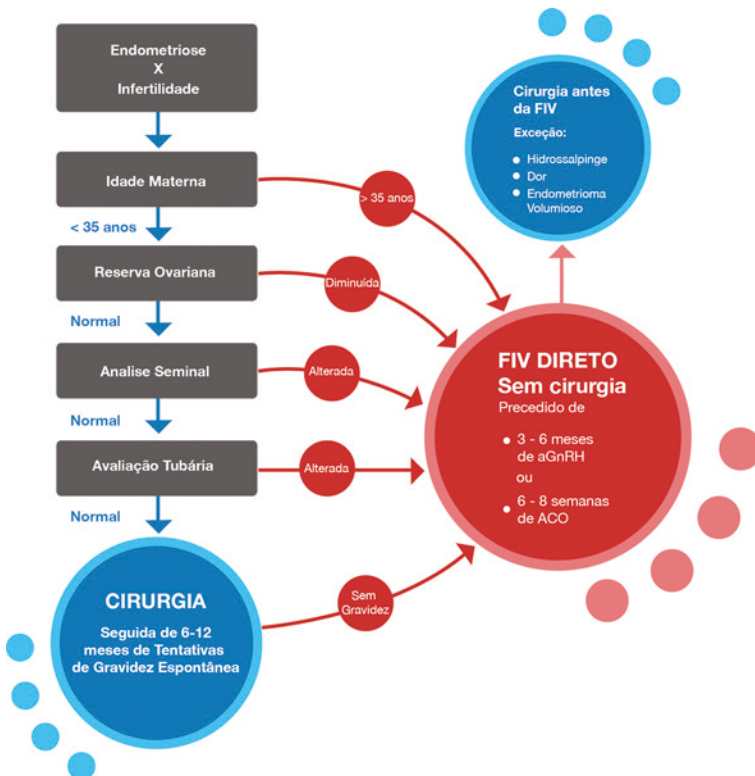
Vale ainda ressaltar que aspirar os endometriomas durante a coleta de óvulos não traz benefício algum, pois a chance de recidiva é muito grande e apresenta o risco de infecção.

- Endometriose profunda: no contexto de infertilidade, se a paciente for assintomática, evitamos a cirurgia pela alta morbidade, principalmente se for indicada a FIV. Neste caso o custo-benefício da cirurgia não compensa.

Independentemente da abordagem cirúrgica, quando a FIV é indicada, uma meta-análise da Cochrane de 2006 mostrou que o uso de agonista de GnRH (aGnRH) por três a seis meses antes da FIV aumentou a taxa de gravidez. Em 2010, um estudo de Ziegler et al. sugeriu que o uso de pílula contínua por seis a oito semanas prévias à FIV também aumentou a taxa de gravidez, embora seja um estudo não conclusivo.

No Quadro 26-3 mostramos uma sugestão de fluxograma para pacientes com endometriose e infertilidade.

QUADRO 26-3. FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO DE INFERTILIDADE EM PACIENTES COM ENDOMETRIOSE



ENDOMETRIOSE EM ADOLESCENTES

A endometriose pélvica é a condição patológica mais comum na pelve de adolescentes com dor pélvica crônica. Considerando que o diagnóstico definitivo de endometriose é feito por cirurgia, é difícil estabelecer a prevalência exata da doença neste grupo. Estima-se que de 4% a 17% das adolescentes que menstruam possuem endometriose. Naquelas com dor pélvica que não tiveram melhora com tratamento com anti-inflamatórios e anticoncepcionais e foram submetidas a laparoscopia, é descrita uma taxa de endometriose de 20% a 70%. As adolescentes com anormalidades do trato genital também têm maior risco para o seu desenvolvimento e podem desenvolver precocemente graus mais severos da doença.

O diagnóstico de endometriose deve ser suspeitado em adolescentes com dor pélvica, principalmente com histórico familiar da doença. O padrão da dor pode variar, assim como a intensidade, independentemente da severidade da endometriose. Algumas mulheres experimentam a dismenorreia (cólica menstrual) e a dor no meio do ciclo menstrual. Ao contrário da dismenorreia funcional (cólicas intensas sem estar associada à patologia), a dor associada à endometriose tende a aumentar ao longo do tempo e pode ocorrer por todo o mês.

O exame físico deve ser o mais completo possível, com investigação de possíveis anomalias congênitas, o que pode ser dificultado por muitas não serem sexualmente ativas. A avaliação ultrassonográfica é frequentemente utilizada no diagnóstico, embora os cistos endometrióticos ou endometriomas sejam raramente visualizados em adolescentes e normalmente a ultrassonografia não tem boa acurácia para lesões leves da doença.

O diagnóstico definitivo da endometriose é determinado pela videolaparoscopia, com estudo anatomopatológico das lesões biopsiadas. Mesmo sem a videolaparoscopia, a propedêutica atual, quando bem realizada, favorece o diagnóstico. Nesses casos, para se evitar que a adolescente seja submetida a uma cirurgia, pode-se instituir o tratamento empírico com anticoncepcionais orais e anti-inflamatórios não hormonais.

O tratamento ideal para adolescentes e mulheres com endometriose ainda é discutível. O manejo da dor é o principal objetivo, uma vez que pode interferir nas atividades escolares e sociais da paciente de forma

significativa. O segundo objetivo é a manutenção da fertilidade. Há a preocupação de que a demora no diagnóstico e tratamento leve a doença a progredir e causar infertilidade no futuro. Acredita-se que o tratamento cirúrgico da endometriose no seu estágio inicial pode aumentar as chances futuras de gravidez. Assim, a demora no seu diagnóstico pode comprometer o perfil reprodutivo, e a presença da dor intensa por período prolongado altera a qualidade de vida, podendo levar à ansiedade e depressão.

Na prática, geralmente tenta-se prolongar o tratamento medicamentoso para posteriormente, se necessário, realizar a cirurgia com exérese das lesões de endometriose. Como dito, este tratamento consiste inicialmente de anti-inflamatórios e anticoncepcional contínuo.

Quando ingeridos continuamente, os anticoncepcionais podem decidualizar os implantes de endométrio (induzir alterações no tecido endometrial pelo efeito da progesterona) e causar remissão dos sintomas. Quando a dismenorreia é severa, o seu uso contínuo ao induzir amenorreia também pode aliviar os sintomas. Mas este tratamento é somente supressivo, e não curativo. Foi relatado que este regime alivia a dor associada à endometriose em 80% das mulheres, embora o alívio possa ser transitório. Na ausência de melhora com tratamento clínico, a laparoscopia deve ser instituída.

Como a endometriose pélvica é uma doença crônica e progressiva e o tratamento definitivo não está estabelecido, as adolescentes com diagnóstico de endometriose deverão realizar seguimento por toda a vida reprodutiva.

Paralelamente, como adjuvante, pode-se oferecer um seguimento multiprofissional para tratamento da dor: terapia cognitivo-comportamental, *biofeedback*, antidepressivos, estimulação elétrica transcutânea (TENS) e acupuntura. Além disso, orientação sobre os aspectos nutricionais também é importante (veja o item Dieta x endometriose).

Assim, as adolescentes necessitam de uma atenção especial, por necessidades específicas desta faixa etária. A frequente demora para o diagnóstico pode gerar ansiedade, sofrimento e danos psicológicos, além de comprometer a fertilidade futura. O diagnóstico e o tratamento precoce, a mudança no estilo de vida, a orientação nutricional e de atividade física regular e o seguimento adequado podem minimizar os danos e melhorar a qualidade de vida.

Referências Bibliográficas

1. Abrao MS, Goncalves MO, Dias JA Jr, Podgaec S, Chamie LP, Blasbalg R. Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis. *Hum Reprod.* 2007 Dec;22(12):3092-7.
2. AFS. Revised American Fertility Society classification of endometriosis: 1985. *Fertil Steril.* 1985 Mar;43(3):351-2.
3. Arruda MS, Petta CA, Abrao MS, Benetti-Pinto CL. Time elapsed from onset of symptoms to diagnosis of endometriosis in a cohort study of Brazilian women. *Hum Reprod.* 2003 Apr;18(4):756-9.
4. ASRM TPCot. Endometriosis and infertility. *Fertil Steril.* 2004 May;81(5):1441-6.
5. ASRM. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril.* 1997 May;67(5):817-21.
6. Attaran M & Gidwani GP. Adolescent Endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2003 Jun;30(2):379-90.
7. Balasch J, Creus M, Fabregues F, Carmona F, Ordi J, Martinez-Roman S, Vanrell JA. Visible and nonvisible endometriosis at laparoscopy in fertile and infertile women and in patients with chronic pelvic pain: a prospective study. *Hum Reprod.* 1996 Feb;11(2):387-91.
8. Barbieri RL. Etiology and epidemiology of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Feb;162(2):565-7.
9. Batt RE, Mitwally MFM. Endometriosis from Thelarche to Midteens: Pathogenesis and Prognosis, Prevention and Pedagogy. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2003 Dec;16(6):337-47.
10. Bazot M, Darai E, Hourani R, et al. Deep pelvic endometriosis: MR imaging for diagnosis and prediction of extension of disease. *Radiology.* 2004 Aug;232(2):379-89.
11. Bellelis P, Podgaec S, Abrão MS. Environmental factors and endometriosis. *Rev Assoc Med Bras.* 2011 Jul-Aug;57(4):448-52.
12. Beretta P, Franchi M, Ghezzi F, Busacca M, Zupi E, Bolis P. Randomized clinical trial of two laparoscopic treatments of endometriomas: Cystectomy versus drainage and coagulation. *Fertil Steril.* 1998 Dec;70(6):1176-80.

13. Bruner-Tran KL, Rier SE, Eisenberg E, Osteen KG. The potential role of environmental toxins in the pathophysiology of endometriosis. *Gynecol Obstet Invest.* 1999;48 Suppl 1:45-56.
14. Buck Louis GM, Hediger ML, Pena JB. Intrauterine exposures and risk of endometriosis. *Hum Reprod.* 2007 Dec;22(12):3232-6.
15. Cambiaghi AS, Rosa DS. Capítulo 4: Endometriose. In: Cambiaghi AS, Rosa DS. *Fertilidade e alimentação.* São Paulo: Lavidapress, 2012: pp. 94-121.
16. Canis M, Mage G, Manhes H, Pouly JL, Wattiez A, Bruhat MA. Laparoscopic treatment of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl.* 1989;150:15-20.
17. Chapron C, Dubuisson JB, Pansini V, Vieira M, Fauconnier A, Dousset B. Routine clinical examination is not sufficient for the diagnosis and establishing the location of deeply infiltrating endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2002 May;9(2):115-9.
18. Chapron C, Vercellini P, Barakat H, Vieira M, Dubuisson JB. Management of ovarian endometriomas. *Hum Reprod Update.* 2002 Nov-Dec;8(6):591-7.
19. D'Hooghe TM, Debrock S, Hill JA, Meuleman C. Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? *Semin Reprod Med.* 2003 May;21(2):243-54.
20. de Ziegler D, Gayet V, Aubriot FX, et al Use of oral contraceptives in women with endometriosis before assisted reproduction treatment improves outcomes. *Fertil Steril.* 2010 Dec;94(7):2796-9.
21. Degueldre M, Vandromme J, Huong PT, Cadiere GB. Robotically assisted laparoscopic microsurgical tubal reanastomosis: a feasibility study. *Fertil Steril.* 2000 Nov;74(5):1020-3.
22. Dhillon PK, Holt VL. Recreational physical activity and endometrioma risk. *Am J Epidemiol.* 2003 Jul 15;158(2):156-64.
23. Jadoul P, Donnez J. Endoscopic management of peritoneal endometriosis. In: Donnez J, Nisolle M, eds. *An Atlas of Laser Operative Laparoscopy and Hysteroscopy.* 3rd ed. New York: Parthenon, 2007. pp. 31-42.
24. Jadoul P, Wyns C, Donnez J. Endoscopic management of ovarian endometriosis. In: Donnez J, Nisolle M, eds. *An Atlas of Laser Operative Laparoscopy and Hysteroscopy.* 3rd ed. New York: Parthenon, 2007. p.33-54.

25. Dun EC, Taylor RN, Wieser F. Advances in the genetics of endometriosis. *Genome Med.* 2010 Oct 14;2(10):75.
26. El-Mahgoub, S. and S. Yaseen, A positive proof for the theory of colomic metaplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 1980 May 1;137(1):137-40.
27. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1997 Jun;24(2):235-58.
28. Fauconnier A, Chapron C, Dubuisson JB, Vieira M, Dousset B, Bréart G. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril.* 2002 Oct;78(4):719-26.
29. Fedele L, Parazzini F, Bianchi S, Arcaini L, Candiani GB. Stage and localization of pelvic endometriosis and pain. *Fertil Steril.* 1990 Jan;53(1):155-8.
30. Ferrero S, Anserini P, Remorgida V, et al. Body mass index in endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005 Jul 1;121(1):94-8.
31. Fontenele EG, Martins MR, Quidute AR, Montenegro RM Jr. Environmental contaminants and endocrine disruptors. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010 Feb;54(1):6-16.
32. Gambone JC, Mittman SB, Munro MG, Scialli AR, Winkel CA, Chronic Pelvic Pain/ Endometriosis Working Group Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceedings of an expert-panel consensus Process. *Fertil Steril.* 2002 Nov;78(5):961-72.
33. García Manero M, Olartecoechea B, Royo Manero P, Aubá M, López G. [Endometriosis]. *Rev Med Univ Navarra.* 2009 Apr-Jun;53(2):4-7.
34. Garcia-Velasco JA, Mahutte NG, Corona J, et al. Removal of endometriomas before in vitro fertilization does not improve fertility outcomes: a matched, case-control study. *Fertil Steril.* 2004 May;81(5):1194-7.
35. Garcia-Velasco JA, Somigliana E. Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch. *Hum Reprod.* 2009 Mar;24(3):496-501.
36. Garry R, Clayton R, Hawe J. The effect of endometriosis and its radical laparoscopic excision on quality of life indicators. *BJOG.* 2000 Jan;107(1):44-54.
37. Hansen KA, Chalpe A, Eyster KM. Management of endometriosis-associated pain. *Clin Obstet Gynecol.* 2010 Jun;53(2):439-48.

38. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Apr 16;(2):CD004992.
39. Hediger ML, Hartnett HJ, Louis GM. Association of endometriosis with body size and figure. *Fertil Steril.* 2005 Nov;84(5):1366-74.
40. Hoeger KM, Guzick DS. An update on the classification of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol.* 1999 Sep;42(3):611-9.
41. James MJ, Gibson RA, Cleland LG. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr.* 2000 Jan;71(1 Suppl):343S-8S.
42. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod.* 2005 Oct;20(10):2698-704.
43. Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril.* 1991 Apr;55(4):759-65.
44. Koninckx PR, Meuleman C, Oosterlynck D & Cornillie FJ. Diagnosis of deep endometriosis by clinical examination during menstruation and plasma CA-125 concentrations. *Fertil Steril.* 1996 Feb;65(2):280-7.
45. Laufer MR, Sanfilippo J, Rose G. Adolescent Endometriosis: Diagnosis and Treatment Approaches. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2003 Jun;16(3 Suppl):S3-11.
46. Laufer MR. Helping "adult gynecologists" diagnose and treat adolescent endometriosis: reflections on my 20 years of personal experience. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2011 Oct;24(5 Suppl):S13-7.
47. Mabrouk M, Fabbri E, Venturoli S, Seracchioli R. Location indicating pain for posterior, deep infiltration endometriosis: analysis of 360 cases. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008 Nov-Dec;15(6):695-9.
48. Matalliotakis IM, Arici A, Cakmak H, et al. Familial aggregation of endometriosis in the Yale Series. *Arch Gynecol Obstet.* 2008 Dec;278(6):507-11.
49. Matorras R, Rodríguez F, Pijuan JI, Ramón O, Gutierrez de Terán G, Rodríguez-Escudero F. Epidemiology of endometriosis in infertile women. *Fertil Steril.* 1995 Jan;63(1):34-8.
50. Mier-Cabrera J, Aburto-Soto T, Burrola-Méndez S, Jiménez-Zamudio L, Tolentino MC, Casanueva E, Hernández-Guerrero C. Wo-

- men with endometriosis improved their peripheral antioxidant markers after the application of a high antioxidant diet. *Reprod Biol Endocrinol.* 2009 May 28;7:54.
51. Missmer SA, Chavarro JE, Malspeis S, Bertone-Johnson ER, Hornstein MD, Spiegelman D, Barbieri RL, Willett WC, Hankinson SE. A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk. *Hum Reprod.* 2010 Jun;25(6):1528-35.
 52. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Michels KB, Hunter DJ. In utero exposures and the incidence of endometriosis. *Fertil Steril.* 2004 Dec;82(6):1501-8.
 53. Missmer SA, Cramer DW. The epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2003 Mar;30(1):1-19.
 54. Moen MH, Stokstad T. A long-term follow-up study of women with asymptomatic endometriosis diagnosed incidentally at sterilization. *Fertil Steril.* 2002 Oct;78(4):773-6.
 55. Moore J, Copley S, Morris J, Lindsell D, Golding S, Kennedy S. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002 Dec;20(6):630-4.
 56. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril.* 1997 Oct;68(4):585-96.
 57. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril.* 1997 Oct;68(4):585-96.
 58. Parazzini F, Chiaffarino F, Surace M, et al. Selected food intake and risk of endometriosis. *Hum Reprod.* 2004 Aug;19(8):1755-9.
 59. Parazzini F, Viganò P, Candiani M, Fedele L. Diet and endometriosis risk: A literature review. *Reprod Biomed Online.* 2013 Apr;26(4):323-36.
 60. Propst AM, Laufer MR. Endometriosis in Adolescents: Incidence, Diagnosis and Treatment. *J Reprod Med.* 1999 Sep;44(9):751-8.
 61. Redwine DB. Ovarian endometriosis: a marker for more extensive pelvic and intestinal disease. *Fertil Steril.* 1999 Aug;72(2):310-5.
 62. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril.* 1997 May;67(5):817-21.
 63. Rose DP, Goldman M, Connolly JM, Strong LE. High-fiber diet reduces serum estrogen concentrations in premenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 1991 Sep;54(3):520-5.

64. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). The investigation and management of endometriosis. (Green-top guideline; no. 24). London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); 2006 Oct. 14 p.
65. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD004635.
66. Sampson, J., Heterotopic or misplaced endometrial tissue. *Br J Obstet Gynaecol*. 1925;10:649.
67. Sampson, J., Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue to the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol*. 1927;14:422.
68. Seli E, Berkkanoglu M, Arici A. Pathogenesis of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2003 Mar;30(1):41-61.
69. Sepulcri RP, Amaral VF. Depressive symptoms, anxiety, and quality of life in women with pelvic endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009 Jan;142(1):53-6.
70. Somigliana E, Arnoldi M, Benaglia L, Iemmello R, Nicolosi AE, Ragni G. IVF-ICSI outcome in women operated on for bilateral endometriomas. *Hum Reprod*. 2008 Jul;23(7):1526-30. Epub 2008 Apr 26
71. Stavroulis AI, Saridogan E, Creighton SM, Cutner AS. Laparoscopic treatment of endometriosis in teenagers. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006 Apr 1;125(2):248-50.
72. Streuli I, de Ziegler D, Gayet V, et al. In women with endometriosis anti-Mullerian hormone levels are decreased only in those with previous endometrioma surgery. *Hum Reprod*. 2012 Nov;27(11):3294-303.
73. Tanahatoc S, Hompes PG, Lambalk CB. Accuracy of diagnostic laparoscopy in the infertility work-up before intrauterine insemination. *Fertil Steril*. 2003 Feb;79(2):361-6.
74. van Dijk LJ, Nelen WL, D'Hooghe TM, et al. The European Society of Human Reproduction and Embryology guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis: an electronic guideline implementability appraisal. *Implement Sci*. 2011 Jan 19;6:7
75. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012 Sep;98(3):591-8.

76. Tsoumpou I, Kyrgiou M, Gelbaya TA, Nardo LG. The effect of surgical treatment for endometrioma on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2009 Jul;92(1):75-87.
77. Ventolini G, Horowitz GM & Long R. Endometriosis in adolescence: A long-term follow-up fecundability assessment. *Reprod Biol Endocrinol*. 2005 Apr 21;3:14.
78. Vercellini P, Crosignani P, Somigliana E, Viganò P, Frattaruolo MP, Fedele L. 'Waiting for Godot': a commonsense approach to the medical treatment of endometriosis. *Hum Reprod*. 2011 Jan;26(1):3-13.
79. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani PG. Surgery for endometriosis- associated infertility: a pragmatic approach. *Hum Reprod*. 2009 Feb;24(2):254-69.
80. Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, et al. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004 Apr;18(2):177-200.

ALIMENTAÇÃO: COMO ELA PODE INTERFERIR NA FERTILIDADE

A subfertilidade ou infertilidade conjugal é definida como a incapacidade de um casal engravidar após 12-18 meses de relações sexuais, excluído o uso de método contraceptivo (OMS). A habilidade para conceber não necessariamente está ausente, podendo estar apenas reduzida, condição denominada subfertilidade. De acordo com dados recentes, aproximadamente 15% dos casais apresentam problemas de fertilidade.

O estado nutricional e o estilo de vida podem causar grande influência na fertilidade, tanto feminina quanto masculina. O conjunto de hábitos e práticas diárias, como elevado consumo alcoólico, tabagismo, sedentarismo e consumo alimentar inadequado, pode afetar a saúde reprodutiva de ambos.

Com a diminuição na taxa de fertilidade da população mundial e o aumento pela procura por tratamentos que melhorassem essa condição, o número de pesquisas na área cresceu. Diferentes estudos afirmam que o baixo peso (IMC menor que 17 kg/m^2) e as condições de sobrepeso ou obesidade em mulheres (IMC maior que 25 kg/m^2) estão associados a um aumento da infertilidade ou a desfechos gestacionais indesejados.

O estado nutricional e o estilo de vida masculino também exercem grande influência sobre a fertilidade. O conjunto de hábitos inadequados também pode afetar a saúde reprodutiva masculina. Acredita-se que os efeitos desses hábitos possam interferir negativamente na produção do sêmen, bem como na qualidade, quantidade e motilidade dos espermatozoides. Essas situações podem ocasionar alterações no funcionamento do sistema reprodutor e interferir negativamente na saúde reprodutiva de homens e mulheres.

Em estudo realizado com mulheres obesas que apresentavam problemas de fertilidade, observou-se que, após a redução de peso por meio de dieta e mudanças no estilo de vida, a função menstrual melhorou em 80% e a taxa de gravidez aumentou em 29%. Esses resultados foram explicados pela significativa diminuição nos níveis de insulina e de alguns hormônios androgênicos.

Além de o organismo recuperar seu equilíbrio endócrino, outros pontos positivos são observados em um processo de reeducação alimentar, incluindo a melhora do controle da pressão arterial, da glicemia e da adequação dos estoques de nutrientes que colaboram para a função reprodutiva, tanto feminina quanto masculina.

A mudança no comportamento alimentar é a intervenção mais efetiva e segura para a adequação do peso corporal. Além disso, é natural e não possui efeitos indesejados. É clara, até óbvia, a ideia de que promover uma alimentação saudável, no modelo dominante, durante grande parte da história da espécie humana, favoreça a reprodução. O *homo sapiens* evoluiu em um ambiente de alimentação baseada predominantemente em legumes, verduras e frutas, com consumo menos frequente e irregular de proteínas animais.

Se nos casos de obesidade a perda de peso está associada com a normalização das funções reprodutivas, o mesmo acontece com indivíduos desnutridos após o ganho de peso. A correção do peso, quando feita de forma saudável, pode melhorar tanto a frequência ovulatória quanto a qualidade do sêmen e aumentar a chance de se alcançar a fertilização. Assim, é importante para o sucesso da fertilidade do casal que ambos possuam uma condição física ideal e tenham como hábito uma dieta alimentar variada e adequada em qualidade e quantidade, com a priorização de alimentos importantes para a saúde reprodutiva.

É fundamental esclarecer que mudanças de hábito de vida são intervenções de importantíssimo impacto na saúde individual e pública, mas ainda assim com eficácia muito pequena do ponto de vista estatístico. A aderência ao tratamento proposto costuma ser baixa e pouco duradoura. Quando propomos alterações comportamentais como cessação do tabagismo, atividade física e reeducação alimentar, devemos sempre enfatizar a importância de a família – no caso específico em questão, o parceiro – se juntar às mudanças, como forma de aumentar a chance de sucesso. Há evidências científicas robustas mostrando maiores taxas de

sucesso em intervenções desse tipo quando são executadas com o apoio da família, de amigos ou até de grupos de ajuda.

Resumindo, quando um dos membros do casal necessitar de reeducação alimentar como tratamento de infertilidade, recomenda-se que ela seja aplicada a ambos, independentemente do peso. O casal saudável tem mais chances de engravidar. Esta é uma ótima forma de fortalecer os laços do casal em um projeto que, em última instância, é de ambos.

A adequação alimentar deve ser feita a partir de um ajuste realizado na ingestão calórica total, após avaliação da necessidade nutricional do indivíduo e prescrição de dieta adaptada para cada necessidade. Uma dieta nutricionalmente pouco adequada, com baixa ingestão de vitaminas e minerais antioxidantes, está fortemente associada a resultados indesejados para a fertilidade da população.

O padrão alimentar mediterrâneo vem sendo recomendado como um modelo de alimentação saudável. Este modelo é praticado em diferentes partes do mundo com efeitos benéficos para a saúde humana. Populações com hábitos mediterrâneos têm menor incidência de síndrome metabólica, hipertensão, dislipidemia e diabetes, além de maior expectativa de vida, principalmente quando contraposto ao padrão ocidental/americano, que é o dominante também no Brasil.

Vale ressaltar que a Dieta Mediterrânea não é apenas um padrão alimentar, mas também uma coleção de hábitos saudáveis tradicionalmente seguidos pelas populações dos países que se localizam ao redor do Mar Mediterrâneo, como Grécia, Espanha, Itália, Portugal, Marrocos, França e os demais ali localizados.

Já a prática regular de um padrão análogo à Dieta Mediterrânea é capaz de elevar as concentrações de nutrientes importantes para o funcionamento do sistema reprodutor, mais especificamente de vitaminas do complexo B e nutrientes antioxidantes, aumentando assim as chances de fertilidade. Estes dados originam-se de estudo realizado pela Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM).

Um outro estudo, do Centro Médico Universitário de Rotterdam, na Holanda, apresentou os benefícios da aderência ao padrão mediterrâneo por casais que apresentavam problemas de fertilidade e que estavam a caminho de realizar a fertilização *in vitro* (FIV). Esta pesquisa propôs dois modelos de dieta, dividiu os casais em dois grupos e comparou os resultados gestacionais após FIV entre ambos. Os resultados mostraram que am-

bos padrões apresentaram alto consumo de alimentos benéficos para a saúde reprodutiva. No entanto, somente o padrão mediterrâneo aumentou a incidência de gestação após tratamento de fertilização *in vitro*.

A Dieta Mediterrânea tradicional possui características marcantes, que a transformaram no padrão alimentar mais saudável do mundo. Entre elas estão:

- abundância de alimentos frescos e naturais (frutas, vegetais, pães, cereais, batatas, feijões, oleaginosas e sementes);
- alimentos cultivados minimamente processados, respeitando a sazonalidade e a regionalidade;
- frutas frescas ou doces contendo açúcares ou mel, como sobremesas típicas, consumidos apenas em quantidades moderadas;
- azeite de oliva, como a principal fonte de gordura;
- produtos lácteos (principalmente queijos e iogurte) consumidos em quantidades moderadas;
- consumo médio de quatro ovos por semana;
- elevado consumo de peixes e frutos do mar;
- carne vermelha consumida em baixas quantidades;
- vinho para acompanhar as refeições, em quantidade moderada.

Acreditamos que o padrão alimentar ideal para casais com baixas taxas de fertilidade toma como base a Dieta Mediterrânea, adaptada à realidade alimentar brasileira. O objetivo primordial é resgatar e aumentar o consumo de alimentos característicos do nosso país, respeitando a cultura, os costumes e o nível socioeconômico das populações e equilibrando os alimentos de forma a fornecer aos seus seguidores os mesmos benefícios provenientes da Dieta Mediterrânea.

As principais recomendações ao casal que pretende melhorar ou corrigir seu hábito alimentar atual, com o intuito de elevar as chances de uma gestação bem-sucedida, são:

Aumentar o consumo de alimentos frescos e, preferencialmente, orgânicos. Isso significa aumentar o consumo de legumes e verduras, preferencialmente orgânicos, para, no mínimo, quatro porções por dia.

Os alimentos frescos devem representar as maiores porções de alimentos a serem consumidos. Vegetais naturais, grãos integrais, massas

frescas e caseiras, saladas frescas, frutas, oleaginosas, sementes e azeitonas devem pertencer ao hábito diário do casal que pretende engravidar.

Todos esses alimentos, quando combinados adequadamente e consumidos de forma regular, são capazes de fornecer nutrientes essenciais (vitaminas e minerais), fibras e outros compostos associados à regulação das funções reprodutivas. O consumo esporádico não garante a manutenção das reservas nutricionais nem permite o alcance das necessidades nutricionais importantes para o perfeito funcionamento do organismo.

Incluir, no mínimo, três porções de frutas frescas ao dia, sempre que possível, orgânicas, com o objetivo de reduzir a ingestão de pesticidas e outros compostos químicos empregados na produção desses alimentos.

Estudo recente mostra que o consumo regular de frutas frescas correlaciona-se a uma menor incidência de síndrome metabólica e doenças cardiovasculares. Tal efeito não é observado com sucos, mesmo os naturais.

Substituir os carboidratos refinados por gêneros integrais, como arroz, massas, cereais e pães preparados à base de farinhas minimamente processadas, como trigo integral, aveia, centeio e cevada.

Carboidratos integrais têm inúmeros benefícios metabólicos quando comparados aos refinados. De digestão e absorção mais lentas, geram menor pico de insulina pós-prandial e aumentam a sensação de saciedade.

Inserir azeite de oliva como principal fonte de gordura. São inúmeros os benefícios do uso dessa gordura para a saúde cardiovascular, reprodutiva. Possui ação antioxidante e cardioprotetor, graças à sua capacidade de elevar o HDL (o que é muito difícil de se conseguir farmacologicamente) e auxiliar na redução dos níveis de LDL.

O ácido oleico, um dos principais e mais importantes constituintes do azeite, apresenta ação antitrombótica quando comparado com a ação das gorduras saturadas encontradas em produtos de origem animal.

O azeite de oliva está presente como um dos principais componentes da dieta mediterrânea e é empregado no preparo de pratos, utilizado como tempero e como aperitivo antes das refeições. Por ser saboroso, favorece o consumo de vegetais e legumes, aumenta a densidade calórica e favorece a biodisponibilidade de alguns nutrientes lipossolúveis.

É importante frisar que tais benefícios são descritos com azeites de acidez abaixo de 0,5%. O azeite com acidez superior a 0,5% pode ser empregado para preparação de pratos como refogados, grelhados e molhos, entre outros.

Outra fonte bastante positiva de gorduras são as oleaginosas. Estudos em cardiopatas isquêmicos mostraram redução de risco cardiovascular quando à dieta padrão foi acrescentado o consumo de cerca de cinco castanhas por noite, não salgadas, naturalmente.

Reduzir o consumo de alimentos lácteos. O padrão mediterrâneo apresenta baixo consumo de leite proveniente de diferentes animais, como ovelha, camelo, vaca, cabra e búfala.

Esta adaptação à realidade brasileira deve representar um pequeno problema, visto que o consumo de leite e seus derivados é frequente e, habitualmente, em grandes quantidades.

Recomenda-se o consumo diário de duas a três porções deste grupo alimentar, preferencialmente representado por leites frescos e seus derivados com baixo teor de gordura (semidesnatado).

Adequar o consumo de proteínas animais. O padrão mediterrâneo tradicional apresenta consumo moderado de alimentos pertencentes a esse grupo.

Já o padrão alimentar brasileiro apresenta elevado consumo desses alimentos. O consumo de carnes, especialmente bovina, suína e de cordeiro, não deve ultrapassar a média de quatro porções considerando as 14 principais refeições da semana (almoço e jantar). Deve-se dar preferência aos cortes magros e às preparações elaboradas com o acréscimo mínimo de gorduras. Priorize sempre as preparações com menor número de ingredientes, já que molhos à base de cremes e queijos, por exemplo, podem aumentar muito o valor calórico do prato.

O consumo de pescados deve ser abundante e variado. Diversos estudos clínicos demonstram que há relação direta entre o consumo frequente e regular de peixes e níveis excelentes de HDL e o aumento das taxas de fertilidade, devido às suas propriedades nutricionais.

Consumir moderadamente vinho e sucos naturais de uva (orgânica). O consumo considerado seguro e moderado seria a média de uma taça de vinho, de preferência tinto, ou um copo de suco concentrado natu-

ral de uva, de preferência orgânico, devido à maior concentração de resveratrol, composto antioxidante comprovadamente benéfico para a saúde humana.

Durante a gestação, o consumo de álcool deve ser eliminado da rotina.

Praticar atividade física regularmente. A população da região mediterrânea era intensamente ativa na época em que se iniciaram as pesquisas sobre o padrão, o que demonstra que os bons hábitos não estavam exclusivamente associados ao padrão alimentar. Sendo assim, a prática regular de qualquer atividade física deve ser incentivada para todos os casais interessados em melhorar seu estilo de vida em busca de uma gestação segura e bem-sucedida. Recomendamos, por exemplo, caminhadas de média intensidade no mínimo quatro vezes por semana, por 40 minutos.

ALIMENTOS A SEREM PRIORIZADOS E EVITADOS

A seguir serão apresentados os principais alimentos a serem priorizados e evitados em um processo de reeducação para aquisição de um novo hábito alimentar, com o intuito de contribuir com a saúde reprodutiva do casal que pretende engravidar.

Vale ressaltar que nenhum alimento está proibido e, quando consumido com moderação, pode trazer alguns benefícios, provenientes do prazer em comê-los.

Alimentos recomendados

Verduras: brócolis, rúcula, couve, agrião, espinafre, escarola, alface, entre outras.

Legumes: cenoura, abóbora, chuchu, beterraba, abobrinha, berinjela, tomate e cebola.

Cereais integrais: arroz, aveia, linhaça, gergelim, centeio, cevada, trigo e massas à base de farinhas integrais.

Oleaginosas: nozes, castanhas, amêndoas, pistache e avelãs.

Óleos vegetais: oliva, canola, girassol, algodão, milho, gergelim.

Leguminosas: feijões, grão-de-bico, ervilhas, lentilhas e soja em grãos.

Alimentos a serem evitados

Laticínios: queijos amarelos, leites e iogurtes com alto teor de gordura.

Gorduras saturadas: banhas, manteigas e gorduras provenientes de produtos animais.

Carboidratos refinados: pães, biscoitos doces ou salgados, macarrão, massas e cereais preparados com farinha refinada (branca).

Doces industrializados, biscoitos recheados e produtos à base de açúcar refinado.

Alimentos industrializados, enlatados e processados congelados.

Referências Bibliográficas

1. ASRM Practice Committee in collaboration with Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Optimizing natural fertility. *Fertil Steril*. 2008 Nov;90(5 Suppl):S1-6.
2. Bellver J, Melo MAB, Bosch E, Serra V, Remohí J, Pellicer A. Obesity and poor reproductive outcome: the potential role of the endometrium. *Fertil Steril*. 2007 Aug;88(2):446-51.
3. Bewer JC, Balen AH. The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reproduction*. 2010 Sep;140(3):347-64.
4. Bohler H Jr, Mokshagundam S, Winters SJ. Adipose tissue and reproduction in women. *Fertil Steril*. 2010 Aug;94(3):795-825.
5. Braga DP, Halpern G, Figueira Rde C, Setti AS, Iaconelli A Jr, Borges E Jr. Food intake and social habits in male patients and its relationship to intracytoplasmic sperm injection outcomes. *Fertil Steril*. 2012 Jan;97(1):53-9.
6. Bunting L, Boivin J. Knowledge about risk factors, fertility myths and illusory benefits of healthy habits in young people. *Hum Reprod*. 2008 Aug;23(8):1858-64.
7. Chavarro J E, Rich-Edwards J W, Rosner B A, Willet WC. Dietary fat-

- ty acid intakes and the risk of ovulatory infertility. *Am J Clin Nutr.* 2007 Jan;85(1):231-7.
8. Chavarro J E, Rich-Edwards J W, Rosner B A, Willett WC. Use of multivitamins, intake of B vitamins and risk of ovulatory infertility. *Fertil Steril.* 2008 Mar;89(3):668-76.
 9. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Diet and Lifestyle in prevention of ovulatory disorder infertility. *Obstet Gynecol.* 2007 Nov;110(5):1050-8.
 10. Chen EC, Brzyski RG. Exercise and reproductive dysfunction. *Fertil Steril.* 1999 Jan;71(1):1-6.
 11. Colombo O, Pinelli G, Comelli M, et al. Dietary intakes in infertile women a pilot study. *Nutr J.* 2009 Nov 10;8:53.
 12. Dawson EB, Harris WA, Teter MC, Powell LC. Effect of ascorbic acid supplementation on the sperm quality of smokers. *Fertil Steril.* 1992 Nov;58(5):1034-9.
 13. Gardiner P M, Nelson L, Shellhaas C S, et al. The clinical content of preconception care: nutrition and dietary supplements. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Dec;199(6 Suppl 2):S345-56.
 14. Hally, Susan S. Nutrition in reproductive health. *J Nurse Midwifery.* 1998 Nov-Dec;43(6):459-70.
 15. Hammound AO, Gibson M, Peterson CM, Meikle AW, Carrell DT. Impact of male obesity on infertility: a critical review of current literature. *Fertil Steril.* 2008 Oct;90(4):897-904.
 16. Hammound AO, Wilde N, Gibson M, Parks A, Carrell DT, Meikle AW. Male obesity and alteration in sperm parameters. *Fertil Steril.* 2008 Dec;90(6):2222-5.
 17. Homan GF, Davies M, Norman R. The impact of lifestyle factors on reproductive performance in the general population and those undergoing infertility treatment: a review. *Hum Reprod Update.* 2007 May-Jun;13(3):209-23.
 18. Kirchengast S, Huber J. Body composition characteristics and fat distribution patterns in young infertile women. *Fertil Steril.* 2004 Mar;81(3):539-44.
 19. Law DCG, Macle hose RF, Longnecker MP. Obesity and time to pregnancy. *Hum Reprod.* 2007 Feb;22(2):414-20.
 20. Lucchese F, Machado J A P. *Dieta mediterrânea: com sabor brasileiro.* 7 ed. Porto Alegre: L&PM, 2010. 160 p.

21. Makker K, Agarwal A, Sharma R. Oxidative stress and male infertility. *Indian J Med Res.* 2009 Apr;129(4):357-67.
22. Marshburn PB, Sloan CS, Hammond MG. Semen quality and association with coffee drinking, cigarette smoking, and ethanol consumption. *Fertil Steril.* 1989 Jul;52(1):162-5.
23. Mendiola J, Torres AM, Moreno-Grau JM. Food intake and its relationship with semen quality: a case-control study. *Fertil Steril.* 2009 Mar;91(3):812-8.
24. Miller KK, Parulekar MS, Schoenfeld E, et al. Decreased leptin levels in normal weight women with Hypothalamic Amenorrhea: The effects of body composition and nutritional intake. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Jul;83(7):2309-12.
25. Nicola, Alessandro. *Portal Mediterrâneo: o azeite nas culinárias espanhola e marroquina.* 1ª ed. São Paulo: LMA Editora, 2011. 74 p.
26. Norman RJ, Noakes M, Wu R, Davies MJ, Moran L, Wang JX. Improving reproductive performance in overweight/obese women with effective weight management. *Hum Reprod Update.* 2004 May-Jun;10(3):267-80.
27. Pitsavos C, Panagiotakos D B, Tzima N, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with total antioxidant capacity in healthy adults: the ATTICA study. *Am J Clin Nutr.* 2005 Sep;82(3):694-9.
28. Practice Committee, American Society for Reproductive Medicine. Obesity and Reproduction: an educational bulletin. *Fertil Steril.* 2008 Nov;90(5 Suppl):S21-9.
29. Romanguera D, Norat T, Vergnaud AC, et al. Mediterranean dietary patterns and prospective weight change in participants of the EPIC-PANACEA project. *Am J Clin Nutr.* 2010 Oct;92(4):912-21.
30. Sinclair S. Male Infertility: Nutritional and Environmental Considerations. *Altern Med Rev.* 2000 Feb;5(1):28-38.
31. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ.* 2008 Sep 11;337:a1344.
32. Souter I, Baltagi LM, Kuleta D, Meeker JD, Petrozza JC. Women, weight and fertility: The effect of body mass index on the outcome of superovulation/intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril.* 2011 Mar 1;95(3):1042-7.

33. The ESHRE Capri Workshop Group. Nutrition and reproduction in women. *Hum Reprod Update*. 2006 May-Jun;12(3):193-207.
34. Trichopoulou A, Orfanos P, Norat T, et al. Modified Mediterranean diet and survival: EPIC-elderly prospective cohort study. *BMJ*. 2005 Apr 30;330(7498):991.
35. Twigt JM, Bolhuis ME, Steegers EA, et al. The preconception diet is associated with the chance of ongoing pregnancy in women undergoing IVF/ICSI treatment. *Hum Reprod*. 2012 Aug;27(8):2526-31.
36. Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJC, et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod*. 2008 Feb;23(2):324-8.
37. Vujkovic M, Vries J H, Lindemans J, et al. The preconception Mediterranean dietary pattern in couples undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment increases the chance of pregnancy. *Fertil Steril*. 2010 Nov;94(6):2096-101
38. Willet W C, Sacks F, Trichopoulou A, et al. Mediterranean Diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr*. 1995 Jun;61(6 Suppl):1402S-1406S.
39. Wong WY, Thomas CM, Merkus JM, Zielhuis GA, Steegers-Theunissen RP. Male factor subfertility: possible causes and impact of nutritional factors. *Fertil Steril*. 2000 Mar;73(3):435-42.
40. Zini A, San Gabriel M, Baazeem A. Antioxidants and sperm DNA damage: a clinical perspective. *J Assist Reprod Genet*. 2009 Aug;26(8):427-32.

ASPECTOS PSICOLÓGICOS DA INFERTILIDADE

O projeto de vida da maioria dos homens e mulheres gira em torno do sonho de ter filhos. A experiência da maternidade e paternidade carrega em seu cerne o instinto de perpetuação da espécie, sela a ideia de casal e define um novo lugar na inscrição familiar. Porém, muito mais amplo e complexo é o impacto emocional desse projeto no psiquismo humano.

Durante o desenvolvimento emocional de homens e mulheres, esse desejo percorre caminhos diferentes, tornando-se mais central no psiquismo feminino e definindo-se como um dos desejos mais importantes na vida da mulher.

E quando o filho não vem? O que de fato acontece nessa espinha dorsal do desenvolvimento psíquico humano? O desgaste físico e emocional pelo qual passam casais submetidos às técnicas de reprodução assistida já é um consenso nas pesquisas psicológicas desta área. Ao receber o diagnóstico da infertilidade, assim como a exclusão das possibilidades naturais para conceber um filho, os casais vivem um período de crise vital, reativando antigas angústias, conflitos e promovendo uma desestabilidade na estrutura psíquica dos sujeitos.

Quando os casais buscam as clínicas de tratamento, quase na maioria dos casos, estão em um estado emocional de fragilidade, ansiosos e desgastados por um processo de busca por ajuda que já pode ter sido longo e difícil até então.

Este capítulo tem como objetivo oferecer ao médico ginecologista uma maior clareza sobre os aspectos psicológicos característicos da infertilidade e, principalmente, oferecer sugestões sobre como abordá-los na consulta médica de forma a proporcionar o acolhimento necessário aos casais.

Um paciente demasiadamente angustiado não só tem enorme dificuldade em compreender as informações médicas como quase sempre distorce ou simplesmente “esquece” alguns dados. Essas falhas na comunicação médico-paciente dificultam o vínculo e podem acabar provocando mágoas e ressentimentos, o que leva os casais a um sofrimento maior e às vezes a trocarem de clínicas especializadas com relativa frequência.

É fundamental que o ginecologista tenha um conhecimento sobre essas demandas emocionais que se apresentam desde a primeira consulta e que inevitavelmente são projetadas na figura do médico e da instituição. Reconhecê-las, atentar-se aos detalhes dessa conversa e orientá-los com relação ao emocional só tem a oferecer ganhos extremamente positivos para os pacientes e para o sucesso do tratamento.

Há evidências de que um bom vínculo entre médico e paciente pode influenciar positivamente o tratamento e a confiança que o casal deposita na equipe. A sinceridade do médico, mesmo quando este não traz boas notícias, e a parte mais humana da equipe de saúde também reforçam positivamente o vínculo, proporcionando alívio das ansiedades e manifestando confiança e esperança em realizar o sonho da gravidez.

Dessa forma, durante o processo de reprodução assistida, a busca por equilíbrio entre os aspectos técnicos do tratamento e o entendimento da situação emocional das pacientes deveria pautar a atitude da equipe multidisciplinar.

Em um importante estudo americano, mulheres com mais de quatro anos de tratamento da infertilidade e que recebiam atendimento psicológico foram comparadas com um grupo controle, de mulheres também inférteis que já estavam em tratamento da mesma forma, mas que não tinham acompanhamento psicológico oferecido pela instituição. Após 18 meses de acompanhamento, observou-se que as mulheres que receberam suporte psicoterápico conseguiram realizar o desejo de ser mãe em um número significativamente maior que as do grupo controle. A porcentagem de gestações ao final do tratamento foi de 54% para as que receberam a terapia em comparação com 20% das demais.

Algumas outras pesquisas ainda apontam que algo do desejo do médico ou dos técnicos tem sim o poder de influenciar o psiquismo dos futuros pais e favorecer os resultados do tratamento.

A postura do médico deveria, portanto, compreender tanto o acolhimento dos conteúdos emocionais do casal quanto o rigor técnico e pro-

cessual do tratamento, desde o primeiro contato até o desfecho da condução do caso, independentemente do resultado final. É importante manter durante todo o processo um clima de abertura, no qual aspectos técnicos e humanos do tratamento sejam abordados com transparência e empatia.

O IMPACTO EMOCIONAL DO DIAGNÓSTICO

Gestar e procriar tem um efeito positivo e intenso no narcisismo, na autoestima, no fortalecimento de relações familiares e na expansão do vínculo conjugal. Porém, quando a decisão de ter filhos chega e esta não é acompanhada pela performance física que se espera, temos com a mesma intensidade o efeito negativo desse insucesso. Instala-se uma crise vital, e as reações emocionais são intensas e impactantes na saúde física e psíquica.

Uma vez que a infertilidade provoca uma profunda sensação de perda (ausência do filho idealizado vindo por meios naturais) e de impotência, todos os pacientes passam por um ciclo de adaptação emocional a essa nova realidade. E são essas fases emocionais que serão descritas a seguir de forma didática. Vale lembrar que a mente é dinâmica, as emoções instáveis e isso significa que regressões na sequência das fases emocionais ocorrem mesmo quando um paciente já estava evoluindo em sua adaptação.

1- Choque

Essa fase é marcada por uma dificuldade de compreensão do problema, negando, diminuindo ou duvidando das informações recebidas. O estado emocional provoca uma paralização e é muito comum a mulher “dar um tempo” para ver se alguma coisa acontece naturalmente.

Quando ainda sob o impacto emocional das informações recebidas, as pacientes tendem a olhar os médicos e os tratamentos em reprodução assistida como antídotos mágicos contra esse “mal” que recai sobre suas vidas e interrompe seus planos. É importante que o médico tenha uma escuta cuidadosa nesse momento, porque a idealização do sucesso do tratamento pode dificultar o manejo do vínculo com as pacientes quan-

do os resultados não forem satisfatórios. A raiva, a revolta e a frustração facilmente podem ser projetadas no médico ou na equipe de saúde que assessora o tratamento reprodutivo.

O impacto emocional e a fragilidade que essa realidade impõe desencadeiam quase que inevitavelmente um movimento psíquico de **dependência** do casal para com o médico. Muitos criam uma ilusão de que este profissional, assim como um messias, irá ter a solução para todos os problemas.

É importante que o ginecologista esteja atento a essa defesa emocional de negação do problema característica dessa fase, pois dados já demonstraram a sua correlação direta com quadros depressivos posteriores.

O sentimento de insegurança com que os casais chegam às instituições provoca tais projeções, e é muito importante que o profissional esteja atento, pois nesse momento a escuta do paciente fica comprometida e também porque é nessa fase emocional que ocorrem mais distorções com relação à informação recebida.

2- Raiva e revolta

Os casais experimentam quase que inevitavelmente sentimentos profundos de inferioridade, vergonha e culpa. A sensação de inadequação e o desespero abrem espaço para o medo e a raiva. As mulheres inférteis apresentam quase 25% a mais de sintomas depressivos quando comparadas com um grupo sem tal dificuldade.

Em um estudo realizado com casais após o insucesso do tratamento reprodutivo, foi observado um aumento de 50% nas alterações psicológicas que repercutiam no seu dia a dia e no seu bem-estar. As reações mais comuns foram: a sensação de serem incompletos sem o filho, a projeção da culpa em um dos parceiros, tornando a conversa sobre o tema um conflito ainda maior; a diminuição ou ausência do prazer sexual; o afastamento do convívio social.

A ferida narcísica que a infertilidade provoca pode facilmente se transformar em um luto silencioso, e os momentos de angústia e desespero geram mudanças na forma de o casal se relacionar entre si e com o mundo. Esse desequilíbrio emocional aumenta a incidência de transtornos psicossomáticos e a negação ou dificuldade para lidar com os tratamentos médicos.

A procura pelo culpado é muito comum nesse momento. Existe a necessidade emocional de imprimir a reponsabilidade em um cônjuge, um médico, ou até mesmo a visão de que a infertilidade esteja vindo como um castigo por algum comportamento do passado. Quando o sentimento de raiva e revolta é direcionado a um dos cônjuges, atribuindo a este a culpa pelo problema, uma crise ainda maior se instala no casamento.

Sentimentos de hostilidade também podem ser dirigidos à equipe de saúde que assessora o casal no tratamento reprodutivo. Essas reações demonstram a dor e o sofrimento da passagem da fase de ilusão (de que uma solução simples e mágica iria acontecer) para a fase da desilusão. O profissional da equipe de saúde precisa estar atento ao “clima” tenso e, às vezes, desconfiado que a paciente imprime na consulta – muitas vezes as pacientes sabatinam o médico com um *check-list* de dúvidas e perguntas. Geralmente o profissional percebe um tom mais hostil na fala e no clima da consulta, o que pode ser facilmente dissolvido com uma postura firme, mas ao mesmo tempo acolhedora.

3- Desorganização e sentimentos depressivos

Os sentimentos mais comuns nesta fase são a falta de esperança, a sensação de impotência e o isolamento. Características depressivas começam a aparecer também nesse período.

Muitas vezes o sofrimento psíquico em lidar com a infertilidade é manifestado pelo caminho dos sintomas físicos, das somatizações. As pacientes relatam com muito mais facilidade os efeitos que as medicações utilizadas nos tratamentos causam em seus corpos, porém se esquecem de cuidar dos efeitos psíquicos do diagnóstico e das tentativas realizadas na Reprodução Assistida, o que significa lidar com o ciclo “esperança-fracasso.”

A infertilidade do ponto de vista emocional é vivida como uma **perda**, e toda perda pressupõe um **luto**. Esta perda pode ser vivida em diferentes momentos: quando se descobre que a gravidez muito provavelmente não acontecerá sem tratamento; quando há insucessos nos tratamentos; e quando a gravidez é seguida pelo aborto.

Os sentimentos depressivos, típicos deste momento, indicam o fim da fase de raiva e revolta e o início de uma nova fase na qual há a pos-

sibilidade de suportar as frustrações sem ressentimentos e com menos hostilidade, e as projeções da raiva no mundo externo diminuem.

Apesar de ser uma fase necessária ao processo de elaboração emocional, é extremamente importante que o médico esteja atento para a intensidade e a permanência da paciente neste quadro. Caso os sintomas depressivos se intensifiquem, um quadro mais severo de depressão pode se configurar. A indicação fàrmica e psicoterápica é extremamente benéfica e se faz necessária em tais situações.

4- Reorganização

Nessa fase começa a ser possível uma aceitação real do problema e uma reorganização da vida pessoal de forma a aliviar a ansiedade e conseguir um manejo consciente e seguro sobre os passos a serem seguidos para alcançar o filho desejado.

Apesar de as respostas emocionais com relação ao problema serem diferentes entre homens e mulheres, o apoio entre os cônjuges é fundamental para o bem-estar e o equilíbrio mental de ambos. Quando o casal não consegue oferecer um apoio mútuo, isto é, quando o impacto da infertilidade recai negativamente sobre o vínculo conjugal, observa-se uma sobrecarga no psiquismo feminino, e conseqüentemente os riscos de uma nova crise emocional aumentam. Dados da literatura já comprovaram que as mulheres inférteis apresentam uma tendência maior a sintomas psiquiátricos dos que os homens. Estas também buscam muitas vezes o alívio dessas angústias em sites de internet nada confiáveis ou com amigos e parentes que não lidam com o tema com a delicadeza e compreensão necessária.

É fundamental que o médico atente-se para a qualidade do vínculo conjugal de seus pacientes e o seu efeito positivo ou negativo no alívio das ansiedades e nas tomadas de decisão.

Sabendo da importância do vínculo médico-paciente, do impacto positivo que a escuta e o acolhimento médico podem oferecer, é vital que o ginecologista esteja capacitado para lidar com esses conteúdos emocionais que inevitavelmente irão aparecer em sua prática clínica. A escuta acolhedora, o respeito pelo tempo de espera da paciente em aceitar uma recomendação e a indicação de um profissional da área de saúde mental

indicam o cuidado e a atenção necessária quando o sofrimento fica difícil de ser tolerado pelo casal.

O que faz um casal trocar de médico ou clínica especializada quase sempre é uma quebra de confiança e segurança na relação médico-paciente, e não necessariamente o número de tentativas e falhas que já enfrentaram juntos. Por isso, é necessário investir no vínculo que se estabelece desde o primeiro contato médico, lembrando que a qualidade deste já é um fator motivador para o sucesso do tratamento. A qualidade positiva deste relacionamento médico-paciente tem um impacto altamente positivo na esperança e no alívio das ansiedades extremamente intensas dessa fase da vida.

O PSICÓLOGO ESPECIALISTA EM REPRODUÇÃO ASSISTIDA

1- O alívio das ansiedades e angústias

O trabalho multidisciplinar é de fundamental importância em diversas áreas da medicina, pois já são conhecidas as interfaces mente-corpo. Mesmo que o paciente não procure um tratamento psicológico de imediato, a indicação de um trabalho profissional que possa servir de apoio e auxílio às dificuldades para engravidar sempre é vista de forma acolhedora pelo paciente.

A resistência em procurar um psicólogo ainda é muito grande pelos casais. Colocar o sofrimento em palavras, reviver sentimentos dolorosos é visto como algo muito penoso em um primeiro momento. É comum subestimar o impacto emocional ao longo do tratamento, principalmente quando há causas orgânicas absolutamente esclarecidas. Muitas pacientes ficam meses, às vezes anos com o número de telefone do psicólogo guardado em algum lugar até tomarem coragem para ligar.

A forma com que os profissionais da equipe de saúde encaminham os pacientes ao psicólogo pode facilitar ou dificultar essa procura. Quando os pacientes sentem que estão sendo encaminhados por estarem “problemáticos”, “dando trabalho”, isso só aumenta o estigma e o preconceito em relação às dificuldades mentais e a resistência na busca de apoio

psicológico especializado. Sentem-se mais uma vez “incompetentes”, até para lidarem com suas emoções, e essa procura é dificultada. Porém, se o médico encaminha o paciente ao psicólogo de forma acolhedora, acreditando de fato que esse tratamento emocional terá eficácia em aliviar as angústias e ansiedades, aumentando o bem-estar e a qualidade de vida das pacientes, o caminho para a aceitação e procura de apoio psicológico especializado fica extremamente facilitado.

O psicólogo tem como função oferecer uma terapia de apoio, às vezes de forma breve e focal, mas também é comum esse vínculo entre profissional e paciente ficar tão estreito que as demandas aumentam e a configuração do tratamento pode ser estendida e aprofundada para outros temas e conflitos da vida dessa mulher que não somente os vinculados à questão reprodutiva.

O tratamento pode se configurar de forma individual, à qual as mulheres geralmente recorrem com mais facilidade, ou com o casal. Uma vez que é sabido que o diagnóstico e os diversos tratamentos para a infertilidade provocam uma desestruturação no vínculo conjugal, uma indicação para um tratamento com os cônjuges é fundamental, principalmente quando se observa um comprometimento pessoal em um dos parceiros. A perda da intimidade conjugal, assim como a diminuição do desejo sexual, são queixas frequentes. Quando ocorre a projeção (explícita ou velada) da culpa e da responsabilidade pelo problema em um dos parceiros, constatamos uma qualidade hostil no relacionamento, dificultando a comunicação e criando uma situação bastante conflituosa para a sustentação do vínculo amoroso. Esses mal-entendidos entre os cônjuges geram frequentemente dúvidas com relação ao futuro do relacionamento e conseqüentemente aumentam o estresse e as ansiedades, podendo, sim, comprometer o sucesso do tratamento de reprodução assistida.

O impacto emocional do tratamento de reprodução é extremamente atenuado quando um dos cônjuges é capaz de tolerar as angústias mais intensas do seu parceiro. Nestes casos, eles conseguem se ajudar e se apoiar mutuamente, fortalecendo o vínculo afetivo e demonstrando maior segurança quanto à sua capacidade de passar pelas situações de crise e de tomar decisões. Conseguem, desta forma, e com a ajuda terapêutica, manter o sentimento de pertinência e continência entre eles.

2- O auxílio na tomada de decisões

Por trás do desejo “quero ter filhos”, muitas outras demandas e anseios podem se esconder. O sonho de ter filhos, que muito interessa nessas conversas, tem significados diferentes para homens e mulheres e pode emergir em diferentes momentos da trajetória de vida, mesmo se tratando de um casal unido há muitos anos.

O terapeuta auxilia os casais a reconhecer o melhor momento para iniciar ou retomar um tratamento, baseando-se na avaliação do contexto emocional em que se encontram. Quando os cônjuges apresentam opiniões e desejos diferentes com relação a tentar novamente a gravidez, adotar ou decididamente viver sem filhos, o auxílio do psicólogo torna-se fundamental. A consulta psicológica proporciona um espaço livre de julgamentos, para que as fantasias, medos e dúvidas que o casal apresenta de forma divergente possam ser pensados e discutidos, evitando dessa forma mal-entendidos e ressentimentos.

Outra decisão difícil que o casal precisa tomar refere-se ao uso de material genético doado. Esta situação infringe um dilema ainda mais complexo no manejo das questões emocionais. A entrada desse terceiro elemento, a doadora dos óvulos ou o doador do espermatozoide, suscita inúmeras fantasias em homens e mulheres que passam por este processo. É necessário observar que um novo luto se instala: como abrir mão do filho biológico desejado, um sonho que carrega enorme carga afetiva e de cuja ideia deve proceder um desligamento. A realização narcísica de transmitir a herança genética para futuras gerações, a imortalidade do Eu, está presente nas vivências inconscientes da concepção. Existe o risco de o casal “adoecer” novamente em termos psíquicos.

Há uma necessidade de adaptação a essa nova possibilidade de gestar e criar um filho, e aos poucos construir-se uma visão mais otimista sobre a nova proposta. A valorização das heranças culturais e afetivas de que um casal dispõe para passar ao futuro filho precisa ser enfatizada, diminuindo o foco na questão da herança genética. Cada casal necessita de um tempo próprio para elaborar esses sentimentos, e qualquer decisão precipitada trará repercussões emocionais desastrosas no vínculo futuro mãe-bebê e na estrutura familiar.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A terapia psicológica aplicada à área de reprodução assistida tem embasamento e técnicas apropriadas para trabalhar as ansiedades, angústias e conflitos relacionados ao tema.

Nas sessões da terapia é possível aprofundar esses conteúdos mais íntimos da história de vida da mulher ou do casal e oferecer um espaço acolhedor e ao mesmo tempo facilitador para que novas estratégias mentais sejam elaboradas para a preparação do luto e a solução do problema. Somente esse ambiente acolhedor poderá tocar em conflitos inconscientes mais profundos. Esta é a vagem da parceria do profissional de saúde mental com a equipe médica: dividir os cuidados para somar as possibilidades de sucesso!

Não queremos que as pacientes deixem os aspectos psicológicos implícitos na infertilidade tomarem conta de sua vida, tirem a energia e a esperança não só de continuar tentando a gravidez mas também de viver a vida em toda a sua plenitude. É preciso lembrar que não há apenas sofrimento e dor nos obstáculos que a vida impõe, mas também a possibilidade de encontrar força, saúde e resistência para enfrentar com coragem os novos desafios. Quanto maior o bem-estar, quanto maior a compreensão dos conflitos emocionais íntimos e profundos que a infertilidade provoca, menor a angústia e a ansiedade e maiores são as chances de o corpo encontrar um caminho “livre” para a realização do desejo.

Referências Bibliográficas

1. Apfel R, Keylor R. Psychoanalysis and Infertility Myths and Realities. *Int J Psychoanal.* 2002 Feb;83(Pt 1):85-104.
2. Chatel MM, ed. Mal-estar na procriação. As mulheres e a medicina da reprodução. Rio de Janeiro: Ed. Campo Matêmico, 1995.
3. Gasparini EVR. Pesquisas Psicológicas na área de Reprodução Assistida: revisão da literatura dos últimos treze anos. *J Bras de Reprod Assist.* 2004;8(2):27-36.
4. Gasparini, E.V.R. Casais em busca da reprodução assistida: uma nova demanda psicológica da cultura atual. In: Têrziş A, coord. *Psicanálise, Grupalidade e Cultura.* Campinas: Ed. Magister-Baron, 2005. pp. 135-139.

5. Gasparini, E.V.R. Experiências com casais inférteis que utilizam a medicina reprodutiva: um estudo psicanalítico. Tese de Doutorado. Pontifícia Universidade Católica de Campinas, 2006.
6. Gasparini, E.V.R. Quando o paciente simula o desejo de ter filhos; O que fazer? In: Melamed, R. Seger, L. Borges, E. Psicologia e Reprodução Humana Assistida: Uma abordagem Multidisciplinar. Santos: Santos Editora, 2009.
7. Hunt J., Monach J.H. Beyond the bereavement model: the significance of depression ofr infertility. Hum Reprod. 1997 Nov;12(11 Suppl):188-94.
8. Jacob-Seger L. Stress e Ansiedade em casais submetidos à Reprodução Assistida. 2000. Tese (Doutorado em Psicologia) – Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2000.
9. Kemeter P, Fiegl J. Adjusting to life when assisted conception fails. Hum Reprod. 1998 Apr;13(4):1099-105.
10. Melamed, R.M.M. e Quayle, J, org. Psicologia em Reprodução Assistida: Experiências Brasileiras. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2006.
11. Palacios E, Jadresic E. Emotional aspects in infertility: a review of recent literature. Rev chil neuro-psiquiatr. 2000 Apr;38(2):94-103.
12. Ribeiro M. Infertilidade e reprodução assistida – desejando filhos na família contemporânea. Coleção Clínica Psicanalítica. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2004.
13. Stanton, A. Stress and coping: implications for managing infertility treatment. J Soc Clin Psychol 1992;11:1-13.
14. Syme G. Facing the unacceptable: the emotional response to infertility. Hum Reprod. 1997 Nov;12(11 Suppl):183-7.

A GRAVIDEZ APÓS OS TRATAMENTOS DE FERTILIZAÇÃO

Os cuidados do pré-natal após os tratamentos de fertilização não diferem muito dos cuidados de uma gestação natural, a não ser nos três primeiros meses de gestação. Estes casais necessitam de uma atenção maior pela sobrecarga emocional que trazem com eles, decorrente de frustrações anteriores e pela quantidade de medicamentos que a paciente recebe durante o tratamento. Do terceiro mês em diante, os cuidados obstétricos devem ser encarados da mesma forma que uma gestação natural, lembrando que muitas destas pacientes costumam ter patologias associadas que aumentam as chances de perdas fetais e, por isso, alguns medicamentos continuam durante boa parte da gestação. Com a indução da ovulação, etapa importante nos procedimentos de baixa, média e alta complexidade, as gestações múltiplas podem ser mais frequentes. A porcentagem de gestações múltiplas atinge 10% em ciclos induzidos com citrato de clomifeno, 10-20% em ciclos de inseminação intrauterina com resposta de mais de um folículo e 20-30% após transferência de dois embriões em ciclos de fertilização *in vitro*. O código de ética em reprodução assistida e o Conselho Federal de Medicina estipularam um número máximo de embriões a serem transferidos de acordo com a idade, pensando nos riscos que envolvem as gestações múltiplas, e há uma tendência mundial a selecionar-se, cada vez mais, o melhor embrião para transferência única.

Pacientes submetidas à FIV estão predispostas seis vezes mais a problemas na placentação como placenta de inserção baixa e acretismo placentário do que aquelas que geraram naturalmente. Além disso, a pré-eclampsia é 2,7 vezes mais frequente, e o risco de DPP é 2,4 vezes

maior do que em gestações naturais. Entretanto, esse risco só é visto em transferências de embriões “frescos” em ciclos estimulados, pois os altos níveis de estradiol alteram a placentação e atrapalham a implantação. As mulheres que utilizam os embriões congelados nos tratamentos de fertilização não só têm chances maiores de sucesso quando comparadas àquelas que usam os embriões “frescos”, mas apresentam vantagens no desenvolvimento da gestação e no nascimento do bebê (Capítulo 11).

Vantagens da vitrificação:

- Aumento das taxas de implantação
- Aumento das taxas de gravidez em curso
- Diminuição das taxas de aborto
- Menor risco de parto prematuro
- Bebês com maior peso ao nascimento
- Menor chance de sangramento na gestação
- Menor chance de placenta prévia

Outro ponto a ser destacado é que, a cada dia, aumenta o número de mulheres com idade avançada que realizam estes tratamentos e, nestes casos, há uma maior necessidade de cuidados mais específicos, pois são mais frequentes os bebês com baixo peso, prematuridade e malformações, além de haver maior ocorrência de abortamentos, pré-eclampsia e diabetes gestacional.

Dessa forma, é necessária uma revisão nos cuidados pré-natais das pacientes. Embora em alguns casos exista uma chance maior de complicações, cada vez mais os especialistas estão se adaptando e aprendendo a cuidar melhor destas pacientes, aprimorando a assistência à mãe e aos bebês. Assim, um pré-natal bem feito e individualizado, tanto da parte médica quanto nutricional, minimiza muito os riscos dessas complicações.

Até a 6ª semana de gestação, os exames de sangue devem ser repetidos para controle do suporte hormonal (estradiol e progesterona) e, quando necessário, outros hormônios, como TSH e T4 livre, além da evolução da gravidez pelo beta-hCG, o que dará mais tranquilidade para o médico e para o casal. Os exames de rotina devem ser repetidos sempre que for necessário. São eles: hemograma completo, glicemia de je-

jum (algumas vezes curva glicêmica), sorologias, perfil lipídico, urina I e outros individualizados para cada caso.

No primeiro ultrassom pela via transvaginal após o beta-hCG positivo (ao redor de 5 a 7 semanas) será possível detectar um saco gestacional de diâmetro médio de 5 mm, confirmar a correta implantação e a presença da vesícula vitelínica. Já se confirma se a gestação é única ou múltipla. Na 7ª semana já é possível verificar os batimentos cardíacos do embrião.

Por ser uma gravidez proveniente de uma frustração, uma vez que, ao contrário da natureza, o casal só conseguiu a gestação por um tratamento de fertilização e, ainda, por ser em grande parte das vezes mulheres com mais idade, alguns testes são sugeridos na hipótese de o casal estar muito preocupado com o bem-estar fetal.

O.S.C.A.R. – ONE STOP CLINIC FOR ASSESSMENT RISKS

É o nome dado ao conjunto dos exames que avalia o risco fetal para anomalias genéticas realizadas em um só tempo. O rastreamento é composto pelo ultrassom morfológico do primeiro trimestre que avalia a medida de translucência nugal, a presença do osso nasal e o fluxo sanguíneo do ducto venoso e pelo perfil bioquímico materno que analisa a proteína plasmática A (PAPP-A) e a fração livre do beta-HCG (*free beta hCG*). Com esta tecnologia, além da rapidez quase instantânea, o diagnóstico torna-se mais preciso, pois a sensibilidade para detecção da Síndrome de Down pode chegar a 95%. O inconveniente desta avaliação é o número restrito de laboratórios habilitados para a sua execução.

ULTRASSOM MORFOLÓGICO – 1º TRIMESTRE

- Translucência nugal

A época ideal para realizar a medida da translucência nugal (TN) é entre a 11ª e a 14ª semana de gestação. Esse exame é realizado com aparelho de ultrassom convencional, porém com médico habilitado com qualificação específica para este exame. Quando essa

medida está acima do valor esperado, pode ser sugestivo de uma anomalia cromossômica.

Entretanto, quando isso acontece, os casais não devem ficar muito alarmados, pois apenas 30% dos fetos com TN aumentada terão realmente algum problema. É importante salientar, também, que cerca de 0,5% de fetos normais podem apresentar TN aumentada. Assim, como este é um exame de probabilidades, deve ser avaliado junto com os outros parâmetros para que se calcule o risco e se avalie a necessidade da amniocentese para, aí sim, determinar com certeza (100%) o cariótipo fetal.

- Osso nasal

Estrutura que deve estar presente já no exame ultrassonográfico do 1º trimestre (11-14 semanas). Sua ausência poderá estar relacionada a alterações cromossômicas.

- Ducto venoso

O ducto venoso é um vaso sanguíneo que conecta a veia umbilical à veia cava inferior do feto, e é facilmente identificado através da dopplervelocimetria colorida. Atualmente, em conjunto com a medida da TN, tem-se mostrado de grande valia na triagem das malformações fetais, particularmente em relação às cardiopatias. Sua análise pode ser feita tanto no mesmo exame da TN, quanto no ultrassom morfológico.

Sabemos que, quando existe alteração da TN e do fluxo no Ducto Venoso, mesmo que o cariótipo do feto seja normal, existe 65% de probabilidade de esse bebê ter algum problema cardíaco. Assim sendo, ao ser observada qualquer alteração, é obrigatória a realização da ecocardiografia fetal.

NIPT (NON-INVASIVE PRENATAL TESTING)

NIPT (em português teste pré-natal não-invasivo) é um exame que pode substituir a amniocentese e faz diagnóstico de Síndrome de Down e de outras doenças genéticas. Pode ser feito já no segundo mês de gestação e analisa, pelo sangue materno, a saúde cromossômica do bebê em uma fase inicial de gestação. Tem o objetivo de obter células do DNA fetal para o diagnóstico de anomalias cromossômicas, a partir de nove se-

manas de gestação, sem causar danos ao feto. O exame é feito no início da gravidez, quando algumas células do feto já passaram para o sangue da mãe. Nesta fase retira-se uma pequena amostra de sangue da gestante e, a partir dela, é feita a comparação das cópias dos cromossomos estudados entre o feto, a mãe e o pai. Caso o bebê tenha três cromossomos em algum dos pares estudados (13, 18, 21, X e Y), os sinais serão evidentes para a conclusão diagnóstica. É diferente de outros testes já existentes, como a amniocentese e a biópsia do viló corial (CVS), por não ser invasivo e conseguir informações muito precisas das principais doenças cromossômicas: Síndrome de Down (trissomia do cromossomo 21), Síndrome de Patau (trissomia do cromossomo 13), Síndrome de Edwards (trissomia do cromossomo 18), Síndrome de Klinefelter e Turner, além de revelar o sexo do feto. Este exame não coloca em risco o bem-estar do bebê, pois é um simples exame de sangue da mãe. O grande desafio até hoje era a leitura do diagnóstico com a quantidade tão pequena de DNA que circula no sangue nesta fase inicial e, por isso, só agora, depois de muitos anos de pesquisas, laboratórios ultraespecializados conseguiram esta proeza.

O fato de a maioria dos resultados serem negativos trará tranquilidade ao casal por saber, de antemão, que o bebê não terá estas síndromes descritas, que são as mais frequentes. Se, infelizmente, o resultado for positivo, o casal não será surpreendido no dia do parto, com o nascimento de um filho com doenças cromossômicas. Ao contrário, terá tempo para se preparar, informar-se sobre a doença e criar um ambiente ideal para receber a criança. É importante que fique claro, neste momento, que a interrupção da gravidez é proibida pela lei e pela ética.

- Características do teste: este teste genético utiliza células livres do DNA fetal que circulam no sangue materno. Ao contrário de outras células fetais que persistem por muito tempo no sangue materno após uma gravidez, as células livres do DNA fetal (ccffDNA) ficam por pouco tempo, não havendo risco de confusão do DNA do feto atual com o de gestações anteriores. Neste exame, a quantidade de 5% do DNA livre de células do feto circulantes no sangue materno já é suficiente para que alterações possam ser detectadas. Diferenças quantitativas de fragmentos do cromossomo no sangue materno podem ser usadas para distinguir fetos afetados.

- Quando e como é realizado: o teste pode ser feito a qualquer momento, após nove semanas de gestação. Normalmente é feito entre 10-22 semanas. Para realizar o teste de triagem são necessários dois tubos de sangue. Uma amostra de DNA da mãe é utilizada como comparação com o DNA fetal, que nos dará os resultados e estimativas de risco fetal para as doenças listadas. Uma amostra do pai obtida com um cotonete, que colhe células da mucosa bucal, é opcional, pois em alguns casos pode ajudar a reduzir a necessidade de uma segunda amostra da mãe. Portanto, o ensaio é realizado apenas com o sangue (e cotonete bucal, se disponível). Este teste não pode ser feito em pacientes que estão gestando bebês múltiplos (gêmeos, tri-gêmeos etc.), em gestações que usaram um óvulo de doadora ou em gestações em que a mãe teve um transplante de medula óssea antes.
- NIPT pode substituir a amniocentese? A amniocentese é um procedimento diagnóstico invasivo, pelo qual se colhe uma pequena amostra de líquido amniótico que envolve o feto no seu útero. O processo requer a inserção de uma agulha através do abdômen. Pode ser realizada a partir da 16ª ou 17ª semana de gravidez. O líquido amniótico detém células do bebê, as quais possibilitarão, após algum período de cultura, o estudo dos cromossomos, para doenças genéticas específicas. No Brasil não existe estatística, mas sabe-se que muitos casais procuram por este procedimento pelo medo de ter um bebê com problemas mentais. Entretanto, este procedimento não é isento de riscos. Mas mesmo em centros com experiência, e realizados por obstetras com treino, a ocorrência de aborto, hemorragia, infecção ou rotura de membranas é cerca de 1% do risco normal. Ou seja, uma mulher em cada 100 (1%) pode abortar espontaneamente após uma amniocentese. Não se sabe ao certo por que isso acontece, no entanto, é importante lembrar que 99 em cada 100 (99%) gravidezes seguem normalmente.
- Indicações maternas: esta tecnologia foi validada em gestações únicas de alto risco para trissomias dos cromossomos 13, 18, 21, X e Y, e por isso é indicada principalmente nas seguintes situações abaixo. Entretanto, cada caso deve ser analisado individualmente

para que outras possibilidades possam ser estendidas. As principais são:

- idade materna avançada
 - alterações de outros marcadores no sangue materno
 - história pessoal ou familiar de aneuploidia
 - ultrassom anormal
 - desejo do casal que se preocupa com estas doenças
-
- Riscos: o teste é não-invasivo, envolvendo uma coleta de sangue materno, de forma que a gravidez não sofra riscos nem complicações decorrentes desta técnica ou outros efeitos adversos associados ao procedimento.
 - Taxa de detecção e precisão: o exame NIPT fornece informações específicas sobre aneuploidias fetais. Pelo menos 99% das aneuploidias ligadas aos cromossomos citados (13, 18, 21, X e Y) podem ser detectadas usando este ensaio. Entretanto, pode haver resultados falso-positivos em aproximadamente 0,2% e, por esta razão, recomenda-se que a amniocentese ou CVS seja considerada depois de um resultado anormal para confirmar a presença de uma anormalidade cromossômica. Ultrassom morfológico fetal pode ser uma ferramenta útil para gestações que apresentam resultado positivo. O NIPT utiliza técnica de sequenciamento livre de células de DNA, diferentemente de outros como o MaterniT21™ (Sequenom), Verinata e Ariosa, que usam a técnica de massivamente paralela sequenciação (Massively Parallel Signature Sequencing – MPSS). A vantagem de sequenciamento livre de células de DNA é que a taxa de falso-positivo é tão baixa que reduz o número de amniocenteses para clarificar a taxa de falso-positivo. Além disso, com quantidade muito baixa de DNA fetal, é possível realizar o teste sem prejudicar a sensibilidade, enquanto no MPSS, se a quantidade do DNA fetal for muito baixa, a sensibilidade do teste cai muito.
 - Implicações de um resultado negativo: mesmo que o NIPT seja altamente sensível e específico, é importante lembrar que não é acerto em 100%. Há resultados falso-negativos, portanto, um resultado negativo não pode descartar completamente um feto

afetado. O laboratório pode fornecer um escore de risco, permitindo que o obstetra quantifique o risco de trissomia.

Algumas vezes (0,5-7% das mulheres), o laboratório não irá obter um resultado preciso, porque existe uma quantidade insuficiente de DNA fetal na amostra (fração fetal baixa) devido a várias razões clínicas, que podem incluir a obesidade materna ou idade gestacional precoce. Em qualquer caso, o médico deverá determinar, em conjunto com o laboratório e o paciente, se é recomendável colher uma outra amostra ou, mais tarde, realizar outros exames avançados (amniocentese ou vilo corial) para confirmação diagnóstica.

- Existem quatro possibilidades na apresentação dos resultados:
 - 1 Sem resultado (NO RESULTS). A amostra não passou o QC, e é necessário pedir à paciente uma nova amostra (sem custo, só com o custo de envio da mesma).
 - 2 Sem resultado devido à pequena quantidade de células (NO RESULT DUE TO LOW FETAL FRACTION). Se a fração fetal é muito baixa, é necessário pedir à paciente uma nova amostra (sem custo desde que a amostra tenha sido tomada na 9ª semana da gravidez). Como é possível ver nos resultados anteriores, a tecnologia da Natera permite detectar frações fetais até de 4%.
 - 3 Baixo risco (LOW RISK). Determinado para cada uma das aneuploidias T21, T18, T13 e 45,X, 47,XXX, 47,XXY, 47, XYY e triploidias.
 - 4 Alto risco (HIGH RISK). Para cada uma das aneuploidias mencionadas anteriormente. É recomendado para esta paciente fazer um teste diagnóstico por meio de amniocentese ou vilo coriônico.

QUADRO 29-1. COMPARAÇÃO DOS TESTES PRÉ-NATAIS PARA DETECÇÃO DE ANEUPLOIDIAS FETAIS

| | NIPT | VILO CORIAL (CVS) E AMNIOCENTESE |
|---|---|--|
| Em que época da gestação deve ser realizado? | A partir de 9 semanas | Entre 10 e 22 semanas |
| Quando deve ser indicado? | Em qualquer casal que deseje fazer este exame Mulheres com idade avançada Casais ou familiares com histórico de doenças cromossômicas Marcadores sanguíneos alterados Exames de ultrassom suspeitos | Mulheres com idade avançada Casais ou familiares com histórico de doenças cromossômicas Marcadores sanguíneos alterados Exames de ultrassom suspeitos |
| Como é realizado? | Sangue materno | Coleta de biópsia da placenta ou líquido amniótico através de uma punção abdominal ou vaginal guiada por ultrassom |
| Riscos | Sem riscos | Risco de aborto em 0,5 a 1% (CVS) e 0,25 a 0,5% (amniocentese) |
| Taxa de acerto no diagnóstico | > 99% | 99,99% |
| Falso positivo | Menos de 1% | Menos de 1% |
| Tempo de espera do resultado | Cerca de 21 dias | Cerca de 15 dias |
| Taxa de testes com amostra insatisfatória | 0,5 a 7% | 1 a 3% |

ULTRASSOM MORFOLÓGICO – 2º TRIMESTRE

Estudos publicados mostram que as anomalias cardíacas representam o maior grupo de anomalias que passam despercebidas pelos exames ultrassonográficos comuns. Por isso, este tipo de alteração deve ser bem avaliada. Visando proporcionar um melhor acompanhamento das pacientes, e minimizando essas perdas diagnósticas, recomenda-se o ultrassom morfológico. Esse exame é solicitado em torno da 20^a-22^a semana de gestação.

A maior capacidade de diagnóstico das malformações fetais, por meio do exame ultrassonográfico durante a gestação, não depende somente da qualidade do aparelho utilizado e da experiência do ultrassonografista, mas também da anomalia envolvida.

ULTRASSOM TRIDIMENSIONAL

Este tipo bastante atual da ultrassonografia poderá ser no futuro um bom detector de determinadas malformações, mas já é bastante útil em algumas situações. Uma vantagem do ultrassom tridimensional (3D) é a de tirar a “fantasia” que a gestante tem em relação a algumas malformações, como, por exemplo, o pé torto congênito, pois a paciente consegue ver exatamente como é o bebê. Assim, esse é um exame com muitas possibilidades a serem exploradas e com certeza poderá aumentar ainda mais o vínculo do casal com o bebê antes de nascer.

ECOCARDIOGRAFIA FETAL

A ecocardiografia fetal é um exame não invasivo realizado por um cardiologista especializado em medicina fetal que propicia o diagnóstico pré-natal de malformações cardíacas complexas. O exame é simples, analisa minuciosamente o funcionamento de cada pequena parte do coração do feto, é rápido e nada invasivo. A principal indicação é o diagnóstico precoce de anormalidades cardíacas fetais durante o pré-natal. As maiores indicações são nos casos de pacientes diabéticas, hipertensas e mulheres que utilizam medicamentos ou, ainda, quando há suspeita de alteração genética, como a Síndrome de Down. No monitor são observadas as possíveis alterações anatômicas e funcionais da circulação fetal normal.

Embora seja possível a visualização do coração no primeiro trimestre da gestação através do ultrassom transvaginal, ao redor da 13^a-14^a semana, as imagens obtidas não são suficientemente claras para que o exame possa ser considerado definitivo, em termos de rotina. A obtenção da visão do coração e dos grandes vasos pelo abdômen materno antes das 18 semanas, da mesma maneira, é possível em muitos casos, mas não se constitui um exame rotineiro, que permita conclusões com a fidedignidade desejável. Por isso, a idade gestacional considerada ideal para a indicação do ecocardiograma fetal situa-se entre a 20^a e a 28^a semanas, embora o exame possa ser realizado até o termo. Ao final da gestação, a menor mobilidade fetal e a menor quantidade relativa do líquido amniótico dificultam (embora não impeçam) a obtenção de imagens cardíacas com boa qualidade técnica. Quando o diagnóstico é realizado ainda

no útero, consegue-se acompanhar a gestante, que deverá fazer exames todo mês, avaliar os riscos e programar o parto. Dependendo do caso, logo depois do nascimento o bebê é encaminhado para a UTI, são realizados novos exames, a fim de confirmar o diagnóstico, e ele fica na incubadora sendo monitorado.

PARTO PREMATURO

Uma das grandes preocupações da obstetrícia é reduzir os riscos de prematuridade, que está associada a muitas complicações neonatais. Três condutas básicas podem ajudar a evitar a prematuridade:

Comprimento do colo uterino

Estudos mostraram que uma informação que pode prevenir muitos casos de parto prematuro é a medida do colo durante o pré-natal (Figura 29-1). Algumas gestantes, com o avançar da gestação, apresentam uma redução importante no colo uterino.

FIGURA 29-1. MEDIDA DO COLO UTERINO PELO ULTRASSOM TRANSVAGINAL DURANTE A GESTAÇÃO



Progesterona micronizada via vaginal

Nessa situação, foi demonstrado que a suplementação de progesterona via vaginal pode reduzir muito a prematuridade e morbimortalidade perinatal.

Pessários

Para as pacientes com risco de parto prematuro, estudos mostraram também que o uso de pessários cervicais pode reduzir essa chance. Em mulheres com colo curto (< 25 mm), reduziu a prematuridade de 27% para 6%.

Fibronectina fetal

O teste fibronectina fetal (identificação precoce do risco de parto prematuro) é o primeiro exame bioquímico para identificar gestantes com risco de parto prematuro.

Identificada pela primeira vez por cientistas americanos em 1985, a fibronectina fetal (FFn) é uma proteína presente na placenta, que tem a função de promover a implantação do óvulo fecundado no útero. Ao final da gestação, essa proteína perde suas propriedades aderentes, permitindo, assim, o descolamento da placenta e das membranas amnióticas que envolvem o feto. A presença da fibronectina fetal na secreção vaginal da mulher é sinal de que o parto está prestes a acontecer.

É um teste de boa aplicação nas gestantes em geral, pois detecta eventuais riscos de parto prematuro mesmo que essa mulher não apresente nenhum sintoma.

Infelizmente este exame nem sempre está disponível nos laboratórios para a sua execução.

EGE E SLUDGE

São outros exames que podem detectar o risco de parto prematuro. Devem ser feitos preferencialmente durante o ultrassom morfológico de segundo trimestre (20 a 22 semanas de gestação) e são representados por imagens ultrassonográficas.

O EGE (Eco Glandular Endocervical) consiste na avaliação das glândulas que estão normalmente no colo uterino (ou canal cervical), região terminal do útero que está em contato com a vagina e que se dilata du-

rante o parto. Quando estas glândulas deixam de ser visibilizadas pelo ultrassom, significa que está havendo um processo de maturação antecipada do colo uterino e por isto há um maior risco de parto prematuro.

O SLUDGE (pontos hiperecogênicos ou “reluzentes” na cavidade uterina, semelhante a um “barro” do líquido amniótico – *sludge* é uma palavra do idioma inglês que significa em português barro, lama) mostra um depósito de pontos em massa próximos ao canal cervical e está também relacionado a processos infecciosos dentro do útero, próximo ao bebê (corioamnioite). Estes marcadores devem ser avaliados juntamente com o comprimento do colo uterino, que já vem sendo realizado há algum tempo pela maioria das clínicas de ultrassom.

O EGE e o SLUDGE, em conjunto com outros, podem alcançar até 80% do diagnóstico precoce de risco de parto prematuro e, com isto, medidas preventivas poderão ser tomadas e as complicações evitadas.

MONITORAGEM FETAL – CARDIOTOCOGRAFIA ANTEPARTO E INTRAPARTO

É o registro da frequência cardíaca fetal (como em um eletrocardiograma) dos movimentos do feto e das contrações uterinas. Esses registros são realizados por um aparelho colocado sobre o útero gravídico da mãe. Deve ser realizado em repouso, nas últimas semanas de gestação e no próprio consultório, ou então no período intraparto – durante as contrações do trabalho de parto –, quando a paciente já está internada na maternidade. Os traçados são colocados simultaneamente num gráfico, e a interpretação nos dá uma ideia da vitalidade fetal, podendo ser detectado até mesmo a existência de cordão umbilical ao redor do pescoço do bebê (circular), além de outras alterações que colocam em risco a gestação.

TESTES DO BEM-ESTAR FETAL

Perfil biofísico fetal

É a análise do comportamento fetal realizada através do ultrassom que verifica, minuciosamente, quatro a cinco comportamentos do feto:

- 1 movimentos respiratórios;
- 2 volume do líquido amniótico;
- 3 movimentos fetais;
- 4 tono fetal (extensão e flexão dos membros);
- 5 cardiocotografia.

Esse exame dura cerca de 30 minutos e dá notas para cada um dos itens relacionados acima. O somatório dos pontos nos dá a média do bem-estar fetal.

Dopplerfluxometria fetal

A dopplerfluxometria fetal estuda o fluxo vascular e reflete a qualidade da circulação materno-fetal e placentária. Tem importância fundamental no diagnóstico de restrição do crescimento intrauterino (RCIU) e na avaliação do bem-estar fetal. É um recurso que deve estar disponível durante o pré-natal.

A GESTAÇÃO GEMELAR

A preocupação da gestação gemelar é estar associada a maiores taxas de abortamento, parto prematuro, hemorragias pós-parto, baixo peso, síndrome de transfusão feto-fetal, heparomese gravídica, síndrome hipertensiva e alterações do líquido amniótico, e por isso merece cuidados especiais.

Desde o início da gestação é recomendável medidas seriadas do colo do útero pelo risco de incompetência istmo cervical. Um ponto ainda bastante controverso é a necessidade de se realizar cerclagem uterina de rotina nas gestações múltiplas. A maior parte dos trabalhos científicos mostra que esta conduta não é obrigatória, portanto, deve ser feita apenas em casos selecionados. Após o sexto mês, o repouso é altamente recomendável, o que proporciona aumento do aporte sanguíneo ao útero e melhor desenvolvimento fetal, além de diminuir as chances de prematuridade. A avaliação do crescimento intraútero deve ser realizada com maior frequência do que na gestação única. Como não existem tabelas de normalidade para peso e medidas de múltiplos, o mais

importante é a análise comparativa no decorrer da gestação, ou seja, acompanhar cada bebê individualmente e observar se está havendo desaceleração no ganho de peso de cada um deles. Nem sempre um bebê pequeno representa um retardo de crescimento, pode ser apenas uma medida de adaptação para promover maturidade. É sempre importante avaliar vários parâmetros além do peso, como o perfil biofísico fetal e a dopplervelocimetria, antes de decidir pela resolução do parto.

Na gestação com gêmeos idênticos, existe maior probabilidade de síndrome de transfusão feto-fetal, o que deve ser sempre motivo de atenção do ultrassonografista.

No terceiro trimestre, a administração de corticosteroides para acelerar a maturação pulmonar é um ponto importante a ser enfatizado, assim como o uso de progesterona micronizada intravaginal até 32/34 semanas de gestação e os inibidores da contração uterina, apesar de este último ser um ponto controverso e não recomendado de rotina.

Em relação ao tipo de parto (normal ou cesárea), a conduta deverá ser obstétrica, mas nas gestações múltiplas a tendência é a cesariana, pois geralmente um ou mais bebês estão em posições desfavoráveis para o nascimento por via vaginal.

O cansaço é muito comum nestas pacientes. É recomendado incluir técnicas de relaxamento (alongamento, ioga, massagem) durante a semana, o que, além de combater o estresse, melhora a qualidade do sono.

O jejum pode levar ao aumento de uma substância chamada prostaglandina, que parece estar associada ao trabalho de parto prematuro. Assim, é importante o controle da ingestão de carboidratos.

A quantidade de proteína também deve ser maior, em torno de 200 g a 225 g ao dia (para gestação única este valor é de 110 g).

Os principais minerais que devem estar incluídos na dieta são: ferro, cálcio, magnésio e zinco. Assim como a falta destes elementos pode acarretar problemas, o mesmo é observado quando ingeridos em excesso, por isso a importância do acompanhamento nutricional.

A melhor maneira de garantir a presença adequada destes elementos é com uma dieta balanceada, e não com suplementos.

As necessidades nutricionais estão aumentadas na gestação múltipla, portanto, sempre que possível, deve-se realizar acompanhamento dietético com nutricionista. O ganho de peso ideal nestes casos gira em torno de 12 a 15 kg para gêmeos e 15 a 18 kg para trigêmeos.

A anemia, bem como a carência de outros elementos, é mais frequente nas gestações múltiplas em relação à gestação única. Assim, é fundamental a ingestão de uma dieta balanceada, bem como de suplementos vitamínicos.

Exceções estão relacionadas às gestações com necessidades especiais como uso de corticoides por problemas imunológicos ou uso de heparina por trombofilias existentes. Esses casos devem ser individualizados e acompanhados rigorosamente

O casal submetido a qualquer processo de reprodução assistida passa por um grande estresse psicológico e deve receber suporte neste sentido. É importantíssimo que se sintam seguro e acolhido pelo obstetra ou pela equipe médica que irá atendê-lo no momento do parto.

Referências Bibliográficas

1. Abdel-Aleem H, Shaaban OM, Abdel-Aleem MA. Cervical pessary for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 May 31;5:CD007873.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. Committee Opinion No. 545: Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol.* 2012 Dec;120(6):1532-4.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin No. 77: screening for fetal chromosomal abnormalities. *Obstet Gynecol.* 2007 Jan;109(1):217-27.
4. Bianchi DW, Platt LK, Goldberg JD, et al. Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing. *Obstet Gynecol.* 2012 May;119(5):890-901.
5. Bondy CA, Turner Syndrome Study Group. Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jan;92(1):10-25.
6. Canick JA, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, et al. DNA sequencing of maternal plasma to identify Down syndrome and other trisomies in multiple gestations. *Prenat Diagn.* 2012 Aug;32(8):730-4
7. Creasy, RK, Resnik R. *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice.* Philadelphia: Ed. WB Saunders, 1994:71.

8. da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Feb;188(2):419-24.
9. da Fonseca EB, Damião R, Nicholaides K. Prevention of preterm birth based on short cervix: progesterone. *Semin Perinatol.* 2009 Oct;33(5):334-7.
10. de la Rochebrochard E, Thonneau P. Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage; results of a multicentre European study. *Hum Reprod.* 2002 Jun;17(6):1649-56.
11. Devers PL, Cronister A, Ormond KE, Facio F, Brasington CK, Flodman P. Noninvasive prenatal testing/ noninvasive prenatal diagnosis: the position of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns.* 2013 Jun;22(3):291-5.
12. Fauzdar A. Non-invasive prenatal testing (NIPT): a better option for patients. *Mol Cytogenet.* 2014 Jan 21;7(Suppl 1 Proceedings of the International Conference on Human):I17.
13. Gindoff PR, Jewelewicz R. Reproductive potential in the older woman. *Fertil Steril.* 1986 Dec;46(6):989-1001.
14. Himaya E1, Rhalmi N, Girard M, et al. Midtrimester intra-amniotic sludge and the risk of spontaneous preterm birth. *m J Perinatol.* 2011 Dec;28(10):815-20.
15. Iams JD, Berghella V. Care for women with prior preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Aug;203(2):89-100.
16. Imudia AN, Awonuga AO, Kaimal AJ, Wright DL, Styer AK, Toth TL. Elective cryopreservation of all embryos with subsequent cryothaw embryo transfer in patients at risk for ovarian hyperstimulation syndrome reduces the risk of adverse obstetric outcomes: a preliminary study. *Fertil Steril.* 2013 Jan;99(1):168-73.
17. Kahyaoglu S, Kahyaoglu I, Kaymak O, Sagnic S, Mollamahmutoglu L, Danisman N. Can transvaginal ultrasonographic evaluation of the endocervical glandular area predict preterm labor among patients who received tocolytic therapy for threatened labor: a cross-sectional study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013 Jun;26(9):920-5.
18. Maheshwari A, Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting

- from the transfer of frozen thawed versus fresh embryos generated through in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2012 Aug;98(2):368-77.e1-9.
19. Mehta A, Paduch D. Klinefelter Syndrome, an argument to early aggressive hormonal and fertility management. *Fertil Steril*. 2012 Aug;98(2):274-83.
 20. Norton ME, Brar H, Weiss J, et al. Non-Invasive Chromosomal Evaluation (NICE) Study: results of a multicenter prospective cohort study for detection of fetal trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Aug;207(2):137.e1-8.
 21. Nybo Andersen AM1, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ*. 2000 Jun 24;320(7251):1708-12.
 22. Oepkes D, Yaron Y, Kozłowski P, et al. Counseling for non-invasive prenatal testing (NIPT): what pregnant women may want to know. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014 Jul;44(1):1-5.
 23. Palomaki GE, Deciu C, Kloza EM, et al. DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as Down syndrome: an international collaborative study. *Genet Med*. 2012 Mar;14(3):296-305.
 24. Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, et al. DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. *Genet Med*. 2011 Nov;13(11):913-20
 25. Parry S, Elovitz MA. Pros and Cons of Maternal Cervical Length Screening to Identify Women at Risk of Spontaneous Preterm Delivery. *Clin Obstet Gynecol*. 2014 Jun 23.
 26. Rai P, Rajaram S, Goel N, Ayalur Gopalakrishnan R, Agarwal R, Mehta S. Oral micronized progesterone for prevention of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009 Jan;104(1):40-3.
 27. Rode L, Langhoff-Roos J, Andersson C, et al. Systematic review of progesterone for the prevention of preterm birth in singleton pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88(11):1180-9.
 28. Romero R, Nicolaidis K, Conde-Agudelo A, et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Feb;206(2):124.e1-19.

29. Solok R. It's not all about the testes: medical issues in Klinefelter patients. *Fertil Steril*. 2012 Aug;98(2):261-5.
30. Spong CY, Meis PJ, Thom EA, et al. Progesterone for prevention of recurrent preterm birth: impact of gestational age at previous delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Sep;193(3 Pt 2):1127-31.
31. Tartaglia N, Howell S, Sutherland A, Wilson R, Wilson L. A review of trisomy X (47,XXX). *Orphanet J Rare Dis*. 2010 May 11;5:8.
32. Valbuena D, Martin J, de Pablo JL, Remohí J, Pellicer A, Simón C. Increasing levels of estradiol are deleterious to embryonic implantation because they directly affect the embryo. *Fertil Steril*. 2001 Nov;76(5):962-8.
33. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Oct 5;(10):CD009154.
34. Willems PJ, Dierickx H, Vandenakker E, et al. Non-Invasive Prenatal Tests (NIPT) with the Harmony test in Belgium and the Netherlands. *Facts Views Vis Obgyn*. 2014;6(1):7-12. The first 3,000
35. Wilson KL, Czerwinski JL, Hoskovec JM, et al. NSGC practice guideline: prenatal screening and diagnostic testing options for chromosome aneuploidy. *J Genet Couns*. 2013 Feb;22(1):4-15.
36. Woolcock J, Grivell R. Noninvasive prenatal testing. *Aust Fam Physician*. 2014 Jul;43(7):432-4.
37. Yang JH, Kuhlman K, Daly S, Berghella V. Prediction of preterm birth by second trimester cervical sonography in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000 Apr;15(4):288-91.
38. Zimmermann B1, Hill M, Gemelos G, et al. Noninvasive prenatal aneuploidy testing of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y, using targeted sequencing of polymorphic loci. *Prenat Diagn*. 2012 Dec;32(13):1233-41.
39. Zork N, Biggio J, Tita A, Rouse D, Gyamfi-Bannerman C. Decreasing prematurity in twin gestations: predicaments and possibilities. *Obstet Gynecol*. 2013 Aug;122(2 Pt 1):375-9.

ÍNDICE REMISSIVO

17 alfa OH progesterona, 56, 432

A

A decisão compartilhada, 113

A inseminação Intrauterina, 27, 57, 78, 88, 108, 112, 117-133, 135, 223, 307, 357, 359, 449, 521

A anti-Peroxidase tireoidiana, 44, 319, 416, 420

Abortamento, 34, 36, 41, 89, 190, 271, 358, 407, 422, 435, 522, 534

Abortamento de repetição, 407-427

Abortamentos inexplicáveis, 413

Abortos, 21, 26, 40, 41, 54, 80, 147, 230, 235, 246-250, 282, 320, 323, 333, 407-427

Abortos de recorrência, 226, 244, 246

Abortos de repetição, 26, 29, 54, 235, 248, 319, 407-427

Acantosis nigricans, 435

Acetato de leuprolide 1 mg, 160

Acne e alopecia, 23, 395, 432, 438, 441, 442, 481

Acretismo placentário, 521

Aderências, 26, 44, 52, 69, 136, 330-332, 334-335, 341, 413, 442, 472, 475, 480

Agonista, 103-104, 106, 108, 121, 138-140, 142, 153-154, 166-169, 175, 177, 179, 190-194, 198, 202, 214-215, 217, 275, 296-298, 306, 351-352, 487

Agonista dopaminérgico, 108, 216-217, 416, 420

Agonistas de gonadotropinas, 198, 298

Albumina, 211-212, 217, 454, 457-458

Álcool, 23, 29, 35, 36, 67, 226, 410, 419-420, 439, 449, 472, 503

Alimentação, 41, 84, 270, 344, 438, 481, 491, 497-507

Alteração da coagulação do sangue, 235

Alterações cromossômicas fetais, 246

Alterações cromossômicas numéricas, 243-244

Alterações genéticas, 32, 82, 89, 188, 249, 384, 410-411

Amenorréia hipotalâmica, 37

AMH, 45-48, 56, 59-60, 137, 165, 173-175, 180, 188, 336, 349, 485

Análise citogenética, 248

Análogo do GnRH, 217-218, 294, 442, 481

Análogos de GnRH, 104, 106, 108, 166, 205, 301, 351

Anastrozole (Arimidex), 104, 107, 121, 309

Anatomia do útero, 51
 Anatomia do sistema reprodutor masculino, 64
 Androstenediona, 26, 56, 80, 83, 100, 432, 437
 Aneuploidias, 21, 147, 226, 243, 248-249, 257-258, 276, 460, 462, 527-529
 Aneuploidias embrionárias, 249, 276, 460, 462
 Anomalias cromossômicas, 21, 31, 33, 39, 245-247, 524
 Anovulação, 36, 44, 100, 119, 429, 431, 433, 435, 437
 Ansiedade do casal, 20-21
 Antagonista, 103-104, 106, 108, 121, 139, 142, 144, 154, 166-168, 171, 175, 177, 179, 191, 199, 203, 213, 215, 217, 298, 442
 Antagonista de GnRh na fase lútea, 217
 Antagonista do GnRH, 106, 138, 139, 142-143, 169, 178, 190, 215, 217-218, 294, 296-297, 299, 351
 Antagonista dos receptores endocanabinoides, 439
 Anticoncepcionais, 191, 270, 332, 351, 400, 440-441, 475, 481, 488-489
 Anticorpo antiespermatozoide, 27
 Anticorpo antifosfatidil serina (IgG, IgM, IgA), 414
 Anticorpos antifosfolípides, 53, 322, 411, 413
 Anticorpos antitireoideanos, 44, 56, 235, 322, 416
 Anticorpos tireoideanos, 321, 416
 Anti-DNA, 27
 Antioxidantes, 39, 80, 226, 228, 419, 482, 499
 Antiperoxidase, 56, 319, 399, 416, 420
 Anti-tireoglobulina, 56, 319, 399, 416, 420
 Antitrombina III, 27, 53, 236, 415, 420
 Apneia noturna, 437
 Apoio Psicológico Especializado, 516
 Armazenamento de embriões, 178
 Ascite, 210-212, 215
 Aspectos éticos e legais da doação de óvulos, 353
 Aspiração e recuperação dos óvulos, 274
 Aspirina 232
 Assisted Hatching, 225, 462
 Aterosclerose, 400, 436
 Avaliação da integridade anatômica e funcional dos órgãos reprodutores, 56
 Avaliação do homem, 74
 Avaliação genética/cromossômica, 81
 Avaliação hormonal, 80, 83, 437
 Azoospermia, 76, 77, 81-83, 86, 88
 Azoospermia não obstrutiva, 76, 83
 Azoospermia obstrutiva, 76, 82-83, 95

B

Baixa reserva, 45, 166, 175-176, 189, 245
 Baixa respondedora, 137
 Banco de óvulos, 272
 Banco de sêmen, 17, 88, 112, 307
 Barriga solidária, 385
 Bem-estar Fetal, 523, 533-534
 Beta 2 glicoproteína I, 27, 53, 414

Biguanida, 439,
 Biópsia embrionária, 112, 147, 224, 249, 255, 462
 Biópsia testicular, 68, 82-83, 226
 Biópsias embrionárias, 449
 Blastocisto, 34, 148-150, 156, 185, 199, 202-203, 224, 257, 276, 454, 459, 461-463, 465
 Bloqueio hipofisário, 138, 139, 142, 166-167, 170, 193, 215, 273, 275
 Bolsa escrotal, 79, 83
 Bromocriptina, 108, 216
 Buserelina 0,5 mg, 215, 217

C

CA 125, 52, 56, 332, 472, 493
 Cabergolina, 108, 216-218
 Cancelamento do ciclo, 166, 215, 217
 Câncer, 24-25, 34, 85, 105, 159, 161-162, 207, 277-278, 281-318, 365, 373, 375, 400
 Câncer de mama, 26, 29, 104, 159, 260, 287-288, 291, 294-305
 Câncer endometrial, 162, 400, 429, 437
 Câncer ginecológico, 161, 282
 Capacitação espermática, 63, 78, 83
 Captação oocitária, 144, 216, 236, 450
 Características Depressivas, 513
 Cariótipo, 81, 243-250, 256, 248, 391, 398, 401, 411-412
 Cariótipo com Banda G, 27, 29, 54, 56, 81, 83, 224, 243, 349, 399, 411, 420
 Cariótipo fetal, 248, 524
 Casais soro discordantes: Homem e mulher infectados, 359
 Casais soro discordantes: Homem infectado e parceira soro negativa, 359
 Casais soro discordantes: Homem não infectado e parceira soro positiva, 359
 Causas da infertilidade masculina, 64
 Causas genético-cromossômicas, 54
 Caxumba, 65, 76, 368-369, 375
 Células NK, 230, 235, 417
 Células NK (Natural Killer – CD56), 230, 417, 421
 Células NK (Natural Killer), 230
 CGH (Hibridação genômica comparativa), 250, 257-258
 Cirurgia tubária, 334,
 Cisto de ovário, 26, 178, 327, 329, 331-332, 475
 Cistos, 49, 107, 122, 142, 154-155, 178, 191, 327, 336, 486, 488
 Citocinas Th1 e Th2, 200-201, 229, 231, 236, 322, 329
 Citrato de clomifeno, 103-104, 121, 127, 129, 157, 168-169, 176-177, 194, 442, 521
 Classificação embrionária, 459
 Clomid ou Indux, 103, 107
 Coasting, 215, 217
 Coenzima Q10, 195, 199-200, 227
 Coito programado, 27, 56, 102-103, 105, 112, 117-133, 135, 222
 Coito programado (Baixa complexidade), 112, 117-133,
 Coleta de óvulos, 87, 140, 142, 145, 153, 158, 177, 179, 192-194, 197-199, 202, 216-217, 231, 294, 296,
 298, 299, 486
 Coleta seminal, 124, 452
 Combate do Hiperandrogenismo, 441

Complexo cumulus corona (CCC), 451-452
Congelamento de embriões, 17, 112, 155-156, 269, 278, 291, 293
Congelamento de embriões (Vitrificação), 17, 103, 112, 147, 151, 155-156, 177-178, 215, 218, 234, 269, 272-275, 278, 291-293, 352, 464, 522
Congelamento de óvulos, 112, 269-279, 350, 449
Conselho regional de medicina (CFM), 380, 382, 386-387
Consort, 174, 183, 220
Corpúsculo polar, 451, 455-456
Corticóides, 235, 536
Criopreservação, 217, 284, 289-290, 292-293, 295, 298, 300-301, 304, 306, 358, 384, 401, 464
Criopreservação de embriões, 290, 292-293, 306, 465
Criopreservação de espermatozoides, 289
Criopreservação de fragmentos do ovário, 298, 300-301
Criopreservação de gametas ou embriões, 384
Criopreservação de oócitos, 292, 295, 304, 306
Criopreservação de tecido testicular, 289
Criopreservação de todos os embriões com transferência em ciclos posteriores, 217
Criptorquidia, 65-66, 87
Cross match, 53, 235, 417-418, 421
Cultivo de embriões D3, 458
Curetagem, 335

D

Defeitos congênitos, 38-39
Distúrbios metabólicos, 200
Dehidroepiandrosterona (DHEA), 432
Derrame pleural, 210
Descongelamento dos óvulos, 273, 275-277
Desenvolvimento embrionário, 199, 247, 344, 352, 448, 458-459, 462
Diagnóstico genético pré-implantacional de embriões, 384
Diagnóstico pré-implantacional - DPI ou PGD, 224, 249, 255-267, 402, 412
Dieta apropriada, 36
Dieta Mediterrânea, 499-501, 505
Dieta x endometriose, 481, 489
Dilatação do colo, 234
Dioxinas, 39-41
Dismenorréia e dispareunia, 396, 472, 474-476, 478, 488-489
Distrofia muscular, 26, 29, 255, 261
Doação compartilhada, 345, 348-352, 384, 387
Doação de embriões, 351
Doação de gametas ou embriões- Normas éticas, 383
Doação de óvulos, 17, 106, 113, 307, 341-355, 382, 387
Doação por generosidade pura, 350
Doação temporária do útero, 385
Doadora de óvulos, 307, 349
Doenças autoimunes, 320, 322, 390, 391, 394, 395, 397
Doenças infecciosas, 23, 25, 30, 38, 137, 243, 349
Doenças reumáticas, 67
Dopplervelocimetria, 332, 524, 534-535

Dosagens hormonais, 117, 120, 135, 139, 178, 275, 346
 DPI (Diagnóstico pré-implantacional), 112, 147, 255, 462
 DPP, 521
 Drilling ovariano, 442
 Drogas, 23, 29, 35, 64-65, 67, 76-77, 80, 84, 103-104, 107, 119, 137, 213, 226-227, 281, 348, 360, 373, 410, 419-420, 483
 Drogas citotóxicas, 281
 Drogas recreativas, 35, 67
 Ducto Venoso, 523-524

E

EGE E SLUDGE, 532-533
 Eixo hipotálamo hipofisário, 35-36, 64, 103, 294
 Ejaculação precoce, 69
 Ejaculação retrógrada, 65-66, 69, 119
 Embriões Congelados, 106, 108, 158, 194, 225, 232, 234, 292, 350, 522
 Emocional, 24, 29, 114, 117, 215, 283, 289, 387, 389-390, 400, 432, 470, 507, 510-517, 521
 Endometrioma e a reserva ovariana, 336
 Endometriose, 20-21, 24, 26, 41, 44, 50, 52-53, 56, 118-119, 130, 136, 165, 174, 223, 236, 319, 322, 324, 327, 334-335, 341, 469-495
 Endometriose infiltrativa, 473, 479-480
 Endometriose ovariana, 473, 475-478, 480, 485
 Endometriose profunda, 50, 473, 478-479, 487
 Endometriose superficial, 473, 474-475, 484
 Endometrite, 27, 230, 335, 413, 418, 421
 Enzimas hepáticas, 211-212
 Epigenética, 343-344
 Equilíbrio Mental, 514
 Equipe Multidisciplinar, 284, 384, 510
 Espermatogênese, 71, 72, 244, 246
 Espermatozoide, 27, 33, 35-36, 40-43, 49, 52-53, 63-68, 70-71, 73-78, 80-83, 86-89, 92-93, 101-102, 112-114, 118-119, 125, 135-136, 146-147, 154, 224-227, 245, 269, 281-282, 289-290, 293, 299, 307-309, 329, 341-342, 348-349, 351, 359-362, 384, 387, 419, 421, 450, 453-454, 456-457, 484, 497
 Espermograma, 19-20, 28, 63, 66, 71, 74-78, 80, 83, 89, 117-118, 137, 334, 346-347, 349, 419
 Espermograma alterado, 63, 76-77
 Espermograma normal, 66, 74-76
 Esquemas mistos, 122
 Estatísticas dos abortos, 409
 Esteroidogênese ovariana, 100, 195
 Estilo de vida, 33, 67, 111, 344, 419-420, 438, 443, 489, 497-498, 503
 Estilo de vida do casal, 33
 Estilo de vida inadequado – fatores tóxicos, 67
 Estimulação ovariana, 104, 106-107, 117, 120, 122-123, 127, 129-130, 135, 138-141, 143-144, 153-154, 157-158, 165-184, 191, 196, 198, 201, 209, 213-214, 229, 233-234, 273, 293-298, 301, 306, 322-324, 333, 336, 351, 389, 396, 401, 429, 443, 485
 Estradiol, 45, 60, 83, 100-101, 109, 120, 137, 140-141, 153-154, 157-158, 167, 175, 178, 194-195, 214-215, 217, 232-234, 241, 275-276, 295-297, 309, 320, 322, 333, 335, 345, 352-353, 389-390, 397, 399, 405, 430, 434, 441, 522, 539

Estrutura Familiar, 517
 Ética social e ética médica, 379
 Éticas para utilização das técnicas de reprodução assistida – Normas, 150, 380, 381, 387
 Exame cromossômico/ Genético, 399
 Exames, 17, 23, 26, 30, 38, 43, 48, 53-55, 57, 63, 78-80, 82, 117, 120, 137, 153, 186, 188, 193, 212, 225, 229, 235, 237, 249, 256, 259, 342, 345, 347, 348, 350, 389, 397, 399, 434, 437, 472, 474, 475, 478, 479, 486, 522-523, 528, 529, 531-532
 Exames clínicos, 26, 30
 Exames mínimos necessários, 137
 Exames que avaliam a fertilidade do casal, 17, 27, 43
 Exercícios físicos, 42, 68, 85, 438, 472
 Exercícios físicos moderados, 85

F

Falência ovariana, 19, 48, 273, 281, 286, 296, 300, 303-304, 319, 331, 336, 341, 345, 389-406
 Falência ovariana precoce (FOP), 48, 188-189, 245, 271, 304, 319, 393-394, 399
 Falência ovariana prematura, 296, 336, 341, 345, 389-406
 Fator anatômico, 44, 49
 Fator anti-nuclear, 27, 399
 Fator endometriose, 44, 52, 56
 Fator hormonal, 44, 55-56
 Fator masculino, 44, 54, 97, 130, 136, 410, 419, 454
 Fator ovariano, 44
 Fator reumatoide, 399
 Fator V de Leiden, 53, 236, 415, 420
 Fatores de risco secundários, 214, 218
 Fatores iatrogênicos, 69
 Fertilização In Vitro (FIV), 27, 35, 60, 78, 80, 82, 86, 88, 92-93, 99, 103, 108, 112-113, 115, 117, 122, 135-163, 165-184, 190-191, 223-242, 250, 255-256, 269, 272, 276, 292, 299, 307, 319, 330, 333, 336, 341, 350-351, 353, 357, 359, 401, 412, 422, 429, 449, 453-454, 466, 499-500, 521
 Filho Biológico, 517
 FISH (Fluorescence In Situ Hybridization), 227, 250, 257-258
 Fisiopatologia, 210, 218, 323, 390, 414, 430
 FIV – fertilização In vitro, 27, 35, 60, 78, 80, 82, 86, 88, 92-93, 99, 103, 108, 112-113, 115, 117, 122, 135-163, 165-184, 190-191, 223-242, 250, 255-256, 269, 272, 276, 292, 299, 307, 319, 330, 333, 336, 341, 350-351, 353, 357, 359, 401, 412, 422, 429, 449, 453-454, 466, 499-500, 521
 FIV clássica, 135, 146, 453-454
 FIV: Complicações, 157
 FIV: Condições mínimas, 136
 FIV: Exames complementares, 137
 FIV: Indicações clássicas, 136
 FIV: O que os casais gostam de saber, 115
 FIV: Outras considerações, 155
 FIV: Recursos mínimos para o medico realizar, 137
 FIV: Resumo explicativo, 153
 FIV: Taxas de sucesso, 154, 202
 FIV: Técnica, 130, 134, 154, 202
 FMR-1: Pré-mutação (55-200 CGG repetições), 188, 392, 398
 Folículos antrais, 45, 48, 99-100, 137, 174, 186, 188-189, 213-214, 349

Formulário de pré-consulta, 22
 Fosforilação, 216
 Fragmentação de DNA do espermatozoide, 33, 63, 68, 80, 89, 225, 419, 421
 Fragmentação de DNA espermático, 32, 146
 Fragmentação do DNA, 32, 33, 41, 63, 66, 68, 80, 83, 89-91, 146-147, 225-226, 360, 419, 421
 Fragmentação do DNA dos espermatozoides, 83, 147
 FSH, 26, 30, 45, 56, 59, 63, 80, 83, 87, 99-104, 107, 117, 121-122, 137, 139-140, 143, 144, 169-183, 186, 188-193, 195-197, 199, 201, 204, 215, 220-221, 228, 294, 296-297, 298, 313, 349, 389-390, 392, 394, 396-397, 399, 401, 404, 406, 430, 434, 437, 442-443
 FSH endógeno, 169, 194-195
 FSH exógeno, 169
 FSH recombinante, 105, 107, 121, 139, 143, 169-170, 172, 175, 294, 442
 Fumo, 34-35, 80, 226, 419
 Furanos, 39-41

G

Galactosemia, 262, 393-394
 Gene BRCA1 e BRCA2, 295-296, 313, 315, 317
 Genética da menopausa precoce, 271
 Gestação de substituição, 385
 Gestação Gemelar, 101, 534
 GH, 195-197, 227
 Gônadas, 282
 Gonadotrofinas, 64, 67, 99-100, 104-105, 121-122, 128-130, 142, 144, 153-154, 166-171, 188-192, 196, 198, 213, 215, 217, 273, 294, 301, 321, 389-390, 434, 442
 Gonadotrofinas injetáveis, 121-122, 128-129, 442
 Gonal, 105, 107, 169, 181, 294
 Gradiente descontínuo e densidade, 125, 453
 Gravidez após a vasectomia, 91
 Gravidez ectópica, 35, 335

H

Hábitos, 16, 23, 29, 33, 57, 67, 77, 83-84, 109, 348, 410, 484, 497, 499, 503
 hCG, 99, 102, 105, 108, 124, 127, 132, 135, 139-142, 144, 153-154, 157, 178-179, 192-194, 196-199, 201, 210, 214-221, 231-233, 239, 275-276, 294, 295-298, 322-323, 351-353, 464, 522-523
 Hemoconcentração, 210, 212-213
 Hemofilia, 25, 29, 255, 262
 Hemograma, 26, 30, 38, 211, 414, 522
 Heparina, 211-212, 236, 414-415, 419-420, 536
 Heparina profilática, 212
 Hepatite B, 55, 346-349, 357, 361, 368, 373, 376
 Hepatite C, 55, 346-349, 357, 360
 Hepatotóxicos, 440
 Hidrocele, 87
 Hidrossalpinge, 231, 334
 Hiperandrogenia, 431-432
 Hiperestimulação ovariana, 47, 104, 108, 129, 142, 157, 166, 169, 175, 209-221, 294, 296, 323, 351, 353, 429, 443
 Histerometria, 126, 152, 235

Histerossalpingografia, 23, 50-52, 117-118, 137, 229, 231, 335, 346
 Histerossonografia, 51, 346
 HIV, 25, 30, 38, 55, 287-288, 300, 346-349, 357-358, 363-365
 Hmg, 105, 107, 121-122, 131, 139-140, 142, 144, 160, 169-172, 175-177, 179-182, 190, 192, 194-199, 202, 294, 298
 HOMA IR, 26, 56, 347, 420, 434-435, 438
 Hormônio Antagonista do GnRH, 179
 Hormônio antimulleriano (AMH), 45, 137, 165, 186, 188-189, 213-214, 336, 392
 HTLV, 25, 30, 38, 55, 346-349, 357, 362, 364

I

ICSI – Injeção intracitoplasmática do espermatozoide, 61, 80, 86-88, 93, 95, 97, 113, 135-163, 179-183, 207, 219, 221, 226, 241, 269, 276, 278, 299, 312, 347, 363-364, 450, 453-454, 456-457, 465-466, 495, 507
 ICSI convencional, 226, 347, 457
 ICSI de alta magnificação, 226
 ICSI Magnificado, 147, 226
 Idade Avançada, 80, 83, 136, 170, 175-176, 187, 229, 249, 334, 341, 346, 408, 419, 522, 529
 Idade da mulher, 19-21, 31-33, 56-57, 93, 111, 114, 137, 147, 150, 154-155, 165, 227, 229, 271, 276, 303, 334, 407-408, 411, 419
 Idade do homem, 32, 89, 226
 Idade fértil, 16, 22, 281, 283, 328, 335, 367
 IgA, 27, 414, 423
 IUI – Inseminação intrauterina, 27, 57, 88, 108, 112, 117-133, 135, 223, 307, 357, 359, 449, 521
 IMC (Índice de massa corpórea), 68, 165, 172, 174, 213-214, 410, 420, 434-435, 438, 497
 Impacto emocional do tratamento de reprodução, 516
 Impotência, 36, 69, 119, 511, 513
 IMSI – Intracytoplasmic morfologically select sperm injection, 146-147, 162, 226, 258
 Imunização: Febre amarela, 368, 374, 376
 Imunização: Hepatite A, 30, 369, 372, 375
 Imunização: Hepatite B, 30, 369,
 Imunização: HPV, 374, 376
 Imunização: Influenza (Gripe), 368, 370, 374
 Imunização: Meningococo, 368, 372, 376
 Imunização: Pneumococo, 368-372, 376
 Imunização: Raiva, 368, 374, 376, 512-513
 Imunização: Tétano, difteria, e coqueluche (dTap) e Tétano, difteria (dT), 370
 Imunização: Vacina tríplice viral (Sarampo, caxumba e rubéola), 369
 Imunização: Vacinas inativadas, 368, 375-376
 Imunização: Varicela (Catapora), 368-369, 375
 Imunoglobulinas, 368
 Indicações, 70, 118-119, 136, 256, 270, 277, 330, 361, 377, 453-454, 474, 526, 530
 Indução de ovulação, 105, 227, 352, 442
 Indux, 103, 107
 Infecções, 52, 63, 65, 74, 77, 112, 357-358, 363, 367, 372, 390, 395-397, 410, 418, 480
 Infertilidade inexplicável ou infertilidade sem causa aparente (ISCA), 43-44, 54-55, 136
 Infertilidade permanente, 282
 Infertilidade, 20
 Inibidor de aromatase (Anastrozole e Letrozole), 121, 128, 168, 178-179, 194, 306

Inibidores da aromatase, 104, 442
 Inibina B, 26, 45, 392
 Inositol, 228, 440, 443-444, 447
 Inseminação intrauterina, 27, 57, 89, 108, 112, 117-133, 135, 223, 307, 357, 359, 449, 521
 Inseminação Intrauterina (Media complexidade), 117, 119
 Insuficiência ovariana precoce, 188, 296
 Intermediário ou Zona cinzenta (45-54 CGG repetições), 393
 Investigação inicial, 30
 ISCA – Infertilidade sem causa aparente, 20, 43-44, 54-55, 574, 111, 114, 119, 130, 136, 453

K

Kissing ovaries, 214

L

Laparoscopia, 118, 231, 412, 443, 470, 473-477, 480, 485, 488-489
 Laparotomia, 158, 331, 476, 480
 Lavagem seminal (Sperm-wash), 125, 360-361, 453
 Letrozole (Femara), 104, 107, 121, 131-133, 168, 178-179, 194-195, 204, 294-295, 309-310, 313-315, 317
 Levotiroxina, 321, 324, 416, 420
 LH, 30, 41, 45, 56, 63, 80, 83, 99, 100-107, 117, 122, 137, 139-140, 144, 169-172, 174-178, 180, 183, 189-191, 193, 195, 203, 215, 228, 232, 294, 298, 349, 391, 394, 397, 399, 430, 434, 437, 440, 443
 LH exógeno, 170
 LIF (Fator inibidor da leucemia ou Fator essencial para a implantação), 236, 484
 Lupus eritematoso, 395

M

Má respondedora, 45, 185-186
 Malformação uterina, 50
 Malformação mullerianas, 48, 327, 412
 Malformações, 48, 50, 52, 103, 158, 248, 321, 327, 353, 367, 369, 382, 412, 522, 524, 529-530
 Malformações fetais, 103, 158, 367, 369, 382, 524, 529-530
 Más respondedoras, 170, 176, 181, 185-208, 401
 Maternidade, 15, 270, 272, 277, 328, 362, 386, 509, 533
 Maturação In Vitro (IVM), 273, 293, 295,
 Medicamentos hormonais, 85
 Medicamentos injetáveis, 104
 Medicamentos orais, 103, 121, 168, 273
 Medicina baseada em evidências, 237
 Meio de cultura, 125, 152, 225, 234, 362, 450, 452-453, 454, 456-458, 462-463
 Menopausa, 25, 34, 46, 103, 107, 121, 131, 133, 181-183, 245, 271, 281-282, 291, 298, 303, 316, 341, 345, 352, 393, 397, 400, 481, 494
 Menopausa precoce, 25, 271, 281-282, 341, 397
 Menstruação retrógrada, 470
 Metformina, 108, 416, 420, 439-440, 442
 Microdeleção do cromossomo Y, 77, 83
 MICRODISSECÇÃO, 87-88
 Microflare, 191-192
 Micromanipulação de gametas, 146

Migração ascendente (Swim-up), 125, 453
 Mini-FIV, 175-179, 190, 195, 203, 227
 Mínima estimulação ovariana (MEO), 175, 190
 Mioma x fertilidade, 329
 Miomas, 49, 52, 229, 327-331, 335, 412, 413
 Miomas uterinos, 49, 328-329
 Miomectomia, 330-331, 334, 413, 420
 Miomectomia x Infertilidade, 330
 Monitoragem Fetal, 533
 Morfologia de Kruger, 76, 80, 90
 MSOME, 147, 162, 226, 457
 MTHFR, 27, 53, 236, 415, 420, 425
 Mutação do gene BRCA1 e BRCA2, 295
 Mutação do gene da protrombina, 53

N

Necrospemia, 77
 NGS (Next Generation Sequencing), 250, 258-259
 NIPT (NON-INVASIVE PRENATAL TESTING), 524-529, 537-539

O

Obesidade e magreza, 68
 Oligospermia, 77, 81, 83
 Oncofertilidade, 281-318
 Oncologistas, 283
 Oócitos – Classificação, 455
 Oócitos imaturos, 453
 Oócitos maduros, 185, 196, 201, 455
 Ooforectomia, 332, 476
 Órgãos-alvo, 441
 Osso Nasal, 523, 524
 Ovários policísticos, 19, 108, 1121, 122, 175, 197, 213-214, 228, 319, 416, 429-447
 Ovulação, 17, 27, 36, 42-44, 48-49, 56, 69, 87, 93, 99-106, 108, 112, 118-122, 124, 130, 137-140, 152, 157, 165-166, 176-178, 181, 191, 194, 196, 201, 209-221, 227-228, 272-273, 275, 293, 295, 299, 327, 332, 341, 351-352, 361, 390, 396, 417, 438-440, 442, 521

P

Paracentese, 212-213
 Paraplegia, 66
 Paternidade, 89, 342, 509
 PCBs, 39
 Perda da fertilidade no decorrer da idade, 89
 Perda fetal, 247-248, 321, 407
 Perda fetal: Avaliação genética, 247-248
 Pericárdio, 211
 PESA, 86-88, 93, 290
 Peso corporal, 37, 498
 Pesquisa avançada da fertilidade do homem, 79
 Pesquisa da ovulação, 48

- Pesquisa hormonal básica, 44
 Pesquisa imunológica, 79
 Pesquisas Psicológicas, 509, 518
 PGD – Pré-Implantation Genetic Diagnosis, 112, 147, 224, 227, 241, 249-251, 253, 255-267, 402-403, 412, 420, 462
 PICSI (Seleção de espermatozoides funcionais), 80, 147, 161, 226
 Pioglitazona, 216-218, 440
 Placenta de inserção baixa, 521
 Pólipos, 49-50, 52, 229, 263, 327, 333, 412-413, 420
 Pólipos endometriais, 327, 333, 413
 Pré embriões, 147, 292, 454, 458-461, 464
 Precoce e tardia, 210
 Pré-implantation Genetic Diagnosis (PGD), Comparative Genomic Hybridization (CGH), 250, 257-258
 Preparo do endométrio, 275, 352
 Preparo do sêmen para a inseminação intrauterina, 124
 Preservação da fertilidade na mulher, 290-291, 303
 Preservação da fertilidade no Homem, 288, 309
 Preservação da fertilidade, 16-17, 69, 273, 281-318, 328, 336, 339, 401-402
 Principais esquemas, 121
 Problemas imunológicos, 235, 417, 536
 Processamento dos espermatozoides, 362
 Processamento seminal, 78, 118, 125, 452, 456
 Progesterona, 26, 48, 56, 101, 106, 108, 120, 127, 141, 153, 157, 228, 232-233, 275-276, 295, 322, 335, 345, 352-353, 416, 419, 421, 432-433, 437, 440, 489, 522, 532, 535
 Pró-núcleos, 454, 460
 Proteção medicamentosa em pacientes com câncer, 301
 Proteína C, 27, 53, 236, 415, 420
 Proteína S, 27, 53, 236, 415, 420
 Protocolo curto com antagonista, 142, 167-168, 190, 213, 215, 217-218
 Protocolo longo (Agonista), 139-140, 142, 153, 166-168, 190, 192, 193
 Protocolos de estimulação ovariana, 127, 165
 Protrombina mutação, 53, 236, 415, 420
 Psicoterápica, 514
 Psiquismo humano, 509
 Puregon, 105, 107, 169, 294

Q

- Qualidade do sêmen, 33, 42, 66-68, 89-90, 118, 289, 498
 Quimioterapia, 65, 68, 87-88, 187, 189-200, 272, 281-283, 285, 287, 291, 293-295, 300-301, 306, 308, 395, 397, 401
 Quinagolida, 216

R

- Radioterapia, 65, 68, 272, 281-283, 285, 291, 300-301, 395, 397, 401
 Receptividade endometrial, 34, 215, 229, 231, 233-234, 236, 352
 Receptoras de óvulos, 150, 343
 Recrutamento e crescimento folicular, 100, 105
 Regularização do ciclo menstrual, 440

Relação sexual, 56, 69, 358-359, 475
 Relações Familiares, 511
 Relações sexuais, 16, 20-21, 42-43, 55, 59, 114, 118, 124, 127, 375, 497
 Remédios, efeitos, 42
 Técnicas de Reprodução assistida, 21, 45, 67, 76, 89, 130, 135, 150, 249, 330, 357, 359-360, 362, 380-381, 387, 470, 478, 484, 509
 Reserva folicular, 283
 Reserva ovariana, 26, 34, 45-46, 49, 56, 59, 111, 117-118, 122, 137, 165-166, 168, 172, 174-176, 186-189, 213, 230, 237, 282, 295-296, 301, 327, 334-336, 348-349, 389, 396, 401, 403, 478, 485, 486
 Resolução CFM nº 2.013/13: Descarte, 156, 387
 Resolução CFM nº 2.013/13: Doação compartilhada, 387
 Resolução CFM nº 2.013/13: Doação de espermatozoides, 387
 Resolução CFM nº 2.013/13: homoafetividade, 387
 Resolução CFM nº 2.013/13: Idade da paciente, 387
 Resolução CFM nº 2.013/13: Principais contribuições, 387
 Resolução CFM nº 2.013/13: Transferência de embriões, 387
 Resolução CFM nº 2.013/13: Útero de substituição, 387
 Resolução de CFM nº 2.103/13, 380, 387
 Ressonância magnética, 23, 53, 56, 333, 478-479
 Ressonância magnética pélvica, 478-479
 Reversão da vasectomia, 92
 Risco da hiperestimulação ovariana, 214
 Risco de vida, 211, 282
 Roda-de-carroça, 214

S

Saúde Reprodutiva, 33-34, 43, 52, 80, 111, 335, 497-498, 500, 503
 SCSA (SpermChromatationStructureAssay ou teste de estrutura cromatina espermática), 225
 SDHEA (Sulfato de Dehidroepiandrosterona), 26, 56, 80, 83, 437
 Second-Look, 335
 Seleção folicular, 101
 Sêmen, 17, 19, 32-34, 40-42, 58, 61, 66-69, 74, 77, 79, 86, 88-90, 93, 95-96, 112, 118-119, 124-125, 142, 161, 225, 227, 283, 289-290, 307, 311, 341, 352, 357-362, 364-365, 449, 452-453, 466, 497-498, 506
 Sensibilizadores da insulina, 416, 439-440
 Sentimentos Depressivos, 513
 Septo uterino, 229, 327, 333, 412, 420
 Serofene, 107
 Serophene, 103
 Síndrome da hiperestimulação ovariana (SHO), 47, 169, 209-221, 294, 298, 351, 429
 Síndrome do X- Frágil, 264
 Síndrome de Down, 25, 29, 33, 255, 523-525, 530
 Síndrome de Edwards, 255, 525
 Síndrome de Patau, 255, 525
 Síndrome de Sjogren, 264, 395
 Síndrome de Turner, 188, 245, 391, 397-398, 402, 403
 Síndrome do Klinefelter, 77, 244, 255
 Síndrome dos ovários policísticos, 19, 108, 112, 122, 175, 213-214, 228, 319, 416, 429-447
 Síndrome plurimetabólica (Síndrome X), 435

Sinéquias uterinas, 229, 327, 334, 412
 Sistema imunológico, 40, 230
 SNP Com apoio a parenteal, 250
 Sódio/potássio, 211
 Soluções coloides, 216
 SOP, 19, 108, 112, 122, 175, 213-214, 228, 319, 416, 429-447
 SOP: Acne e alopecia, 432
 SOP: Amenorréia, 429, 433
 SOP: Anovulação, 429, 431, 433, 435, 437
 SOP: Características, 474, 476
 SOP: Doença de Cushing, 431
 SOP: Estimulação ovariana, 429, 443, 485
 SOP: Ferriman e Gallwey, 432
 SOP: Hiperprolactinemia, 431
 SOP: Hirsutismo e obesidade, 429
 SOP: Infertilidade, 429, 435, 442
 SOP: Sinais e sintomas, 429
 Sorologia para Citomegalovirus, 38, 55, 347, 421
 Sorologia para Toxoplasmose, 38, 55, 347, 348-349, 421
 Sperm-wash, 125, 453
 Sucesso do Tratamento, 120, 305, 323, 346, 350, 477, 510-516
 Super ICSI, 146-147, 226, 457
 Suporte de fase lútea, 106, 127, 153, 215
 Suporte Psicoterápico, 510

T

T4 Livre, 26, 30, 56, 117, 320, 323, 346-347, 349, 397, 399, 416, 420-421, 437, 522
 Tabagismo, 19, 223, 29, 33, 77, 348, 400, 497, 499
 Talassemia major, 247
 Tamoxifeno, 104, 107, 121, 128, 168—169, 295, 297, 306
 Taxa de cancelamento, 187
 Taxa de Fertilidade, 32, 497
 Taxas de implantação, 231, 246, 522
 Taxas de sucesso, 122, 130, 135, 154, 202, 300, 308-309, 442, 499
 Técnicas mais utilizadas para o processamento seminal no laboratório, 125
 Terapia de Apoio, 516
 Terapia medicamentosa para perda de peso, 439
 Terapias adjuvantes, 185-186, 190, 195, 203, 227
 Teratospermia, 27, 77, 96
 TESA, 87-88, 93, 290
 Teste de ACTH (dosagem do cortisol), 432
 Testosterona, 26, 30, 36, 42, 56, 67-68, 80, 83, 101, 195, 197-199, 203, 281, 430, 432, 434, 437, 440-441
 Testosterona livre, 30, 80, 432, 437
 Tireóide: Anticorpo antitireoglobulina (Anti-TG), 319-320
 Tireóide: Anticorpos antitireoperoxidase (Anti-TPO), 319
 Tireóide: Autoimunidade para tireóide (AT), 319, 322-323
 Tireóide: Disfunção tireoidiana, 319, 322-323
 Tireóide: Estimulação ovariana, 322-324

Tireóide: Infertilidade, 319-323
 Tireóide: Tratamento, 319, 323-324
 Toracocentese, 212-213
 Torção dos testículos, 66
 Transferência de citoplasma, 200
 Transferência embrionária, 152, 154-155, 179, 202, 232-234, 276, 459, 463
 Translocações cromossômicas, 224
 Transtornos Psicossomáticos, 512
 Tratamento cirúrgico, 52, 112, 442, 476, 485, 489
 Tratamento de resistência à insulina, 439
 Tratamento Emocional, 516
 Tratamento medicamentoso, 111, 291, 489
 Tratamento Reprodutivo, 249, 512-513
 Tratamentos em casos difíceis, 86
 Tratamentos oncológicos, 272-273, 282-283
 Trigger, 166, 168, 177, 181-182, 214-215, 217-221, 297, 315, 442
 Triptorelina 0,2 mg, 108, 141
 Trombofilias, 26, 37, 44, 53, 56, 223, 235, 247-248, 410, 413, 415, 420, 536
 Trombose venosa, 211
 Tromboses mínimas, 235
 TSH, 27, 30, 44, 56, 117, 320-324, 346-347, 349, 397, 399, 416, 420-421, 437, 522

U

Ultrassom abdominal, 126, 234
 Ultrassom de bolsa escrotal, 79, 83
 Ultrassom Morfológico, 523-524, 527, 529-530, 532
 Ultrassom pélvico, 79, 211, 398
 Ultrassonografia, 23, 48-49, 63, 78, 117, 122, 135, 397, 476, 488, 530
 Ultrassonografia endovaginal, 23, 117
 Ultrassonografia pélvica e transvaginal, 397
 União homoafetiva, 385
 Uréia/ creatinina, 211
 Útero bicorno, 49, 412
 Útero unicornio, 327, 412, 420

V

Vacinação, 38, 357, 361, 367-368, 371-372, 374-375, 377
 Vacinas contra-indicadas na gestação, 376
 Varicocele, 28, 65, 70-71, 77, 79, 87, 95-96, 112, 419
 Vasectomia, 19, 28, 77, 87, 91-92, 112
 VEGF (vascular endothelialgrowthfactor, ou fator de crescimento vascular endotelial), 210, 216-217
 Videolaparoscopia, 26, 50, 52-53, 56, 1121, 117, 298, 302, 331, 332-333, 336, 341, 480, 488
 Vitamina D, 27, 53, 85, 322, 400
 Vitaminas e suplementos nutricionais, 84
 Vitrificação, 103, 147, 151, 155-156, 177-178, 215, 218, 234, 269, 272-275, 292-293, 352, 464, 522

X

Xenoestrogênios, 483-484

OUTROS LIVROS PUBLICADOS PELO IPGO



Coito programado e inseminação intrauterina – Guia prático para o ginecologista – Direto ao assunto

Arnaldo Schizzi Cambiaghi, Rogério B. F. Leão e Patrícia F. do Nascimento

Este é um livro para o ginecologista que quer saber mais detalhes sobre os tratamentos de baixa e média complexidade. O Coito programado e a inseminação intrauterina são considerados as possibilidades mais simples e possíveis de serem executadas pelo profissional não especialista em infertilidade e capaz de produzir taxas e sucesso semelhantes às clínicas especializadas, desde que o passo-a-passo seja seguido com rigor. E esta é a proposta deste livro com capítulos e ilustrações que descrevem de forma clara e didática como as pacientes devem ser selecionadas, como realizar a estimulação ovariana adequada, a técnica de inseminação e as possíveis complicações entre outras interessantes considerações.



Fertilidade e Alimentação - Guia alimentar para homens e mulheres que desejam preservar ou melhorar sua fertilidade

Arnaldo Schizzi Cambiaghi e Débora de Souza Rosa

Esta obra procura alertar homens e mulheres sobre como a alimentação pode interferir em casos como: infertilidade, endometriose, abortos, ovários policísticos e envelhecimento ovariano. Descreve ainda os principais exames e tratamentos para aqueles que não conseguem engravidar, além de dar orientações de como preservar a fertilidade, dicas para uma gravidez sadia e receitas e sugestões de alimentos mais propícios para cada situação.



Fertilização um ato de amor - 4ª edição Acompanha DVD

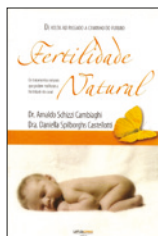
Nova edição que descreve tratamentos atualizados sobre a utilização da imunologia, yoga e acupuntura no combate à Infertilidade. Acompanha um DVD que descreve com imagens e em detalhes como é feita a Indução de Óvulos, a inseminação artificial, a fertilização *in vitro* (ICSI) e a Biópsia Embrionária.



Os tratamentos de fertilização e as religiões – O permitido e o proibido

Dr. Arnaldo S. Cambiaghi

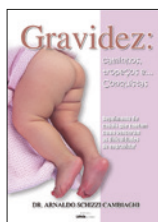
O livro apresenta como cada religião avalia os tratamentos de fertilização. Não é preciso estar envolvido em algum tratamento contra infertilidade para entender o quão envolvente e interessante pode ser conhecer a diversidade de opiniões entre os representantes religiosos e as leis das doutrinas que cada um representa: o proibido, o perigoso e o interpretado.



Fertilidade Natural

Dr. Arnaldo S. Cambiaghi e Dra. Daniella S. Castellotti

Um livro para aqueles que querem saber mais sobre os tratamentos alternativos que podem melhorar a fertilidade do casal. Capítulos: O que é infertilidade; A escolha da clínica certa e do médico ideal; O processo reprodutivo normal; Os exames que avaliam a fertilidade do casal; A infertilidade inexplicável; Alimentação; Hábitos; Fator emocional; Acupuntura; Fitoterapia; Aromaterapia; Homeopatia; Reflexologia e shiatsu; Yoga; Fé e religiosidade; Terapia floral e tratamentos convencionais.



Gravidez: Caminhos, tropeços e... Conquistas

O livro apresenta depoimentos envolventes – de pacientes que se trataram no IPGO (Instituto Paulista de Ginecologia, Obstetria e Medicina da Reprodução) – comentados pelo autor, que emocionam leitores de todas as idades, homens e mulheres, independente de terem ou não dificuldade para engravidar. São casos reais de mulheres que ficaram grávidas utilizando as técnicas de Reprodução Assistida e as suas variações – como a doação de óvulos, a barriga de aluguel, o banco de sêmen (comenta como os homens enfrentaram a infertilidade), além da superação das dificuldades nos casos de endometriose, idade avançada e problemas emocionais.



Fertilidade é assunto sério

Como homens e mulheres podem prevenir que os inconvenientes da vida atrapalhem sua fertilidade. O autor explica que cada um de nós é responsável por grande parte das causas da infertilidade. O uso de drogas e bebidas, tabagismo, bem como a falta de cuidado com doenças sexualmente transmissíveis são considerados fatores de risco. Além disso, pacientes com endometriose ou curados de um câncer podem preservar a fertilidade através de um diagnóstico precoce. Sabe-se também que cerca de 15% dos casais encontrará dificuldade para ter filhos, na época que desejarem engravidar. Problema que gera ansiedade, frustração e altos gastos com tratamentos especializados. Com uma linguagem simples e esclarecedora, o autor mostra como mudanças de estilo de vida e cuidados básicos com a própria saúde podem evitar que a infertilidade aconteça.



Doadoras e receptoras de óvulos: uma integração perfeita e ética que ajuda a construir famílias

Dr. Arnaldo S. Cambiaghi e Dra. Daniella S. Castellotti

“A doação de óvulos não consiste em um simples ato de entrega descontrolada, mas sim em uma atitude pensada e generosa com o objetivo maior de proteger, preservar, eternizar, restaurar e conservar a família e o amor.”

É um livro que trata de um tema polêmico que desperta interesse entre os casais e curiosidade aos médicos. É dedicado às mulheres que não possuem óvulos capazes de serem fertilizados e têm dificuldade em aceitar óvulos doados e também àquelas que querem doar seus óvulos, mas desconhecem como isso pode ser realizado. É um livro ético que explica o aspecto legal e descreve passo-a-passo o procedimento para doação de óvulos. Mostra também depoimentos de mulheres que doaram e receberam óvulos.



Ser ou não ser fértil? As questões e respostas

Este livro tem um aspecto objetivo e didático, numa linguagem simples em forma de questões e respostas.

Capítulos: Questões iniciais, Respostas fundamentais, Pre-servação da fertilidade (prevenção e proteção), Exames para a avaliação da fertilidade do homem e da mulher, Infertilidade inexplicável ou esterilidade sem causa aparente (ESCA), Infertilidade masculina, Abortamento de repetição (AR), Síndrome dos ovários policísticos, Miomas uterinos, Endometriose, *Coito programado* – indução da ovulação, IAIU *inseminação artificial*, Fertilização *in vitro*, A fertilidade dos 35 aos 45 anos, A fertilidade dos 46 anos aos 55 anos e daí em diante, A fertilidade após vasectomia e laqueadura tubária, DPI biópsia embriônica, Congelamento de embriões, Óvulos e ovário, A gravidez após os tratamentos de fertilização assistida.



Por que os tratamentos de fertilização *in vitro* podem falhar?

Este livreto descreve as possíveis causas do insucesso dos tratamentos de fertilização *in vitro*, como diagnosticá-las e os possíveis tratamentos. Se o seu tratamento ainda não deu certo, muitos destes diagnósticos poderão ajudar a aumentar a chance de gravidez em uma próxima tentativa.



Grávida feliz, obstetra feliz

Um livro de dicas para médicos e pacientes terem um relacionamento feliz em perfeita harmonia.

Capítulos: O milagre da vida, Como fazer o cálculo para saber a data provável do parto, Exames realizados durante a gestação, Alterações orgânicas durante a gravidez, Descobrimo o sexo do bebê, Ameaças ao bem-estar da mamãe e do bebê, Aspectos psicológicos da gravidez, Cuidados com a alimentação, Ginástica na gravidez, Cuidados estéticos, O parto harmonizado, Aprenda a anotar suas dúvidas antes das consultas, Cuidados maternos após o nascimento do bebê, Ginástica pós-parto.



Bem Estar da Mulher – a essência da vida

É um livro completo da saúde feminina. Escrito por vários autores colaboradores, explica aspectos gerais da saúde da mulher, como: Saúde Ginecológica, Ovários policísticos, Sexualidade, Síndrome do Coração Partido, Relações Afetivas, Qualidade de Vida, Dores de Cabeça, Problemas Digestivos, Envelhecimento Saudável etc...



No manual da preservação da fertilidade em pacientes com câncer - Para pacientes

É um livro de bolso, pequeno no tamanho, mas com muitas informações para pacientes que serão tratadas de câncer e se preocupam com o seu futuro reprodutivo. Descreve os avanços tecnológicos dos últimos anos que a oncologia tem proporcionado aos pacientes e os tratamentos que revolucionaram a esperança de uma vida melhor. Jovens, que tinham muitas vezes um futuro desenganado, podem agora olhar com esperanças concretas a cura de sua doença. Entretanto, essa evolução nem sempre tem evitado o prejuízo da saúde reprodutiva, causado pelas cirurgias, quimioterápicos ou radioterapias, comuns a essas pacientes.



Grávida feliz, obstetra feliz – Em braille

Livro escolhido pela Fundação Dorina Nowill para Cegos. A iniciativa, do Dr. Arnaldo Schizzi Cambiaghi e que foi patrocinada pelo Bradesco, mereceu a homenagem intitulada “Parceiros de Visão”.

RECEBEU O “TROFÉU CORUJA” - SÍMBOLO DA SABEDORIA

Este livro se encontra disponível na Fundação Dorina Nowill para Cegos



Oncofertilidade na prática médica - Direto ao assunto

Arnaldo Schizzi Cambiaghi e Rogério B. F. Leão

É um livro dedicado aos profissionais médicos que cuidam de pacientes oncológicos e se preocupam não só com a cura da doença, mas com a futura capacidade reprodutiva dos seus pacientes. O livro descreve o passo a passo das técnicas de preservação da fertilidade: congelamento de óvulos, embriões, fragmentos de ovário, os cuidados na preservação em pacientes com câncer de mama, em adolescentes e outras técnicas ligados ao assunto, além ponderar sobre os riscos e benefícios de cada uma delas. Este tema é fundamental e não deve ser jamais posto de lado pelos ginecologistas, oncologistas, urologistas ou outros especialistas que cuidam destas pacientes.



Um Bebê e 2 Cegonhas – Um bebê conta sua história de fertilização

Arnaldo Schizzi Cambiaghi

Um bebê e 2 cegonhas é um livro infantil com seriedade científica e conta a história emocionante da trajetória de um casal que busca a gravidez pelas técnicas de fertilização in vitro e consegue realizar este sonho.



DVD - A Reprodução Assistida em Foco

Este DVD explica passo-a-passo e por imagens os tratamentos de infertilidade: a Indução Ovulação, o coito programado, a inseminação artificial, a fertilização in vitro (ICSI), e o Diagnóstico.

Pré-Implantacional (DPI - Biópsia Embrionária)

GRATUITO para os estados de Minas Gerais, Paraná, Rio de Janeiro, Mato Grosso, São Paulo. (para casais que querem engravidar)

Adquira o seu exemplar direto com a Editora LaVidaPress, pelo site:

www.lavidapress.com.br

VISITE NOSSOS SITES

www.fertilidadedohomem.com.br: um site feito para os homens que pretendem construir uma família.

www.guiaendometriose.com.br: dedicado às mulheres que sofrem dessa doença e aos que estão próximos a elas, para esclarecer as principais dúvidas.

www.doadorasdeovulos.com.br: site dedicado às mulheres que precisam receber óvulos doados para conseguir a própria gestação. São mulheres que querem ter uma família, mas não tem óvulos capazes de serem fertilizados. Orienta, também, como é possível doar óvulos.

www.trigemeos.com.br: é um canal de informações para pessoas interessadas em aprender sobre trigêmeos, com espaço para troca de experiências entre os pais e esclarecimento de dúvidas.

www.vidaconcebida.com.br: um site informativo que apresenta como cada religião avalia os tratamentos de fertilização. Não é preciso estar envolvido em algum tratamento contra infertilidade para entender o quão envolvente e interessante pode ser conhecer a diversidade de opiniões entre os representantes religiosos e as leis das doutrinas que cada um representa: o proibido, o permitido e o interpretado. É um tema inédito sobre os tratamentos de Reprodução Humana, algo que só poderia ser escrito por um especialista com vontade e sensibilidade para entender o lado espiritual dos seus pacientes. À primeira vista, esse assunto pode parecer espinhoso, mas estimula instigantes discussões, seja o leitor religioso ou não.

www.fertilidadenatural.com.br: traz esclarecimentos sobre os tratamentos naturais e como eles podem melhorar a fertilidade do casal.

www.gravidafeliz.com.br: é um site direcionado às mulheres e aos homens “grávidos” que querem saber mais sobre esse período mágico da vida.

www.preservesua fertilidade.com.br: mostra como alguns comportamentos e hábitos de vida inadequados podem prejudicar a fertilidade das pessoas. Inclui uma importante seção sobre preservação da fertilidade em pacientes com câncer.

www.oncovidas.com.br: Preservando a fertilidade de pacientes com câncer – é um site dedicado a todos os pacientes em idade reprodutiva (crianças, jovens e adultos) que serão, ou já foram tratados de câncer que colocam em risco a sua fertilidade e que desejam protegê-la, para no futuro terem a sua família.