

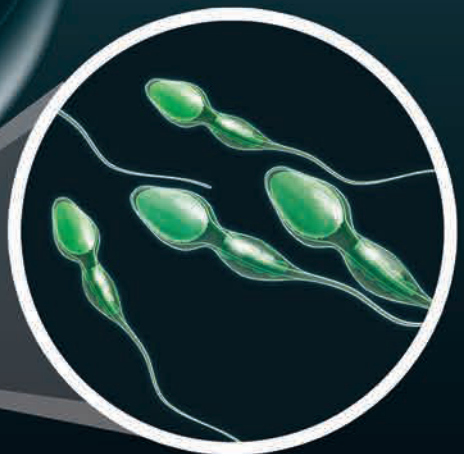
e-book

ARNALDO SCHIZZI CAMBIAGHI
ROGERIO B. F. LEÃO
PATRÍCIA F. DO NASCIMENTO

COITO PROGRAMADO E INSEMINAÇÃO INTRAUTERINA

Guia prático para o ginecologista

Direto
ao assunto



 **IPGO**
MEDICINA DA REPRODUÇÃO
Dividindo Sonhos... Multiplicando Alegrias

COITO PROGRAMADO E INSEMINAÇÃO INTRAUTERINA

Guia prático para o ginecologista

“Se você não pode voar, corra. Se você não pode correr, ande. Se você não pode andar, engatinhe. Mas, por todos os meios, mantenha-se em movimento.”

Martin Luther King Jr.

ARNALDO SCHIZZI CAMBIAGHI

ROGERIO B. F. LEÃO

PATRICIA F. DO NASCIMENTO

COITO PROGRAMADO E INSEMINAÇÃO INTRAUTERINA

Guia prático para o ginecologista

**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 Cesar Godoy

Projeto Gráfico – Cesar Godoy

Roteiro e projeto final – Arnaldo Schizzi Cambiaghi

Revisão de texto – Joana Marcondes

Colaboração: Carmem Franco e Rosana E. Rolo



Editora LaVidapress
R. Abilio 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

*A todos aqueles que torcem e participam da alegria de ver uma mulher ou um casal grávido (Médicos, enfermeiras, técnicas de enfermagem);
Às pacientes, que são a nossa verdadeira fonte de inspiração e que sempre nos motivam na busca do saber;*

*E mais que tudo,
a Deus;*

Que nos deu a alegria, a vontade e o dom de ajudar essas mulheres e esses casais na formação de uma família.



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 Embryology.
- 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 DE BARROS FERREIRA LEÃO

- Médico da equipe do IPGO.
- Graduado pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).
- Residente em Ginecologia e Obstetrícia, pela 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).

PATRICIA 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.



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, Florianópolis-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.

Dr. Claudio Rodrigues Pires

- Doutor em Medicina pela UNIFESP-EPM.
- Mestre em Medicina pela UNIFESP – EPM.
- Professor e Diretor do CETRUS (Centro de Treinamento em Ultrassonografia).

Dr. Sebastião Marques Zanforlin Filho

- Doutor em Medicina pela UNIFESP-EPM.
- Mestre em Medicina pela UNIFESP-EPM.
- Professor e Diretor do CETRUS (Centro de Treinamento em Ultrassonografia).

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.
- Especialista na área de Reprodução Humana no Instituto Ideia Fértil (2010-2012).
- Especialista em Ginecologia, Obstetrícia e Reprodução Humana.

Dr. Dalmo de Barros e Silva

- 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.

Psicóloga Eliane Gasparini Rovigatti

- Psicóloga do IPGO.
- Psicóloga clínica – PUCC.
- Doutora e Mestre em Psicologia Clínica – PUCC.
- Especialista em Assessoria Psicológica em Reprodução Humana - UNICAMP.



MENSAGEM DO IPGO

Apopulação mundial não para de crescer. No mundo já existem mais de sete bilhões de habitantes e muitos destes querem ter filhos, mas não conseguem engravidar. Sociedades médicas internacionais consideram que quinze por cento (15%) dos casais que desejam ter filhos tem este problema. Segundo estatísticas, a metade de um povo é constituído de mulheres (em alguns lugares, o número de mulheres já supera 51 a 52%), sendo que 40% está em idade reprodutiva e destas, 50% são casadas ou vivem em união estável. Considerando-se os 15% que foram acima referidos, conclui-se que existem no mundo aproximadamente 105 milhões de casais que necessitam de atendimento médico especializado em reprodução humana / infertilidade. – **É muita gente!**

No Brasil, segundo o IBGE (Instituto Brasileiro de Ginecologia e Estatística), são cerca de 200 milhões de habitantes, sendo 100 milhões de mulheres, 40 milhões delas em idade fértil, metade (20 milhões) casadas ou em união estável e, portanto, considerando novamente os já citados 15% de casais com este problema, deve existir no Brasil aproximadamente três milhões de casais com dificuldades de engravidar.

Esta mesma proporção deve ser levada em conta para cada estado e cada cidade do Brasil. A conclusão é que “PRECISAMOS DE MAIS MÉDICOS CAPAZES PARA LIDAR COM ESTAS DIFICULDADES”, que tenham conhecimentos sobre a pesquisa básica e os tratamentos de infertilidade e possam ajudar estes casais. Grande parte destes pacientes podem ser tratados pelo ginecologista por técnicas simples, de baixa complexidade, como o **Coito Programado** e a **Inseminação Intrauterina**, sem a necessidade obrigatória de intervenção de um Centro de Reprodução Assistida, muitas vezes distantes e mais caros.

Este é o objetivo deste livro: orientar o ginecologista para que possa identificar com precisão as possíveis causas da infertilidade e tratá-las, dentro dos limites do seu conhecimento. Se a pesquisa e o tratamento estiverem além do seu conhecimento, que não demore em decidir o momento certo de encaminhar a paciente para um profissional ou clínica especializada, evitando a perda da fertilidade com o passar dos anos.

Espero que, com a leitura deste guia, 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 melhores taxas de gravidez;
- sintam segurança em realizar procedimentos de baixa complexidade e encaminhem as que precisarem de tratamentos de maior complexidade;
- tenham noções claras sobre banco de sêmen, doação de óvulos, diagnóstico pré-implantacional e congelamento de embriões;
- façam parcerias com clínicas de reprodução humana para que possam iniciar e acompanhar, em seus consultórios, os tratamentos de reprodução assistida.

Arnaldo Schizzi Cambiaghi



SUMÁRIO

Agradecimentos	5
Autores	7
Profissionais que colaboraram para esta edição	9
Mensagem do IPGO	13
1. Conceitos iniciais	17
2. Avaliando a fertilidade da mulher	35
3. Avaliando a fertilidade do homem.....	59
4. Infertilidade inexplicável – Infertilidade Sem Causa Aparente (ISCA) ..	91
5. Pesquisa da reserva ovariana.....	95
6. Tratamentos individualizados e customizados.....	107
7. Medicamentos utilizados nos tratamentos de Coito (CP) e Inseminação Intrauterina (IIU).....	109
8. Estimulação ovariana e ciclo natural	129
9. Ultrassonografia em reprodução humana	133
10. Protocolos para estimulação ovariana	153
11. Laboratório de sêmen.....	171
12. O coito programado	203
13. Inseminação Intrauterina	207
14. A inseminação intrauterina em casais sorodiscordantes	223
15. Complicações da Inseminação Intrauterina	231
16. Tratamentos avançados	245
Índice remissivo	269
Outros livros publicados pelo IPGO.....	273
Quem somos.....	277

CONCEITOS INICIAIS

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 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 este tempo, pois nessa 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, três ou quatro 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 1-1).

QUADRO 1-1. SUGESTÃO DO IPGO DE QUANTO TEMPO ESPERAR PARA COMEÇAR A PESQUISA DA FERTILIDADE

FAIXA DE IDADE DA MULHER	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 qualquer 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 (antecedentes como SOP ou endometriose), 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, 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 (Quadro 1-2).

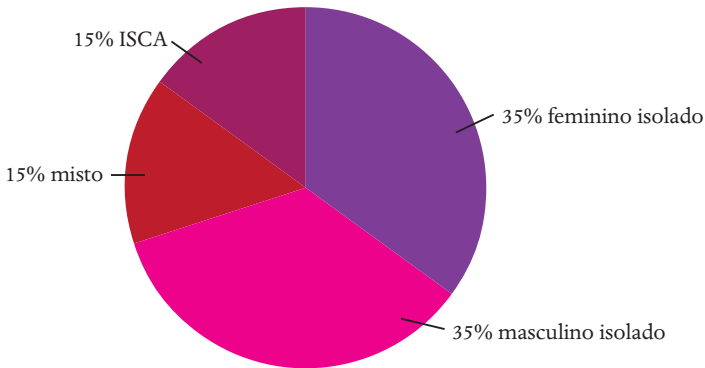
QUADRO 1-2. CONSIDERAÇÕES IMPORTANTES NA PESQUISA E CONTROLE DA FERTILIDADE

Histórico do casal
Tempo de infertilidade
Idade da mulher (> 35 anos) - Risco de aborto - 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 consulta do casal infértil começa com uma anamnese detalhada para se tentar descobrir as causas da infertilidade e então definir o melhor tratamento. Homens e mulheres contribuem em cerca de 50% das causas identificáveis, isoladamente ou associados. Há ainda alguns casais em que toda investigação não encontra um motivo para engravidar, o que chamamos infertilidade sem causa aparente (ISCA) ou infertilidade inexplicável (Capítulo 4), o que ocorre em 15% dos casos (Quadro 1-3).

QUADRO 1-3. DISTRIBUIÇÃO EM PORCENTAGEM DAS CAUSAS DE INFERTILIDADE DE ACORDO COM O SEXO



ISCA: infertilidade sem causa aparente

1. A IDADE DA MULHER E A DO HOMEM

O número de homens e mulheres que desejam ter filhos em uma idade mais avançada vem aumentando 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 têm seu primeiro filho ao redor dos 20 anos diminuiu em um terço desde 1970, ao passo que, na casa dos 30 ou 40 anos, quadruplicou neste 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 a 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.

A mulher tem uma queda progressiva da fertilidade ao longo dos anos, o que se acentua após os 35 anos (Quadros 1-4 e 1-5). Paralelamente, há aumento do risco de aborto e de ter filhos com anomalias cromossômicas (Quadros 1-6 e 1-7).

Os homens também perdem a sua fertilidade, não com a mesma intensidade das mulheres, mas de uma forma mais lenta. Da mesma forma que ocorre 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. Entretanto, a idade da mulher conta mais.

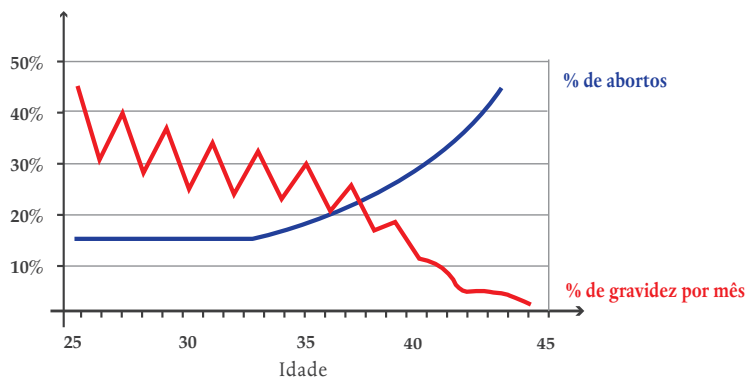
QUADRO 1-4. QUEDA DA TAXA DE FERTILIDADE DE ACORDO COM A IDADE DA MULHER

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

* Valores e estatísticas que se aplicam às mulheres de uma maneira geral, podendo haver grandes variações de mulher para mulher.

*Febrasgo.

QUADRO 1-5. CHANCES DE GRAVIDEZ E RISCOS DE ABORTO DE ACORDO COM A IDADE DA MULHER



SART – Society for assisted reproductive Technologies

QUADRO 1-6. RISCO DE ABORTO CONFORME
O AUMENTO DA IDADE

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

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

QUADRO 1-7. 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.

Alguns estudos têm demonstrado em homens com mais idade um declínio progressivo da fertilidade, quando comparados ao tempo de demora em conseguir a gestação entre dois grupos de mulheres, com

menos de 35 anos, casadas com homens de duas diferentes faixas etárias. Em um grupo, mulheres casadas com homens entre 25 e 30 anos e, num outro, mulheres casadas com homens com mais de 50. As mulheres com maridos mais velhos demoraram mais para engravidar e as 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 sexual, função testicular, alterações genéticas do sêmen e a fragmentação do DNA espermático. Destas, as que são mais facilmente avaliadas são as alterações da qualidade do sêmen e a fragmentação do DNA espermático.

Portanto, a perda da fertilidade é um fato inexorável para homens e mulheres.

2. HISTÓRIA DA MOLÉSTIA ATUAL

A anamnese do casal infértil começa (inicialmente) com a história da moléstia atual, incluindo o **tempo de infertilidade, exames e tratamentos já realizados**.

História menstrual: interessa a idade da menarca e regularidade dos ciclos. Essa informação é essencial, pois mais de 80% das mulheres com ciclos regulares, ovulam de forma adequada. Em contrapartida, entre mulheres com ciclos irregulares (proiomenorreia ou espaniomenorreia), somente 25% vão engravidar espontaneamente. Outro fato que sugere ciclos ovulatórios é a percepção do muco cervical (mais abundante e finlante) ou mesmo dor no meio do ciclo. Importante ainda avaliar a presença de dismenorreia, que pode sugerir endometriose.

História sexual: 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 dois ou três 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 e se usa algum lubrificante. É importante alertar o casal que lubrificantes, mesmo à base de água, podem atrapalhar a motilidade dos espermato-

zoides. Outro ponto importante é saber se o casal tem relações durante o período fértil. Em relação à posição, ao contrário de algumas crenças populares, isso não interfere na chance de gravidez. Outra informação relevante é se tem queixa de dispareunia de profundidade, que pode também estar relacionada à endometriose.

3. ANTECEDENTES PESSOAIS

História obstétrica: importante avaliar antecedente de gestação ectópica (frequentemente ligado a fator tubáreo); abortamentos anteriores e curetagens (que podem levar a sinéquias intrauterinas); infecções puerperais (que podem levar a danos endometriais e tubo-peritoneais); malformações fetais e gestações que evoluíram para parto, sem intercorrências.

História marital: cabe investigar se parceiros tem filhos de outros casamentos ou se tentaram e tiveram dificuldade. Se possível, saber ainda se ex-parceiros tiveram novas uniões e tiveram filhos.

Antecedentes patológicos: na mulher, infecções abdominais e pélvicas (como doença inflamatória pélvica, abscessos, apendicite...) podem levar a sequelas na fertilidade feminina, assim como antecedentes de infecções vaginais e doenças sexualmente transmissíveis (DST), como infecções por gonococo e clamídia. Importante ainda avaliar história de galactorreia e hirsutismo, sugerindo, respectivamente, hiperprolactinemia e SOP.

Cirurgias prévias: É importante avaliar cirurgias abdominais prévias na mulher que podem ter afetado sua fertilidade. Qualquer cirurgia pélvica pode levar a aderências e fator tubo-peritoneal. Cirurgias ovarianas prévias podem também lesar tecido ovariano, diminuindo a reserva ovariana. No homem, importante avaliar se tem antecedente de cirurgias urológicas.

Antecedentes masculinos: ver Capítulo 3.

4. HÁBITOS E ESTILO DE VIDA DO CASAL (QUADRO 1-7)

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, zinco, 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 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 e entrarão mais cedo na menopausa (um a quatro anos antes), o que pode ser atribuído à aceleração da diminuição da reserva ovariana. 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. 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. Durante a gestação, o fumo aumenta o risco de abortamento (aumento em até 27%) e a gravidez ectópica. Pode aumentar ainda a incidência de placenta prévia, descolamento prematuro da placenta e parto prematuro. 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. Filhos de fumantes também podem ter pior desempenho em testes de QI e seu crescimento físico pode ser mais lento.

Deve-se sempre estimular as pessoas a parar de fumar, especialmente os casais que estão tentando engravidar e, principalmente, homens nesta situação que apresentam contagem de sêmen no limite inferior à normalidade. Entretanto, mesmo com contagem de sêmen normal, o fumo deve ser desencorajado. Fumantes passivos (tanto homens como mulheres) com exposição excessiva ao cigarro também têm maior incidência de todas as alterações descritas acima.

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, todas elas perturbam a fertilidade tanto do homem como da mulher.

Álcool: em doses diminutivas, o álcool possui discreta ou nenhuma ação sobre as funções reprodutiva e sexual. O consumo crônico e prolongado, no entanto, prejudica todos esses aspectos, podendo atingir mais de 80% do comprometimento dessas 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. Um estudo demonstrou que mulheres com ingestão moderada de vinho levaram menos tempo para engravidar do que as que não tomam, pelas suas propriedades antioxidantes. 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 doenças sexualmente transmissíveis (DST).

Na mulher

- Interfere no eixo hipotálamo-hipofisário.
- Oligo/amenorreia.
- Anovulação.
- Infertilidade.

- Aumenta o risco de abortamento.
- Interfere no desenvolvimento fetal.
- Está associado a comportamento sexual de risco, levando às DSTs.
- Ganho de peso, pois bebidas alcoólicas são hipercalóricas.

Cafeína: alta dose de cafeína (> 500 mg/dia, equivalente a 5 xícaras por dia) está associada a 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.

Exercícios físicos: Os exercícios em demasia afetam a ovulação, a concentração dos espermatozoides e abaixam o nível de testosterona. Homens que realizam exercícios, 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 contraindicação.

Uma dieta apropriada: A mudança no comportamento alimentar é a intervenção mais efetiva e segura para adequação do peso corporal. Além disso, é natural e não possui efeitos indesejados. É 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 à 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 que 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 relevantes 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 da família, no caso específico em questão do parceiro, como forma de aumentar a chance de sucesso. Há evidências científicas robustas mostrando maiores taxas de sucesso nestas intervenções, quando estas são executadas com apoio da família, de amigos ou até de grupos de intervenção.

Resumindo, quando um dos membros do casal necessitar de reeducação alimentar como tratamento de infertilidade, recomenda-se que as intervenções sejam aplicadas a ambos, independentemente do peso. O casal saudável tem melhores 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 tem 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 tradicionalmen-

te 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 estudo realizado no 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 FIV. Este estudo propôs dois modelos de dieta, dividiu os casais em dois grupos e comparou os resultados gestacionais após FIV entre ambos. Os resultados da pesquisa mostraram que ambos os 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 FIV.

A dieta mediterrânea tradicional possui características marcantes que a transformaram no padrão alimentar mais saudável do mundo, entre elas:

- 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 de cada alimento;
- 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 4 ovos por semana;
- elevado consumo de peixes e frutos do mar;
- carne vermelha consumida em baixas quantidades;
- vinho para acompanhar as refeições, em quantidades moderadas.

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 e diabetes; e as 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 excesso 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 apresentam distúrbios ovulatórios. Pacientes com extremo baixo peso podem inclusive entrar em amenorrea hipotalâmica. A obesidade, além de alterações ovulatórias, leva a menor taxa de implantação e maior taxa de aborto.

Exposição a substâncias nocivas: a fertilidade parece diminuir em mulheres expostas a algumas toxinas e solventes, como as usadas em lavagem a seco e indústria gráfica. Homens expostos a metais pesados costumam ter alteração nos parâmetros seminais, assim como os que trabalham em altas temperaturas. Mulheres e homens que trabalham na lavoura expostos a pesticidas também têm aumento do risco de infertilidade. Além disso, estudos em animais demonstram que várias substâncias depositadas na natureza, como dioxinas (furanos e PCB), resultados da combustão de produtos orgânicos, podem interferir na fertilidade. 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, sendo motivo de preocupação das autoridades.

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.

QUADRO 1-8 - HÁBITOS QUE INTERFEREM NA FERTILIDADE

FATOR	IMPACTO NA FERTILIDADE	ESTUDOS
Obesidade (IMC>35)	Tempo para engravidar: ↑2x	Hassan & Killick, 2004
Baixo Peso (IMC<19)	Tempo para engravidar: ↑4x	Hassan & Killick, 2004
Cigarro	RR de infertilidade: ↑60%	Clark et al, 1998
Álcool (>2 drinks/d)	RR de infertilidade: ↑60%	Eggert et al, 2004
Cafeína (>250 mg/d)	RR de infertilidade: ↑45%	Wilcox et al, 1988
Drogas ilícitas	RR de infertilidade: ↑70%	Mueller et al, 1990
Toxinas, solventes	RR de infertilidade: ↑40%	Hruska et al, 2000

* RR: risco relativo

*IMC: índice de massa corpórea

*ASRM Practice Comittee. *Fertil Steril.* 2008 Nov;90(5 Suppl):S1-6

5. ANTECEDENTES CLÍNICOS

Doenças genéticas: devem ser questionados possíveis distúrbios genéticos na família que podem ser herdados, como a anemia falciforme, a doença de Tay-Sachs, a fibrose cística, além de outras desordens genéticas que podem ser detectadas por testes de sangue antes da gravidez. Se houver risco para qualquer doença hereditária, este deve ser avaliado, e testes de triagem serão necessários.

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 especialistas, 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.

Medicações em uso: 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. Importante avaliar se alguma das medicações também não afeta a fertilidade.

Estado de vacinação: mulheres que desejam engravidar devem estar em dia com o calendário de vacinação. Uma avaliação da imunidade da

mulher é importante, principalmente contra a rubéola, uma vez que contrair a doença durante a gravidez pode causar defeitos congênitos graves.

6. PREVENÇÃO DE DEFEITOS CONGÊNTOS

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 três a quatro semanas após a concepção. Cada vez mais tem se optado por substituir a suplementação de ácido fólico por metilfolato, a forma ativa do ácido fólico. Quando ingerimos o ácido fólico, este deve ser convertido em metilfolato para agir no organismo. Entretanto, algumas mulheres tem menor atividade da enzima MTHFR, que metaboliza o ácido fólico, podendo ter produção insuficiente de metilfolato. É o caso das mulheres com mutação da MTHFR, condição presente em até 60% da população. Portanto, preferimos suplementar diretamente o metilfolato (0,4 mg) por dia.

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. O IPGO recomenda para todo casal infértil o uso de vitamina C e E durante todo tratamento (Quadro 1-9).

QUADRO 1-9. RECOMENDAÇÃO DO IPGO PARA SUPLEMENTAÇÃO VITAMÍNICA DO CASAL INFÉRTIL

MULHER	HOMEM
Metilfolato 400 mcg/dia Vitamina C 500 mg/dia Vitamina E 400 UI/dia	Vitamina C 500 mg/dia Vitamina E 400 UI/dia

Referências Bibliográficas

1. Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, et al. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012 Jun 29;10:49.
2. Agarwal A, Deepinder F, Cocuzza M, et al. Effect of vaginal lubricants on sperm motility and chromatin integrity: a prospective comparative study. *Fertil Steril*. 2008 Feb;89(2):375–9.
3. Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol*. 2005 Jul 14;3:28.
4. Agarwal A, Sekhon LH. The role of antioxidant therapy in the treatment of male infertility. *Hum Fertil (Camb)*. 2010 Dec;13(4):217–25.
5. Akmal M, Qadri JQ, Al-Waili NS, et al. Improvement in human semen quality after oral supplementation of vitamin C. *J Med Food*. 2006 Fall; 9(3):440–2.
6. Arcaniolo D, Favilla V, Tiscione D, et al. Is there a place for nutritional supplements in the treatment of idiopathic male infertility? *Arch Ital Urol Androl*. 2014 Sep 30;86(3):164–70.
7. Badawy ZS, Chohan KR, Whyte DA, et al. Cannabinoids inhibit the respiration of human sperm. *Fertil Steril*. 2009 Jun;91(6):2471–6.
8. Balercia G, Mancini A, Paggi F, et al. Coenzyme Q10 and male infertility. *J Endocrinol Invest*. 2009 Jul;32(7):626–32.
9. 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. 585–7.
10. Bari M, Battista N, Pirazzi V, et al. The manifold actions of endocannabinoids on female and male reproductive events. *Front Biosci*. 2011 Jan 1;16:498–516.
11. 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.
12. Braga DP, Halpern G, Figueira R de C, et al. Food intake and social habits in male patients and its relationship to intracytoplasmic sperm injection outcomes. *Fertil Steril*. 2012 Jan;97(1):53–9.
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):214–23.
14. Ciftci H, Verit A, Savas M, et al. Effects of N-acetylcysteine on semen parameters and oxidative/antioxidant status. *Urology*. 2009 Jul;74(1):73–6.
15. Committee on Gynecologic Practice of the American College of Obstetricians and Gynecologists, The Practice Committee of the American Society of Reproduc-

- tive Medicine. Age-related fertility decline: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2008 Nov;*90*(Suppl 5):S154-5.
16. Creasy RK, Resnik R. *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine : Principles and Practice*. Philadelphia: Ed. WB Saunders, 1994.
 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):578–83.
 18. 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):51–4.
 19. Fronczak CM, Kim ED, Barqawi AB. The insults of recreational drug abuse on male fertility. *J Androl*. 2012 Jul-Aug;*33*(4):515–28.
 20. Gindoff PR, Jewelewicz R. Reproductive potential in the older woman. *Fertil Steril*. 1986 Dec;*46*(6):989-1001.
 21. Maneesh M, Dutta S, Chakrabarti A, et al. Alcohol abuse-duration dependent decrease in plasma testosterone and antioxidants in males. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2006 Jul-Sep;*50*(3):291–6.
 22. McLean M, Wellons MF. Optimizing natural fertility: the role of lifestyle modification. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012 Dec;*39*(4):465-77.
 23. Nudell DM, Monoski MM, Lipshultz LI. Common medications and drugs: how they affect male fertility. *Urol Clin North Am*. 2002 Nov;*29*(4):965–73.
 24. 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.
 25. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Optimizing natural fertility. *Fertil Steril*. 2008 Nov;*90*(5 Suppl):S1-6.
 26. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Aggerholm AS, et al. Is smoking a risk factor for decreased semen quality? A cross-sectional analysis. *Hum Reprod*. 2007 Jan;*22*(1):188–96.
 27. 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.
 28. Safarinejad MR, Safarinejad S. Efficacy of selenium and/or N-acetyl-cysteine for improving semen parameters in infertile men: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol*. 2009 Feb;*181*(2):741-51.
 29. Safarinejad MR. Efficacy of coenzyme Q10 on semen parameters, sperm function and reproductive hormones in infertile men. *J Urol*. 2009 Jul;*182*(1):237-48.

30. Schettler T. An ecological view of health. *Explore (NY)*. 2006 Jul-Aug;2(4):357-60.
31. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Brown J, et al. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;12:CD007411.
32. Speroff L, Fritz M. Femaly Infertility. In: Speroff & Fritz. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2005;p.1013.
33. Tremellen K, Miari G, Froiland D, et al. 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):216–21.
34. 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.
35. Vargas J, Crausaz M, Senn A, et al. Sperm toxicity of “nonspermicidal” lubricant and ultrasound gels used in reproductive medicine. *Fertil Steril*. 2011 Feb;95(2):835–6.
36. Vaziri MH, Sadighi Gilani MA, Kavousi A, et al. Occupational hazards and male infertility. *Int J Fertil Steril*. Jul;5(2):66-71.
37. Vine MF. Smoking and male reproduction: a review. *Int J Androl*. 1996 Dec;19(6):323–37.
38. Walczak-Jedrzejowska R, Wolski JK, Slowikowska-Hilczer J. The role of oxidative stress and antioxidants in male fertility. *Cent European J Urol*. 2013;66(1):60-7.
39. Wirth JJ, Mijal RS. Adverse effects of low level heavy metal exposure on male reproductive function. *Syst Biol Reprod Med*. 2010 Apr;56(2):147–67.
40. 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 3:1550–4.



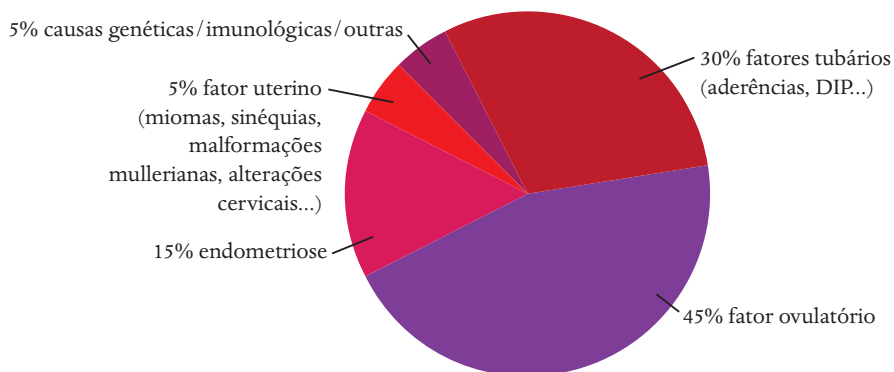
AVALIANDO A FERTILIDADE DA MULHER

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 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 alguns 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). Os fatores de infertilidade da mulher são:

- 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 Fator imunológico: pesquisa da incompatibilidade entre o muco cervical e o espermatozoide, o embrião e o útero, ou entre os gametas femininos e masculinos, causada pela hostilidade, uma espécie de “alergia”. Esse fator, entretanto, não tem evidências científicas que comprovem os resultados encontrados e as vantagens nas chances de fertilização. Por esse motivo, só devem ser solicitados exames em situações específicas;
- V Infertilidade de causas genético-cromossômicas.
- VI Infertilidade Sem Causa Aparente (ISCA) (Capítulo 4).

QUADRO 2-1. DISTRIBUIÇÃO EM PORCENTAGEM DAS CAUSAS DE INFERTILIDADE FEMININA



Pesquisa básica

A pesquisa mínima inclui o **Fator ovulatório e Anatômico**. Outros fatores nem sempre são pesquisados na primeira consulta, deixando reservado para os casos onde existe história prévia que sugira este fator ou na falha de tratamentos.

Antes de se proceder a investigação específica, alguns exames gerais devem ser pedidos. Na verdade, são exames importantes para qualquer mulher que deseja ter uma gestação. São eles:

- Hemograma completo
- Glicemia de jejum
- Tipagem sanguínea ABO-Rh e Coombs Indireto
- Sorologias:
 - Rubéola
 - Toxoplasmose
 - Citomegalovírus
 - Sífilis
 - Hepatite B e C
 - HTLV 1 e 2
 - HIV 1 e 2

1. FATOR HORMONAL E FATOR OVARIANO

Esse fator representa pelo menos 30% dos casos de infertilidade por causa feminina, por anovulação ou por um defeito da mesma (disovulia). A pesquisa do fator hormonal inclui:

Pesquisa hormonal básica: para todo casal infértil, solicitamos FSH, LH e estradiol (colhidos entre 3º e 5º dia do ciclo), prolactina, TSH, T4 livre e anticorpos antitireoidianos (antitireoglobulina e antiperoxidase).

- Prolactina: alterações da prolactina levam à disovulia por alteração da pulsatilidade do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH). Portanto, devem ser pesquisadas na mulher infértil. Se houver alterações discretas da prolactina, vale repetir o exame em repouso e após ter dormido adequadamente, pois, sono e exercícios podem elevar seus níveis. Alterações da tireoide também pode alterar os níveis de prolactina e então, deve-se primeiro corrigir a tireoide para depois pensar em tratamento da prolactina. Deve-se também questionar se está em uso de algum medicamento, pois uma série deles pode alterar seus níveis, como metildopa, antieméticos, antidepressivos e ansiolíticos. Mantendo níveis elevados, deve-se tratar. Níveis acima de 100 ng/ml são sugestivos de tumores. Portanto, ressonância nuclear magnética (RNM) ou tomografia computadorizada (CT) de sela túrcica devem ser solicitadas. O tratamento mais comum é com bromocriptina em diferentes dosagens ajustadas individualmente. Outra opção de mais fácil manejo e menos efeitos colaterais é a cabergolina 0,5 mg, iniciando com meio comprimido por semana.

Tireoide: as mulheres inférteis constituem um 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. A gestação provoca um grande impacto na fisiologia da glândula tireoide. Quando a disfunção é detectada, o tratamento com levotiroxina é capaz de devolver a fertilidade, reduzindo a necessidade da FIV. 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. Dessa forma, apesar de não ser consenso, recomendamos para mulheres inférteis:

- se já fazem uso de levotiroxina por hipotireoidismo instalado, manter níveis de TSH abaixo de 2,5 mIU/L;
- na presença de autoanticorpos, levotiroxina deve ser introduzida se $TSH > 2,5$ mIU/L, mantendo TSH abaixo desse 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;
- nos casos de hipotireoidismo subclínico ($TSH > 5$ mIU/L), independentemente da presença de autoanticorpos, recomendamos introdução de levotiroxina, apesar de não ser consenso.

Pesquisa da ovulação: pela história, já podemos inferir se os ciclos são ovulatórios ou não. Mulheres com ciclos regulares têm chance maior de 80% 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:

- I
 - dosagens de progesterona sérica no 21º dia do ciclo menstrual (19º a 24º): - valores acima de 10 ng/ml indicam ovulação com boa função lútea;
 - valores abaixo de 2 ng/ml são sugestivos de anovulação;
 - valores intermediários entre 2 a 10 ng/ml sugerem a possibilidade de ovulação, com deficiência progesterônica.
- II 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. Entretanto, quando indicada videohisteroscopia (que fazemos de rotina previamente a fertilização in vitro - FIV ou por alguma suspeita de fator uterino), podemos realizar a biópsia e associar a pesquisas imuno-histoquímicas de células NK (CD56) e endometrite (CD 138).

III 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 e confirma a ovulação.

Pesquisa da reserva ovariana: essa pesquisa, assim como suas indicações, será discutida em detalhes no Capítulo 5.

Outras dosagens hormonais: quando a mulher apresenta ciclos irregulares e/ou quadro de hiperandrogenismo, acrescentamos dosagem de andrógenos (Testosterona total e livre, SDHEA, Androstenediona, 17(OH) Progesterona), além de glicemia de jejum, insulina e cálculo de HOMA-IR, pensando na possibilidade de Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP).

Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP)

O 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 e 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 oligoanovulação 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: ovários policísticos, disfunção ovulatória/menstrual, sinais clínicos de hiperandrogenismo (que podem se manifestar através de hirsutismo, acne e alopecia androgênica) e hiperandrogenia,

Hiperandrogenia é o 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 $> 150\text{--}200$ 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% dessas mulheres, mas isoladamente em somente 10%. Dosagem de dehidroepiandrosterona (DHEA) apresenta pouco valor diagnóstico. 17(OH)progesterona também não costuma ter aumento; porém, 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.

Outros achados que não entram nos critérios diagnósticos:

- Elevação da relação LH/FSH (muitas chegam até a ter uma relação LH:FSH $> 3:1$).
- Obesidade.
- Resistência à insulina/hiperinsulinemia: está presente em 50-70% dos casos de SOP, principalmente se a paciente é obesa. 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:

$$\text{HOMA-IR: glicemia de jejum (em mmol/l) x insulina jejum (\mu\text{U/ml}) / 22,5} \\ \text{glicemia em mg/dl x 0,555 = mmol/l}$$

Os valores de referência do HOMA-IR variam de acordo com o IMC (Quadro 2-2).

QUADRO 2-2. VALORES DE REFERÊNCIA DO HOMA-IR DE ACORDO COM O ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA (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

No tratamento da infertilidade, a primeira linha de tratamento é a perda de peso e exercícios, 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.

Além da perda de peso e mudanças de hábito, pacientes que apresentem 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 colaboram 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 ser 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 indutores 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.

Na ausência de outros fatores de esterilidade, indução da ovulação com coito programado tem excelente resposta (ver Capítulos 10 e 12).

2. FATOR ANATÔMICO

Consiste na pesquisa de alterações do trato reprodutor, que possam impedir o encontro do espermatozoide com o óvulo dentro das tubas e a consequente 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 até 30% dos casos de infertilidade de causa feminina. Podem ser alterações congênitas (malformações mullerianas), patologias adquiridas (miomas ou pólipos) ou sequelas de processos inflamatórios, infecciosos ou procedimentos cirúrgicos. A pesquisa básica do fator anatômico consiste em:

- Ultrassonografia pélvica transvaginal
- Histerossalpingografia

Esses exames são considerados o mínimo necessário e ressaltamos sua importância previamente a qualquer tratamento. Muitos casais são submetidos a ciclos de indução da ovulação e até inseminação intrauterina sem avaliação prévia das tubas e muitas vezes descobrem, depois, que estão obstruídas, ou seja, os tratamentos não teriam chance de dar certo. Lembramos que qualquer tratamento, por mais simples e barato que seja, gera grande desgaste físico e mental no casal, e a frustração do beta-hCG negativo causa muito sofrimento.

Frente a alterações nesses exames, outros exames de imagem ou procedimentos diagnóstico podem ser indicados.

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 (septo uterino, útero bicorno ou didelfo);
- pólipos endometriais (Figura 2-1);
- alterações anatômicas do endométrio.

Ovários:

- cistos e tumores;
- aspecto policístico: 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 ($> 10 \text{ cm}^3$) de pelo menos um dos ovários. No entanto, em alguns estudos recentes, verificou-se que os limites normais de tamanho de ovário são $< 7-7,5 \text{ cm}^3$, 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.
- reserva ovariana (Capítulo 4).

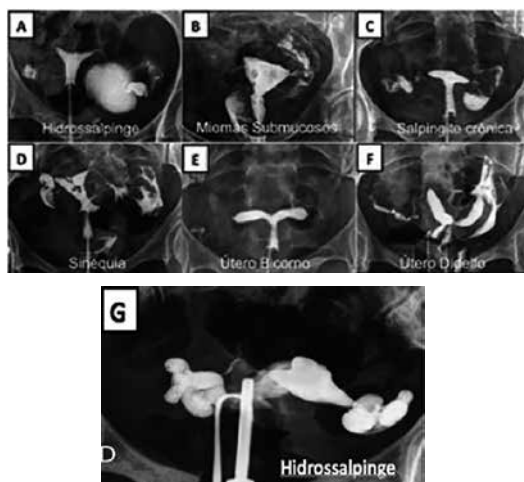
Endometriose: os quadros clínicos sugestivos de endometriose profunda com comprometimento intestinal e outros órgãos podem ser avaliados pelo ultrassom transvaginal, precedido de preparo intestinal e realizado por um médico especialista nesta área.

FIGURA 2.1. PÓLIPO ENDOMETRIAL AO ULTRASSOM



- **Histerossalpingografia (HSG):** 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, lesões mínimas tubárias e aderências. Alguns achados anormais na HSG podem ser vistos na Figura 2-2.

FIGURA 2-2. ALTERAÇÕES VISTAS PELA HISTEROSSALPINGOGRAFIA



**imagens cedidas por Dra. Cassia Danielle Domit*

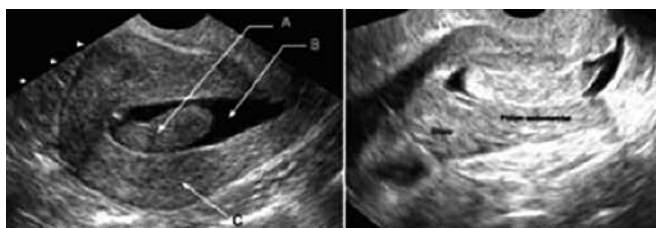
Os casos que demonstrem anormalidade na investigação básica podem seguir-se de pesquisa avançada, como videolaparoscopia e videohisteroscopia diagnósticas. É interessante observar que até 20% das histerossalpingografias normais podem mostrar anormalidade na videolaparoscopia.

Pesquisa avançada

- **Videolaparoscopia:** o diagnóstico e o tratamento cirúrgico por videolaparoscopia devem ser feitos por profissionais com experiência em infertilidade. 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 sua extensão. Muitas vezes, os órgãos aderem uns aos 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.
- **Videohisteroscopia:** 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.
- **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 per-

mite 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. Pode substituir a videohisteroscopia (Figura 2-3).

FIGURA 2-3. PÓLIPO ENDOMETRIAL VISUALIZADO POR HISTEROSONOGRRAFIA



- **Ressonância nuclear magnética (RNM) de pelve:** alguns casos, dependendo da história clínica e achados em outros exames, pode ser pedida RNM de pelve para auxiliar no diagnóstico de miomas, adeniose, malformações mullerianas e endometriose.

Roteiro para fator anatômico (Quadro 2.3)

Como dito anteriormente, frente a alterações na investigação básica, avançamos na investigação.

No caso de alterações na cavidade endometrial, como suspeita de miomas submucosos, pólipos e sinéquias, uma videohisteroscopia diagnóstica está indicada e na confirmação do diagnóstico, ressecção por histeroscopia cirúrgica deve ser feita.

Quando se suspeita de anomalias mullerianas, também está indicada videohisteroscopia. RNM de pelve pode ajudar ainda a definir a anomalia e sua extensão. Nos casos de septo uterino, é recomendado ressecção histeroscópica. Nesses casos, uma videolaparoscopia simultânea pode ajudar a definir o diagnóstico entre septo uterino e útero bicorno e ter mais precisão do fundo uterino, facilitando a ressecção

sem risco de perfuração uterina. Nas outras malformações mullerianas, como útero bicorno ou didelfo, normalmente, somente avaliamos a cavidade por histeroscopia, mas cirurgia só é indicada em casos extremos.

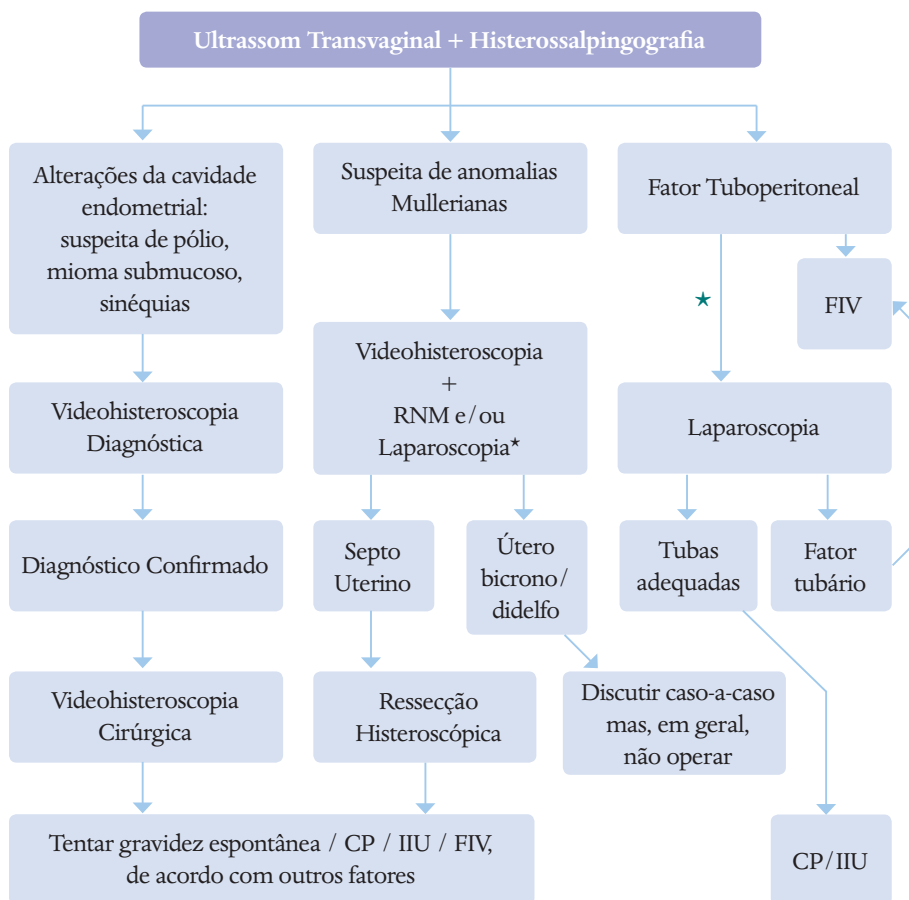
Quando a HSG sugere fator tubo-peritoneal, a laparoscopia se faz necessária para uma melhor avaliação das tubas, a não ser que já haja uma indicação de ir direto para fertilização *in vitro* (FIV) por fator masculino ou idade avançada, por exemplo. Antes de se indicar uma laparoscopia, sempre se deve avaliar previamente o fator masculino. Independentemente de outros fatores, ir direto pra FIV é uma opção aceitável nos casos de alteração tubária à HSG.

Na laparoscopia, normalmente, o tratamento é realizado no mesmo tempo cirúrgico. No caso de danos tubários secundários a processos infecciosos, hoje se dá preferência à FIV. Salpigostomia para hidrossalpinge e cirurgias para outros tipos de obstrução estão restritas a situações especiais, principalmente quando não se dispõe da FIV. Na vigência de hidrossalpinge, especialmente se visível ao ultrassom ou falha de implantação prévia, é aconselhável salpingectomia prévia à FIV, uma vez que o conteúdo líquido da hidrossalpinge reflui à cavidade uterina e atrapalha a implantação do embrião.

Quando a clínica sugere endometriose (dismenorreia, dor pélvica, dispareunia ou alterações em exames prévios), pode-se ir direto para laparoscopia sem realização prévia de HSG, para avaliação da fertilidade, além de diagnóstico e tratamento da endometriose.

Como cerca de 15% dos casos de endometriose são assintomáticos e até 20% das histerossalpingografias normais podem mostrar alteração na videolaparoscopia, alguns serviços recomendam em casos de longo tempo de infertilidade (5 anos ou mais) indicar direto laparoscopia de rotina.

QUADRO 2.3 - ROTEIRO PARA INVESTIGAÇÃO DE FATOR ANATÔMICO



★ Somente se não tiver indicação de FIV por outro fator (masculino, idade avançada, baixa reserva...)

Legendas: CP – coito programado; IUI – Inseminação Intrauterina; FIV – Fertilização in vitro;
RNM – Ressonância Nuclear Magnética de Pelve

Laqueadura Prévia

Quando a paciente tem antecedente de laqueadura prévia, hoje em dia, também se dá preferência para FIV, não sendo necessária avaliação tubária. Indicamos laparoscopia somente se ausência de fator masculino, boa reserva ovariana e até 37 anos, a não ser na impossibilidade de realizar a FIV. Para que haja possibilidade de reanastomose tubária, é necessária que haja uma extensão de tuba residual de pelo menos seis

centímetros e ausências de aderências peritubárias. É necessário tratamento microcirúrgico convencional ou laparoscópico, com reanastomose término-terminal. Importante lembrar que após a reanastomose tubária há chance aumentado de gravidez ectópica e a paciente deve estar ciente deste risco.

Miomatose

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. 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.

Avaliação do fator cervical

O colo uterino e o muco cervical são importantes 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 (antecedente de cirurgias no colo), exame físico (muco de aspecto amarelado ou escasso), histerossalpingografia, ultrassom e colposcopia. Teste 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 por ser muito sujeito a viés.

No caso de alterações, como pólipos, sinéquias, miomas ou estenose, é indicado videohisteroscopia. Se suspeita de muco escasso, estrogênio-terapia tópica pode ser benéfica. De um modo geral, na suspeita de fator cervical, inseminação intrauterina é bem indicada.

Em relação a processos infecciosos, pedimos de rotina exame de secreção vaginal para bacterioscopia além de pesquisa de *Chlamydia trachomatis*,

Ureaplasma urealyticum, *Mycoplasma hominis* e *Neisseria Gonorrhoea*. Na vigência de infecção, tratamos com antibioticoterapia. Alguns serviços tratam de rotina todos os casais com azitromicina 1g via oral dose única, mas isso não é consenso. Isso se deve ao fato de que 70% das mulheres e 50% dos homens infectados por Clamídia não tem sintomas e 40% destas infecções quando não tratadas levam à Doença Inflamatória Pélvica (DIP), levando a infertilidade em 15% das mulheres no primeiro episódio. Se houver o segundo, causa em 35%, e no terceiro causa em 75% delas. Nove por cento das pacientes que tiveram DIP deverão ter gravidez tubária.

3. FATOR ENDOMETRIOSE

Já está estabelecido que endometriose prejudica a fertilidade. Isso se deve a alterações anatômicas na pelve (às vezes, com grande distorção da anatomia), ao processo inflamatório provocado (prejudicial ao óvulo, espermatozoide e diminuindo as taxas de fertilização), à 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*).

Os indícios da existência dessa doença podem ser dados, além da história clínica, pela dosagem no sangue do CA125 e por imagem suspeita vista pelo ultrassom, que para melhor sensibilidade, pode ser feito 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.

A pesquisa do fator endometriose não é sempre necessária, mas somente se a clínica levantar suspeita ou os exames da pesquisa básica sugerirem. Esta doença representa um grande desafio 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. Quando a paciente tem dor, a cirurgia é bem indicada para melhora da qualidade de vida, mas, somente para a melhora da fertilidade, a decisão de quando operar uma paciente vai depender de vários fatores, principalmente do tipo de endometriose.

- Endometriose superficial: os estudos não são conclusivos quanto a se realmente a retirada de lesões melhora o prognóstico reprodutivo, entretanto os *guidelines* da *American Society of Reproductive Medicine (ASRM)*, da *European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)* e do *Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG)* orientam que as pacientes 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. A maioria dos autores defendem operar somente se suspeita de malignidade nos exames de imagem, sintomas associados (dor) ou se endometriomas atrapalham o crescimento ou punção dos folículos na FIV.

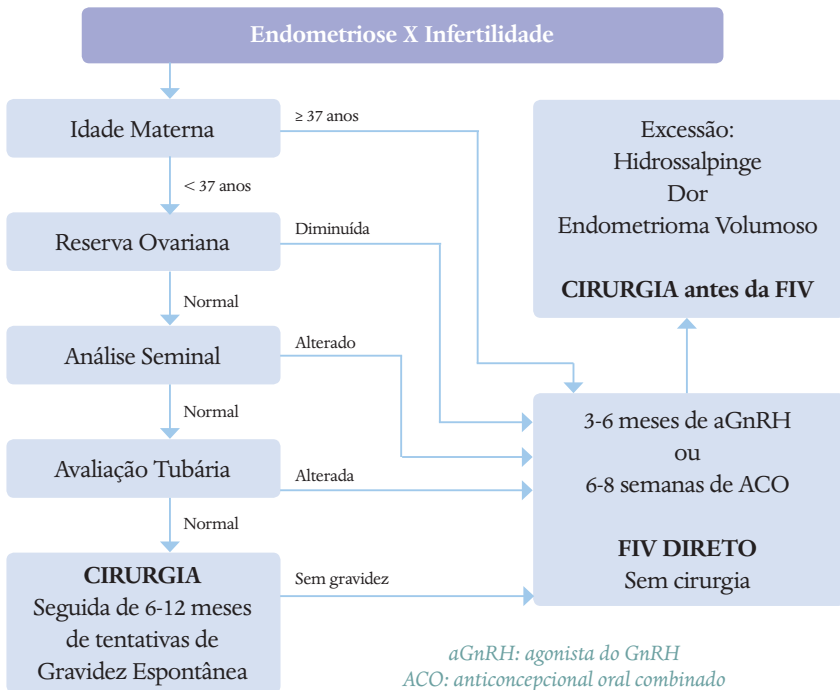
Um ponto a favor de não operar é o fato de pacientes que foram submetidas a exérese de endometriomas apresentarem diminuição do hormônio antimulleriano (Capítulo 5) em relação àquelas com endometriomas não operados, refletindo um prejuízo de sua reserva ovariana. Além disso, alguns estudos vêm mostrando 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. Assim, a tendência atual em casos de endometrioma é ser conservador, principalmente se endometriomas bilaterais, com história de cirurgias prévias ou reserva ovariana já diminuída.

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 2-4 mostramos uma sugestão de fluxograma para pacientes com endometriose e infertilidade.

QUADRO 2-4. FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO DE INFERTILIDADE EM PACIENTES COM ENDOMETRIOSE



4. FATORES IMUNOLÓGICOS

O sistema imunológico tem participação muito importante no processo de implantação. Considerando que, normalmente, o ser humano é programado para rejeitar “corpos estranhos” dentro de si por meio da formação de anticorpos, e o embrião é um corpo estranho dentro da mulher, são necessárias muitas reações imunológicas que fazem com que a mulher aceite que este organismo cresça sem problemas, sem que seu corpo rejeite. Essas alterações imunológicas vêm sendo cada vez mais estudadas e parecem realmente estar envolvidas em muitos casos de abortos de repetição e falhas de implantação. A pesquisa de fatores imunológicos não é feita de rotina, inicialmente. O IPGO costuma pedir de rotina 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, embora seja mais comum como causa de aborto e apesar de não ser uma conduta consenso.

Pesquisa mais avançada incluiria outras trombofilias – antifosfatidilserina, Fator V de Leiden, mutação da metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR), mutação do gene da protrombina, beta-2-glicoproteína, antitrombina III, proteína C e proteína S, polimorfismo 4G5G, e pesquisa de células *Natural killers* (NK) no endométrio, exames reservados quando indicados tratamentos mais avançados como a FIV ou falhas repetidas de qualquer tratamento em reprodução assistida.

5. INFERTILIDADE DE CAUSAS GENÉTICO-CROMOSSÔMICAS

As causas genéticas/cromossômicas podem ser consideradas causas 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 pro-

duzidos 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 progressivos.

QUADRO 2-5. PESQUISA FEMININA BÁSICA E AVANÇADA

	EXAMES	INDICAÇÃO
Exames Básicos	Papanicolaou Mamografia e/ou US de mamas	TODAS
	Sorologias: Rubéola Toxoplasmose Citomegalovírus Sífilis Hepatite B e C HTLV 1 e 2 HIV 1 e 2	
	Secreção vaginal: <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Neisseria Gonorrhoea</i> Bactérias aeróbias	
Fator hormonal	FSH, LH e Estradiol (3°- 5° dia do ciclo) Prolactina TSH e T4 livre Anticorpo antitireoideanos antiperoxidade antitireoglobulina	TODAS
	Reserva ovariana: Contagem de folículos Antrais e/ou AMH	
	Controle de ovulação: Ultrassom seriado Progesterona (21° do ciclo)	
	Andrógenos Testosterona total e livre SDHEA Androstenediona 17 (OH) Progesterona	Se irregularidade menstrual e/ou hirsutismo
	Glicemia de jejum HOMA-IR	

	EXAMES	INDICAÇÃO
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 há 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	Anticorpo anticardiolipina Anticoagulante lúpico	TODAS
Fator Genético	Cariótipo com banda G	Casos especiais

FIV: Fertilização in vitro

AMH: Hormônio Antimülleriano

Ressaltamos que pesquisa de cariótipo do casal não é rotina da maioria dos serviços como investigação inicial do casal infértil. Normalmente, é indicada nos casos onde há história de abortos, malformação prévia e falência ovariana. O IPGO recomenda cariótipo do casal em todo caso quando indicadas técnicas de alta complexidade.

No final da pesquisa

No final da pesquisa, o ginecologista deverá propor, quando necessário e indicado, um tratamento. Em algumas situações, como no caso de casais jovens, com todos exames normais e baixo índice de ansiedade, esperar a natureza agir para que ocorra uma gravidez natural pode ser uma boa conduta. Entretanto, se houver escolha de um determinado tratamento, o ginecologista deverá estar preparado para responder alguns questionamentos habituais para todos os casais.

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?

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. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Benecke C, Kruger TF, Siebert TI, et al. Effect of fibroids on fertility in patients undergoing assisted reproduction. A structured literature review. *Gynecol Obstet Invest.* 2005; 59(4):225–30.
6. Borges WC, Borges WP, Costa ZB. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014 Mar; 29(3):400-12.

10. 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.
11. ESHRE Capri Workshop Group. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. *Hum Reprod* 2000; 15:723.
12. 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):51-4.
13. 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.
14. Fernandez H, Sefrioui O, Virelizier C, et al. Hysteroscopic resection of submucosal myomas in patients with infertility. *Hum Reprod*. 2001 Jul;16(7):1489-92.
15. Freitas V, Lima GR. Propedêutica do casal infértil. In: Lima GR, Girão BC, Baracat EC. *Ginecologia de Consultório*. São Paulo: EPM Editora de Projetos Médicos, 2003:p.85.
16. 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.
17. Johnson N, van Voorst S, Sowter MC, et al. Tubal surgery before IVF. *Hum Reprod Update*. 2011 Jan-Feb;17(1):3.
18. Larsen U. Research on infertility: which definition should we use? *Fertil Steril* 2005;83:846.
19. Litta P, Conte L, De Marchi F, et al. Pregnancy outcome after hysteroscopic myomec-tomy. *Gynecol Endocrinol*. 2014 Feb;30(2):149-52.
20. Poppe K, Glinoe D, Steirteghem AV, et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid* 2002 Nov;12(11):997-1001.
21. Poppe K, Glinoe D. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. *Hum Reprod Update*. 2003 Mar-Apr;9(2):149-61.
22. 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):539-45.
23. Raber W, Nowotny P, Vytiska-Binstorfer E, et al. 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.
24. 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.

25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.



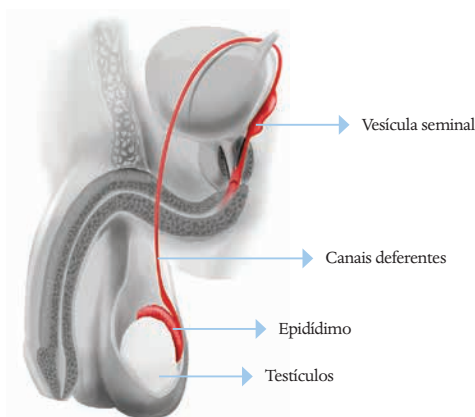
AVALIANDO A FERTILIDADE DO HOMEM

A pesquisa da fertilidade masculina é mais simples que a feminina e é fundamental para que se avalie a fertilidade do casal. Não realizar esta pesquisa logo no início pode aumentar ainda mais a frustração além da perda de tempo e dinheiro e ainda o desgaste psicológico que envolve esses tratamentos. O estudo da fertilidade do homem é baseado na história clínica (antecedentes de infecção, traumas, cirurgias progressas, impotência, hábitos como alcoolismo, tabagismo etc.), por meio de exame físico, espermograma e, em casos especiais, exames genéticos. O fator masculino é responsável, isoladamente, por 30% a 40% dos casos de infertilidade e, associado ao fator feminino, por mais 20%; cúmplice, portanto, de 50% dos casais com dificuldade para engravidar. Em nenhuma hipótese qualquer tratamento de infertilidade deve ser iniciado sem a investigação mínima 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 o homem faça uma investigação de sua fertilidade antes mesmo de decidir programar um filho. Uma boa avaliação da fertilidade masculina se inicia com os antecedentes da saúde do paciente e um exame de espermograma. Outros exames podem ser necessários quando houver um histórico suspeito ou um resultado de espermograma alterado. Na prática, a primeira avaliação é sempre feita pelo espermograma, incluindo a pesquisa de infecções e, às vezes, a capacitação espermática. Quando necessário, segue-se com outras etapas, que con-

sistem 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 DA INFERTILIDADE MASCULINA

A infertilidade masculina pode ser devido a:

- Alterações nos espermatozoides: diminuição da concentração de espermatozoides, pouca mobilidade ou aumento de espermatozoides anormais ou mortos;
- Ausência da produção de espermatozoides;
- Alteração na via de saída dos espermatozoides;
- Dificuldades na relação sexual.

As causas que levam a essas alterações podem ser classificadas em quatro categorias: pré-testicular, testicular, pós-testicular e desconhecidas.

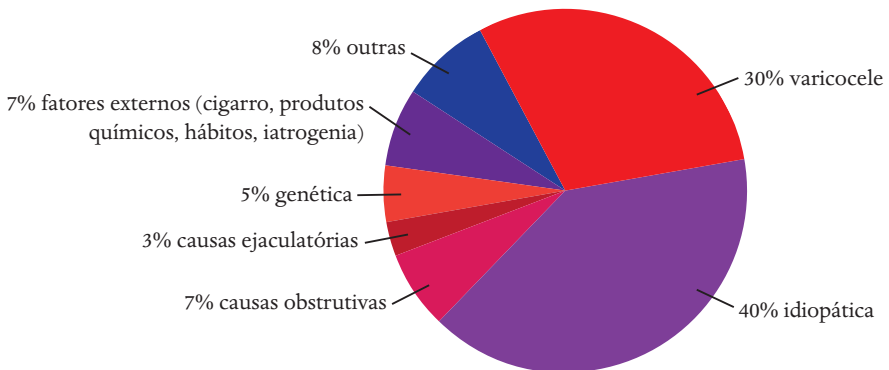
Causa pré-testicular: é provocada por alterações externas ao sistema reprodutor masculino, que interferem no eixo hipotálamo-hipofisário. São alterações hormonais que mexem no funcionamento do testículo, como hipotireoidismo, diabetes, tumores produtores de androgênios, tumores da hipófise (adenomas 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 fisiculturistas e alguns atletas (Durateston, Androxon etc.).

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

Causa pós-testicular: são problemas obstrutivos 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 40% das causas de infertilidade masculina. Muitas novidades estão em estudo e poderão esclarecer diversos diagnósticos ainda sem explicação.

QUADRO 3-1. DISTRIBUIÇÃO EM PORCENTAGEM DAS CAUSAS DE INFERTILIDADE MASCULINA



ANAMNESE

1. Antecedentes Mórbidos

É importante conhecer os antecedentes da puberdade do paciente. Além disso, 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 contaminação testicular pode levar à atrofia do órgão e interromper a produção dos espermatozoides.

Diabetes: embora os pacientes diabéticos possam ter um espermiograma 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 espermiograma, 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 dois a três 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 Eleetroejaculation*). 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 Eritematoso 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 30 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.

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 (Mini-press®) e Terazosin (Hydrin®). Existem ainda muitos medicamentos e substâncias que causam outras disfunções ejaculatórias e até mesmo impotência (Quadro 3-2).

QUADRO 3.2 DROGAS ENVOLVIDAS NA CAUSA DA IMPOTÊNCIA E DISFUNÇÃO EJACULATÓRIA

SEDATIVOS E ANTIDEPRESSIVOS
Amitriptilina
Clordiazepóxido
Clorpromazina
Diazepan
Imipramina
Inibidores da MAO (monoaminoxidase)
Perfenazina
Sulfato de Fenelzina
Tioridazina
Cloridrato de Trifluoperazina
AGENTES ANTI-HIPERTENSIVOS
Clonidina
Sulfato de Guanetidina
Hidralazina
Metildopa
Metoprolol
Cloridrato de fenoxibenzamina
Cloridrato de prazosina
Propranolol
Reserpina
Espironolactona
Diuréticos tiazídicos

DROGAS DE ABUSO
Álcool
Cocaína
Codeína
Heroína
Nicotina
Metadona
Petidina
OUTROS
Clofibrato
Cimetidina
Digoxina
Cetoconazol

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.

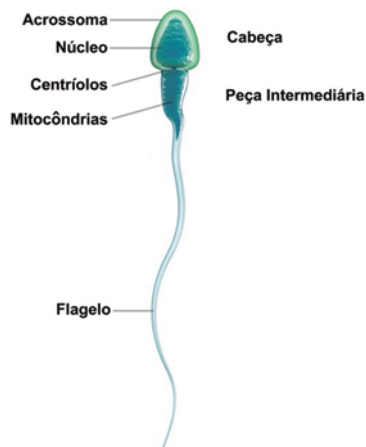
IMPORTANTE: estudos demonstram que 21% dos homens não sabem o período fértil de suas mulheres.

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 **espermatoogênese, que ocorre nos túbulos seminíferos dos testículos**, 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.

FIGURA 3-2. 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 integridade 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.

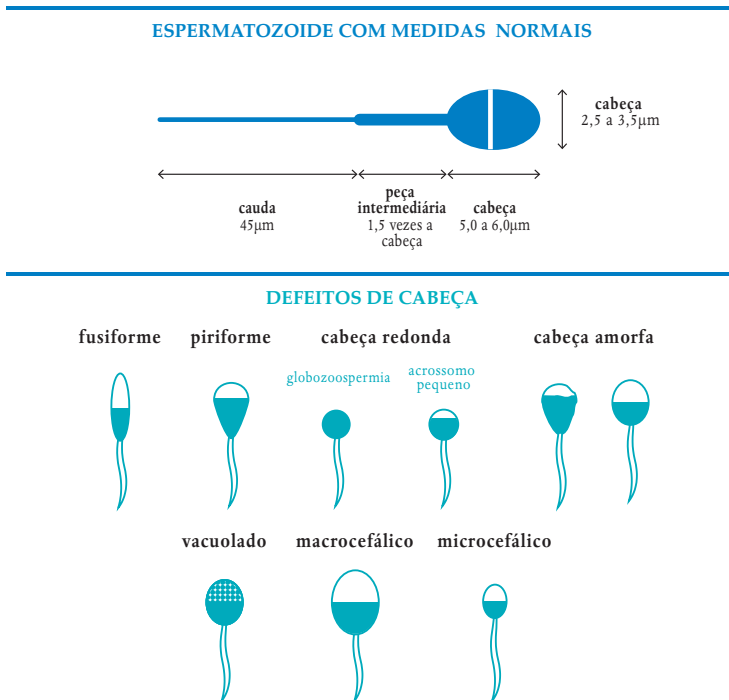
O Espermograma normal: os principais parâmetros do espermograma são a concentração, a motilidade, a vitalidade e a morfologia (formato do espermatozoide). São levados também em consideração o volume, a acidez e a existência de infecções. A concentração deve ser superior a 15 milhões. A motilidade analisa três tipos de movimentos divididos em:

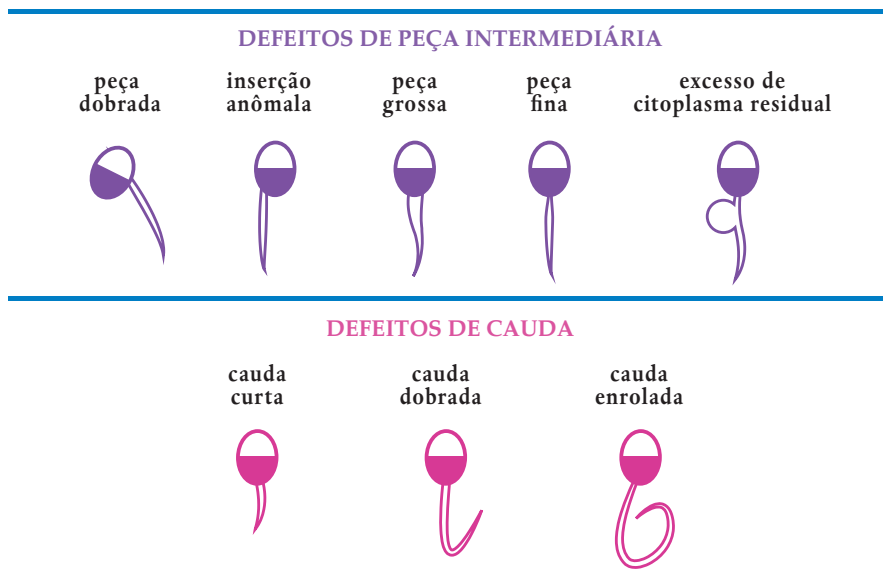
- Móveis progressivos: que devem totalizar pelo menos 32% dos espermatozoides;
- Móveis não progressivos: tem menor probabilidade de fertilização mas ainda assim, com alguma chance.
- Imóveis: incapazes de chegar ao óvulo.

São considerados espermatozoides móveis o somatório dos dois primeiros grupos, que devem totalizar pelo menos 40% dos espermatozoides.

A morfologia (Figura 3-3) é avaliada pelos critérios da OMS (Organização Mundial da Saúde) ou de Kruger (morfologia estrita de Kruger). 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%. Atualmente utilizamos a Morfologia de Kruger.

FIGURA 3-3. MORFOLOGIA DO ESPERMATOZOIDE





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

Volume (ml)	≥ 1,5
Concentração (x10⁶/ml)	≥ 15
Contagem total (x10⁶)	≥ 39
Motilidade progressiva (espermatozoides móveis progressivos)	≥ 32%
Motilidade total (espermatozoides móveis progressivos e não progressivos)	≥ 40%
Vitalidade	≥ 58%
Morfologia de Kruger	≥ 4%

Espermograma alterado: São classificados de acordo com o tipo de alteração (Quadro 3-4):

- *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 das **NÃO OBSTRUTIVAS** são os processos infecciosos, DSTs, caxumba, irradiação, drogas, problemas hormonais, alterações anatômicas e doenças congênitas, como a microdeleção do cromossomo Y e a Síndrome de Klinenfelter.

As causas das **OBSTRUTIVAS** mais comuns são a ausência do ducto deferente (uma das causas mais comuns é a doença genética que tem o nome de 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: inflamações, algumas drogas, origem congênita e varicocele. Os espermatozoides capazes de fertilização devem ter formato perfeito.

QUADRO 3-4. ALTERAÇÕES DO ESPERMOGRAMA

NOME CIENTÍFICO	ALTERAÇÃO SEMINAL
Azoospermia	Ausência de espermatozoides
Oligospermia	Abaixo de 20 milhões de espermatozoides / ml
Oligospermia severa	Abaixo de 5 milhões de espermatozoides / ml
Polispermia	Acima de 250 milhões de espermatozoides / ml
Necrospermia	Acima de 30% de espermatozoides mortos
Astenospermia	Abaixo de 32% de espermatozoides com motilidade progressiva
Teratospermia	Abaixo de 4% de espermatozoides com 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* e os Micoplasmas, em especial o *Ureaplasma urealyticum* e a *Chlamydia trachomatis*. 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 através do espermograma, é necessário que este exame seja repetido por três vezes com intervalo de 15 dias entre eles. 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 5 milhões de espermatozoides com motilidade progressiva por 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 higienização e o tempo de chegada ao laboratório não seja superior a 30 minutos.

PESQUISA AVANÇADA DA FERTILIDADE DO HOMEM

Frente a um parceiro com história reprodutiva alterada ou espermograma com alteração, mesmo que as técnicas de reprodução assistida possam resolver o problema, é importante uma avaliação por um urologista, de preferência com formação em andrologia. Muitas enfermidades graves podem cursar com alterações do espermograma, como tumores testiculares e pituitários. Não ter essa avaliação pode impedir um diagnóstico precoce.

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 3-4).

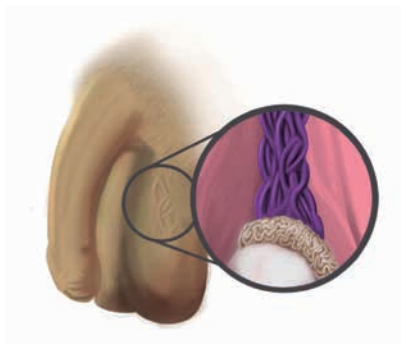
Acredita-se que essa alteração causa aumento da temperatura local, prejudicando a produção dos espermatozoides. A varicocele ocorre em 15% da população masculina, e é encontrada em 50% dos homens com dificuldade de ter o seu primeiro filho e em até 69% dos homens que já foram pai pelo menos uma vez. 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 ci-

rúrgicas, 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.

Cirurgia da varicocele

Como dito anteriormente, alguns casos de varicocele com sêmen alterado podem ser beneficiados com cirurgia, que consiste na ligadura dos vasos que estão alterados (vasos varicosos). O seguimento pós-operatório, a fim de averiguar a melhora do potencial fértil do paciente (que ocorre em cerca de 70-80% dos casos), é realizado em até 6 meses. Na média, a gestação espontânea pode ocorrer em 8 a 12 meses, com uma chance aumentada de 30-40%, caso não haja outros fatores de esterilidade.

FIGURA 3-4. VARICOCELE



Pesquisa imunológica

O fator imunológico é uma causa de infertilidade, mas geralmente está acompanhada 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 segun-

do (*Immunobeads*) utiliza esferas de poliacrilamida e também deve ser feito no sêmen e no plasma sanguíneo.

Ultrassom pélvico e de bolsa escrotal

Através 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.

Avaliação hormonal

Os principais hormônios avaliados são FSH, LH, estradiol, testosterona, testosterona livre, androstenediona, SDHA e prolactina. Esses exames são indicados quando houver um espermograma com concentração muito baixa. Frente a esses resultados, poderá ser identificado 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, motilidade e morfologia de Kruger dos espermatozoides e este seja um exame fundamental, que pode nortear os tratamentos de infertilidade, os resultados obtidos, mesmo que normais, em muitos casos podem ser insuficientes para concluir a saúde reprodutiva total do homem. A pesquisa da fragmentação do DNA do espermatozoide complementa essa pesquisa, pois, quando houver essas alterações, ela pode ser responsável pela dificuldade de engravidar, pelos insucessos dos tratamentos de FIV e abortos. Quando as taxas de fragmentação forem superiores a 30%, 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 homens mais velhos, além de outras ainda em estudo. A erradicação dessas causas pode melhorar esse problema, mas, se isto não for suficiente, o tratamento com medicamentos antioxidantes poderá ajudar a reverter o processo. Durante a FIV, um recurso laboratorial chamado PICSI (*Physiological Intracytoplasmatic Sperm Injection*) pode ser utilizado para selecionar os melhores espermatozoides para serem injetados no óvulo de um modo semelhante ao que ocorre naturalmente no organismo. Nesse exame, o esperma é colocado em uma placa de ácido hialurônico, parecida com um prato, contendo a substância *Hialuronidase* (Hyalozima), semelhante ao encontrado 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. Essa alteração do espermatozoide pode influenciar 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 que podem 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 possa ter quadros clínicos variados e até ser possível haver produção de espermatozoides, raramente 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 à infertilidade pelas formações de gametas com alterações cromossômicas.

Microdelação 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 microdelação 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 FIV, 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. Existem outras alterações genéticas mais raras que podem ser pesquisadas se 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 3-5. 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 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, ácido fólico, vitamina C e E são consenso de ter efeito benéfico. Estudos vem mostrando resultados positivos ainda com reposição de vitamina D (se deficiência), coenzima Q10, picnogenol, selênio, carnitina, zinco e N-acetil-cisteína.

O IPGO recomenda de rotina para o casal infértil suplementação de vitamina C e E. No caso de fragmentação alterada ou outras alterações graves do espermograma, outros suplementos podem ser utilizados.

QUADRO 3-6. FONTES DE ALIMENTOS QUE MELHORAM A FERTILIDADE DO HOMEM

FONTES DE ALIMENTOS RECOMENDÁVEIS	
Vitamina E	Óleo de germe de trigo, óleo de girassol, nozes, amendoim e brocólis.
Vitamina C	Laranja, brócolis, couve e couve-flor.
Ácido fólico	Nozes, soja, queijo, ovos, brocólis, espinafre, aspargos, vagem branca, leguminosas, ervilha, laranja, banana, morango, pão integral e 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 e cebola.
Selênio	Fígado, frutos do mar, cereais integrais, alho, castanha do Pará e cogumelos. Este mineral ajuda ainda a prevenir o câncer de próstata
Vitamina D	Peixes (salmão, sardinha, arenque fresco), gema de ovo e leite. Recomenda-se principalmente a exposição à luz solar em horários adequados do dia.
L-CARNITINA	Carnes vermelhas (carne bovina, carneiro e cordeiro) e em outros alimentos de origem animal, como peixes (a exemplo do bacalhau), aves e leite (sobretudo na fração do soro de leite)

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. São de baixo impacto tanto para a musculatura como para as articulações e devem com o tempo alcançar uma frequência de três a quatro vezes por semana, durante 30 minutos por vez. 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

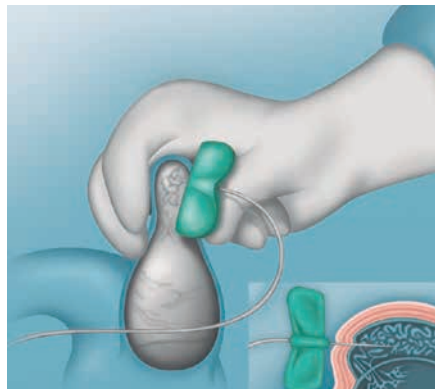
A maioria dos casos de alteração seminal pode ser resolvida com a FIV, associada à ICSI (*Intracytoplasmatic Sperm Injection* - Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoide) (Capítulo 16). Com essa, são necessárias quantidades mínimas de espermatozoides. Entretanto, nos casos de azoospermia, podem ser 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 3-5).

FIGURA 3-5. 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.

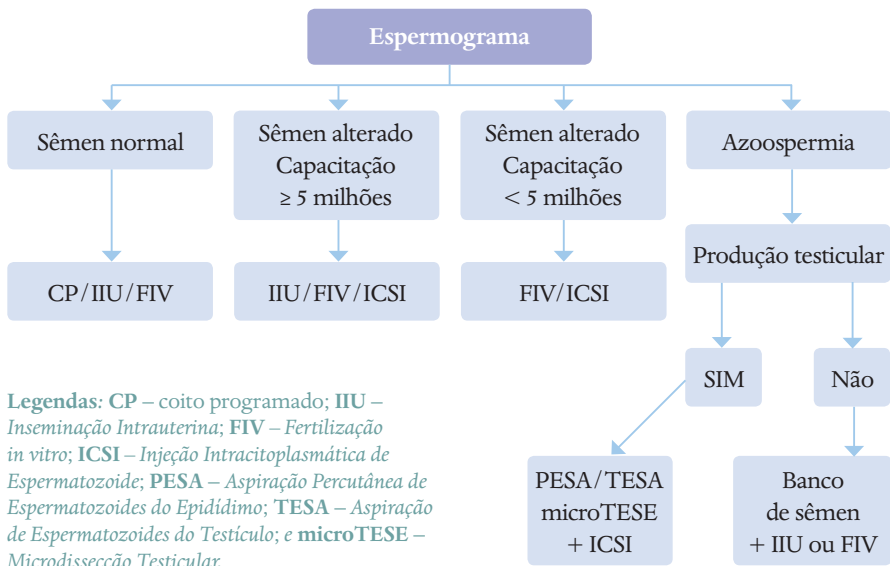
Os resultados de PESA, TESA e microTESE têm sido bastante encorajadores, sugerindo que os homens que, por motivos diversos (inclusive vasectomia), são incapazes de ejacular ou produzir esperma, são agora capazes, por essas técnicas, de suprir os espermatozoides para fertilização dos óvulos de sua esposa.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

Sêmen do doador (Banco de Esperma)

Em algumas situações especiais de infertilidade masculina grave, a única opção é a utilização de esperma de doador, guardado em um banco de esperma de idoneidade indiscutível. São casos de falta total de esperma (azoospermia), sem espermatozoides mesmo por microtese, doenças hereditárias transmissíveis e tratamentos de quimioterapia. Mulheres solteiras e casais homoafetivos femininos, 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.

Utilizando sêmen doado, pode-se optar por inseminação intrauterina ou FIV, de acordo com as condições da mulher.

QUADRO 3-7. RESUMO DOS TIPOS DE TRATAMENTO DE ACORDO COM O DIAGNÓSTICO



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 levam um indivíduo a um outro casamento, muitas vezes com mulheres que não têm filhos e os desejam, 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 enve-

lhecimento e incapacidade de ter filhos, abortamentos e más formações eram sempre ligados 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.

Dessas, as que são mais facilmente avaliadas são as alterações **da qualidade do sêmen e a fragmentação do DNA do espermatozoide**.

Qualidade do sêmen

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 outros contrariam essas afirmações. O IPGO estudou 479 homens com idade entre 25 e 65 anos (média de 37,6, divididos 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 3-8), o que não ocorre com a concentração nem com a morfologia.

QUADRO 3-8. COMPARAÇÃO DE PARÂMETROS QUE INDICAM A QUALIDADE DO SÊMEN DE ACORDO COM A IDADE

IDADE	< 30 ANOS	30-40 ANOS	41-50 ANOS	> 50 ANOS
Nº de pacientes	38	302	123	16
Volume	3,3	3,2	2,7	2,5
Concentração	46,0	49,0	47,0	54,6
Morfologia de Krueger	10	11	12	9
Motilidade	36	31	26	21

Fragmentação do DNA

Homens com um alto índice de fragmentação do DNA (maior que 30%) têm chances menores de gravidez tanto naturais como em tratamentos de fertilização assistida, além de efeitos negativos na implantação e no desenvolvimento dos embriões. Embora as causas da fragmentação do DNA não sejam totalmente conhecidas, sabe-se que ela pode ser influenciada pelo cigarro, drogas, toxinas ambientais (dioxinas), intoxicação por doenças ocupacionais, varicocele, traumas testiculares e câncer. 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.

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, embora a idade da mulher ainda é o principal fator determinante do sucesso da concepção.

QUADRO 3-9. COMPARAÇÃO DAS TAXAS DE FRAGMENTAÇÃO DO DNA NO DECORRER DA IDADE

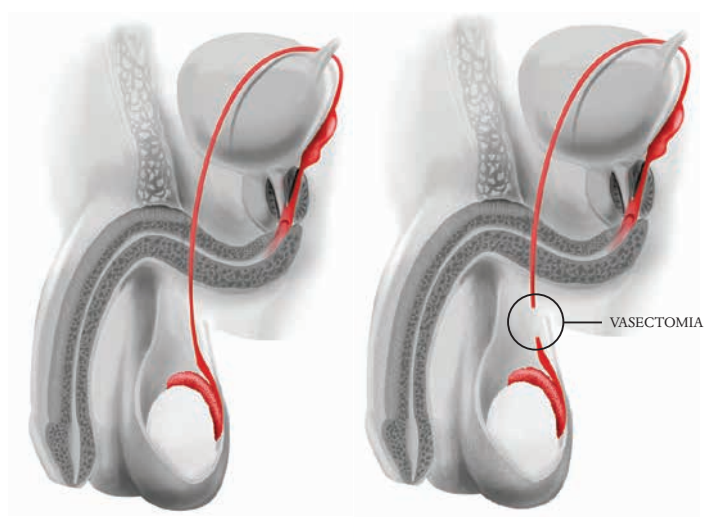
IDADE	< 30 ANOS	30-34 ANOS	35-39 ANOS	40-44 ANOS	≥ 45 ANOS
Nº de pacientes	57	386	406	187	89
Taxa de Fragmentação (%)	15,2	19,4	20,1	26,4	32,0

*Moskovtsev SI, et al. *Fertil Steril.* 2006;85(2):496-9.

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 3-6. 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, idade da mulher e outros fatores de infertilidade 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. Aziz N, Agarwal A. Evaluation of sperm damage: beyond the World Health Organization criteria. *Fertil Steril*, 2008 Sep; 90(3):484-5.
3. Badawy ZS, Chohan KR, Whyte DA, et al. Cannabinoids inhibit the respiration of human sperm. *Fertil Steril*. 2009; 91(6):2471-6.
4. Bari M, Battista N, Pirazzi V, et al. The manifold actions of endocannabinoids on female and male reproductive events. *Front Biosci*. 2011; 16:498-516.
5. 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*, 80, 1413-9.
6. Belloc S, Hazout A, Zini A, et al. How to overcome male infertility after 40: Influence of paternal age on fertility. *Maturitas*. 2014 Mar 5. pii: S0378-5122(14)00062-0.
7. Benchaib M, Lornage J, Mazoyer C, et al. Sperm deoxyribonucleic acid fragmentation as a prognostic indicator of assisted reproductive technology outcome. *Fertil Steril*. 2007 Jan; 87(1):93-100.
8. Bonetti A, Tirelli F, Catapano A, et al. Side effects of anabolic androgenic steroids abuse. *Int J Sports Med*. 2008; 29(8):679-87.
9. Braga DP, Halpern G, Figueira R de C, et al. Food intake and social habits in male patients and its relationship to intracytoplasmic sperm injection outcomes. *Fertil Steril*. 2012; 97(1):53-9.
10. 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):214-23.
11. 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.

12. 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.
13. Dondorp W, de Wert G, Pennings G, et al. Lifestyle-related factors and access to medically assisted reproduction. *Hum Reprod*. 2010; 25(3):578–83.
14. 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.
15. Esteves SC, Miyaoka R and Agarwal A. Sperm retrieval techniques for assisted reproduction. *Int Braz J Urol* 2011; 37(5): 570-83.
16. Esteves SC, Miyaoka R and Agarwal A. Surgical treatment of male infertility in the era of intracytoplasmic sperm injection – new insights. *Clinics* 2011; 66(8): 1463-78.
17. Evenson D, Wixon R. Meta-analysis of sperm DNA fragmentation using the sperm chromatin structure assay. *Reprod Biomed Online*. Apr 2006;12(4):466-72.
18. Farhi J, Ben-Haroush A. Distribution of causes of infertility in patients attending primary fertility clinics in Israel. *Isr Med Assoc J*. 2011;13(1):51–4.
19. Fronczak CM, Kim ED, Barqawi AB. The insults of recreational drug abuse on male fertility. *J Androl*. 2012;33(4):515–28.
20. 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.
21. Krausz C. Male infertility: pathogenesis and clinical diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(2):271–85.
22. Liu DY, Baker HW. Evaluation and assessment of semen for IVF/ICSI. *Asian J Androl*. 2002;4(4):281–5.
23. Maneesh M, Dutta S, Chakrabarti A, et al. Alcohol abuse-duration dependent decrease in plasma testosterone and antioxidants in males. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2006; 50(3):291–6.
24. Miyaoka R, Esteves S. A Critical Appraisal on the Role of Varicocelectomy in Male Infertility. *Adv Urol*. 2012; 2012:597495.
25. Nordkap L, Joensen UN, Blomberg Jensen M, et al. 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):221–30.
26. Nudell DM, Monoski MM, Lipshultz LI. Common medications and drugs: how they affect male fertility. *Urol Clin North Am*. 2002; 29(4):965–73.
27. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Aggerholm AS, et al. Is smoking a risk factor for decreased semen quality? A cross-sectional analysis. *Hum Reprod*. 2007;22(1):188–96.

28. Richardson I, Grotas AB, Nagler HM. Outcomes of varicocele treatment: an updated critical analysis. *Urol Clin North Am*. 2008 May;35(2):191-209,viii.
29. 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;200(3):259-71.
30. Singh K, Jaiswal D. Human male infertility: a complex multifactorial phenotype. *Reprod Sci*. 2011;18(5):418-25.
31. Suganthi R, Vijesh VV, Vandana N, et al. Y Chromosomal Microdeletion Screening in The Workup of Male Infertility and Its Current Status in India. *Int J Fertil Steril*. 2014 Jan;7(4):253-66.
32. The Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association, The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Report on optimal evaluation of the infertile male. *Fertil Steril* 2004; 82(Suppl 1):s123.
33. Vaziri MH, Sadighi Gilani MA, Kavousi A, et al. The Relationship between Occupation and Semen Quality. *Int J Fertil Steril*. 2011 Jul;5(2):66-71.
34. 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.
35. Vine MF. Smoking and male reproduction: a review. *Int J Androl*. 1996;19(6):323-37.
36. 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):60-7.
37. Wirth JJ, Mijal RS. Adverse effects of low level heavy metal exposure on male reproductive function. *Syst Biol Reprod Med*. 2010;56(2):147-67.
38. Yauk CL, Berndt ML, Williams A, et al. Mainstream tobacco smoke causes paternal germ-line DNA mutation. *Cancer Res*. 2007;67(11):5103-6.
39. 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;79(Suppl 3):1550-4.



INFERTILIDADE INEXPLICÁVEL – INFERTILIDADE SEM CAUSA APARENTE (ISCA)

É muito difícil para um casal quando, após o término da realização de todos os exames solicitados, ao retornar ao consultório ou clínica, eles têm como resposta do médico que todos os resultados estão normais. Ante essa normalidade, alguns exames são repetidos, outros novos são sugeridos, uns mais difíceis e outros agressivos, 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 este grupo. Sem dúvida, esta “falta de diagnóstico” definitivo leva essas pessoas a um sentimento de frustração e angústia bastante grande. Entretanto, não podemos esquecer 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 SEM CAUSA APARENTE, ou INFERTILIDADE INEXPLICÁVEL, significa o 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.

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 complementares e algumas mudanças de hábitos podem trazer benefícios. Mulheres com mais idade merecem tratamentos com maiores chances de êxito (Inseminação Intrauterina, Fertilização *in Vitro*), pois, com o passar dos anos, as chances de gravidez diminuem gradativamente. O importante é deixar claro que Infertilidade Sem Causa Aparente ou Infertilidade Inexplicável é bastante comum em casais que não conseguem ter filhos.

A postura atual é indicar uma atitude terapêutica. Como há casos de endometriose assintomático e até 20% das histerossalpingografias normais apresentam alterações na laparoscopia, no passado, nos casos de normalidade dos exames, indicava-se videolaparoscopia e outros exames mais avançados. A postura do IPGO, seguindo a tendência atual, é proceder-se um tratamento pelo menos com indutores da ovulação e coito programado ou inseminação intrauterina (IIU), com bons índices de gravidez (que chegam até 20% por ciclo). A IIU tem a vantagem nestes casos de resolver alterações cervicais e do muco, como anticorpos antiespermatozoides no muco, fatores que nem sempre são avaliados.

Na falha da baixa complexidade, pode-se indicar fertilização *in vitro* (FIV). Na falta de acesso à FIV, pode-se realizar laparoscopia para complementar a investigação e tratar possíveis alterações, mas com resultados limitados.

TRATAMENTOS CONVENCIONAIS

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 do casal 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. No caso de ISCA, é o principal fator que determina qual tratamento escolher. Quase sempre haverá mais do que um tratamento disponível e, na maioria das vezes, caberá ao casal a decisão final pelo tipo de tratamento. O médico dará as opções, orientando e ponderando, mas quem decidirá o caminho será a mulher e o homem que desejam ter filhos.

Referências Bibliográficas

1. Approbato M. Esterilidade sem causa aparente. In: Dizik A, Pereira D, Cavagna M, Amaral W. eds. Tratado de Reprodução Assistida. São Paulo: segmento Farma, 2010. pp. 115-7.
2. Gregoriou O, Vlahos NF, Konidaris S, et al. 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.
3. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, et al. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril*. 1998 Aug; 70(2):207-13.
4. 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.
5. Kersten FA, Hermens RP, Braat DD, et al. Overtreatment in couples with unexplained subfertility. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2015; 159(0):A8689.
6. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015 Apr 30. pii: S0015-0282(15)00224-1.
7. 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.
8. Veltman-Verhulst SM1, Cohlen BJ, Hughes E, Heineman MJ. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12; 9:CD001838.



PESQUISA DA RESERVA OVARIANA

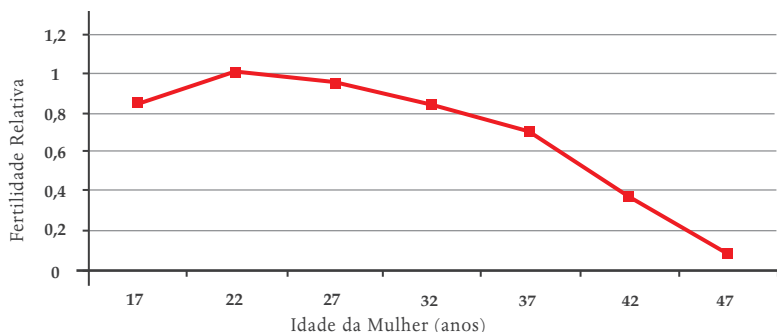
A Reserva Ovariana representa a população de folículos primordiais disponíveis no ovário capazes de serem fertilizados. Em outras palavras, é o “estoque” de óvulos que a mulher tem, capazes de produzir uma gestação. Como essa reserva diminui progressivamente ao longo dos anos, alguns autores só recomendam essa pesquisa em mulheres acima de 35. Outros, acima dos 20 anos. Entretanto, o que observamos na prática com casais inférteis, é um número grande de mulheres jovens com baixa reserva ovariana. Isso pode ser o primeiro sinal de uma falência ovariana precoce (FOP). A FOP acomete cerca de 3% das mulheres inférteis; entretanto, muitas vezes, apesar de não estarem em falência completa dos ovários, estão num processo acelerado de atresia folicular.

FISIOPATOLOGIA

A mulher tem o máximo número de folículos na vigésima semana de gestação (cerca de 7 milhões). A partir desse 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, e a partir daí, cerca de 1000 óvulos são perdidos ao mês, chegando aos 38 anos, com 25 mil e aos 50 anos com cerca de 1.000 óvulos. Dessa forma, a mulher se torna praticamente incapaz de engravidar com os próprios óvulos. É o fim do estoque de óvulos disponíveis para serem fertilizados, o fim da “reserva ovariana” (Quadro 5-1).

No entanto, em 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).

QUADRO 5-1. PERDA DA FERTILIDADE DA MULHER AO LONGO DOS ANOS



Algumas pacientes, mesmo não tendo uma falência ovariana, apresentam uma diminuição importante da reserva ovariana em relação ao esperado para sua idade. Isso pode ser um início do processo que levará à FOP, mas pode ser somente decorrente de hábitos inadequados como cigarro, que leva a grande destruição da reserva ovariana (Capítulo 1) ou outras drogas ilícitas, também chamadas por alguns de “drogas recreativas”. Calcula-se que até 37% da população com idade adulta tenha experimentado, alguma vez na vida, uma destas drogas. Além disso, alguns adultos não tiveram na adolescência a observação e atenção adequada dos próprios pais ou daqueles que dele cuidavam para algumas situações evitáveis de perda da fertilidade, como a falta de atenção e diagnóstico de algumas doenças comuns, ainda na adolescência, como endometriose na mulher, que quando tratadas precocemente poderiam não comprometer tanto seus órgãos. E ainda, existem situações que, alguns médicos, nos casos dos tratamentos do câncer (quimioterapia,

radioterapia ou cirurgias mutiladoras), se esquecem de recomendar às suas pacientes que preservem a fertilidade pelo congelamento de óvulos ou espermatozoides.

As intervenções cirúrgicas são normalmente benéficas para a cura das doenças, porém, se foram realizadas sem necessidade e com técnicas inadequadas prejudicam a saúde das pessoas podendo, entre outros problemas, causar infertilidade. Observa-se com frequência, em clínicas especializadas, pacientes que não conseguem engravidar por terem sido submetidas a intervenções cirúrgicas agressivas e mutiladoras, muitas vezes desnecessárias: ovários inteiros retirados ainda na adolescência; cistos simples operados sem necessidade, pois eram decorrentes de uma ovulação normal e prejudicando a reserva ovariana.

Às vezes não encontramos motivos para essa perda da fertilidade. Pode ser idiopática, mas pode ter sido influenciada também pelo próprio meio ambiente. Estudos em animais demonstram que várias substâncias depositadas na natureza, como dioxinas (furanos e PCB), resultados da combustão de produtos orgânicos, podem interferir na fertilidade. Atualmente, com a poluição, é praticamente impossível evitar contato com essas substâncias.

Frente a isso, o IPGO recomenda a pesquisa de reserva ovariana de rotina para todas as mulheres em investigação de infertilidade. Mesmo em mulheres não inférteis, orientamos a pesquisa da reserva ovariana em casos como:

- pacientes mesmo não desejando filhos no momento, mas com alto risco para falência ovariana precoce FOP como: tabagistas e histórico familiar de FOP;
- pacientes com antecedentes de cirurgias ovarianas prévias;
- pacientes que querem adiar a maternidade para uma idade avançada;
- mulheres com irregularidade menstrual;
- pacientes que serão submetidas a tratamentos e cirurgias que podem prejudicar sua fertilidade.

Esta avaliação é importante para que o médico e as próprias pacientes tenham uma ideia do quanto se pode esperar por uma gravidez ou, se por outro lado, deve-se partir para tratamentos mais avançadas como fertilização *in vitro* (FIV) rapidamente. Além disso, ajuda a definir o me-

lhor protocolo para a estimulação ovariana, principalmente em casos mais difíceis, como em mulheres com ovários policísticos ou mulheres mais velhas.

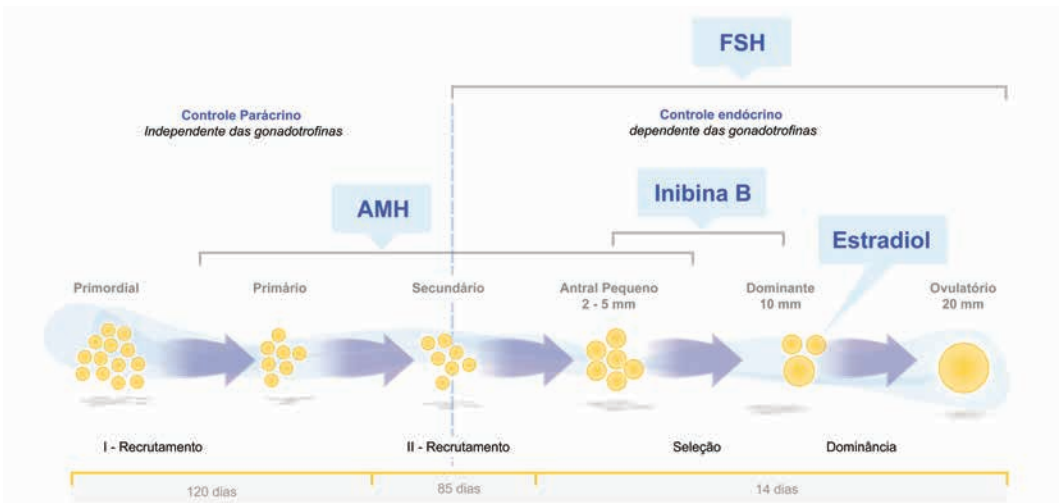
Os critérios mais importantes para esta avaliação da reserva ovariana são: a idade, dosagem plasmática do FSH **entre o 3º e 5º dia do ciclo menstrual**, inibina B, Hormônio antimulleriano e a contagem de folículos antrais pelo ultrassom.

- A) A idade da mulher:** é bem conhecida a diminuição da reserva ovariana com o aumento da idade da mulher, independente dos exames preditivos que serão descritos a seguir. Embora, indubitavelmente existam variações individuais entres as pacientes, a idade é um fator preditivo de sucesso da maior importância pois, além da queda na quantidade, reflete uma piora na qualidade dos óvulos (Capítulo 1);
- B) FSH, LH e Estradiol (entre o 3º e 5º dia do ciclo menstrual):** FSH maior que 10 mIU/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, tenderemos a 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*). Por outro lado, apesar de FSH menor que 10 mIU/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. FSH menor que 10 mIU/ml e estradiol maior que 80 pg/ml nesta fase também refletem má função ovariana.
- C) 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 5.1). 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 consequente 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 para prever a resposta ovariana.

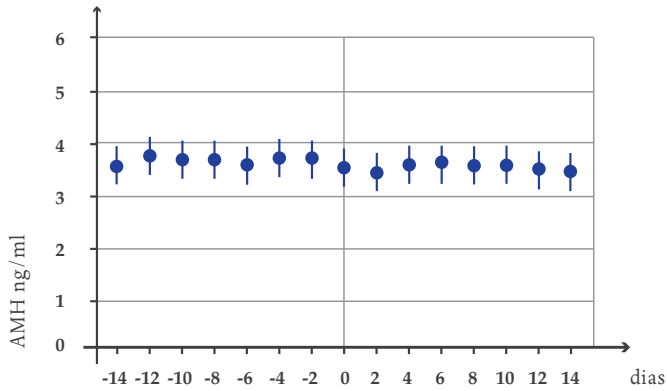
D) Hormônio anti-mulleriano (AMH): é um hormônio produzido pelas células da granulosa de folículos pré-antrais e antrais iniciais (menores de 8 mm) (Figura 5-1). Assim, reflete o número não só dos folículos em desenvolvimento, como em todos os estágios anteriores. Quanto maior o número de folículos remanescentes, 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. Este exame tem ainda a vantagem de poder ser dosado em qualquer fase do ciclo menstrual, já que apresenta pouca variabilidade inter e intra-ciclo (Quadro 5-2).

FIGURA 5-1. SECREÇÃO HORMONAL PELOS FOLÍCULOS OVARIANOS



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

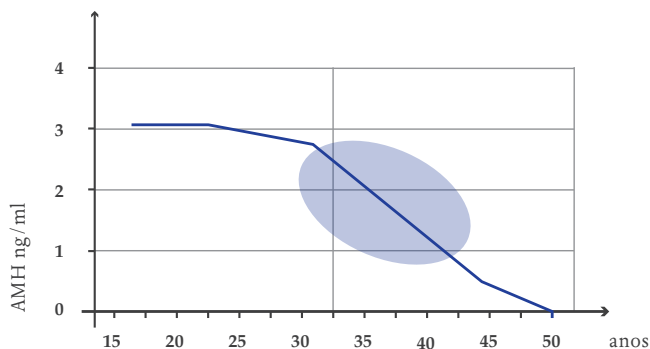
QUADRO 5-2. VARIAÇÃO INTRACICLO
DO HORMÔNIO ANTIMULLERIANO (AMH)



*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 5-3). 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 15). 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 tão bem a chance de gravidez com o tratamento. A idade ainda é o melhor preditor de gravidez.

QUADRO 5-3. CURVA DO HORMÔNIO ANTIMULLERIANO (AMH)
AO LONGO DOS ANOS



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

Em relação a prognóstico de resposta, a interpretação dos resultados do AMH deve ser feita independentemente da idade. Não existe consenso sobre valores de corte. Consideramos que valores abaixo de 1,0 ng/ml indicam uma baixa reserva ovariana. No Quadro 5-4, indicamos os valores adotados pelo IPGO em relação às chances de resposta ovariana.

E) Contagem dos folículos antrais (CFA): realizada entre o 3º e 5º dia do ciclo menstrual, avalia o tamanho, o volume dos ovários e a presença de folículos antrais. A CFA consiste em contar todos os folículos de tamanho entre 2 e 10 mm. Tem a vantagem de ser mais barato que a dosagem do AMH, com acurácia semelhante em predizer tanto má resposta como hiper-resposta. Apresenta a desvantagem de necessitar ser feito em um período específico do ciclo e muita variação interobservador. No Quadro 5-4, listamos os valores adotados pelo IPGO.

QUADRO 5-4. INTERPRETAÇÃO DOS VALORES DE HORMÔNIO ANTIMULLERIANO (AMH) E CONTAGEM DE FOLÍCULOS ANTRAIS (CFA)

AMH (ng/dl)	CFA	INTERPRETAÇÃO	CONDUTA
< 0,16	< 2	baixa chance de resposta	FIV (Avaliar Ovodoação)
0,16 - 1,0	2-7	Risco de Má resposta	Recomendável FIV
1,1- 2,5	8-14	Normorespondedoras	Indicar tratamento de acordo com outros fatores de infertilidade
2,5	≥15	Risco de Hiper-resposta	Indicar tratamento de acordo com outros fatores de infertilidade Na Indução Ovariana usar baixa dosagem

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

FIV = Fertilização in vitro

BAIXA RESERVA OVARIANA E O RISCO DE FOP

Além de orientar o melhor tratamento e melhor dose de medicação, a pesquisa da reserva ovariana é importante pois, como dito, pode refletir uma futura FOP. Assim, frente a uma paciente com reserva ovariana abaixo do esperado, como por exemplo, mulheres abaixo de 35 anos com FSH > 10 mIU/ml, AMH < 1,0 ng/ml, CFA < 8 ou má resposta após estimulação ovariana, investigação das possíveis causas devem ser feitas.

Embora muitos casos 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. Embora a maioria das pacientes com Turner geralmente entrem em FOP antes da puberdade, algumas chegam a ter menarca, principalmente as que são mosaicos 46XX/45X e podem chegar a engravidar com óvulos próprios. Entretanto, apresentam alto risco de aneuploidia na prole.

Quanto ao FMR1, o *American College of Medical Genetics*, o *American College of Obstetricians and Gynecologists*, a *European Society for Hu-*

man 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 história familiar de FOP, X frágil, retardo mental de origem desconhecida ou ataxia cerebelar.

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 consequentemente o silenciamento de sua transcrição. Em homens, em que só há 1 cromossomo X, isso determina a síndrome do X frágil, que cursa com retardo mental grave. Mulheres costumam apresentar quadros mais amenos, uma vez que têm o gene no outro cromossomo.

Repetições entre 30 e 200 são consideradas pré-mutação, que não causam esta doença, mas provocam repercussões de gravidade variável, dependendo da faixa que se encontram, podendo na mulher cursar com FOP.

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. 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 têm risco do 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.

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. Dessa forma, FIV com teste genético pré-implantacional para doença monogênica (PGT-M) se faz ne-

cessário. Entretanto, no caso do FMR1 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 é a utilização de óvulos doados, com possibilidade de sucesso de até 70%.

Quanto à pesquisa de autoimunidade, deve sempre ser pedido anticorpo anti-adrenal (CYP21), presente em 60-87% dos casos de FOP autoimune e que pode levar à síndrome de Adison, além de anticorpos anti-tireoidianos, pela frequente associação com Hashimoto.

Se a mulher já apresenta um quadro de FOP instalado, a gravidez só é possível com óvulos doados.

Referências Bibliográficas

1. 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.
2. Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, et al. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2002 Feb; 77(2):328–36.
3. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, et al. 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. Broekmans FJ, de Ziegler D, Howles CM, et al. The antral follicle count: practical recommendations for better standardization. *Fertil Steril*. 2010 Aug; 94(3):1044-51.
5. Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, et al. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum Reprod Update*. 2013 Jan-Feb; 19(1):26-36.
6. Dzik A, Banzato P, Miklos T. Reserva Ovariana. In: Dzik A, Pereira D, Cavagna M, Amaral W. eds. *Tratado de Reprodução Assistida*. São Paulo: segmento Farma, 2010. pp. 83-90.
7. Gougeon A, Lefevre B. Evolution of the diameters of the largest healthy and atretic follicles during the human menstrual cycle. *J Reprod Fertil* 1983; 69:497–502.

8. Gougeon A. Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results. *Hum Reprod* 1986; 1:81–7.
9. Haadsma ML, Bukman A, Groen H, et al. The number of small antral follicles (2–6 mm) determines the outcome of endocrine ovarian reserve tests in a subfertile population. *Hum Reprod* 2007; 22:1925–31.
10. Hsieh YY, Chang CC, Tsai HD. Antral follicle counting in predicting the retrieved oocyte number after ovarian hyperstimulation. *J Assist Reprod Genet* 2001; 18:320–4.
11. Hunter JE, Epstein MP, Tinker SW, et al. Fragile X-associated primary ovarian insufficiency: evidence for additional genetic contributions to severity. *Genet Epidemiol*. 2008 Sep; 32(6):553-9.
12. 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.
13. La Marca A, Broekmans FJ, Volpe A, et al. Anti-Mullerian hormone (AMH): what do we still need to know? *Hum Reprod*. 2009 Sep; 24(9):2264-75.
14. 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):113–30.
15. La Marca A, Stabile G, Artenisio AC, et al. Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod*. 2006 Dec; 21(12):3103-7.
16. La Marca A. Whatever its variability, antimüllerian hormone remains the most stable hormonal predictor *Fertil Steril*. 2013 Jul; 100(1):e1.
17. Nelson SM. Biomarkers of ovarian response: current and future applications. *Fertil Steril*. 2013 Mar 15; 99(4):963-9.
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. 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.
20. Silva CA, Yamakami LY, Aikawa NE, et al. Autoimmune primary ovarian insufficiency. *Autoimmun Rev*. 2014 Apr-May; 13(4-5):427-30.
21. Streuli I, Fraise T, Chapron C, et al. Clinical uses of anti-Müllerian hormone assays: pitfalls and promises. *Fertil Steril*. 2009 Jan; 91(1):226-30.
22. 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.

23. 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.
24. Vilodre LC, Moretto M, Kohek MB, et al. Premature ovarian failure: present aspects. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007 Aug; 51(6):920-9.
25. Wittenberger MD, Hagerman RJ, Sherman SL, et al. The FMR1 premutation and reproduction. *Fertil Steril*. 2007 Mar; 87(3):456-65.



TRATAMENTOS INDIVIDUALIZADOS E CUSTOMIZADOS

DEFININDO A MELHOR OPÇÃO DE TRATAMENTO

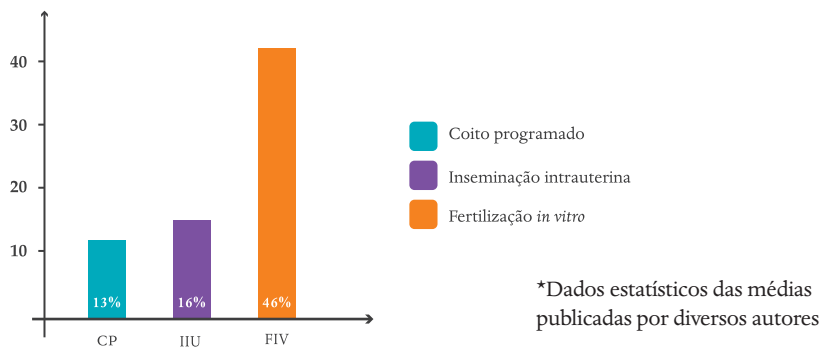
Para se definir o melhor tratamento para uma mulher ou um casal é importante a compreensão do significado “**Individualização e Customização**”. **Individualizar** significa personalizar ou adequar. **Customizar** é algo maior. Significa, além de adequar a parte técnica, compreender o íntimo das pessoas que o especialista está tratando e ajustar (“lapidar”) ainda mais o curso do tratamento escolhido na busca da gravidez. Assim, a escolha de um determinado tratamento deve ser individualizado e customizado para cada paciente de acordo com o seu histórico e a situação que ela ou o casal se encontra, fisicamente e emocionalmente. Estas medidas são cruciais na busca de resultados positivos.

A decisão final do que será feito para se conseguir a gestação de um casal com problemas de fertilidade não exige só um conhecimento médico técnico, mas também um envolvimento do profissional com o universo da vida do casal em questão. Esses casais geralmente estão frustrados pelo fracasso de um planejamento antigo de uma futura família com filhos e não imaginavam que iriam encontrar dificuldades nesse processo. Sentem-se diferentes dos amigos, muitos deles já casados e com filhos, e são cobrados por eles, pelos pais e pela sociedade.

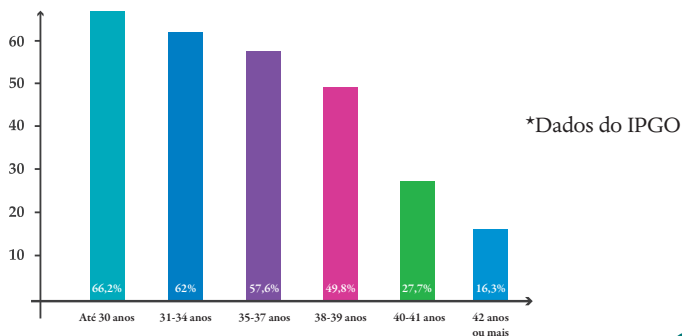
O médico especialista que atende a paciente deve ser sensível a essas frustrações e ajudar o casal na escolha do melhor caminho, ponderando as possibilidades de tratamentos. Não há dúvida de que, em primeiro lugar, as patologias limitantes devem ser respeitadas, como a obstrução tubária ou a falta de espermatozoides, entre 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 e, algumas vezes,

a do homem também (Quadros 6-1 e 6-2). Em diversos episódios, 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 a 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 6-1 TAXA DE GRAVIDEZ POR CICLO INICIADO COM DIFERENTES TRATAMENTOS DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA



QUADRO 6-2. TAXA DE GRAVIDEZ POR TRANSFERÊNCIA EMBRIONÁRIA EM CICLOS DE FERTILIZAÇÃO *IN VITRO* DE ACORDO COM A IDADE



MEDICAMENTOS UTILIZADOS NOS TRATAMENTOS DE COITO (CP) E INSEMINAÇÃO INTRAUTERINA (IIU)

Para muitos ginecologistas, os tratamentos de infertilidade parecem ser complicados e muito invasivos por utilizarem uma grande variedade de medicamentos, uma vez 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 ginecologista. Portanto, é importante que conheçam muito bem a fisiologia do ciclo menstrual e como cada um destes medicamentos funciona.

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 7-1).

A chave desse processo são hormônios chamados gonadotrofinas ou gonadotropinas, que incluem FSH (hormônio folículo-estimulante), LH (hormônio luteinizante) e hCG (gonadotrofina coriônica humana). FSH e 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.

FSH estimula o recrutamento e 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 teca.

RECRUTAMENTO E CRESCIMENTO FOLICULAR

O ovário contém milhares de folículos primordiais, que contém um ócito 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.

FSH estimula a proliferação e crescimento das células da granulosa, induz nelas a atividade da enzima aromatase, 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 granulosa.

Seleção folicular

Com o crescimento folicular e esteroidogênese, aumenta o nível de estradiol circulante e 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 crescimento mesmo com níveis baixos deste hormônio. Nesta fase, a granulosa já adquiriu receptores de LH, que aumenta a ação do FSH na granulosa e estimula a esteroidogênese, tornando o folículo ainda menos dependente de FSH. Com isso, há aumento 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 produção de prostaglandinas essenciais para ruptura folicular, que ocorre em geral 36 horas depois.

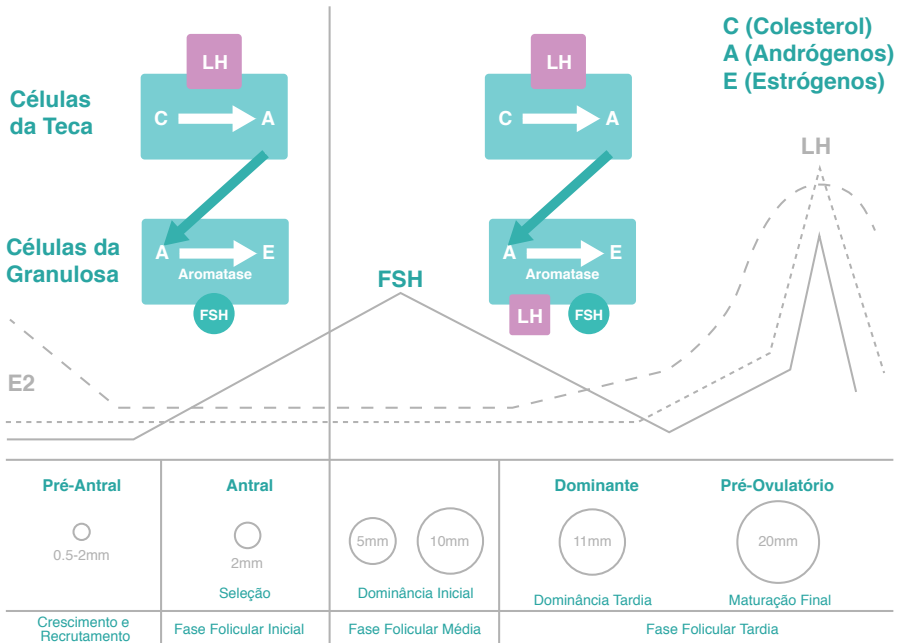
Em humanos, somente um folículo chega à ovulação. Ocasionalmente, 2 folículos atingem juntos os 10 mm e continuam a crescer até o fim, levando a possibilidade de gestação gemelar dizigótica.

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 a involução e atresia do corpo lúteo (geralmente 14 dias após a ovulação).

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

FIGURA 7-1. CICLO MENSTRUAL NORMAL



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 à taxa de sucesso de gravidez, desconforto, complicações e custo. Entretanto, 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 CP, que sincroniza o dia do ato sexual com o dia provável da ovulação – até os mais complexos, como a fertilização *in vitro* (FIV).

OS MEDICAMENTOS

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.

A indução da ovulação pode utilizar diferentes medicamentos orais ou injetáveis, isolados ou em associação.

Os medicamentos orais

A) Citrato de clomifeno (Clomid®): é o fármaco mais usado nas induções de ovulação desde 1965. Entra na categoria dos SERM (*selective estrogen receptor modulator*), ou seja, é um modulador seletivo do receptor de estrógeno, podendo ter efeito agonista ou antagonista, dependendo do órgão. 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.

A dose é de 50 a 150 mg/dia por cinco dias, iniciando do segundo ao quinto dia do ciclo (Capítulo 10). As doses recomendadas são variáveis de acordo com o perfil da paciente e o tratamento proposto indicado, que pode ser desde a indução da ovulação para CP até tratamentos mais complexos como a FIV, muito usada em casos especiais, como de mulheres com mais idade ou com ovários que respondem mal a outras drogas.

A massa corporal da paciente é importante na decisão da dose inicial, que deverá ser proporcional ao peso: acima de 75 Kg, iniciamos com 100 mg/dia. Doses de 50 mg são recomendadas para mulheres com ≤ 45 kg. Pesos intermediários, normalmente também iniciamos com 50 mg ao dia e se não houver resposta, aumentamos para 100 e 150 mg/dia.

Para que o citrato de clomifeno seja eficiente é necessário um nível maior de Estradiol plasmático ≤ 50 pg/ml e a progesterona deve ter um nível inferior a 1 ng/ml. Níveis superiores a este podem inibir o desenvolvimento folicular. Estes valores devem ser avaliados no segundo ou terceiro dia do ciclo. O nível de estradiol normalmente dobra a cada dois dias. O citrato de clomifeno tem a grande vantagem de ser via oral e de baixo custo. Entretanto, apresenta algumas desvantagens devido a 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, 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. No entanto, pelo número pequeno de casos, 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. Além disso, quando comparado as gonadotrofinas injetáveis, desenvolvem menos folículos.

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).

B) Tamoxifeno: 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. A dose recomendada é 20 a 60 mg/dia por cinco dias, iniciando do segundo ao quinto dia do ciclo (Capítulo 10). A dose também é baseada no peso: 60 mg/dia em pacientes com peso ≥ 75 kg e 20 mg para mulheres com ≤ 45 kg. Pesos intermediários, indicação de doses de 20-40 mg. Não é muito utilizado na prática, sendo mais utilizado em pacientes com antecedente de câncer de mama, uma vez que tem ação antagonista nos receptores de estrógeno mamários.

C) Inibidor de aromatase (Anastrozole e Letrozole): é um grupo de indutores da ovulação utilizado por via oral, cujos principais representantes são o letrozole (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. Tem a vantagem sobre o clomifeno de não ter os efeitos negativos sobre o muco cervical e 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 do segundo ao quinto dia do ciclo.

OS MEDICAMENTOS INJETÁVEIS

As gonadotrofinas

São os medicamentos mais utilizados 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[®]), a folitropina beta (Puregon[®]) e a folitropina delta (Rekovel[®]), ou obtidos por técnicas de purificação sofisticada da urina de mulheres menopausadas (Fostimon[®]). 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[®] e Merional[®]), que apresentam ação FSH:LH na proporção de 1:1. O LH também pode ser conseguido de forma recombinante, tendo uma apresentação associada ao FSH recombinante (Pergoveris[®]) na proporção FSH:LH de 2:1.

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 IIU e 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 CP até a FIV. Na primeira hipótese, definem 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 podem ser extraídos da urina (Choriomon[®]) ou fabricado por DNA recombinante (Ovidrel[®]).

As gonadotrofinas têm a desvantagem de ter um custo elevado, e serem de uso subcutâneo. Mas em geral levam ao crescimento de mais folículos e têm melhores taxas de sucesso. A dose é geralmente de 50 a 75 UI em dias alternados ou diária, iniciando-se no segundo ou terceiro dia do ciclo. Não há diferença entre as diferentes gonadotrofinas injetáveis em termos de eficácia de um modo geral. Todas apresentam taxas de gravidez e nascidos-vivos semelhantes, independente de conter somente FSH ou ação FSH e LH, 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 “casetas” 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 Síndrome de Hiperestimulação Ovariana (SHO) (Capítulo 15). 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. Pacientes com síndrome dos ovários policísticos,

a utilização de FSH isolado costuma ter melhores resultados, uma vez que essas pacientes apresentam níveis elevados de LH. Como são pacientes com risco elevado de SHO, uma boa indicação são as de FSH recombinante.

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. São elas:

- **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 de LH circulantes podem ser insuficientes para um bom desenvolvimento folicular;
- **Hipogonadismo hipogonadotrófico:** pacientes que apresentam deficiência de gonadotrofinas (FSH e LH);

Esquemas mistos: algumas vezes, podemos associar um dos indutores via oral com gonadotrofinas injetáveis, em diferentes esquemas (Capítulo 10). Essa abordagem tem a vantagem de aproveitar os benefícios das gonadotrofinas injetáveis, podendo usá-las em menor quantidade, barateando o custo da indução.

Escolha da dose de gonadotrofina

Num protocolo convencional de estimulação ovariana para CP e IIU, a dose de FSH para se iniciar geralmente varia de 25 UI/dia a 150 UI/dia. Quando forem necessárias doses maiores, recomendamos a FIV. As doses menores são recomendadas em pacientes com risco elevado de SHO. A escolha da dose a ser iniciada dependerá de vários fatores:

- idade;
- reserva ovariana;

- Índice de Massa Corpórea (IMC);
- resposta em ciclos anteriores;
- fatores de risco para SHO;
- fatores de risco para má resposta.

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. 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 predizer a resposta ovariana e programar o tratamento mais promissor para obter uma boa resposta ovariana, evitando riscos de hiperestimulação e gestações múltiplas. Existem diferentes critérios de cálculo da dose. A maioria deles foi elaborada para FIV, mas podem ser adaptados para o CP e a IIU.

Dose baseada somente no hormônio antimulleriano (AMH) ou na Contagem de Folicúlos Antrais (CFA):

Estudos já demonstraram que estes são os marcadores mais precisos de reserva ovariana e melhores preditores de resposta ovariana à estimulação (Quadro 7-1).

QUADRO 7.1- DOSE INICIAL PARA ESTIMULAÇÃO OVARIANA DE ACORDO COM AMH E CFA

AMH (ng/ml)	CFA	DOSE INICIAL DE FSH	DOSE INICIAL DE CLOMIFENO
≤ 1,0	≤ 7	100-150 UI (recomendável ir direto para FIV)	100 – 150 mg dependendo do peso (recomendável ir direto para FIV)
1,1 – 2,5	8 - 14	50 – 75 UI	50 – 100 mg dependendo do peso
> 2,5	≥ 15	25 – 50 UI	50 mg

* AMH: hormônio antimulleriano / CFA: contagem de folicúlos antrais

CONSORT

É um algoritmo proposto por Howles et al. que calcula a dose baseada na idade, AFC, FSH (terceiro e quinto 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. Portanto, a dose deve ser aumentada em relação a uma paciente não obesa com características semelhantes.

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

QUADRO 7-2. CONSORT: ESCOLHA DO PROTOCOLO PARA FERTILIZAÇÃO ASSISTIDA

Fórmula:

- FSH no terceiro dia do ciclo
- Índice de massa corpórea
- Número de folículos primordiais
- Idade da mulher

= Dose ideal diária de medicamento

Consort: Consistency in FSH starting doses for individualised treatment (ESHRE, – Lyon, 2007)

Antagonista do GnRH

É uma medicação que bloqueia a secreção de GnRH e assim indiretamente a hipófise. Normalmente, é utilizada somente nos tratamentos de maior complexidade FIV, pois impede que a ovulação ocorra antecipadamente e os óvulos sejam perdidos antes de serem coletados. Entretanto, em alguns casos, pode ser indicado tanto no CP como na IIU. Algumas publicações sugerem uma taxa de gestação superior quando este bloqueio foi utilizado, pois evita o pico prematuro de LH endógeno, que desencadeia a ovulação. No entanto, a maioria dos autores considera que os custos da medicação não justificam o benefício, por isso não costuma ser recomendado. O IPGO não costuma utilizá-los em ciclos de CP e IIU, somente em FIV.

Os antagonistas do GnRH (Cetrotide® e Orgalutan®) são aplicados por injeções subcutâneas diárias em geral, iniciando quando o maior folículo está acima de 14 mm.

Medicamentos para suporte de fase lútea

Não é consenso a necessidade de suplementação hormonal na fase lútea de ciclos de CP e IIU. Entretanto, o IPGO recomenda que após sete dias do hCG, o suporte hormonal com progesterona via vaginal seja iniciado em forma de gel ou comprimidos (Capítulo 10).

Em condições excepcionais, no caso de endométrio fino, mesmo com estímulos hormonais, pode-se utilizar medicações que aumentam a vascularização pélvica e, com isso, a circulação endometrial, como Sildenafil (Viagra®), Tadalafil (Cialis®) e Pentoxifilina (Trental®), com o objetivo de melhorar a qualidade do endométrio – mas os benefícios são ainda questionáveis.

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 7-3. MEDICAMENTOS UTILIZADOS NOS TRATAMENTOS
DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA

OBSERVAÇÃO: AS ABREVIATURAS ESTÃO EXPLICADAS NO FIM DESTA TABELA

CLASSE	PRINCÍPIO ATIVO	NOME COMERCIAL	LOCAL DE AÇÃO	VIA	FINALIDADE	EFEITOS COLATERAIS
SERM	Citrato Clomifeno	Clomid®	Bloqueia receptores de estrógeno do hipotálamo/ hipófise	VO	Estimulação ovariana	Gestação múltipla Retenção de líquido Sudorese Noturna Formação de cistos
	Tamoxifeno	Novaldex®				
Inibidor da aromatase	Letrozole	Femara®	Ovário (aromatase)	VO		
	Anastrozole	Arimidex®				
FABRICADOS COM URINA DE MULHERES MENOPAUSADAS						
FSH urinário	Urofolitropina (FSH)	Fostimon®	Ação FSH nos ovários	SC	Estimulação ovariana	Irritação local Gestação múltipla Retenção de líquido Formação de cistos SHO
Gonadotrofina menopausal (hMG)	Menotropina Purificada	Menopur® Merional®	Ação FSH e LH nos ovários	SC		
FABRICADOS PELA ENGENHARIA GENÉTICA						
FSH recombinante	Folitropina alfa	Gonal-F®	Ação FSH nos ovários	SC	Estimulação ovariana	Irritação local Gestação múltipla Retenção de líquido Formação de cistos SHO
	Folitropina beta	Puregon Pen®				
	Folitropina delta	Rekovel®				
FSH recombinante de longa duração (FIV)	Coriofolitropina alfa	Elonva®	Ação FSH de nos ovários (uma única aplicação dura 7 dias)	SC		
FSH + LH recombinantes	Folitropina alfa + Lutropina alfa	Pergoveris®	Ação FSH e LH nos ovários	SC		

MATURAÇÃO FINAL/OVULAÇÃO						
hCG urinário	hCG Altamente Purificado (Urinário)	Choriomon®	Ovário (simula pico de LH)	SC	Maturação oocitária final na FIV e ovulação em CP e IUI	Irritação local SHO
hCG recombinante	Alfacorio-gonadotrofina	Ovidrel				
BLOQUEIO OVARIANO (FIV)						
Agonista do GnRH	Leuprorrelina	Lupron kit®	Hipotálamo	SC	Bloquear o pico prematuro de LH	Irritação local Cefaleia Ondas de calor
	Triptorrelina	Gonapeptyl Daily®				
Antagonista do GnRH	Cetorelix	Cetrotide®	Hipotálamo	SC		Irritação local Cefaleia
	Ganirelix	Orgalutran®				
SUPORTE HORMONAL						
PROGESTERONA	Progesterona oleosa	Progesterone®	útero	IM	Suporte hormonal de progesterona. CP, IUI e FIV	Irritação Local
	Progesterona gel	Crinone®		VAG		
	Progesterona micronizada	Utrogestan® Evocanil®		VAG		
				VAG		
ESTROGÊNIO	Valerato de estradiol	Primogyna®	útero	VO/ VAG	Suporte hormonal/ Transferência de embriões congelados e Receptoras	
	Estradiol	Natifa®				
	17 β-Estradiol	Estradot®		TD		
	Estradiol hemi-hidratado	Oestrogel®				

MEDICAMENTOS COMPLEMENTARES (CASOS ESPECIAIS)						
Vasodilatadores Pélvicos	PENTOXIFILINA	Trental®	endométrio	VO	Em situações especiais para melhorar o fluxo sanguíneo para útero.	Dores de cabeça e obstrução nasal.
	SILDENAFIL	Viagra®		VV		
	TADALAFIL	Cialis®		VV		
Sensibilizador de Insulina	METFORMINA	Vários	Ovários	VO	Ovários Policísticos com resistência a insulina	Náuseas e diarreia

Abreviaturas:

SC = Subcutânea

IM = Intramuscular

VAG = Vaginal

TD = Transdérmica

IIU = Inseminação Intrauterina

VO = Via Oral

CP = Coito Programado

FIV = Fertilização *in vitro*

Referências Bibliográficas

1. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar MA, et al. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Balasch J. Gonadotrophin ovarian stimulation and intrauterine insemination for unexplained infertility. *Reprod Biomed Online.* 2004 Dec;9(6):664-72.
6. Bosch E, Vidal C, Labarta E, et al. Highly purified hMG versus recombinant FSH in ovarian hyperstimulation with GnRH antagonists - a randomized study. *Hum Reprod.* 2008 Oct;23(10):2346-51.

7. Brinsden P, Akagbosu F, Gibbons LM, 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, et al. 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.
9. Broer SL, Mol BW, Hendriks D, Broekmans FJ. The role of antimullerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril*. 2009 Mar;91(3):705-14.
10. Brown J, Farquhar C, Beck J, et al. Clomiphene and anti-oestrogens for ovulation induction in PCOS. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD002249.
11. 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.
12. 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.
13. Chaffkin LM, Nulsen JC, Luciano AA, et al. 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.
14. Clark JH, Markaverich BM. The agonistic-antagonistic properties of clomiphene: a review. *Pharmacol Ther*. 1981;15(3):467-519.
15. Cohlen B, Ombelet W. Intra-uterine insemination. Evidence-based guidelines for daily practice. Boca raton: CRC Press, 2014. 206 p.
16. Cole PA, Robinson CH. Mechanism and inhibition of cytochrome P-450 aromatase. *J Med Chem* 1990 Nov;33:2933–42.
17. Coomarasamy A, Afnan M, Cheema D, et al. 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.
18. 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.

19. Craenmehr E, Bontje PM, Hoomans E, et al. 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.
20. De Placido G, Alviggi C, Perino A, et al. 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 multi-centre, prospective, randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2005 Feb;20(2):390-6.
21. Devroey P, Polyzos NP, Blockeel C. An OHSS-Free Clinic by segmentation of IVF treatment. *Hum Reprod*. 2011; 26: 2593-7.
22. Driscoll GL, Tyler JP, Hangan JT, et al. 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.
23. Fan W, Li S, Chen Q, Huang Z, et al. Recombinant Luteinizing Hormone supplementation in poor responders undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2013 Apr;29(4):278-84.
24. 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.
25. Ganesh A, Goswami SK, Chattopadhyay R, et al. 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.
26. Gregoriou O, Vlahos NF, Konidaris S, et al. 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.
27. Griesinger G, Diedrich K, Devroey P, et al. 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.
28. He D, Jiang F. Meta-analysis of letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online*. 2011 Jul;23(1):91-6.
29. Hill MJ, Levens ED, Levy G, et al. 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.

30. Howles CM, Saunders H, Alam V, et al. 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.
31. 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
32. 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.
33. Jee BC, Suh CS, Kim YB, et al. Clinical efficacy of highly purified hMG versus recombinant FSH in IVF/ICSI cycles: a meta-analysis. *Gynecol Obstet Invest.* 2010;70(2):132-7.
34. Kamath MS, George K. Letrozole or clomiphene citrate as first line for anovulatory infertility: a debate. *Reprod Biol Endocrinol.* 2011 Jun 21;9:86.
35. Kerin JF, Liu JH, Phillipou G, et al. Evidence for a hypothalamic site of action of clomiphene citrate in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985 Aug;61:265-8.
36. Kettel LM, Roseff SJ, Berga SL, et al. Hypothalamic-pituitary-ovarian response to clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1993 Mar;59:532-8.
37. La Marca A, Papaleo E, Grisendi V, et al. 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.
38. Lehert P, Kolibianakis EM, Venetis CA, et al. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Mochtar MH, Van der Veen, Ziech M, et al. Recombinant Luteinizing Hormone (rLH) for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;2:CD005070.

42. Naether OG, Tandler-Schneider A, Bilger W. Individualized recombinant human follicle-stimulating hormone dosing using the CONSORT calculator in assisted reproductive technology: a large, multicenter, observational study of routine clinical practice. *Drug Healthc Patient Saf.* 2015 Apr 15;7:69-76.
43. 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.
44. Nelson SM, Yates RW, Lyall H, et al. Anti-Müllerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception. *Hum Reprod.* 2009 Apr;24(4):867-75.
45. Nelson SM. Biomarkers of ovarian response: current and future applications. *Fertil Steril.* 2013 Mar 15;99(4):963-9.
46. Nulsen JC, Walsh S, Dumez S, et al. 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.
47. Olivennes F, Howles CM, Borini A, 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.
48. Platteau P, Laurent E, Albano C, et al. 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.
49. Practice Committee of the ASRM. Use of clomiphene citrate in women. *Fertil Steril.* 2003 Nov;5:1302-8.
50. 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.
51. Requena A, Villasante A. Protocolos de estimulação e suas indicações. In: Scheffer B, Remohí J, García-Velasco JA, Pellicer A, Simón C. eds. *Reprodução Humana Assistida.* São Paulo: Atheneu, 2003. pp. 83-94.
52. 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.
53. Sh Tehrani Nejad E, Abediasl Z, Rashidi BH, et al. 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.
54. 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.

55. 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.
56. 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.
57. Van Wely M, Kwan I, Burt AL, et al. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Feb 16;(2):CD005354.
58. Wallace KL, Johnson V, Sopolak V, et al. Clomiphene citrate versus letrozole: molecular analysis of the endometrium in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2011 Oct;96(4):1051-6.
59. Weiss N. Gonadotrophin products: empowering patients to choose the product that meets their needs. *Reprod Biomed Online*. 2007 Jul;15(1):31-7.
60. Zadehmodares S, Niyakan M, Sharafy SA, et al. 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.
61. Zeleznik AJ, Hillier SG. The role of gonadotropins in the selection of the preovulatory follicle. *Clin Obstet Gynecol* 1984 Dec;27(4):927-40.
62. Zeleznik AJ. The physiology of follicle selection. *Reprod Biol Endocrinol*. 2004 Jun 16;2:31.



ESTIMULAÇÃO OVARIANA E CICLO NATURAL

ESTIMULAÇÃO OVARIANA

A estimulação ovariana é uma etapa importante para o sucesso do tratamento de Coito Programado (CP) e Inseminação intrauterina (IIU). Tem o objetivo de estimular mais de um óvulo, dois ou três no máximo, para que aumente a taxa de um resultado positivo, pela quantidade e a qualidade dos óvulos produzidos.

Muitos estudos têm demonstrado os benefícios da estimulação ovariana quando comparados aos ciclos espontâneos. Compararam taxas de gravidez entre grupos de pacientes que tiveram os ovários estimulados ou não estimulados e acharam taxas de gestação até cinco vezes maior no grupo estimulado (Quadro 8-1). Esta regra se aplica tanto para os tratamentos mais simples, chamados de baixa complexidade (CP e IIU), como os de alta complexidade (Fertilização *in vitro*). Nas pacientes anovulatórias, a estimulação ovariana é obrigatória.

O melhor protocolo para a estimulação dos ovários deve ser elaborado com critérios específicos para que os folículos cresçam, se desenvolvam, os óvulos consigam atingir um estado ótimo de maturação e ao final, serem fertilizados (“Um fruto colhido de uma árvore antes de ter se desenvolvido totalmente ou pouco desenvolvido ainda pode amadurecer na prateleira e pode até parecer tão atraente como aquele que teve um desenvolvimento adequado; entretanto, não terá a mesma qualidade”). A capacidade dos óvulos se desenvolverem, amadurecerem e produzirem um bebê saudável não depende só da genética, mas também de outras variáveis extrínsecas no ovário que ocorrem na fase pré-ovulatória, principalmente nos casos de mulheres

baixas respondedoras e as mais maduras (mais velhas). Um desenvolvimento sincronizado desde o início da estimulação e com os hormônios adequados é essencial para se conseguir uma boa fertilização, um ótimo embrião e uma boa chance de gravidez. Nos casos em que a maturação dos óvulos não é devidamente sincronizada, há um aumento do risco de aneuploidia levando ao comprometimento do desempenho reprodutivo.

Os ovários acompanham o envelhecimento, independentemente da aparência jovial da mulher. Nesses casos, os protocolos de estimulação precisam ser personalizados para atender às necessidades individuais. Tudo o que podemos fazer é evitar comprometer o ambiente do ovário durante a estimulação ovariana e, assim, evitar mais prejuízo à qualidade do óvulo. Isso vale para pacientes de todas as idades.

Para a estimulação ovariana é importante que o ginecologista tenha conhecimento não só dos medicamentos utilizados na rotina deste procedimento (Capítulo 7), mas também faça exames de ultrassom ou, pelo menos, acompanhe de perto o 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 ser no segundo ou terceiro dia da menstruação, para que se confirme a inexistência de folículos remanescentes do ciclo anterior e, depois, repetidos de acordo com o desenvolvimento folicular, até que se obtenha pelo menos um folículo com o diâmetro médio de 18mm e o endométrio com espessura superior a 7 mm.

CICLOS NATURAIS

Em algumas situações, o ciclo natural, sem estimulação ovariana, pode ser uma opção interessante. Entre os exemplos, estão os casais que temem pela gestação múltipla (um risco maior quando se aumenta o número de óvulos recrutados), mulheres com risco maior de hiperestimulação ovariana, pacientes com recursos financeiros limitados que não podem ultrapassar o orçamento com medicamentos ou ainda, as mulheres más-respondedoras, que só respondem com um único folículo,

independente de serem estimuladas ou não. Entretanto, o ciclo natural não deve ser uma opção para a maioria das mulheres. Os resultados são melhores naquelas que tem um ciclo ovulatório regular e quando a qualidade do sêmen está próximo ao normal.

O ciclo natural é mais exigente quanto ao acompanhamento da ovulação. É necessário um acompanhamento hormonal mais rigoroso (LH, Estradiol e Progesterona) e um controle ultrassonográfico mais frequente, para que não se perca o melhor momento das relações sexuais (no caso de CP) e da inseminação (no caso da IIU).

Ciclo espontâneo ou estimulado?

RECOMENDAÇÃO DO IPGO

Em relação ao CP em pacientes com ISCA sem uso de medicação, dados da literatura demonstram que a taxa de gravidez é menor que 2%, aumentando para 5% com citrato de clomifeno e 7-8% com gonadotrofinas injetáveis. Já para as anovulatórias como causa única de infertilidade, com citrato de clomifeno, conseguimos cerca de 80% de ovulação com taxas de gravidez de até 30% por ciclo. Assim, geralmente iniciamos com Citrato de clomifeno 50-100 mg. Caso não tenha ovulação ou mesmo ovulando, o endométrio seja menor que 7 mm, deve-se mudar para letrozole ou gonadotropinas injetáveis.

Já em ciclos de IIU, pelos dados da literatura e nossa experiência, é consenso que a estimulação ovariana melhora as chances de sucesso. Ciclos de IIU sem estimulação têm taxa de gravidez por ciclo de 3-5%, não justificando os gastos com o procedimento. Em relação, ao tipo de estímulo, com citrato de clomifeno, as taxas de gravidez com IIU ficam em torno de 7-8,5% e com letrozole, 8-10%. O uso de gonadotrofinas injetáveis mostra benefício em relação às medicações orais, o que se confirma em vários estudos e uma meta-análise. As taxas de gravidez com gonadotrofinas injetáveis ficam entre 15-20% por ciclo. Assim, quando indicamos ciclos de IIU, recomendamos que seja com ciclo estimulado com gonadotrofinas injetáveis.

QUADRO 8-1. TAXAS DE GRAVIDEZ POR CICLO COM COITO PROGRAMADO (CP) E INSEMINAÇÃO INTRAUTERINA (IIU)

	COITO PROGRAMADO*	INSEMINAÇÃO INTRAUTERINA
Sem indução	1,5%	3-5%
Letrozole	-	8-10%
Clomifeno	5%	7-8,5%
hMG	7-8%	15-20%

*pacientes com Infertilidade sem causa aparente (ISCA)

Obs: Pacientes anovulatórias como única causa de infertilidade apresentam taxas maiores com estimulação ovariana que chegam até 30% por ciclo tanto para CP quanto para IIU.

Referências Bibliográficas

1. Chaffkin LM1, 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.
2. Gomez R, Schorsch M, Steetskamp J, et al. The effect of ovarian stimulation on the outcome of intrauterine insemination. *Arch Gynecol Obstet.* 2014 Jan;289(1):181-5.
3. Gregoriou O, Vlahos NF, Konidaris S, et al. 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.
4. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, et al. Efficacy of super ovulation and intrauterine insemination in the treatment of fertility. *N Engl J Med.* 1999;340:177-83.
5. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, et al. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril.* 1998 Aug;70(2):207-13.
6. Hughes EG. The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod.* 1997;12:1865-72.
7. 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.
8. Khalil MR, Rasmussen PE, Laursen SB, et al. Intrauterine insemination with donor semen. An evaluation of prognostic factors based on a review of 1131 cycles. *Acta Obstet Gynecol. Scand.* 2001;80: 342-8.
9. The ESHRE Capri workshop Group: Intrauterine insemination. *Hum Reprod Update.* 2009;15(3):265-77.



ULTRASSONOGRAFIA EM REPRODUÇÃO HUMANA

Dr. Claudio Rodrigues Pires
Dr. Sebastião Marques Zanforlin Filho

INTRODUÇÃO

A identificação das modificações estruturais presentes ao longo do ciclo menstrual constituiu a base para compreensão dos processos fisiológicos e patológicos associados à reprodução humana. Embora monitorização do ciclo ovulatório possa ser realizada por diferentes métodos, a ultrassonografia, notadamente quando realizada de forma seriada e por via vaginal, constitui o mais importante meio de observação das mudanças ovarianas e endometriais ao longo do ciclo menstrual, tão relevantes na prática do ginecologista aplicada aos processos de reprodução assistida.

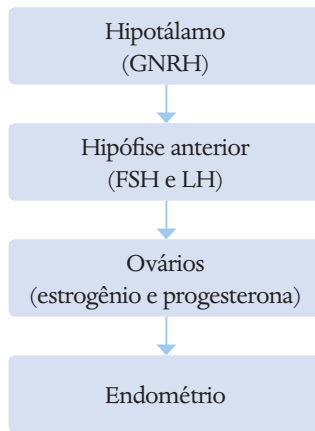
O CICLO OVULATÓRIO

O ciclo menstrual é controlado por uma sequência de eventos hormonais que se iniciam no sistema nervoso central, notadamente nos territórios supra-hipotalâmicos e hipotalâmicos, que promovem a secreção do fator liberador de gonadotrofinas, responsável pela produção de gonadotrofinas pela hipófise anterior (adeno-hipófise). Secretado em grande concentração no início do ciclo, o hormônio folículo estimulante (FSH), uma das gonadotrofinas hipofisárias, induz o desenvolvimento de centenas de folículos em fase inicial de maturação (folículos pré-antrais), os quais não possuem cavidade central, ou seja, o antro folicular (Quadro 9-1).

A partir do quinto ao sétimo dia, formam-se estruturas esféricas com conteúdo líquido de poucos milímetros, correspondentes aos folículos antrais.

Com o passar dos dias os folículos antrais (diâmetro médio < 9 mm) atingem diâmetro médio igual ou maior de 10 mm e recebem outra denominação, folículo dominante; ou seja, normalmente, apenas este folículo continua crescendo e evolui para a ovulação, inibindo o desenvolvimento dos demais folículos. As camadas que compõem as paredes foliculares produzem estrógeno na primeira fase do ciclo, o qual promove a proliferação endometrial.

QUADRO 9-1- EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-OVÁRIO



O endométrio é dividido histologicamente em duas camadas: basal e decídua. A camada basal é permanente e não descama com o fluxo menstrual, e outra mais superficial, a camada decídua, suscetível aos hormônios esteroides descama no período menstrual.

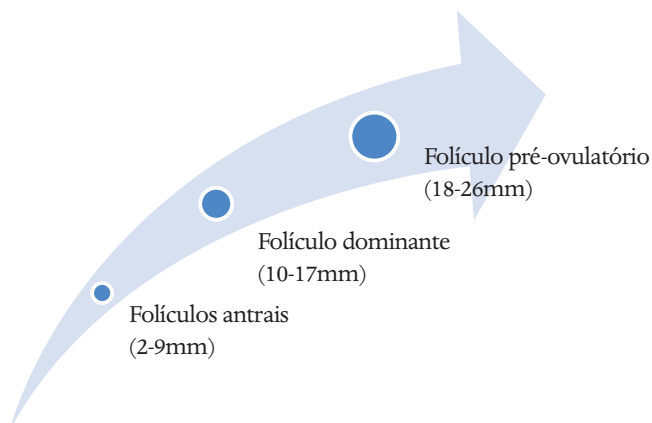
Após o término do fluxo menstrual, ou seja, por volta do quinto/sexto dia do ciclo, a camada decídua termina a descamação e resta a camada basal. Pela ação do estrogênio produzido pelos ovários nesta fase, ocorre o início da proliferação da camada decídua, a qual apresenta espessura progressivamente maior. Ao longo da primeira fase, as glândulas endometriais são retificadas, os vasos pouco espiralados, e apresentam espessura progressivamente maior pela ação estrogênica.

No final da primeira fase do ciclo, o folículo dominante apresenta dimensões ainda maiores e ao alcançar 18 mm de diâmetro médio passa a denominar-se folículo pré-ovulatório. Cerca de 36 horas antes da rotura folicular, ocorre a descarga na circulação do hormônio luteini-

zante (LH), o qual promove neovascularização periférica ao folículo e imprime ritmo de crescimento maior.

Ao atingir 18 a 26 mm de diâmetro médio, o folículo poderá romper-se a qualquer momento e recebe a denominação de folículo pré-ovulatório (Quadro 9-2). Nesta fase, o folículo é facilmente identificado como uma estrutura anecoica com paredes lisas e rica vascularização periférica. No endométrio, sob intensa ação estrogênica, observam-se os folhetos evidentes e o canal endocervical apresenta muco com grande quantidade de água de fácil visibilidade ao exame especular.

QUADRO 9-2. – CRESCIMENTO FOLICULAR



Com a rotura folicular, o folículo transforma-se em corpo lúteo e as camadas de suas paredes passam a produzir progesterona (hormônio responsável pela maturação do endométrio para nidação), além de estrogênio. Sob ação da progesterona, as glândulas endometriais tornam-se tortuosas e repletas, os vasos mais enrodilhados e com número muito maior de interfaces. O tempo de atividade biológica do corpo lúteo é de cerca de 14 dias, não havendo diferenças significativas na duração na população feminina. Ao término de tal período, ocorre acentuada redução da atividade biológica do corpo lúteo, consequentemente reduz-se a produção de estrogênio e progesterona, o que induz a vasoconstrição intensa das arteríolas endometriais e consequente isquemia da camada decídua com descamação da mesma, ou seja, deflagra-se o fluxo menstrual.

CORRELAÇÃO ULTRASSONOGRÁFICA

A avaliação ultrassonográfica ao longo do ciclo menstrual deve contemplar o estudo endometrial, do canal endocervical e dos ovários.

Endométrio

O endométrio deve ser estudado quanto a sua espessura e ecogenicidade da decídua, desta forma é possível correlacioná-lo com a fase do ciclo. A camada basal, situada junto ao miométrio, exibe ecogenicidade hiperrefringente durante todo o ciclo, ao passo que a camada decídua varia em espessura e ecogenicidade hipoeoica de acordo com a fase estudada. Cabe lembrar que o miométrio justa-basal apresenta ecogenicidade hipoeoica e não deve ser confundida com o endométrio.

No período pós-menstrual imediato, por volta do quinto ou sexto dia do ciclo, após a descamação da decídua na menstruação, observa-se o eco endometrial tênue e linear com visibilidade imprecisa (Figura 9-1).

FIGURA 9-1

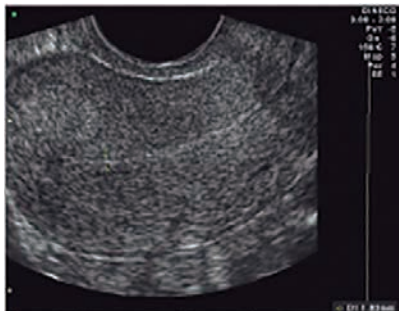
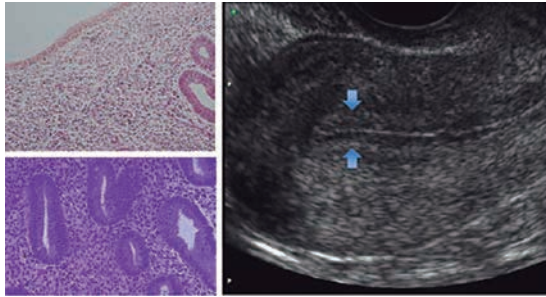


Imagem ultrassonográfica obtida por via vaginal, evidencia útero antevertido em corte longitudinal. Observa-se o eco endometrial tênue e linear, característico do período pós-menstrual.

A espessura dos folhetos endometriais não deve ultrapassar 5 mm, que corresponde ao somatório das camadas basais. Esta fase do ciclo constitui um período muito importante para avaliação do endométrio, pois diante de irregularidades do eco endometrial pode-se suspeitar de lesões focais do mesmo, como pólipos e proliferações focais.

Com a evolução da primeira fase, verifica-se progressivo aumento da espessura endometrial e a decídua reflete pouco os feixes ultrassono-
gráficos em decorrência dos vasos e glândulas retificadas, apresentando
assim aspecto hipoeicoico quando comparado ao miométrio. Tal aspecto
hipoeicoico é característico da ação estrogênica sobre o endométrio na
primeira fase (Figura 9-2).

FIGURA 9-2



As imagens à esquerda revelam cortes histológicos do endométrio na fase proliferativa (1ª fase) com proliferação inicial de glândulas retas com diminuto número de interfaces. Na imagem ultrassonográfica à direita evidencia-se a camada basal hiperrefringente (setas) e a decídua hiporrefringente, característica da primeira fase do ciclo.

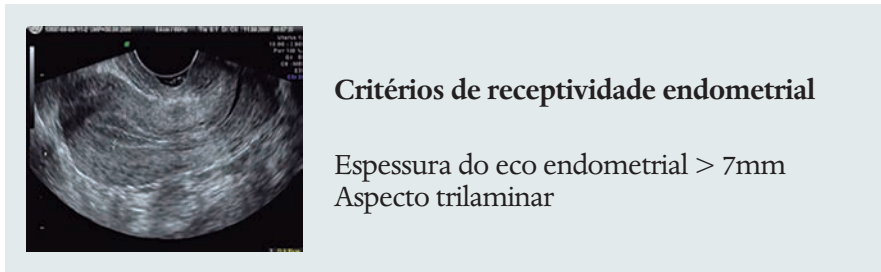
No período periovulatório a ação estrogênica máxima produz discreto aumento da refringência da decídua, produzindo aspecto “trilaminar” e aumento ainda maior da espessura do eco endometrial, a qual deverá ser superior a 7 mm (Figura 9-3).

FIGURA 9-3



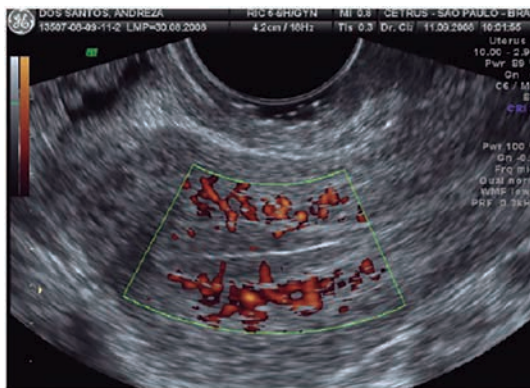
Imagem ultrassonográfica obtida por via vaginal mostra útero antevertido em corte longitudinal. Detecta-se o eco endometrial bem proliferado (espessura > 7 mm) com aspecto trilaminar e muco anecoico no canal endocervical, compatíveis com a fase periovulatória.

Tais achados são considerados critérios de receptividade endometrial.



Outros critérios de receptividade foram estudados como a presença de fluxo no interior do endométrio no período pré-ovulatório, mas não utilizados rotineiramente. Segundo Nargund et al. uma avaliação endometrial com Doppler colorido pode demonstrar as artérias espiraladas estendendo-se na camada tripla (Figura 9-4).

FIGURA 9-4



O sonograma revela endométrio na fase periovulatória e fluxo sanguíneo no interior.

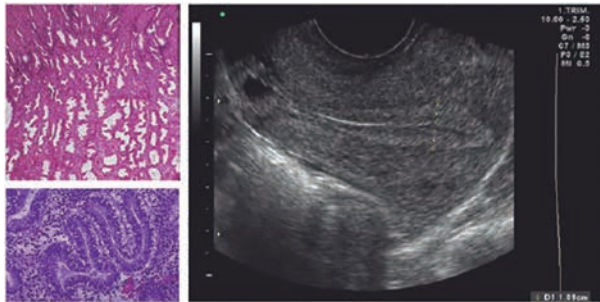
O mesmo grupo relata que as medidas do índice de pulsatilidade (IP) da artéria uterina poderiam ser úteis para prever a receptividade do endométrio para implantação do embrião, onde o fluxo sanguíneo nas mesmas devem mostrar elevada velocidade diastólica com IP médio inferior a 3. Estudos realizados por Hoozemans et al. não demonstraram

alterações no IP das artérias uterinas durante o ciclo menstrual, não podendo, portanto, prever o sucesso da implantação embrionária pelo estudo dopplervelocimétrico.

Observa-se com frequência, nesta fase do ciclo, a movimentação do eco endometrial de forma vigorosa no sentido do colo para o fundo do útero, movimentos estes promovidos pelo miométrio justa-basal. A intensidade e o direcionamento de tais movimentos têm sido estudados recentemente como fatores envolvidos com a fertilidade; contudo, não fazem parte da prática diária da monitorização do ciclo.

Na segunda fase do ciclo, sob a ação da progesterona, o epitélio endometrial torna-se secretor, as glândulas e vasos adquirem aspecto tortuoso, refletindo intensamente os feixes ultrassônicos. A decídua torna-se marcadamente hiperrefringente e ricamente vascularizada (Figura 9-5).

FIGURA 9-5



A imagem à esquerda revela corte histológico do endométrio na fase secretória (2ª fase), com nítida proliferação glandular e grande conteúdo no interior das glândulas com grande número de interfaces. Na imagem ultrassonográfica à direita evidencia-se a camada decídua hiperrefringente, característica da segunda fase do ciclo.

Jokubkiene et al. realizaram estudo utilizando ultrassom 3D e Doppler para avaliar o volume endometrial e a vascularização subendometrial durante o ciclo menstrual. Foi observado aumento da vascularização do endométrio e miométrio justa-basal durante a fase folicular, a qual diminuiu dois dias após a ruptura folicular e aumentou novamente na fase lútea. Quanto ao volume endometrial, notou-se rápido aumento durante a fase folicular e permaneceu quase inalterado durante a fase lútea. Os autores sugerem potencial uso da ultrassonografia 3D na avaliação de patologias associadas a infertilidade feminina.

Colo uterino

Os aspectos do canal endocervical e de seu muco têm sido pouco descritos; contudo, na prática diária, tais aspectos parecem relacionar-se muito bem com os níveis de estradiol, tanto em mulheres com ciclos espontâneos como em pacientes submetidas a ciclos estimulados. Ao longo da fase proliferativa, o canal endocervical apresenta-se como uma fina linha ecogênica. Com a elevação dos níveis de estrogênio, observa-se, um ou dois dias antes da rotura folicular, o aparecimento de muco anecoico no interior do canal endocervical (Figura 9-3). Este sinal tem sido utilizado como marcador de importante estímulo estrogênico intenso. A principal utilização deste sinal se dá no seguimento de ciclos estimulados com citrato de clomifeno, onde mais frequentemente observam-se sinais de hipoes-trogenismo relativo, e a ausência do muco anecoico deve ser comunicada ao esterileuta. Aproximadamente um dia após ocorrer a rotura folicular, quando os níveis de progesterona se elevam significativamente, o muco torna-se ecogênico e em quantidade muito menor.

Ovários

Os ovários devem ser observados quanto à sua localização, volume e estudo do aparelho folicular. Os folículos antrais são habitualmente visibilizados a partir de 2 mm de diâmetro como imagens anecoicas de paredes lisas entre o terceiro e o sétimo dia (Figura 9-6).

FIGURA 9-6



Imagem ultrassonográfica do ovário obtida pela via vaginal em paciente no período da menacme. Detectam-se os folículos antrais dispersos pelo estroma.

Durante a menacme, o volume ovariano e o número de folículos apresentam relação inversa com a idade, ou seja, ao longo da segunda década de vida, a contagem de folículos antrais e o volume ovariano são habitualmente superiores aos observados na quarta e quinta décadas.

A avaliação da reserva ovariana é útil na determinação do prognóstico da resposta ovariana e pode determinar a dose de início das gonodotrofinas. Mulheres que apresentam menos de cinco folículos antrais medidos entre o terceiro e o sétimo dia, apresentam menor probabilidade de boa resposta ovariana (contagem de folículos antrais – CFA). Há relação clara entre o volume ovariano reduzido, contagem de folículos antrais baixa (<5), idade avançada e FSH elevado.

A partir do oitavo ao décimo dia, usualmente detecta-se folículo dominante (diâmetro igual ou maior a 10mm), o qual apresenta ritmo de crescimento de 1 a 2 mm por dia (Figura 9-7).

FIGURA 9-7

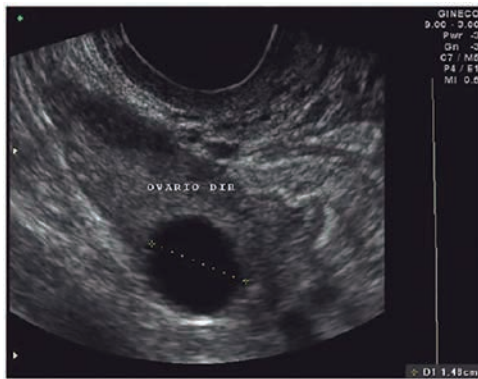


Imagem de exame ultrassonográfico endovaginal que evidencia ovário com folículo dominante (diâmetro médio entre 10 e 17 mm).

Ao atingir 18 mm de diâmetro médio, o folículo passa a denominar-se pré-ovulatório. Nesta fase, o ritmo de crescimento torna-se ainda mais intenso 2-3 mm por dia. A biometria folicular permanece como o principal marcador do período que antecede a rotura folicular, a qual ocorre entre 18 e 26 mm. O diâmetro folicular pode ser mensurado de forma isolada quando o folículo apresentar aspecto arredondado. Dian-

te de folículos ovalados, deve-se mensurar o maior diâmetro seguido da biometria do maior diâmetro perpendicular ao primeiro e considera-se a média das medidas efetuadas (Figura 9-8).

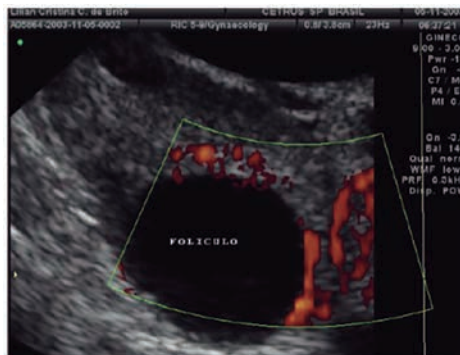
FIGURA 9-8



Imagem de exame ultrassonográfico endovaginal que evidencia ovário com folículo pré-ovulatório.

Em decorrência da neovascularização desenvolvida na região perifolicular, a utilização do estudo dopplervelocimétrico colorido poderá auxiliar na identificação do folículo pré-ovulatório, pois verifica-se neste período intenso fluxo periférico com reduzidos índices de resistência (Figura 9-9).

FIGURA 9-9



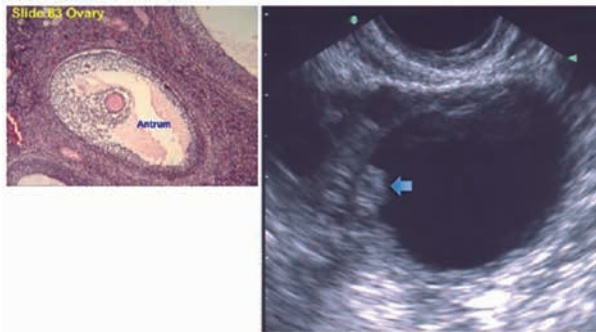
Sonograma transvaginal com Doppler de amplitude demonstra vascularização perifolicular evidente, característica da neovascularização exuberante que se segue à liberação do hormônio luteinizante (LH), na fase periovulatória.

A vascularização folicular na estimulação de ciclos de fertilização *in vitro* usando a tecnologia Doppler pulsado tem sido motivo de numerosos trabalhos na literatura. De acordo com análise dos dados, o PVS imediatamente antes da aspiração folicular guiada pelo ultrassom, apresentava relação importante com a recuperação do oócito e subsequente produção de embriões de boa qualidade na pré-implantação. Os autores observaram que se o PVS folicular fosse maior do que 10 cm/s, haveria 70% de probabilidade de sucesso na produção de um ou dois embriões, e caso a velocidade de fluxo sanguíneo não fosse detectada, a probabilidade seria reduzida para 18%.

O mesmo grupo também demonstrou que após a administração de gonadotrofina coriônica (hCG), o aumento do PVS foi significativamente maior nos folículos que, posteriormente, produziram embriões de boa qualidade.

Além da biometria, podem ser observados marcadores foliculares morfológicos de rotura folicular iminente. Pequena projeção sólida entre 2-3 mm para o interior do antro folicular corresponde ao “cummulus oophorus” e prediz rotura folicular em até 36 horas (Figura 9-10).

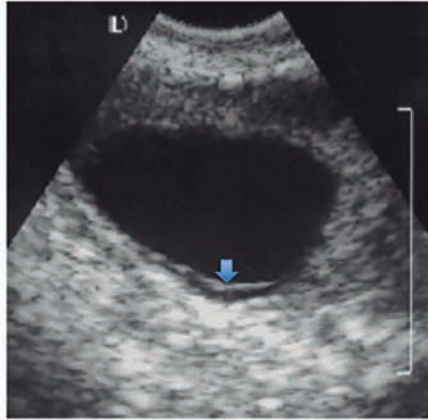
FIGURA 9-10



A imagem à esquerda revela corte histológico do folículo de Graaf, com nítida proeminência das células da granulosa com o oócito (cummulus oophorus) para o interior do antro folicular. Na imagem ultrassonográfica à direita evidencia-se folículo pré-ovulatório com o cumulus oophorus (seta), indicativo de ovulação em até 36 horas.

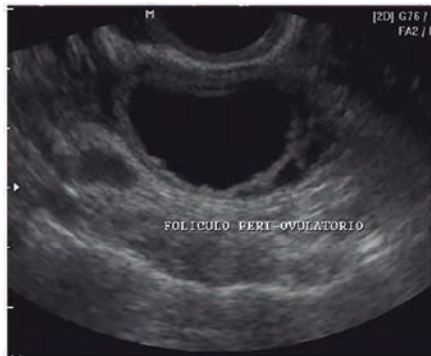
O descolamento da camada granulosa em decorrência do edema perifolicular pode ser observado a partir de 24 horas antes da rotura, e a camada granulosa (interna) formando “espinhos de roseira” ou sinal da crenação junto ao antro folicular indicam rotura em até 12 horas (Figuras 9-11 e 9-12).

FIGURA 9-11

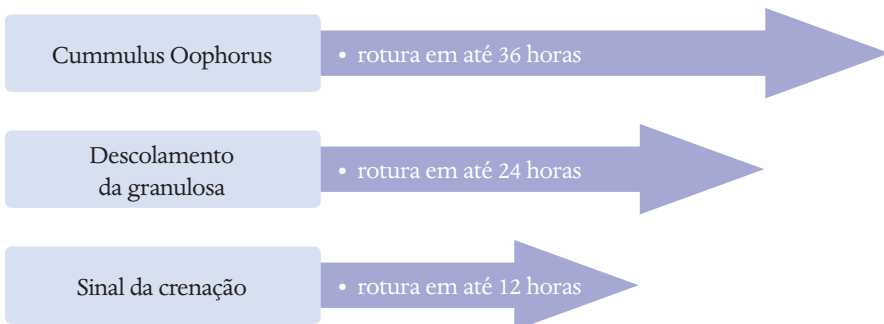


Sonograma transvaginal evidencia folículo pré-ovulatório com discreto descolamento da camada granulosa (seta), indicativo de ovulação em até 24 horas.

FIGURA 9-12



Sonograma transvaginal evidencia folículo pré-ovulatório com serrilhamento da camada granulosa (sinal da crenação), indicativo de ovulação em até 12 horas.

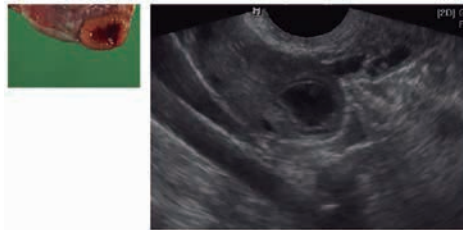


Habitualmente, nos processos de reprodução assistida, o esterileuta aplica a gonadotrofina coriônica (hCG) quando o folículo ou os folículos dominantes atingem 17-18 mm e planeja a coleta dos óvulos para 36-48 horas seguintes.

Em ciclos espontâneos, observa-se correlação direta entre o diâmetro folicular e a concentração sérica de estradiol. Em ciclos induzidos, não se observa tal correlação.

Após a rotura folicular, o folículo apresenta transformações morfológicas e funcionais. A imagem globosa com paredes lisas e regulares torna-se irregular com paredes ecogênicas, interior com pontos ecogênicos em suspensão em decorrência da coleção hemática, usualmente observada no interior do corpo lúteo (Figura 9-13).

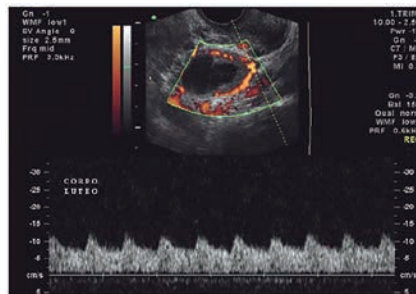
FIGURA 9-13



A figura à esquerda ilustra corte macroscópico do ovário com corpo lúteo, formação de paredes irregulares, espessas e conteúdo hemático no interior. O sonograma à direita demonstra a similaridade com a imagem macroscópica, o corpo lúteo exibe paredes espessas, hiperecogênicas e irregulares, interior anecoico com pontos ecogênicos.

Ao estudo Doppler detecta-se intensa vascularização periférica (aspecto em “aro de fogo”) e reduzidos índices de resistência (Figura 9-14).

FIGURA 9-14



Sonograma transvaginal com Doppler de amplitude exibe vascularização exuberante na periferia do corpo lúteo (sinal do “anel de fogo”). O estudo espectral indica baixa resistência ao fluxo, com reduzidos índices de resistividade, característicos do corpo lúteo.

Os aspectos morfológicos e dopplervelocimétricos descritos anteriormente são bem evidenciados até cerca de 10 dias após a rotura folicular para, em seguida, diminuir as dimensões e a vascularização progressivamente até o final do ciclo, caso a paciente não tenha engravidado.

Cronograma de exames

Os exames seriados por via vaginal são fundamentais para a adequada monitorização do ciclo ovulatório. Embora descritos múltiplos cronogramas para seguimento, sugere-se ao menos 4 exames distribuídos da seguinte forma:

Primeira fase 5º dia	<ul style="list-style-type: none"> • Contagem de folículos antrais • Estudo do endométrio (regular com espessura < 5 mm)
Primeira fase 8º 10º dia	<ul style="list-style-type: none"> • Identificação do folículo dominante
Período Periovulatório	<ul style="list-style-type: none"> • Biometria folicular e sinais foliculares • Endométrio (aspecto trilaminar com espessura > 7 mm) • Canal endocervical com muco anecóico
Segunda fase	<ul style="list-style-type: none"> • Presença do corpo lúteo • Endométrio com aspecto secretor/hiperrefringente

O laudo ecográfico deve incluir em todos os exames menção às características endometriais (espessura, ecogenicidade, compatibilidade com a fase do ciclo) ovarianas (localização, volume, folículos antrais, folículo pré-ovulatório, corpo lúteo) e do canal endocervical (características do muco: anecoico ou ecogênico)

Casos especiais

Contraceptivos hormonais: pacientes usuárias de contraceptivos hormonais não apresentam as modificações morfológicas descritas anteriormente. Em tais pacientes, a espessura do eco endometrial permanece delgada por todo o ciclo em decorrência da ação progesterônica sobre o endométrio desde o início do ciclo. Da mesma forma, não se espera a presença de folículo dominante, pré-ovulatório ou corpo lúteo.

Aspiração folicular: a aspiração de oócitos por via vaginal guiada por ultrassonografia substituiu de forma eficaz, segura e rápida, o procedimento por via laparoscópica. A proximidade da ponta do transdutor ao ovário, bem como a ausência de alças intestinais interpostas facilitam tal procedimento. Utiliza-se um guia de agulha sobre o transdutor transvaginal. A utilização da dopplervelocimetria colorida facilita a visibilidade das estruturas vasculares, evitando-se desta forma os acidentes hemorrágicos. Uma agulha longa de calibre habitualmente de 16 ou 18 Gauge é introduzida sequencialmente nos folículos desenvolvidos, evitando-se, sempre que possível, a retirada da agulha da cavidade peritoneal entre uma punção e outra. A agulha é introduzida pelo interior de um guia acoplado ao transdutor transvaginal. Este procedimento colaborou de forma significativa para a segurança e eficiência que a fertilização *in vitro* possui atualmente. A agulha utilizada pode conter apenas um lúmen ou lúmen duplo, no qual uma via infunde e outra via aspira o líquido folicular e o óvulo.

Transferência de gametas ou embriões: a cateterização do canal endocervical, da cavidade endometrial e do lúmen tubário pode ser monitorizada pela ultrassonografia transvaginal, a qual permite avaliação do posicionamento do cateter, tornando o procedimento mais rápido e de controle mais preciso. Por meio deste controle, o cateter contendo os gametas ou embriões pode ser posicionado no interior da cavidade uterina ou do lúmen tubário, onde podem ser transferidos com êxito e segurança.

Hiperestímulo ovariano: A intensidade da resposta ovariana aos indutores da ovulação apresenta uma variação muito ampla. A síndrome da hiperestimulação ovariana (SHO) tende a ocorrer quando há concentrações elevadas de estradiol. Pacientes jovens, com índice de massa corporal baixo, portadoras de ovários policísticos e antecedentes de cistos funcionais constituem grupos de risco para o hiperestímulo. O quadro

completo se estabelece caso seja administrado hCG, particularmente quando ocorrer ovulação espontânea e gravidez. Ecograficamente, o diagnóstico de hiperestimulação é simples e auxilia de maneira decisiva na prevenção do desenvolvimento da síndrome quanto no tratamento da mesma. A suspeita de desenvolvimento da SHO deve ser feita quando do desenvolvimento de múltiplos folículos com acentuado aumento do volume do órgão. O aspecto ecográfico característico destas condições inclui ovários com diâmetro médio superior a 5,0 cm, várias imagens anecoicas (cistos teca-luteínicos) de paredes lisas, formando um aglomerado de cistos (sinal da “roda de carroça”) que praticamente impedem a visibilidade do parênquima ovariano (Figura 9-15).

FIGURA 9-15

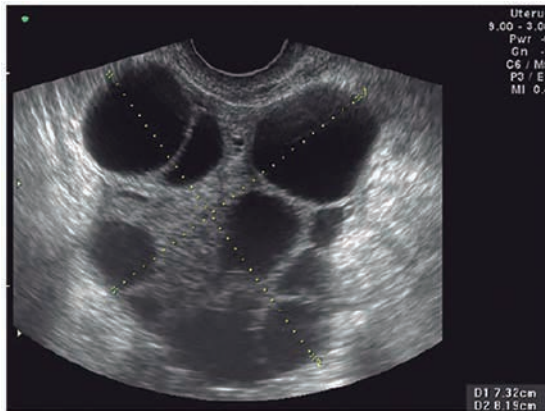
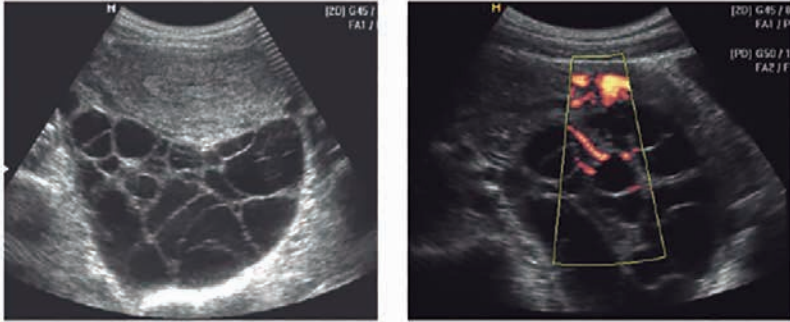


Imagem ultrassonográfica transvaginal obtida de paciente jovem, em uso de indutores da ovulação, revela acentuado aumento do volume ovariano com múltiplos folículos dominantes, típicos dos processos de hiperestimulação ovariana.

Na forma grave, os ovários apresentam aspectos anteriormente citados de forma exacerbada com significativo aumento dos diâmetros médios superiores a 10 cm, havendo, portanto, risco de rotura ou torção do órgão. Os ovários assim aumentados podem migrar para a região posterior do útero e ali encontrarem-se, “*kissing ovaries*” (Figura 9-16).

FIGURA 9-16



Sonograma à esquerda apresenta ambos ovários aumentados de volume, hiperestimulados, adjacentes um ao outro (kissing ovaries) localizados na região retrouterina. O sonograma à direita obtido do mesmo exame, evidencia acentuado aumento da vascularização entre os cistos teca-luteínicos.

Presença de ascite, derrame pleural e pericárdico, são também facilmente evidenciadas pela ecografia, contudo, os níveis plasmáticos de estradiol constituem parâmetro mais seguro para tal avaliação. São descritas várias classificações para a SHO, as quais incluem parâmetros clínicos, laboratoriais e ecográficos.

Os riscos de gestação ectópica decorrente de ciclo espontâneo e fertilização natural são de 0,5 a 1,0%. Entretanto, nos processos de reprodução assistida, a probabilidade de gestação ectópica eleva-se para 2,0 a 3,0%. A prevalência de gestação heterotópica, ou seja, gestação tópica e ectópica concomitantes é da ordem de um caso em mil, decorrentes da reprodução assistida, cerca de 30 vezes superior à prevalência em gestações naturais. Desta forma, faz-se necessária a investigação ultrassonográfica cuidadosa das regiões anexiais, particularmente em situações de fertilização assistida.

Sumário

Nos últimos anos, observou-se rápido desenvolvimento das técnicas de monitorização do ciclo ovulatório e do diagnóstico etiológico da infertilidade. A ultrassonografia transvaginal apresenta atualmente importante função e método fundamental na avaliação ovariana e endometrial, não apenas no que tange à estrutura morfológica destes, mas, sobretudo, na correlação entre os achados ovarianos, endometriais

e endocervicais, que permitem o reconhecimento *in vivo* das ações dos esteroides sexuais, propiciando controle apurado e manejo dos ciclos espontâneos e induzidos.

A ultrassonografia transvaginal assumiu papel decisivo neste campo, constituindo método preciso e eficaz na avaliação do desenvolvimento folicular, lúteo e endometrial. A técnica permitiu acesso facilitado e seguro aos ovários na colheita de gametas, bem como nas transferências de gametas e embriões ao útero e às tubas. As dopplervelocimetrias pulsátil e colorida despontam de forma promissora como métodos auxiliares no esclarecimento de outras variáveis envolvidas na infertilidade, ainda por ser desvendadas.

Referências Bibliográficas

1. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, et al. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*. 2006 Nov-Dec;12(6):685-718.
2. Erdem M, Erdem A, Gursoy R, Biberoglu K. Comparison of basal and clomiphene citrate induced FSH and inhibin B, ovarian volume and antral follicle counts as ovarian reserve tests and predictors of poor ovarian response in IVF. *J Assist Reprod Genet*. 2004 Feb;21(2):37-45.
3. Hoozemans, R. Schats, N. B. Lambalk, R. Homburg and P. G. A. Hompes. Serial uterine artery Doppler velocity parameters and human uterine receptivity in IVF\ICSI cycles. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008; 31:432-8.
4. Jokubkiene, P. Sladkevicius, L. Rovas and L. Valentin. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:672-9.
5. Nargund G, Bourne T, Doyle P, Parsons J, Cheng W, Campbell S, Collins W. Ultrasound daived indices of follicular blood flow before hCG administration and the prediction of oocyte recovery and pre-implantation embryo quality. *Hum Reprod* 1996;11:2512-7.
6. Nargund G, Bourne TH, Doyle PE Parsons J, Cheng W, Campbell S, Collins W. Association between ultrasound indices of follicular blood flow, oocyte recovery and pre-implantation embryo quality. *Hum Reprod* 1996;11:109-13.
7. Nargund G. Time for an ultrasound revolution in reproductive medicine. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20:107-11.

8. Requena A, Neuspiller F, Cobo AC, et al: Endocrinological and ultrasonographic variations after immature oocyte retrieval in a natural cycle. *Hum Reprod.* 2001 Sep;16(9):1833-7.
9. Van Blerkom J. Intrafollicular influences on human oocyte developmental competence: perifollicular vascularity, oocyte metabolism and mitochondrial function. *Hum Reprod.* 2000 Jul;15 Suppl 2:173-88.



PROTÓCOLOS PARA ESTIMULAÇÃO OVARIANA

Definir o melhor protocolo para a estimulação ovariana nem sempre é uma tarefa fácil e exige alguma experiência do médico que está acompanhando a paciente. Entretanto, existem algumas regras que podem ajudar a definir a melhor opção. Lembramos aqui a importância dos “Tratamentos individualizados e customizados” (Capítulo 6), “Os medicamentos utilizados nos tratamentos de infertilidade” (Capítulo 7) e “Estimulação ovariana” (Capítulo 8) que devem ser lembrados na escolha do melhor protocolo.

1. AVALIAÇÃO ANTES DO INÍCIO DA ESTIMULAÇÃO OVARIANA

No segundo ou terceiro dia do ciclo menstrual (Quadro 10-1)

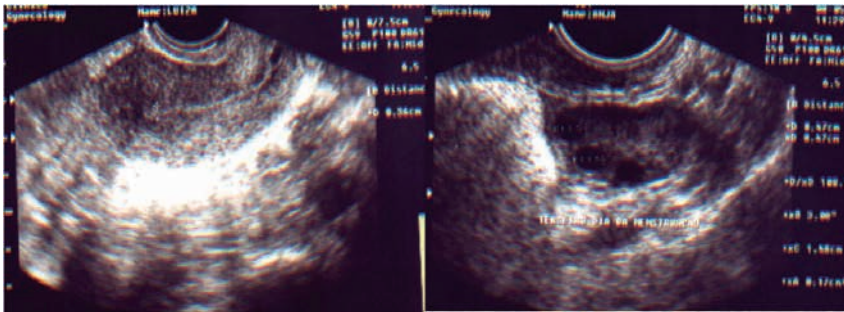
Um ultrassom deve sempre ser realizado no início do ciclo, antes de iniciar a estimulação ovariana. Neste ultrassom, é importante avaliar o número de folículos antrais, presença de cistos ovarianos e endométrio (Figura 10-1).

- 1) Se houver cistos ovarianos de aspecto sólido ou complexo, é recomendada investigação antes de proceder à estimulação ovariana.
- 2) Cistos simples acima de 20 mm, recomenda-se também suspender a indução e iniciar um ciclo de anticoncepcional oral para avaliar se o cisto regride. Se não regridir, avaliar punção.
- 3) Se houver um cisto remanescente (corpo lúteo) em dimensão superior a 10 mm, será obrigatória a dosagem plasmática do hor-

mônio progesterona. Se esta dosagem for superior a 1 ng/ml, a estimulação deverá ser adiada para o próximo ciclo ou deverá se aguardar um ou dois dias até que esta medida atinja valores mais baixos. Se não houver cistos, esta avaliação hormonal **NÃO É OBRIGATÓRIA!**

- 4) A contagem de folículos antrais (CFA) é importante para decidirmos a dose da medicação (Capítulos 5 e 7). CFA ≥ 15 folículos indica a maior possibilidade de ocorrer a Síndrome da Hiperestimulação Ovariana (SHO), o que se reforça se Hormônio Antimulleriano (AMH) $\geq 2,5$ ng/dl. Nestes casos, recomenda-se doses muito baixas de medicamentos (Protocolos 10 e 11).
- 5) A espessura do endométrio deve ser < 5 mm. Se estiver acima disso, esta espessura pode diminuir se ainda estiver com fluxo menstrual. Reavaliar em um ou dois dias. Se mantiver espessado, não iniciar e investigar o endométrio. Se forem visualizadas imagens sugestivas de pólipos, também deve-se proceder investigação com histeroscopia.

FIGURA 10-1. ULTRASSOM NO SEGUNDO OU TERCEIRO 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.

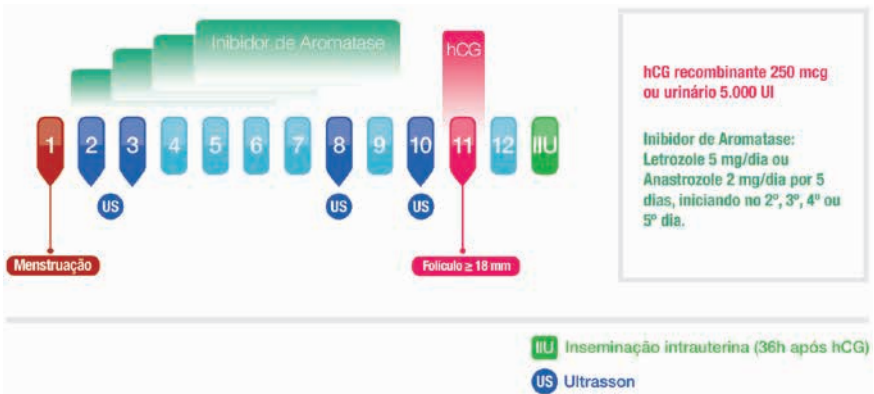
2. ESCOLHA DO PROTOCOLO DE ESTIMULAÇÃO

Após a avaliação inicial, estando tudo adequado para se iniciar a estimulação ovariana, inicia-se um dos diferentes protocolos listados abaixo. Como decidir, vide Capítulo 7.

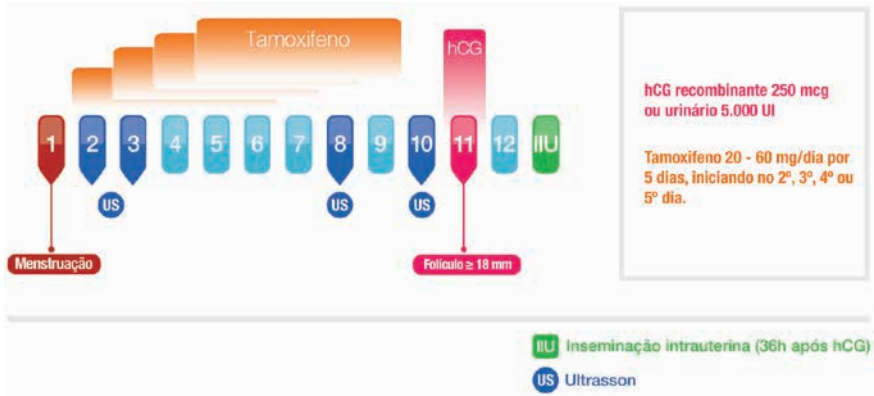
PROTOCOLO 1. CITRATO DE CLOMIFENO



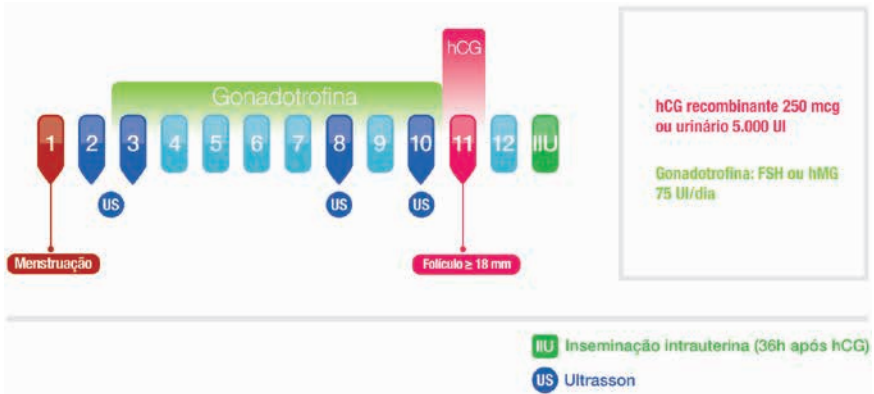
PROTOCOLO 2. INIBIDOR DE AROMATASE



PROTOCOLO 3. TAMOXIFENO



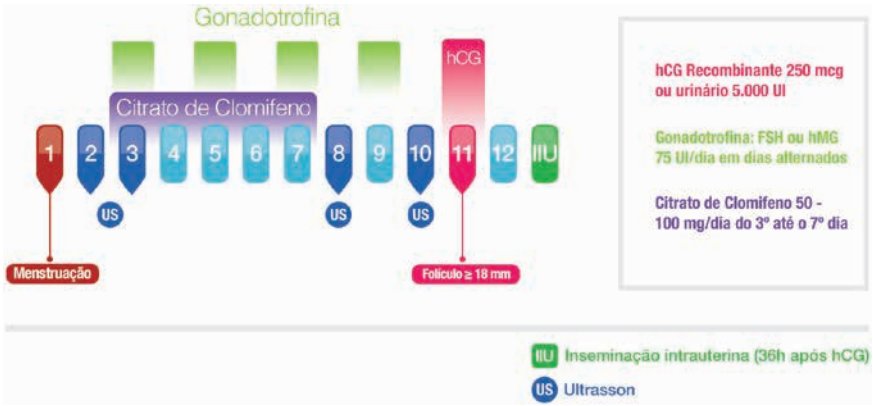
PROTOCOLO 4. GONADOTROFINA INJETÁVEL I



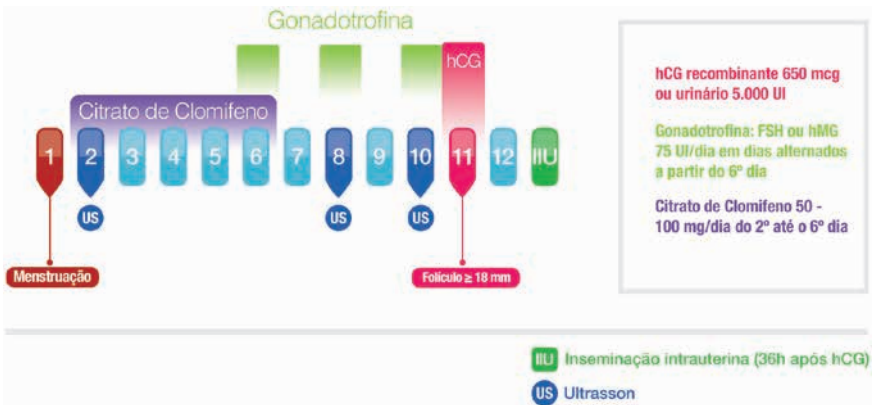
PROTOCOLO 5. GONADOTROFINA INJETÁVEL II



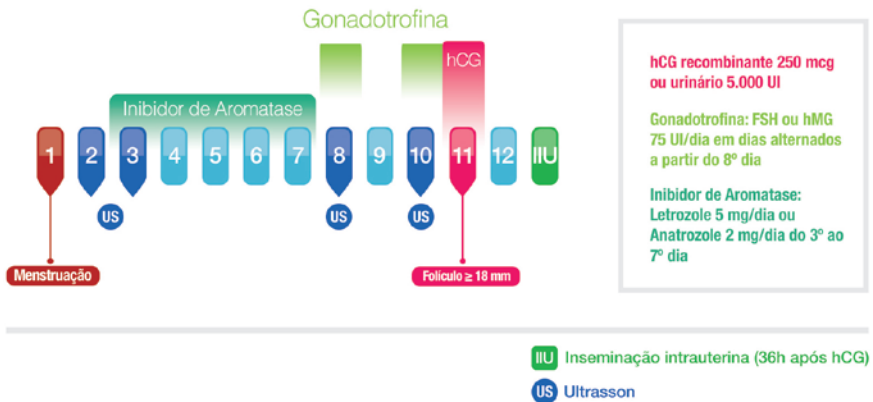
PROTOCOLO 6. CITRATO DE CLOMIFENO + GONADOTROFINA INJETÁVEL I



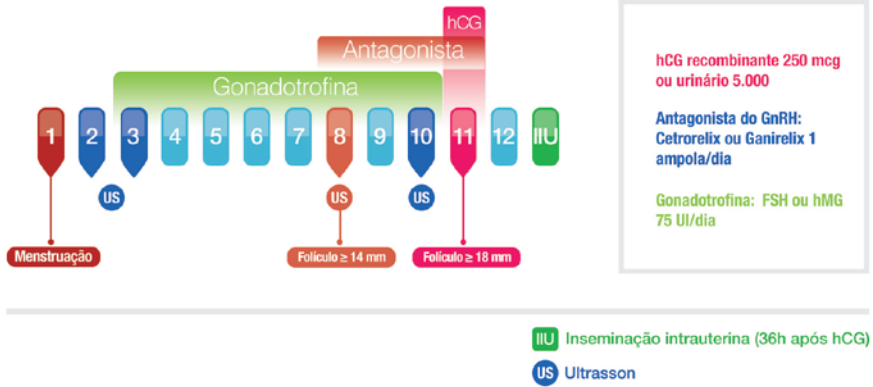
PROTOCOLO 7. CITRATO DE CLOMIFENO + GONADOTROFINA INJETÁVEL II



PROTOCOLO 8. INIBIDOR DE AROMATASE + GONADOTROFINA INJETÁVEL



PROTOCOLO 9. GONADOTROFINA INJETÁVEL + ANTAGONISTA DO GNRH



3. AVALIAÇÕES DURANTE A ESTIMULAÇÃO OVARIANA (FIGURAS 10-2 E 10-3)

Iniciada a estimulação ovariana, uma nova avaliação ecográfica deve ser feita entre o oitavo e décimo dia do ciclo. Recomendamos que seja feita no oitavo dia, principalmente. Nos casos de gonadotrofinas injetáveis, uma vez que estes medicamentos podem levar a um crescimento mais rápido e com mais folículos. Nos casos de indutores via oral, essa avaliação pode ser realizada até o décimo dia. A partir daí, a paciente deverá retornar para controle ultrassonográfico seriado a cada dois dias.

Nestas avaliações, é importante avaliarmos o crescimento folicular e o endométrio. Para a avaliação folicular, devem sempre ser medido o diâmetro médio através de duas medidas perpendiculares.

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*. O crescimento dos folículos deve ser acompanhado até pelo menos um ultrapassar 18 mm. Quando utilizamos indutores orais (clomifeno ou inibidor de aromatase), normalmente esperamos até o folículo dominante atingir 20 mm. No caso de gonadotrofinas injetáveis, 18-19 mm já é suficiente.

É importante também avaliar a espessura endometrial. O ideal é que esteja acima de 7 mm e de aspecto trilaminar (Capítulo 9). Caso o en-

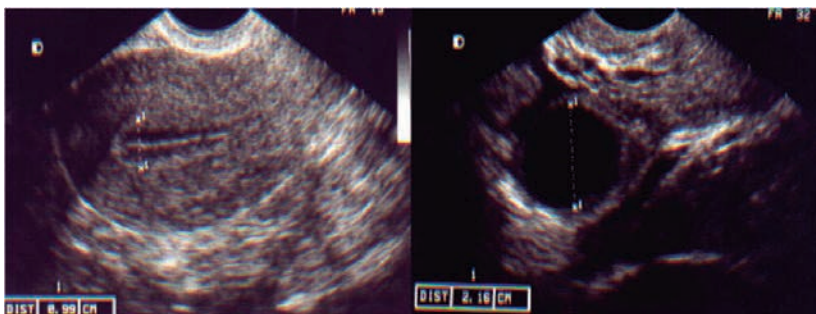
dométrio não ultrapasse 7 mm, o que ocorre principalmente com o uso do clomifeno, deve-se trocar a estimulação ovariana para inibidores de aromatase ou gonadotrofinas injetáveis num próximo ciclo.

FIGURA 10-2. ULTRASSOM DE OITAVO DIA DO CICLO MENSTRUAL COM ESTIMULAÇÃO OVARIANA PARA COITO PROGRAMADO OU INSEMINAÇÃO INTRAUTERINA



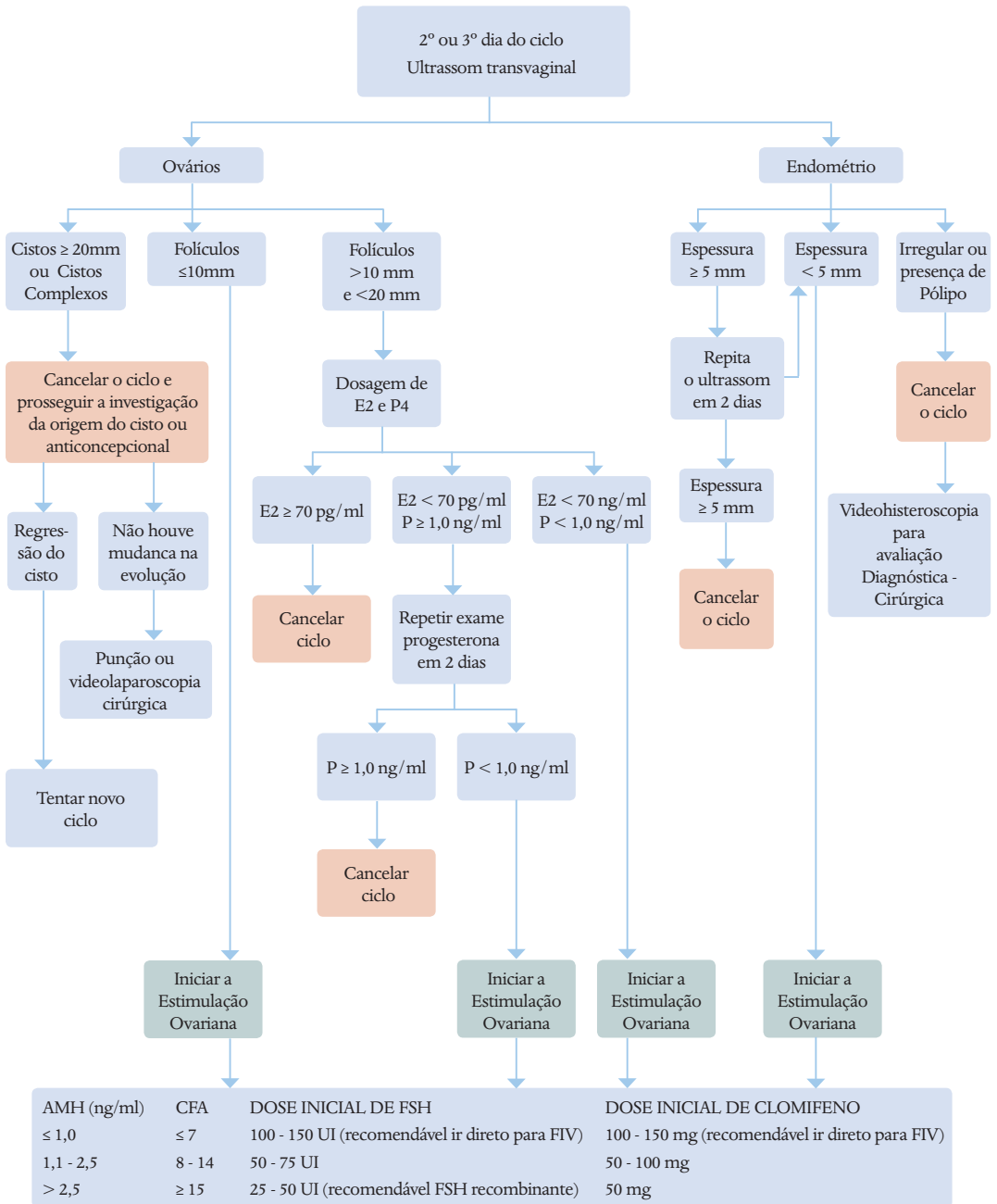
Observa-se endométrio tornando-se mais espesso e de aspecto trilaminar e ovário com um folículo em crescimento.

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

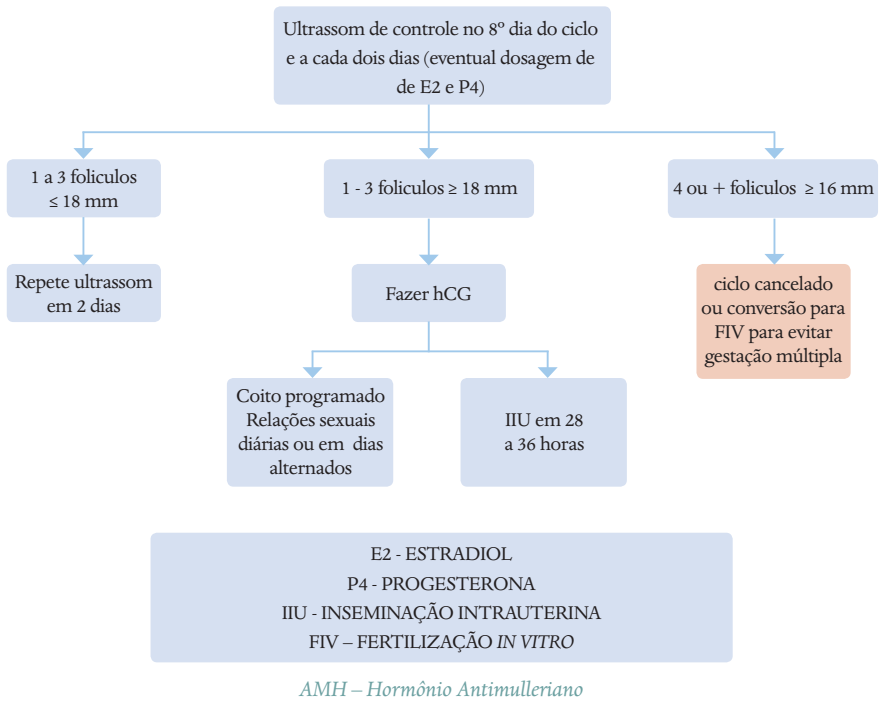


Observa-se endométrio de padrão trilaminar com espessura > 7 mm e presença de folículo pré-ovulatório >18 mm.

QUADRO 10-1. FLUXOGRAMA PARA CICLO DE INDUÇÃO DA OVULAÇÃO



QUADRO 10-2. FLUXOGRAMA DE AVALIAÇÕES DURANTE ESTIMULAÇÃO OVARIANA



4. PICO DE LH

Quando o maior folículo atinge mais de 18 mm, em ciclos de coito programado, orientamos iniciar relações diárias ou em dias alternados. Podemos aguardar ocorrer o pico espontâneo de LH ou simular este pico através da utilização da gonadotrofina coriônica (hCG), que se une aos receptores de LH com ação semelhante a este 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 (cerca de 36 horas após seu uso). Recomendamos já iniciar relações no dia do hCG. Nos ciclos de inseminação sempre utilizamos o hCG para poder programar a hora da inseminação, que geralmente é 24 a 36 horas após sua aplicação (Capítulo 13).

Em pacientes com hipogonadismo hipogonadotrópico também é sempre necessário o uso de hCG, uma vez que a paciente é incapaz de desencadear o pico endógeno de LH.

A dose de hCG recomendada é 5.000 UI do hCG urinário ou 250 mcg (1 ampola) do hCG recombinante.

5. AVALIAÇÃO APÓS OVULAÇÃO E SUPORTE DE FASE LÚTEA

Em ciclos de CP onde não foi realizado o hCG, recomendamos manter relações e controle ecográfico a cada dois dias até confirmarmos que houve ovulação e formação do corpo lúteo. Pode-se complementar com dosagem de progesterona, que deve ser, idealmente, acima de 10 ng/ml. Valores entre 2 e 10 ng/ml, indicam ovulação, mas com insuficiência lútea, sendo recomendado suplementação de progesterona. Caso não se confirme a ovulação, recomendamos num próximo ciclo o uso de hCG.

Nos casos de uso do hCG, realizamos um novo ultrassom três dias após seu uso.

Não é obrigatório suporte de fase lútea, mas alguns estudos demonstram benefício e, portanto, recomendamos. Nós utilizamos sempre progesterona micronizada 200 mg via vaginal, à noite, para todas as pacientes, iniciando sete dias após o hCG. Neste dia, o IPGO complementa ainda com dosagem de estradiol e progesterona. No caso de progesterona abaixo de 20 ng/ml, aumentamos a dose de progesterona para 400 mg/dia, divididas em 12/12h ou de uma vez à noite. Se estradiol estiver abaixo de 200 pg/ml, complementamos ainda com 2 mg de estradiol via oral.

SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS (SOP)

Em pacientes com SOP, a primeira linha de tratamento é a perda de peso, que às vezes, isoladamente, já faz a paciente apresentar ciclos ovulatórios. 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, portanto deve sempre ser associada (Capítulo 2).

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 cau-

sa de infertilidade. Pelo risco de hiper-resposta, iniciamos com 50 mg/dia, subindo progressivamente para 100 mg/dia ou 150 mg/dia, caso não haja resposta. Se houver resposta, vale manter a dose por três a quatro ciclos (não mais que seis). Se não houver resposta, devemos trocar para inibidor de aromatase ou gonadotrofinas injetáveis. Caso responda, mas endométrio fique menor que 7 mm, também se deve fazer essa troca.

Se utilizar gonadotrofinas injetáveis, deve-se dar prioridade para aquelas compostas somente de FSH, sem componente LH, uma vez que estas costumam ter LH elevado. Deve-se iniciar com baixa dose (25 - 50 UI/dia). Se após sete dias não houver resposta (ausência de folículos > 10 mm), pode-se aguardar com esta dose até 14 dias. Se mantiver sem resposta, pode-se optar por aguardar novo ciclo com dose inicial maior 75 UI- 100 UI. Muitas vezes, ao subir a dose, passa de uma ausência de resposta a uma hiper-resposta. Nesses casos, pode-se optar por fertilização *in vitro*.

Uma boa opção também é o esquema *step up* (Protocolo 10). Neste protocolo, se depois de sete dias com dose baixa não tiver resposta, deve-se aumentar para 75 UI/dia por mais uma semana. Pode-se ainda esperar 14 dias para aumentar para 75 UI/dia. Se após uma semana com 75 UI/dia, ainda não há folículos, vai aumentando progressivamente 25-37,5 UI/dia a cada semana, até no máximo 150 UI/dia. Quando algum folículo atinge 10 mm, mantém-se a dose até o folículo atingir pelo menos 18 mm. Pode-se ainda optar pelo esquema *step up-step down*, semelhante ao protocolo anterior, mas reduzindo a dose pela metade, quando o folículo dominante passa de 12 mm, mantendo, então, até o final.

PROTÓCOLO 10. PROTÓCOLO STEP-UP



Na ausência de resposta, sobe-se, progressivamente, a dose inicial nos próximos ciclos. Quando são necessárias doses maiores que 150 UI/dia; pelo alto custo da medicação, a fertilização *in vitro* também é uma opção, por ser mais custo-efetiva.

Outro protocolo que pode ser usado também é o *step down*, o qual se inicia com 150 UI/dia até algum folículo chegar a 10 mm, quando então essa dose é reduzida. Pode ser optado por reduzir a dose de várias formas, exemplo:

- para 125 UI/dia por três dias, seguido de 100 UI/dia por três dias, e então 75 UI até o fim.
- para 75 UI direto, reduzindo para 37,5-50 UI quando folículo atinge 14 mm, mantendo-se então, até o final (Protocolo 11).

PROTOCOLO 11. PROTOCOLO *STEP DOWN*

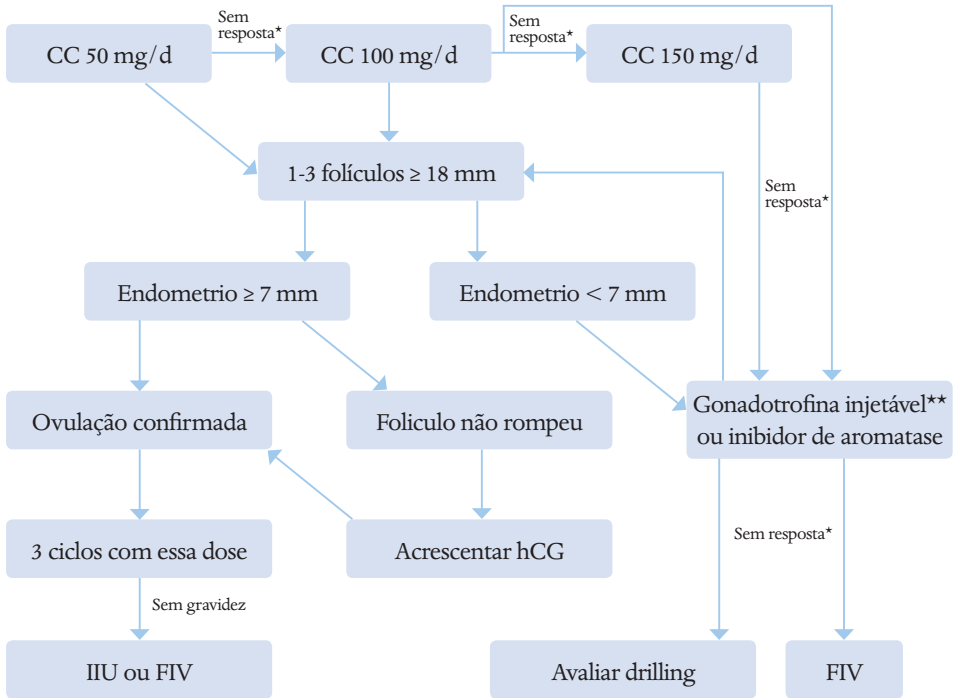


Quando o ovário é resistente aos esquemas de indução de ovulação, pode-se optar por um tratamento cirúrgico chamado *drilling* ovariano. Sob laparoscopia, realiza-se de quatro a dez furos na superfície e estroma dos ovários com eletrocautério. Cerca de 90% das pacientes normalizam ciclos após o procedimento. Tem o inconveniente de ser um procedimento cirúrgico e há a preocupação de causar aderências pélvicas, levando a um fator a mais de infertilidade.

Outra opção para melhora da fertilidade de pacientes com SOP é o uso de mio-inositol (2 g/dia), um isômero do inositol, substância mediadora de vários processos celulares. Pacientes com SOP podem apre-

sentar deficiência da enzima que produz o inositol no organismo. Sua função está em melhorar a ação da insulina, reduzindo, assim, a resistência à insulina, o hiperandrogenismo e normalizando os ciclos menstruais. Além de melhora metabólica, por melhorar a resistência à insulina, nos tratamentos de infertilidade 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.

PROPOSTA DE INDUÇÃO DA OVULAÇÃO
PARA PACIENTES ANOVULATÓRIAS



* Sem resposta = Nenhum foliculo atingir 18 mm.

** Ajustar a dose até resposta satisfatória.

CC – Citrato de Clomifeno IIU – Inseminação Intrauterina FIV – Fertilização in vitro

HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓFICO

Quando o quadro anovulatório ocorre por uma deficiência hipotálamo-hipofisiária, ou seja, hipogonadotrófica (FSH e LH baixo), indução da ovulação e coito programado é uma opção com excelente taxa de sucesso, se esta for a única causa de infertilidade. Neste caso, a indução deve ser feita sempre com gonadotrofinas injetáveis, uma vez que a hipófise não terá resposta aos indutores orais. Na escolha da gonadotrofina, convém escolher aquelas com componente FSH e LH:

- hMG (Menopur[®] ou Merional[®]), na dose de 75 a 150 UI/dia.
- FSH + LH recombinantes na proporção 2:1 (Pergoveris[®]), na dose de 75 a 150 UI de FSH.

O pico de LH não ocorre espontaneamente e, portanto, a ovulação deve ser desencadeada sempre com o hCG. Recomendamos sempre suporte de fase lútea, no esquema previamente descrito neste Capítulo.

Referências Bibliográficas

1. Abdelazim IA, Makhoulf HH. Sequential clomiphene citrate/hMG versus hMG for ovulation induction in clomiphene citrate-resistant women. Arch Gynecol Obstet. 2013;287(3):591-7.
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. Burgues S. Spanish Collaborative Group on Female Hypogonadotrophic Hypogonadism. The effectiveness and safety of recombinant human LH to support follicular development induced by recombinant human FSH in WHO group I anovulation: evidence from a multicentre study in Spain. Hum Reprod. 2001;16(12):2525-32.

6. 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.
7. Casadei L, Puca F, Emidi E, et al. Sequential low-dose step-up and step-down protocols with recombinant follicle-stimulating hormone in polycystic ovary syndrome: prospective comparison with step-down protocol. *Arch Gynecol Obstet.* 2012 Nov;286(5):1291-7.
8. 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.
9. 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.
10. Christin-Maitre S, Hugues JN; Recombinant FSH Study Group. A comparative randomized multicentric study comparing the step-up versus step-down protocol in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2003 Aug;18(8):1626-31.
11. Cohlen B, Ombelet W. Intra-uterine insemination. Evidence-based guidelines for daily practice. Boca raton: CRC Press, 2014. 206 p.
12. 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.
13. da Silva AL, Arbo E, Fanchin R. Early versus late hCG administration to trigger ovulation in mild stimulated IUI cycles: a randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012 Oct;164(2):156-60.
14. Driscoll GL, Tyler JP, Hangan JT, et al. 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.
15. Erdem A, Erdem M, Atmaca S, Guler I. Impact of luteal phase support on pregnancy rates in intrauterine insemination cycles: a prospective randomized study. *Fertil Steril.* 2009 Jun;91(6):2508-13.
16. Farhi J, Orvieto R, Gavish O, et al. The association between follicular size on human chorionic gonadotropin day and pregnancy rate in clomiphene citrate treated polycystic ovary syndrome patients. *Gynecol Endocrinol.* 2010 Jul;26(7):546-8.

17. Ganesh A, Goswami SK, Chattopadhyay R, et al. 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.
18. George K, Kamath MS, Nair R, et al. Ovulation triggers in anovulatory women undergoing ovulation induction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jan 31;1:CD006900.
19. Ghasemi M, Ashraf H, Koushyar H, et al. The cycle characteristics of clomiphene with clomiphene and menotropins in polycystic ovary syndrome and non polycystic ovary syndrome infertile patients. *Minerva Ginecol.* 2013 Jun;65(3):311-7.
20. Gregoriou O, Vlahos NF, Konidaris S, et al. 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.
21. 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.
22. He D, Jiang F. Meta-analysis of letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online.* 2011 Jul;23(1):91-6.
23. Hendawy SF, Samaha HE, Elkholy MF. Letrozole versus Clomiphene Citrate for Induction of Ovulation in Patients with Polycystic Ovarian Syndrome Undergoing Intrauterine Insemination. *Clin Med Insights Reprod Health.* 2011 Mar 14;5:11-6.
24. Howles CM, Alam V, Tredway D, Homburg R, Warne DW. Factors related to successful ovulation induction in patients with WHO group II anovulatory infertility. *Reprod Biomed Online.* 2010 Feb;20(2):182-90.
25. 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.
26. Kamath MS, George K. Letrozole or clomiphene citrate as first line for anovulatory infertility: a debate. *Reprod Biol Endocrinol.* 2011 Jun 21;9:86.
27. Kosmas IP, Tatsioni A, Fatemi HM, et al. Human chorionic gonadotropin administration vs. luteinizing monitoring for intrauterine insemination timing, after administration of clomiphene citrate: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2007 Mar;87(3):607-12.
28. Kyrou D, Fatemi HM, Tournaye H, Devroey P. Luteal phase support in normo-ovulatory women stimulated with clomiphene citrate for intrauterine insemination: need or habit? *Hum Reprod.* 2010 Oct;25(10):2501-6.

29. Maher MA. Luteal phase support may improve pregnancy outcomes during intrauterine insemination cycles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011 Jul;157(1):57-62.
30. Martinez-Salazar. Inseminação artificial. In: Scheffer B, Remohí, J, García-Velasco JA, Pellicer A, Simón C. eds. *Reprodução Humana Assistida.* São Paulo: Atheneu, 2003. pp. 95-112.
31. Mitwally MF, Abdel-Razeq S, Casper RF. Human chorionic gonadotropin administration is associated with high pregnancy rates during ovarian stimulation and timed intercourse or intrauterine insemination. *Reprod Biol Endocrinol.* 2004 Jul 7;2:55.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Palatnik A, Strawn E, Szabo A, et al. What is the optimal follicular size before triggering ovulation in intrauterine insemination cycles with clomiphene citrate or letrozole? An analysis of 988 cycles. *Fertil Steril.* 2012 May;97(5):1089-94.e1-3.
36. Practice Committee of the ASRM. Use of clomiphene citrate in women. *Fertil Steril.* 2003 Nov;5:1302-8.
37. 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.
38. Requena A, Villasante A. Protocolos de estimulação e suas indicações. In: Scheffer B, Remohí, J, García-Velasco JA, Pellicer A, Simón C. eds. *Reprodução Humana Assistida.* São Paulo: Atheneu, 2003. pp. 83-94.
39. Sh Tehrani Nejad E, Abediasl Z, Rashidi BH, et al. 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.
40. Shalom-Paz E, Marzal A, Wisner A, et al. Does optimal follicular size in IUI cycles vary between clomiphene citrate and gonadotrophins treatments? *Gynecol Endocrinol.* 2014 Feb;30(2):107-10.
41. The ESHRE Capri workshop Group: Intrauterine insemination. *Hum Reprod Update.* 2009;15(3):265-77.

42. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, et al. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev.*2011 Oct 5;(10):CD009154.
43. Yasmin E, Davies M, Conway G, et al. British Fertility Society. 'Ovulation induction in WHO Type 1 anovulation: Guidelines for practice'. Produced on behalf of the BFS Policy and Practice Committee. *Hum Fertil (Camb).* 2013 Dec;16(4):228-34.
44. Youssef MA, Al-Inany HG, Aboulghar M, et al. Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 13;(4):CD003719.
45. 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.
46. 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.



LABORATÓRIO DE SÊMEN

Em todas as situações em que houver indicação de reprodução assistida, seja de baixa complexidade (ex: inseminação intrauterina) ou de alta complexidade (ex: fertilização *in vitro*), deve-se realizar o processamento dos espermatozoides no laboratório, para separar os gametas viáveis, remover toxinas e contaminantes, melhorando o potencial fértil.

O laboratório é, sem dúvida, um dos maiores fatores do sucesso dos tratamentos de Reprodução Assistida e deve estar rigorosamente de acordo com a resolução 23, de 27 de maio de 2011 da Anvisa.

A limpeza do laboratório de andrologia é muito importante para evitar a contaminação durante as técnicas de processamento do sêmen.

Para certificarmos que o laboratório esteja dentro dos padrões de normalidade, diariamente devem ser aferidos a temperatura ambiente do laboratório e equipamentos como placas, blocos aquecedores, geladeiras, *freezers*. 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.

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 6 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, umidade e da pressão de CO₂. Já a limpeza do laboratório deve ser feita diariamente com produtos específicos, para evitar a contaminação dos reagentes utilizados e 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 materiais utilizados no laboratório de andrologia devem ser descartáveis, de origem conhecida e testados quanto à toxicidade celular. O uso de luvas deve seguir controle rigoroso. Para os processamento seminal, deve-se dar preferência aos meios de cultura prontos para uso e pré-testados quanto à toxicidade, como HTF ou BWW (Irvine[®]), *Sperm Buffer* ou *Sperm Medium* (Cook[®]), *Gamete* (Vitroflife[®]).

A adição de uma fonte proteica, como albumina, nos meios não suplementados, confere proteção adicional aos espermatozoides. Deve-se evitar a exposição do sêmen a baixas temperaturas (abaixo de 20oC), luz ultravioleta, radiação ionizante e eletromagnética, por seus efeitos sobre a motilidade, produção de radicais livres e estrutura do DNA do espermatozoide.

ANÁLISE SEMINAL

A análise seminal é um exame fundamental para avaliar a fertilidade masculina e, por isso, deve ser realizada por profissionais treinados, num laboratório de andrologia e com rigoroso controle de qualidade.

Os espermatozoides são formados nos túbulos seminíferos, pela influência dos hormônios, sendo liberados no lúmen dos túbulos, atingindo finalmente o epidídimo. O epidídimo é um ducto extenso de aproximadamente cinco a sete metros, onde ocorre a maturação dos espermatozoides. O epidídimo adentra a porção proximal dos ductos deferentes, que vão em direção à bexiga, e pouco antes de alcançar a próstata, alargam-se formando a ampola que, logo após, se estreitam para juntamente com os ductos da vesícula seminal formar os canais ejaculadores, que desembocam na uretra prostática.

O ejaculado é composto por cerca de:

- 1-2% de espermatozoides;
- 25-30% do fluido prostático, sendo este formado essencialmente pelo ácido cítrico, zinco, as fibronolisinas (responsáveis pela liquefação do coágulo seminal) e PSA (Antígeno Prostático Específico);
- 70% do fluido das vesículas seminais, sendo este composto pela frutose ácido ascórbico, fosfatos inorgânicos, potássio, sódio e prostaglandinas.

A avaliação das características seminais pode ser realizada manualmente ou por meio de um analisador computadorizado (CASA Systems®). Abordaremos a análise seminal manual, pois esta é a mais comum nos laboratórios de andrologia.

Os critérios de normalidade para as variáveis do sêmen são de acordo com o manual da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2010 (*WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen – 5th ed.*) (Quadro 11-3).

COLETA DO SÊMEN

A qualidade do sêmen pode variar diariamente de uma maneira significativa. A presença de apenas um espermograma anormal não indica infertilidade. No mínimo dois, preferencialmente três espermogramas devem ser realizados, com intervalo de pelo menos uma semana, para que se estabeleça o perfil do sêmen do indivíduo. Alterações nos parâmetros seminais podem ser induzidos por infecção, trauma, medicamentos, drogas e gonadotoxinas ambientais. Como a duração de um ciclo é de 74 dias, a influência destes fatores, na maioria das vezes transitórios, deverá ser avaliada num ciclo germinativo posterior, cerca de três meses depois.

O período de abstinência sexual pode alterar o volume do ejaculado, a concentração espermática e a motilidade. De acordo com o manual da OMS (2010), solicita-se que o paciente se abstenha de dois a sete dias de atividade sexual. É importante ressaltar que a atividade sexual afeta diretamente os parâmetros espermáticos de homens com sêmen normal e anormal. Para homens com parâmetros normais, ejaculações frequentes geralmente resultam na diminuição do volume do ejaculado, concentração e motilidade espermática. Já para aqueles com sêmen anormal observa-se pouca alteração, ou até mesmo melhora. Em alguns casos, é importante avaliar o sêmen com base no intervalo em que o casal tem atividade sexual.

O método ideal para a coleta seminal é a masturbação, numa sala apropriada, anexa ao laboratório. O frasco coletor deve ser fornecido pelo laboratório, 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 (Figura 11-1).

FIGURA 11-1. FRASCO COLETOR ESTÉRIL, IDENTIFICADO

*Frasco coletor estéril, identificado.*

O paciente antes de iniciar a coleta seminal, deve ler e assinar o termo de consentimento indicado para cada procedimento específico, conferir a sua identificação e, logo após, realizar uma higienização das mãos e pênis.

A coleta domiciliar segue as mesmas orientações, sendo necessário retirar um *kit* no laboratório. Este *kit* contém: um pote coletor atóxico e estéril, termo de consentimento, etiqueta para identificação da amostra e uma bolsa de cloreto de sódio 100 ml. Esta deve ser aquecida durante 20 segundos no microondas e colocada próxima à amostra, para evitar variações de temperatura. O material deverá ser avaliado em até uma hora após a coleta.

Situações especiais podem ser contornadas, como a coleta durante o coito utilizando-se um preservativo especial atóxico; vibroestimulação ou eletroejaculação, nos casos de traumatizados raquimedulares; e ejaculação retrógrada. Em casos de ejaculação retrógrada, o paciente é orientado à ingestão oral de bicarbonato de sódio (1 colher de chá 2 vezes ao dia por pelo menos 2 dias antes da coleta), minimizando-se a toxicidade urinária pela alcalinização. Em casos de pacientes azoospermicos, os espermatozoides podem ser obtidos do epidídimo ou dos testículos. A azoospermia é dividida em dois tipos:

- Obstrutiva: existe a produção de espermatozoides, mas uma obstrução os impede de sair durante a ejaculação. As causas são: ausência bilateral dos canais deferentes, cicatrizes anteriores, ou resultado de cirurgia inguinal, transuretral e escrotal (vasectomia).

- Não obstrutiva: está relacionada a uma falha do testículo em produzir adequadamente espermatozoides, ou até mesmo ausência de itálico. As causas são: genéticas, criptorquidia, torções testiculares, radioterapia ou quimioterapia, radiação, infecções, toxinas, entre outras.

AValiação Seminal Inicial

A análise seminal inicia-se pelas características macroscópicas, sendo:

Liquefação

Ao ser ejaculado, o sêmen apresenta o aspecto de um coágulo. Isso ocorre assim que o sêmen entra em contato com uma superfície estranha, neste caso, a parede do frasco coletor estéril. Depois da observação da presença ou não do coágulo, o frasco com a amostra seminal é deixado em temperatura ambiente para que ocorra a liquefação do ejaculado, o qual deverá apresentar um aspecto opalescente, homogêneo e liquefeito em até 60 minutos. A ação de enzimas fibrinolíticas presentes no fluido prostático promove a liquefação. Caso a amostra não se liquefaça em até 60 minutos, deve ser considerada anormal (liquefação incompleta), podendo indicar disfunção prostática e esta informação deve ser relatada ao médico responsável. Quando a amostra seminal é colhida em casa, pode não ser possível a análise deste parâmetro.

A ausência de coagulação indica a inexistência ou a deficiência de proteínas que formam o coágulo e pode ocorrer nos casos de obstrução dos ductos ejaculatórios, ausência congênita ou disfunção das vesículas seminais.

A amostra após liquefação pode apresentar corpúsculos gelatinosos, não tendo nenhum significado clínico.

Viscosidade

A viscosidade é avaliada após a liquefação. Empurra-se o sêmen através de uma pipeta sorológica de 5 ml e observa-se a extensão do filamento formado. Quando apresentar viscosidade normal, o sêmen sai da pipeta em go-

tas individuais, enquanto aqueles com viscosidade aumentada apresentam a formação de um filamento superior a 2 cm de extensão. Embora o significado clínico da viscosidade alterada permaneça indeterminado, acredita-se que a hiperviscosidade possa estar associada à infertilidade, por alterar a motilidade e dificultar a penetração dos espermatozoides no muco cervical.

Cor

O sêmen normal é esbranquiçado ou acinzentado. A cor amarela sugere infecção genital ou uso de medicação, e a cor vermelha presença de hemácias, sendo conhecida como hematospermia, e pode resultar de um processo inflamatório, obstrução ou cistos nos ductos ejaculatórios, neoplasias entre outros. O sêmen pode também ser transparente (translúcido), que sugere a baixa concentração de espermatozoides.

Volume

O volume seminal depende primariamente das glândulas sexuais acessórias, sendo aproximadamente 60% proveniente das vesículas seminais, 30% da próstata, 5% de secreções do epidídimo e 5% de elementos figurados (espermatozoides, células germinativas e leucócitos).

Mede-se o volume seminal com o auxílio de uma pipeta graduada de 5 ml, com intervalos de 0,1 ml, aspirando-se toda a amostra. O limite de referência do volume seminal é de 1,5 ml.

A diminuição do volume ejaculado (hipospermia) pode estar relacionada a problemas de coleta, ejaculação retrógrada, obstrução dos ductos ejaculadores, além de agenesia ou hipoplasia das vesículas seminais. O aumento do volume do ejaculado, hiperespermia, pode ser causado por infecção nas glândulas acessórias.

pH

O pH seminal é resultado da mistura das secreções das vesículas seminais (pH alcalino) e da próstata (pH ácido). O valor normal do pH seminal é de $\geq 7,2$ (OMS, 2010).

Medido pela colocação de uma gota de sêmen sobre o papel sensível ao pH, a leitura é feita na zona impregnada, após 30 minutos, e compara-se com a fita de calibração. O sêmen de indivíduos com prostatite, geralmente, apresentam pH mais alcalino (7,5-8,5) e indivíduos com disfunções envolvendo as vesículas seminais associados ao pH ácido (menor que 7), principalmente se o ejaculado for azoospérmico.

AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA

Após a análise macroscópica, o sêmen deve ser avaliado microscopicamente para a determinação dos outros parâmetros.

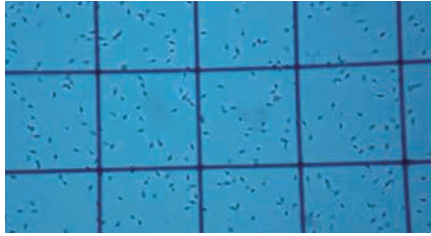
Motilidade

Uma alíquota da amostra de sêmen é avaliada sob microscopia óptica com contraste de fase, utilizando-se objetiva de 20X, para determinar o percentual de espermatozoides móveis e sua progressão. Para avaliar a motilidade utiliza-se uma câmara de contagem. A câmara de Makler® é a mais utilizada para avaliar a motilidade (Figura 11-2). Possui 10 μm de profundidade e um retículo de 1 mm^2 dividido em 100 quadrados. Coloca-se cerca de 10 μl da amostra na câmara, contando-se inicialmente os espermatozoides que exibem motilidade progressiva em um determinado campo aleatório (Figura 11-3).

FIGURA 11-2. CÂMARA DE MAKLER®



FIGURA 11.3. VISÃO GERAL DA AMOSTRA SEMINAL NA CÂMARA DE MAKLER®



A seguir, contam-se os espermatozoides que exibem motilidade não progressiva e aqueles imóveis no mesmo campo visual. O processo será realizado sempre em duplicata, e ao final, a média das duas observações será utilizada para calcular a motilidade percentual e a progressão espermática. Os espermatozoides são classificados de acordo com a sua progressão, sendo:

- Motilidade progressiva: motilidade progressiva rápida ou lenta, que atravessam o campo óptico.
- Motilidade não progressiva: espermatozoides com movimentos de batimento ou circulares, porém sem progressão.
- Imóveis: espermatozoides sem movimento.

Valores de Referência (OMS, 2010):

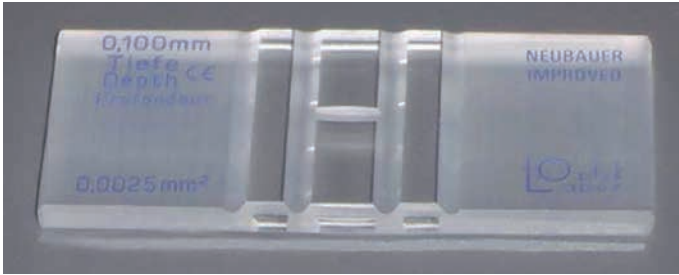
Motilidade Total (Motilidade progressiva + Motilidade não progressiva) $\geq 40\%$.

Motilidade Progressiva $\geq 32\%$. Valores abaixo: Astenozoospermia.

Concentração

O método mais preciso para se determinar a concentração espermática é a diluição volumétrica associada à hematocitometria. Para isto, realiza-se a diluição de uma alíquota de volume conhecido da amostra de sêmen liquefeita e conta-se o número de espermatozoides numa câmara de hematocitometria (ex: câmara de Neubauer otimizada). A câmara de Neubauer otimizada possui duas câmeras, cada uma com um retículo principal (Figura 11-4).

FIGURA 11-4. CÂMARA DE NEUBAUER OTIMIZADA



A diluição a ser realizada depende da concentração espermática, que é estimada grosseiramente durante a avaliação inicial da amostra (Quadro 11-1). Os diluentes mais utilizados são a solução de formalina (para a contagem de células redondas) e a água destilada (para a contagem da concentração espermática). Após a diluição, coloca-se 10 μl da mistura em cada câmara da Neubauer, para que a contagem seja realizada em duplicata. Outras câmaras podem ser utilizadas para a contagem, como as câmaras Microcell[®] e Horwell[®], embora a precisão da câmara de Neubauer seja superior. A câmara de Makler[®] não deve ser utilizada para determinar concentração espermática por apresentar resultados imprecisos.

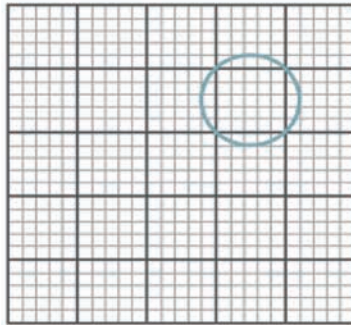
QUADRO 11-1. DILUIÇÕES E FATORES DE CORREÇÃO PARA DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO ESPERMÁTICA, UTILIZANDO HEMATOCITOMETRIA

DILUIÇÃO	SÊMEN	ÁGUA/SOLUÇÃO DE FORMALINA	FATOR DE CORREÇÃO
Fresco	10 μl	–	multíp. 250
1:2	50 μl	50 μl	dividir 50
1:5	50 μl	200 μl	dividir 20
1:10	50 μl	450 μl	dividir 10
1:20	50 μl	950 μl	dividir 5
1:50	50 μl	2.245 μl	dividir 2
1:100	50 μl	4.950 μl	dividir 1

O retículo principal de cada uma delas possui 25 quadrados grandes, cada qual contendo 16 quadrados menores (Figura 11-5). São contados os

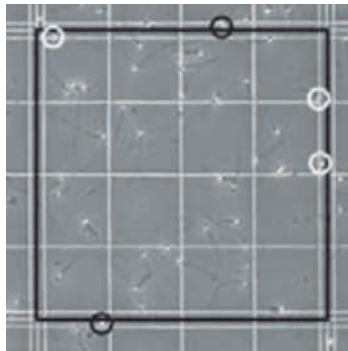
espermatozoides presentes nos 25 quadrados grandes do retículo de cada câmara, utilizando-se microscópio óptico com contraste de fase e objetiva 40X, obtendo-se a média entre as duas contagens. A média obtida é então dividida pelo fator de correção, correspondente à diluição empregada, e os valores resultantes representam a concentração em milhões por ml (Quadro 11-1).

FIGURA 11-5. RETÍCULO DA CÂMARA DE NEUBAUER



Na Figura 11-6, segue um exemplo de como contar os espermatozoides na câmara de Neubauer otimizada.

FIGURA 11-6. CONTAGEM DE ESPERMATOZOIDES NA CÂMARA DE NEUBAUER



**Todos os espermatozoides presentes no quadrante central são contados, assim como aqueles com a cabeça entre as duas linhas internas (círculos brancos) já os espermatozoides com a cabeça entre as duas linhas externas não são contados (círculos pretos).*

**World Health Organization. Who laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. 5th ed. Geneva: WHO Press, 2010.*

A contagem total do ejaculado é obtida multiplicando-se o valor da concentração de espermatozoides pelo volume da amostra seminal, e o resultado é expresso em milhões de espermatozoides por ejaculado.

Valores de Referência (OMS, 2010):

Concentração $\geq 15 \times 10^6$ /ml. Valores abaixo: Oligospermia

Concentração total $\geq 39 \times 10^6$ /ejaculado.

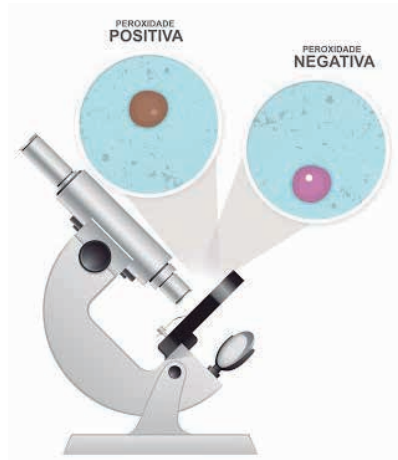
Células Redondas

São elementos comuns encontrados no sêmen e podem representar leucócitos, células epiteliais, células prostáticas e células germinativas imaturas. A contagem do número de células redondas no sêmen é realizada seguindo-se a mesma metodologia já descrita para a determinação da concentração espermática.

A leucocitospermia ($\geq 1,0 \times 10^6$ /ml de leucócitos no sêmen) tem sido associada à infecção genital clínica ou subclínica, níveis elevados de radicais livres de oxigênio, títulos elevados de anticorpos antiespermatozoides, função espermática deficiente e conseqüentemente, à infertilidade. É importante diferenciar os leucócitos das células germinativas imaturas, através de colorações específicas, como Papanicolau, Bryan Leisman e Endtz (mais usado na rotina laboratorial).

O teste de Endtz, ou teste de peroxidase, é um teste empregado para a detecção de leucócitos no sêmen. Tem como base, a detecção da peroxidase, enzima presente nos granulócitos polimorfonucleares, os quais se coram de marrom quando expostos ao teste. Isto ocorre, devido ao corante específico para granulócitos mieloperoxidase (Figura 11-7).

FIGURA 11-7. VISUALIZAÇÃO DAS CÉLULAS REDONDAS, APÓS COLORAÇÃO DE ENDTZ



*Coloração Marrom (peroxidase positiva): leucócito

*Coloração Rósea (peroxidase negativa): outras células redondas (epiteliais, prostáticas, germinativas imaturas...)

Valores de Referência (OMS, 2010):

Leucócitos $\leq 1 \times 10^6$. Valores acima: Leucospermia

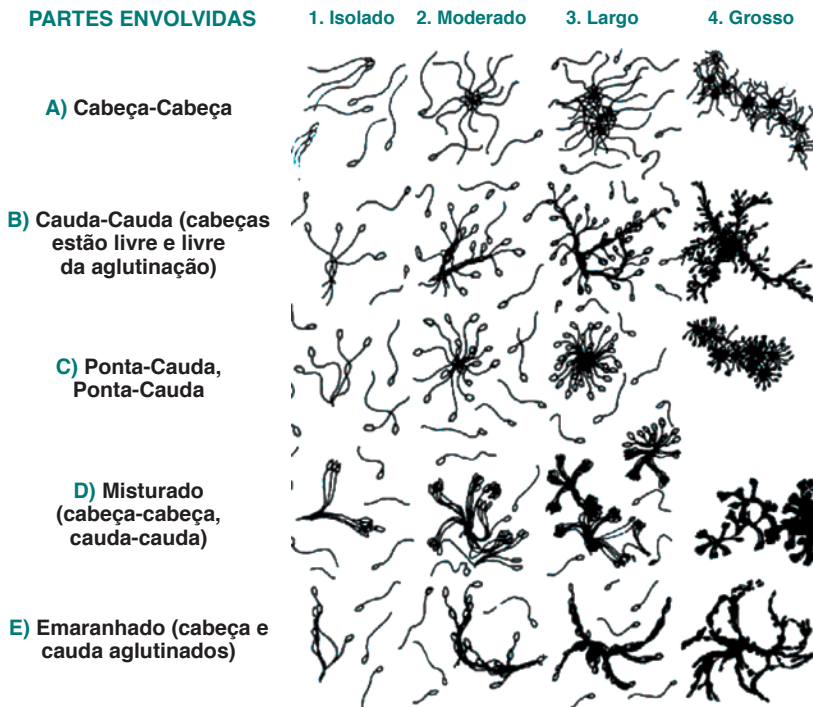
Aglutinação Espermática

A aglutinação é a presença de espermatozoides aderidos uns aos outros (cabeça-cabeça, cauda-cauda ou cabeça-cauda), a qual pode sugerir a existência de anticorpos antiespermatozoides, especialmente se associada à diminuição da motilidade espermática. Há quatro tipos de aglutinação (Quadro 11-2 e Figura 11-8):

QUADRO 11-2. GRAU DE AGLUTINAÇÃO DOS ESPERMATOZOIDES

Grau 1: Isolado	Menos de 10 espermatozoides por aglutinação Presença de muitos espermatozoides livres
Grau 2: Moderado	10 a 50 espermatozoides por aglutinação Presença de espermatozoides livres
Grau 3: Largo	Mais de 50 espermatozoides por aglutinação Alguns espermatozoides continuam livres
Grau 4: Grosso	Todos os espermatozoides aglutinados e aglutinações interligadas

FIGURA 11-8. GRAU DE AGLUTINAÇÃO



Vitalidade

A avaliação da vitalidade espermática é realizada utilizando colorações convencionais, como eosina e o azul-tripán, ou corantes fluorescentes de DNA específico, como bisbenzimidá. O teste rotineiramente utilizado é a eosina negrosina e baseia-se na integridade da membrana plasmática dos espermatozoides. As células vivas possuem membrana plasmática intacta e não permitem a entrada do corante supravital eosina para o seu interior, enquanto as células mortas, cujas membranas estão lesadas, permitem a penetração do corante. A negrosina atua como corante de fundo, facilitando a leitura, que deve ser realizada com magnificação de 1000X e deve-se contar 100 espermatozoides, e o resultado é expresso em percentual (Figura 11-9).

FIGURA 11-9. AVALIAÇÃO DA VITALIDADE ESPERMÁTICA PELO MÉTODO DA EOSINA NEGROSINA



*Espermatozoide A: cabeça branca, indicando membrana plasmática intacta, portanto, espermatozoide vivo.

*Espermatozoide B: cabeça corada em rosa, indicando membrana plasmática não intacta, ou seja, espermatozoide morto.

Valores de Referência (OMS, 2010):

Vitalidade: $\geq 58\%$ de espermatozoides vivos. Valores abaixo: Necrozoospermia.

Morfologia

Morfologia é o estudo da forma do espermatozoide, o qual possui ampla variabilidade espermática. A definição do padrão de normalidade dos espermatozoides foi à observação destes recuperados do trato feminino após o coito, selecionados biologicamente, no muco do canal endocervical superior. A análise das características morfológicas dos espermatozoides é considerada como um dos aspectos mais importantes na análise seminal, pois é um dos principais indicadores do estado funcional de epitélio germinativo do testículo. Atualmente, utiliza-se o critério estrito de Kruger para definição da morfologia.

Morfologia estrita de Kruger

Este critério estrito emprega uma análise morfométrica para determinar se o espermatozoide se inclui numa escala definida como normal.

O espermatozoide considerado normal deve apresentar cabeça lisa, com formato oval, acrossomo bem definido ocupando 40% a 70% da área da cabeça. Morfometricamente, a cabeça deve ter de 5,0 a 6,0 μm de comprimento e 2,5 a 3,5 μm de largura. Não deve apresentar defeitos na peça intermediária ou na cauda, e as gotas citoplasmáticas não devem ser maiores que a metade do tamanho da cabeça. A peça intermediária deve ser delgada com menos de 1 μm de largura, e seu comprimento deve ser de aproximadamente uma vez e meia maior que o comprimento da cabeça. A cauda deve ser uniforme, levemente mais fina que a peça intermediária, não enrolada e com aproximadamente 45 μm de comprimento (Figura 11-10).

O critério estrito de Kruger estabelece que todas as formas *boderlines*

Os espermatozoides com morfologia anormal (Figura 11-10) apresentam potencial reduzido de fertilização e podem apresentar, na cromatina, alterações que contribuem para a falha na descondensação durante o processo de fertilização. Não há comprovação de que alterações morfológicas do espermatozoide se correlacionem a condições clínicas do homem.

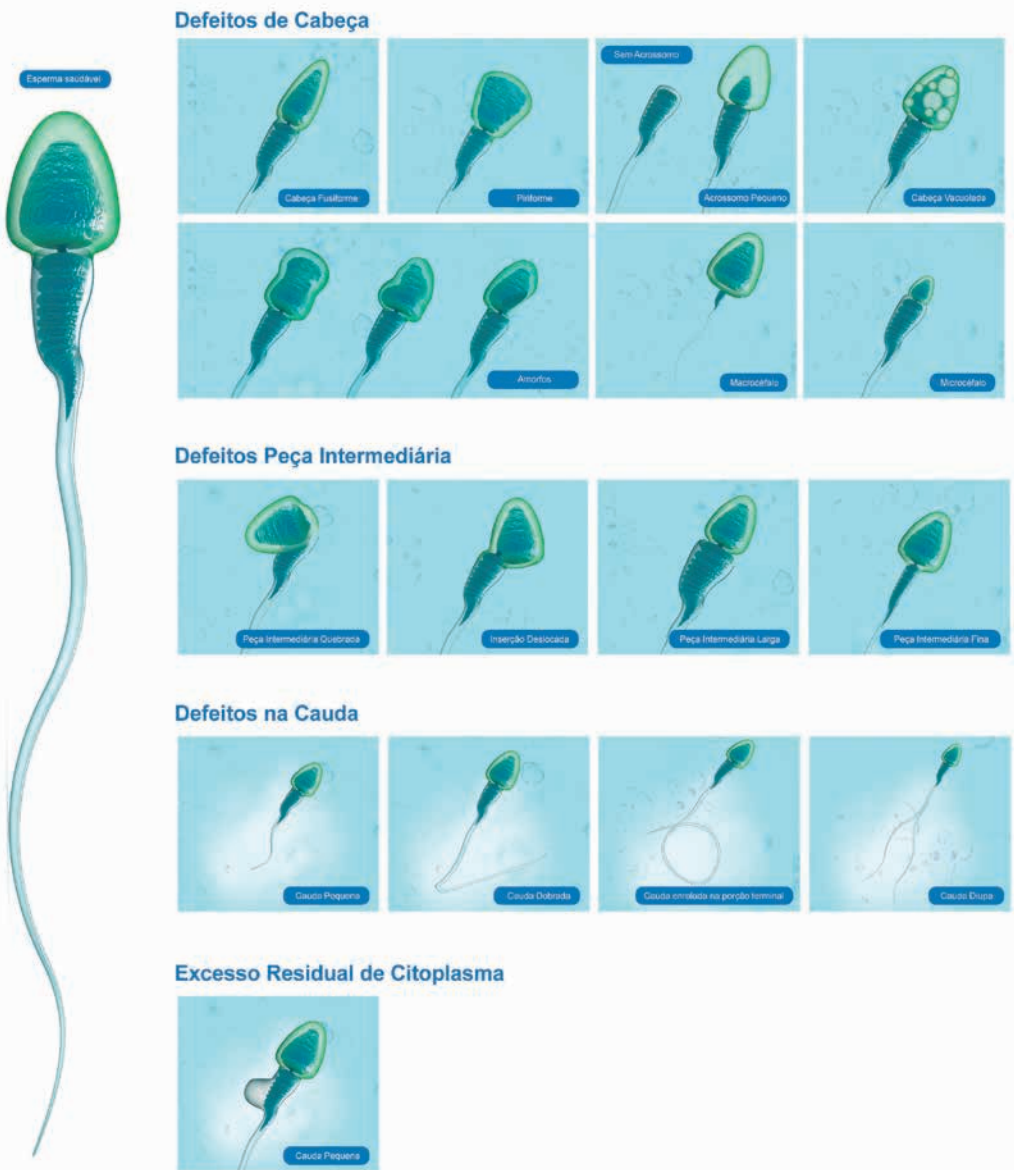
Algumas considerações importantes: espessamento, implantação anormal da peça intermediária e cauda dupla podem ser sugestivos de alterações genéticas. Cauda enrolada pode estar associada a processos infecciosos-inflamatórios.

A morfologia do sêmen deve ser considerada somente como um indicador do potencial de fertilização, não como um indicador absoluto de esterilidade.

Valores de Referência (OMS, 2010):

Morfologia Estrita de Kruger: $\geq 4\%$ de espermatozoides normais. Valores a seguir: Teratozoospermia.

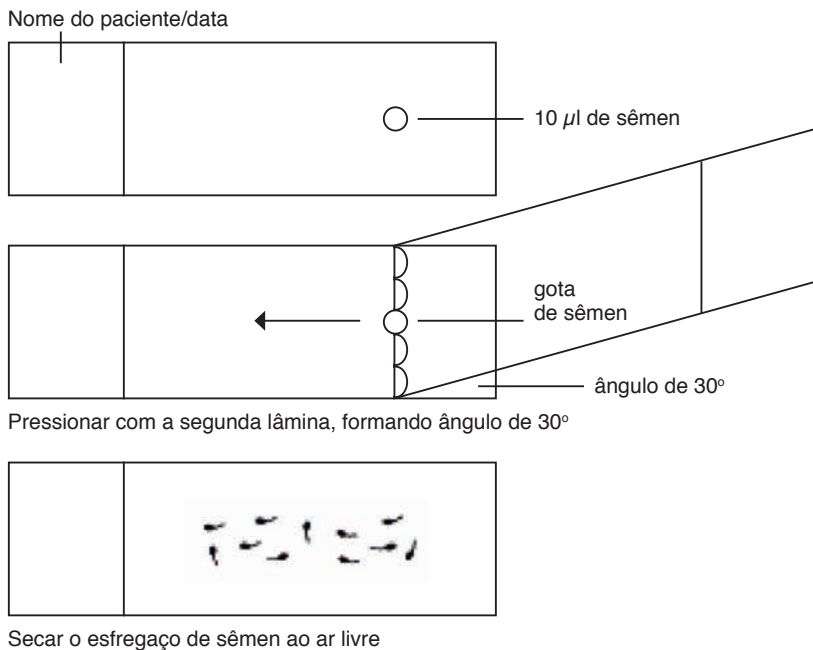
FIGURA 11-10. DESENHO ESQUEMÁTICO DO ESPERMATOZOIDE HUMANO NORMAL E SUAS FORMAS ANORMAIS



Preparo da Lâmina para avaliação da morfologia

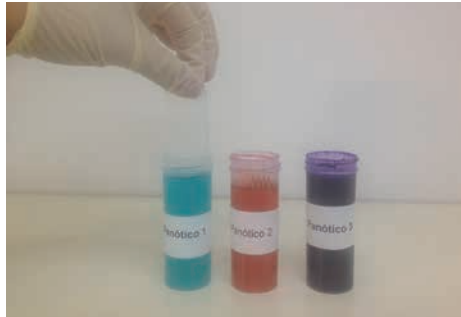
A partir de uma alíquota de 10 μl , deve-se fazer um esfregaço na lâmina, como na Figura 11-11.

FIGURA 11-11. TÉCNICA PARA O PREPARO DO ESFREGAÇO DO SÊMEN



Após a secagem, a lâmina é corada pela coloração de Panótico®, que consiste em 3 diferentes corantes. (Figura 11-12).

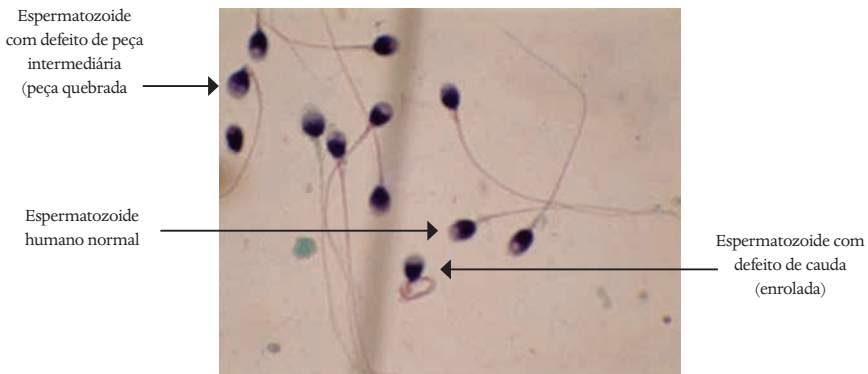
FIGURA 11-12. COLORAÇÃO PELO MÉTODO PANÓTICO® DA MORFOLOGIA ESPERMÁTICA



**Inicialmente, mergulha-se a lâmina na solução 1 por cinco vezes, mantendo-se o esfregão por um segundo dentro da solução, com intervalo de um segundo entre os mergulhos. Permitir que o excesso do corante escorra, mas a lâmina não deve secar completamente. Repetir o processo, na solução 2 e 3 do Panótico®. Retirar o excesso do corante, gentilmente com água destilada e deixar a lâmina secar por completo à temperatura ambiente.*

As lâminas coradas devem ser analisadas com microscopia sem contraste de fase, sob imersão em óleo com objetiva de 100X (Figura 11-13). É importante realizar a análise em várias áreas da lâmina e contar pelo menos 200 espermatozoides. O resultado é expresso em percentagem.

FIGURA 11-13. VISUALIZAÇÃO DE UMA LÂMINA APÓS COLORAÇÃO PELO MÉTODO PANÓTICO®



QUADRO 11-3. COMPARAÇÃO ENTRE OS CRITÉRIOS DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS) DE 1993 E 2010

PARÂMETRO	WHO 1993	WHO 2010
Volume	2,0 ml	1,5 ml
Motilidade (Classificação)	A: Motilidade progressiva linear rápida B: Motilidade progressiva linear lenta ou não linear C: Motilidade não progressiva D: Imóveis	MP: Motilidade progressiva NP: motilidade não progressiva I: Imóvel
Motilidade (Valores)	≥ 50% A+B	≥ 32% MP ≥ 40% MP+NP
Concentração	20,0 x 10 ⁶ spztz/ml	15,0 x 10 ⁶ spztz/ml
Vitalidade	≥ 50% de spztz vivos	≥ 58% de spztz vivos
Morfologia	OMS ≥ 30% de ovais normais Kruger ≥ 14% de ovais normais	≥ 4% de ovais normais
pH	7,2 – 8,0	≥ 7,2

sptz = espermatozóides

TÉCNICAS DE PROCESSAMENTO SEMINAL

O processamento seminal consiste em selecionar os melhores espermatozoides móveis e separá-los do plasma seminal para a utilização em técnicas de reprodução assistida.

As técnicas mais utilizadas para o processamento seminal são:

Gradiente descontínuo de densidade

Está 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.

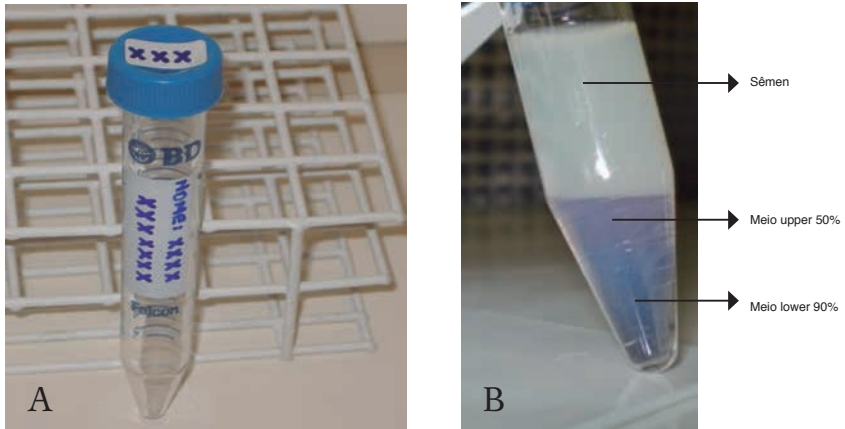
Esse método é o mais rápido e mais utilizado para processamento seminal para inseminação intrauterina, porque é a técnica que geralmente recupera maior proporção de espermatozoides móveis do que a técnica de migração ascendente (*swim-up*), a qual será citada logo a seguir. Entretanto, a qualidade final da motilidade é inferior àquela obtida pela técnica *swim-up*.

Para a aplicação dos gradientes, a substância mais utilizada atualmente é a sílica estabilizada com silano hidrofílico, em substituição ao Percoll[®], que foi retirado do mercado americano em 1996. Esses gradientes são encontrados prontos para uso sob diferentes nomes comerciais (Isolate[®], PureSperm[®], Enhance Splus[®]), cuja qualidade e eficácia são comparáveis. A centrifugação através de gradientes é a técnica mais indicada para processar amostras de sêmen com leucocitospemia, pois minimiza a chance de contaminação bacteriana no produto final.

Técnica (Figura 11-17):

- Depositar 1 ml do meio lower-90% (kit Isolate[®]) e 1 ml do meio upper-50% (kit Isolate[®]) em um tubo de ensaio de 15 ml (Falcon[®]) (Figura 11-14);
- Depositar até 2 ml de sêmen com uma pipeta de vidro estéril de 5 ml (Falcon[®]);
- Centrifugar a amostra a 1600 rotações por minuto (rpm) por 10 minutos. Desprezar todo o sobrenadante (Figura 11-15);
- Adicionar ao precipitado 5 ml de meio de cultura tamponado HTF Modificado (Irvine Scientific[®]), suplementado com *Serum Substitute Supplement* (SSS);
- Centrifugar a amostra a 1600 rpm por 10 minutos;
- Retirar o sobrenadante e ressuspender a amostra em 0,5 ml (Figura 11-16);
- Fazer uma nova contagem, para avaliar concentração e motilidade final. A amostra é levada para uma incubadora de CO₂ à 37°C e está pronta para ser inseminada.

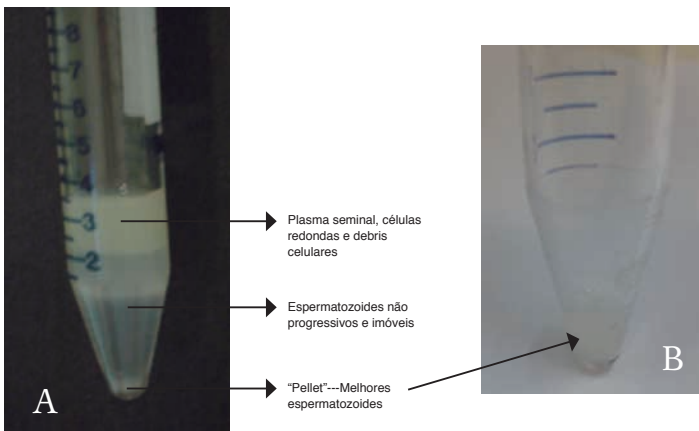
FIGURA 11-14. GRADIENTE DESCONTÍNUO DE DENSIDADE – PARTE 1



A: Tubo Falcon® de 15 ml identificado corretamente com o nome do paciente.

B: Tubo Falcon® com 1 ml do meio lower-90% (kit Isolate®), 1 ml do meio upper-50% (kit Isolate®) e 2 ml de sêmen).

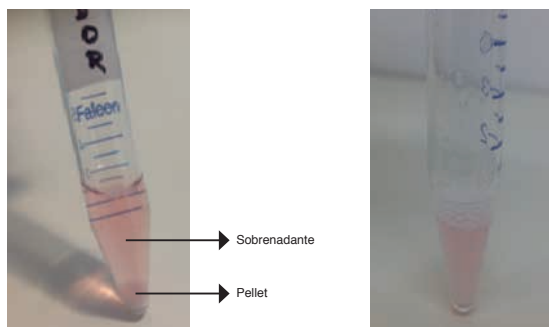
FIGURA 11-15 – GRADIENTE DESCONTÍNUO DE DENSIDADE – PARTE 2



A: Tubo após centrifugação 1600 rotações por minuto (rpm) por 10 minutos.

B: Tubo após retirada de todo o sobrenadante (plasma seminal, células redondas, debris celulares, espermatozoides não progressivos e imóveis). Adiciona-se 5 ml do meio tamponado e centrifuga-se novamente a amostra por 10 minutos (1600 rpm).

FIGURA 11-16. GRADIENTE DESCONTÍNUO DE DENSIDADE – PARTE 3



Tubo após a segunda centrifugação (A). O sobrenadante será retirado e a amostra ressuspendida a 0,5 ml (B)

FIGURA 11-17. TÉCNICA DE PROCESSAMENTO SEMINAL POR GRADIENTE DE CONCENTRAÇÃO



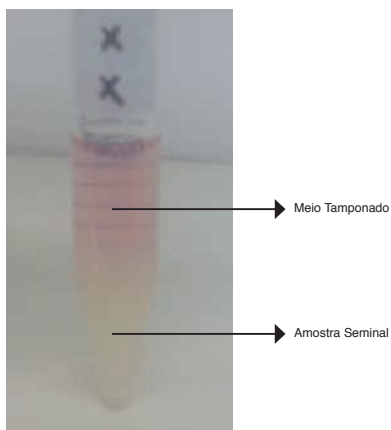
Migração ascendente (*swim-up*)

Esta técnica utiliza a mobilidade das células espermáticas como método de seleção. Os melhores espermatozoides se desprendem e nadam para a superfície.

Técnica (Figura 11-20)

- Aspirar todo o volume seminal com uma pipeta de vidro estéril de 5 ml;
- Depositar todo o volume no fundo de um tubo de ensaio de 15 ml (Falcon®); Adicionar 5 ml de meio de cultura tamponado HTF Modificado- Irvine Scientific®, suplementado com *Serum Substitute Supplement* (SSS) (Figura 11-18);
- Centrifugar a amostra a 1600 rpm por 10 minutos;
- Retirar o sobrenadante, deixando 1 ml da amostra e manter o tubo inclinado por um período de 30 minutos na placa aquecedora (Figura 11-19);
- Após o tempo decorrido, com uma pipeta de plástico Pasteur estéril de 3 ml, retirar o sobrenadante (que contém espermatozoides com excelente motilidade) e colocá-lo em outro tubo de ensaio de 15 ml (Falcon®) (Figura 11-19);
- Fazer uma nova contagem, para avaliar concentração e motilidade final. A amostra final é levada a uma incubadora e está pronta para ser inseminada. Dependendo da concentração e motilidade da amostra, é possível realizar primeiramente a técnica de gradiente descontínuo de densidade, e em seguida realizar a técnica de *swim-up*. A recuperação da amostra inicial na técnica de *swim-up* é de aproximadamente 20% dos espermatozoides móveis, por isso esta técnica não é indicada em casos de oligozoospermia ou astenozoospermia.

FIGURA 11-18. SWIN-UP – PARTE 1



**5 ml de meio de cultura tamponado (HTF Modificado - Irvine Scientific[®], suplementado com Serum Substitute Supplement - SSS) adicionado a toda a amostra aspirada do ejaculado.*

FIGURA 11-19. SWIN-UP – PARTE 2

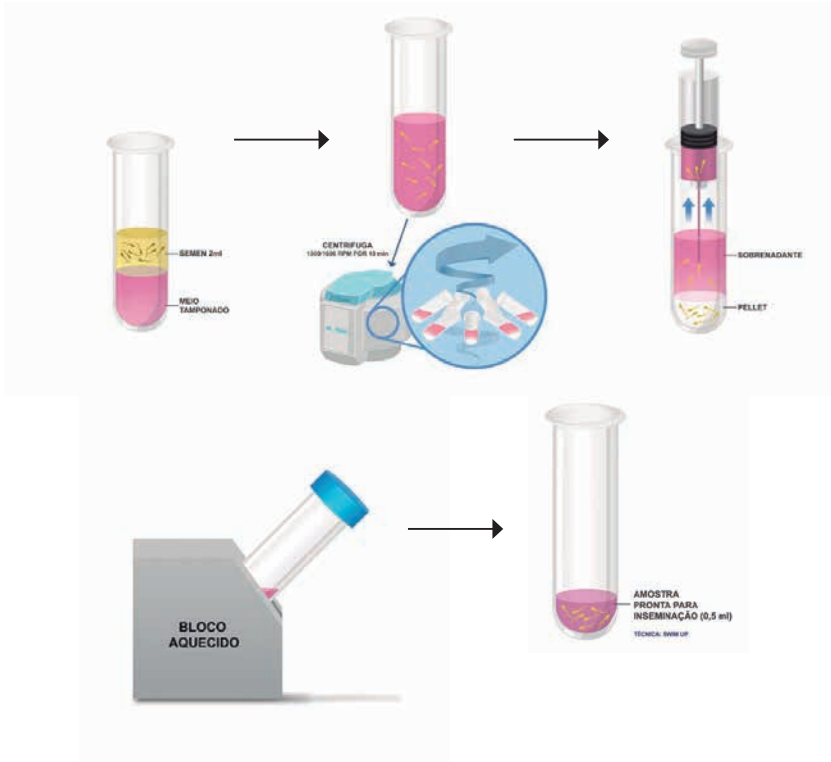


A: Após centrifugação, retira-se o sobrenadante, deixando 1 ml da amostra.

B: Mantém-se o tubo inclinado no bloco aquecedor durante 30 minutos.

C: Após esse período, retira-se o sobrenadante (que contém os espermatozoide móveis) e o transfere para outro tubo "final" Falcon[®] 15 ml.

FIGURA 11-20. TÉCNICA DE PROCESSAMENTO SEMINAL POR SWIN-UP



Lavagem seminal (sperm-washing)

Esta técnica consiste em uma lavagem do plasma seminal, sem seleção de espermatozoides móveis. É indicada na oligospermia grave, situação em que poderia não haver espermatozoides utilizando-se as outras técnicas.

Técnica

- Adicionar 5 ml do meio de cultura tamponado (HTF Modificado-Irvine Scientific®, suplementado com Serum Substitute Supplement -SSS) ao volume total do sêmen (Figura 11-18);
- Centrifugar a 1600 rpm por 10 minutos, para separar o plasma dos espermatozoides;
- Retirar o sobrenadante, deixando 0,5 ml da amostra;
- Fazer uma nova contagem, para avaliar concentração e motilidade final da amostra.

CONTROLE DE QUALIDADE

Para o controle de qualidade do laboratório, deve-se:

- Calibrar pipetas e microscópios a cada seis meses;
- Verificar e anotar diariamente a temperatura da geladeira e do freezer, com o auxílio de um termômetro de máxima e mínima;
- Verificar e controlar diariamente a temperatura da placa aquecedora e incubadora;
- Utilizar reagentes somente dentro do prazo de validade.

EQUIPAMENTOS



Visão geral de um fluxo laminar vertical do Laboratório de Andrologia.



Incubadora



Centrífuga Baby I 206 BL (Fanem®)

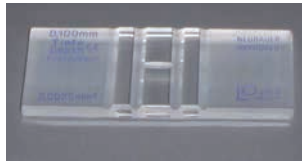


Microscópio Biológico Binocular Eclipse E-200 (Nikon®)

MATERIAIS E MEIOS DE CULTURA



Frasco coletor estéril



Câmara de Neubauer otimizada (Bright Line®)



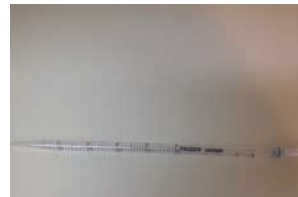
Câmara de Makler® (Sefi-Medical®)



Contador de células manual (Digitimer®)



Pipeta de plástico de 3 ml Pasteur



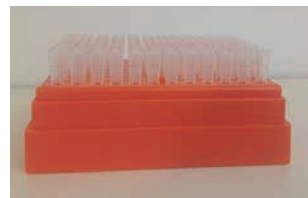
Pipeta graduada Falcon® 5 ml



Tubo Falcon® 15 ml



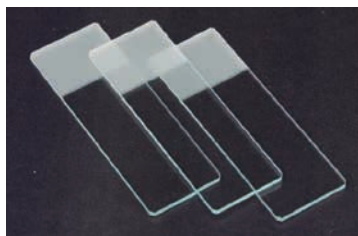
Micropipeta 10-100 µl (Labmate Soft®)



Ponteira universal 1-200 µl (Corning®)



Fita pH (Merck®)



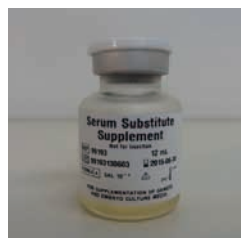
Lâminas para microscopia



Kit Isolate®



Meio Tamponado:
HTF modificado



Meio: SSS

Referências Bibliográficas

1. Agarwal A, Ozturk E, Loughlin KR. Comparison of semen analysis between the two Hamilton-Thorn semen analysers. *Andrologia*. 1992 Nov-Dec;24(6):327-9.
2. Aitken RJ. Leukocytospermia, oxidative stress and sperm function. In: Hellstrom WJG *Male infertility and Sexual Dysfunction*. ed. New York: Springer-Verlag, 1997. pp100-109.
3. Aitken, RJ. Buckinzhm D. West K. Et al. Differential contribution of leukocytes and spermatozoa to the generation of reactive oxygen species in the ejaculates of oligozoospermic patients and fertile donors. *J Reprod Fertil*. 1992;94:451-70.
4. Allen NC, Herbert CM, Maxson WS, et al. Intrauterine insemination: a critical review. *Fertil Steril*. 1985;44:569-580.
5. Barwin BN. Intrauterine insemination using husband's semen. *J reprod Fertil*. 1974;36:101-3.
6. Bongso TA, Ng SC, Mok, H. Improved sperm density, motility & Fertilization rates following treatment of sperm in human IVF programme. *Fertil. Steril*. 1989;51: 850-54.

7. Bostofte E, Serup J, Rebbe H. Relation between number of immobile spermatozoa and pregnancies obtained during a twenty-year follow-up period. *Immobile spermatozoa and fertility. Andrologia.* 1984 Mar-Apr;16(2):136-40.
8. Brandeis VT, Manuel MT. Effects of four methods of sperm preparation on the motile concentration, morphology, and acrosome status of recovered sperm from normal semen samples. *J Assist Reprod Genet.* 1993;10:409-16.
9. Brasch JG, Rawlins R, Tarchala S, et al. The relationship between total motile sperm count and the success of intrauterine insemination. *Fertil Steril.* 1994;62:150-4.
10. Campana A, Sakkas D, Stalberg A, et al. Intrauterine insemination: evaluation of the results according to the woman's age, sperm quality, total sperm count per insemination, and life table analysis. *Hum Reprod* 1996;11:732-6.
11. Carrell DT, Kuneck PH, Peterson CM, et al. A randomized, prospective analysis five sperm preparation techniques before intrauterine insemination of husband sperm. *Fertil Steril.* 1998 Jan;69(1):122-6.
12. Cohlen BJ, te Velde ER, van Kooij RJ, et al. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treating male subfertility (a controlled study). *Hum Reprod.* 1998;13:1553-8.
13. Crosignani PG, Walters DE. Clinical pregnancy and male subfertility (the ESHRE multicentre trial on the treatment of male subfertility). *Hum Reprod.* 1994;9:1112-8.
14. Dickey RP, Pyrzak R, Lu PY, et al. Comparison of the sperm quality necessary for successful intrauterine insemination with world Health Organization threshold values for normal sperm. *Fertil Steril.* 1999 Apr;71(4):684-9.
15. Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, et al. Effect of diagnosis, age, sperm quality and number of preovulatory follicle on the outcome of multiple cycles of clomiphene citrate-intrauterine insemination. *Fertil Steril.* 2002;78:1088-95.
16. Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, et al. Relationship of follicle numbers and estradiol levels to multiple implantation in 3608 intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril.* 2001;75:69-77.
17. Eschede D, Keck C, Zander M, et al. Influence of three different preparation techniques on the results of human sperm morphology analysis. *Int J Androl.* 1993;16:362-9.
18. Esteves SC, Sharma RK, Thomas AJ Jr, et al. Identificação de espermatozoides viáveis para injeção Intracitoplasmática (ICSI) através do teste hiposmótico. *J Bras Reprod Assist* 1998;2:103-8.
19. Frederick JL, Denker MS, Rojas A, et al. Is there a role for ovarian stimulation and intra-uterine insemination after age 40? *Hum Reprod.* 1994;9:2284-96.
20. Hanson FM, Rock J. Artificial insemination with husband's sperm. *Fertil Steril.* 1951 Mar-Apr;2(2):162-74.

21. Kerin JFP, Peek J, Warnes GM, et al. Improved conception rate after intrauterine insemination of washed spermatozoa from men with poor quality semen. *Lancet* 1984;1:533–5.
22. MacLeod J, Gold RZ. The male factor in fertility and infertility. II. Spermatozoon counts in 1000 cases of known fertility and in 1000 cases of infertile marriage. *J Urol.* 1951;66:436–449.
23. McGovern P, Quagliarello J, Arny M. Relationship of within patient semen variability to outcome of intrauterine insemination. *Fertil Steril.* 1989;51:1019–23.
24. Meschede D, Keck C, Zander M, et al. Influence of three different preparative techniques: on the result; of human sperm morphology analysis. *Int J Androl* 1993;16:362-9.
25. Miskry T, Chapman M. The use of intrauterine insemination in Australia and New Zealand. *Hum Reprod.* 2002;17:956–9.
26. Moohan JM, Lindsay KS. Spermatozoa selected by a discontinuous Percoll density gradient exhibit better motion characteristics, more hyperactivation, and longer survival than direct swim-up. *Fertil Steril.* 1995; 64:160-5.
27. Morgentaler A, Fung MY, Harris DH, et al. Sperm morphology and in vitro fertilization outcome: a direct comparison of World Health Organization and strict criteria methodologies. *Fertil Steril.* 1995 Dec;64(6):1177-82.
28. Mortimer D, Pandya IJ, Sawers RS. Relationship between human sperm motility characteristics and sperm penetration into human mucus in vitro. *J Reprod Fertil.* 1986;8:93-102.
29. Punjabi U, Gerris J, van Bijlen J, et al. Comparison between different pre-treatment techniques for sperm recovery prior to intrauterine insemination, GIFT or IVF. *Hum Reprod.* 1990;5:75–83.
30. Silber SJ. The relationship of abnormal semen parameters to male fertility. *Hum Reprod.* 1989;4:947–53.
31. Swanson ML, Collins JM, Freiman SF, et al. Effect of Percoll wash on sperm motion parameters and subsequent fertility in intrauterine insemination cycles: *J Assist Reprod Genet* 1995;12:48-54.
32. Taylor PJ, Kredentser JV. Washed intrauterine insemination—indications and success. *Int J Fertil.* 1989;34:378–84.
33. Urry RL, Middleton RG, Jones KP, et al. Artificial insemination: a comparison of pregnancy rates with intrauterine versus cervical insemination and washed sperm versus serum swim-up sperm preparations. *Fertil Steril.* 1988;49:1036–8.
34. Urry RL. Semen additives and sperm processing for artificial insemination. *Curr Ther Infertil.* 1988;3:160–3.

35. Van der Ven H , Bhattacharyya AK , Binor Z , et al . Inhibition of human sperm capacitation by a high-molecular-weight factor from human seminal plasma . *Fertil Steril.* 1982;38:753–5.
36. van der Westerlaken LA, Naaktgeboren N, Helmerhorst FM. Evaluation of pregnancy rates after intrauterine insemination according to indication, age, and sperm parameters. *J Assist Reprod Genet.* 1998;15:359–64.
37. Van Waart J , Kruger TF , Lombard CJ , et al. Predictive value of normal sperm morphology in intrauterine insemination (IUI) (a structured literature review) . *Hum Reprod Update.* 2001;7:495–500.
38. White RM, Glass RH. Intrauterine insemination with husband's semen. *Obst Gynaecol* 1976;47:119-23.
39. Wolf DP. Sperm preparation for in vitro fertilization (IVF): individualization or one method for all? *J Assist Reprod Genet.* 1993;10:246-50.
40. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. Geneva: WHO press, 2010. 271p.
41. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. Cambridge: Press Syndicate of the University of Cambridge, 1999. 125p.
42. Yang JH, Wu MY, Chao KH, et al. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination in subfertility. How many treatment cycles are sufficient? *J Reprod Med.* 1998;43:903–8.
43. Zavos PM, Centola GM. Methods of sperm preparation for intrauterine insemination and subsequent pregnancy rates. *Tohoku J Exp Med.* 1992;168:583–90.
44. Zukerman Z, Rodriguez-Rigau LJ, Smith KD, et al. Frequency distribution of sperm counts in fertile and infertile males. *Fertil Steril.* 1977;28:1310–3.



O COITO PROGRAMADO

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 (Capítulo 8). 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 do sêmen adequada
- Integridade anatômica do Sistema Reprodutor Feminino

Sêmen normal e trompas pérvias são pré-requisitos para se indicar essa técnica. Há ainda outros fatores que não são excludentes deste tratamento, mas que propiciam um mal prognóstico: idade maior que 37 anos, tempo de infertilidade maior que cinco anos, reserva ovariana baixa e endometriose. 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.

Os principais beneficiados são as anovulatórias, pois se este é o único fator de infertilidade, as chances são muito boas com essa técnica.

Que conhecimentos e que 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 puder, um laboratório à disposição para dosagem rápida de hormônios.

Como é realizado?

Com todos os exames laboratoriais normais, a paciente terá o acompanhamento da sua ovulação. Quando for um ciclo induzido por medicamentos, o número de óvulos recrutados deverá ser no máximo três e, mesmo assim, as chances de gestação múltipla deverá ser discutida com a paciente e o casal. Se o número de óvulos for superior a esse, o tratamento deverá ser cancelado ou convertido para Fertilização *in vitro*, para que se tenha controle deste risco. O crescimento dos óvulos é acompanhado por ultrassonografia seriada transvaginal até que os folículos atinjam um tamanho ideal (> 18 mm), em sincronia com o endométrio, que deve ter uma espessura superior a 7 mm e aspecto trilaminar.

Atingido esse ponto ideal (o que geralmente ocorre ao redor do 12º ao 14º dia do ciclo), orienta-se relações sexuais diárias ou em dias alternados. O ritmo sexual particular de cada casal deve ser considerado, uma vez que não são todos que conseguem ter relações todos os dias. Pode-se esperar a paciente desencadear espontaneamente o pico de LH e ovular, ou pode-se desencadeá-la através do hCG. Em ciclos onde não foi realizado o hCG, recomendamos manter relações e controle ecográfico a cada dois dias até confirmarmos que houve ovulação e formação do corpo lúteo. Caso não se confirme a ovulação, recomendamos num próximo ciclo o uso de hCG.

Nos casos de uso do hCG, realizamos um novo ultrassom em três dias após seu uso para confirmar ovulação. Suporte de fase lútea pode ser associado 7 dias após o hCG.

Nos ciclos induzidos, pelo maior número de óvulos disponíveis, e pela certeza da época da ovulação, as chances de gravidez são substancialmente maiores quando comparadas ao ciclo espontâneo (sem medicação).

TAXAS DE SUCESSO

A taxa de sucesso dos tratamentos de baixa complexidade está muito relacionada com a causa da infertilidade, mas é inferior às técnicas de alta complexidade.

No CP, temos em média uma taxa de sucesso de 10 a 15% por tentativa. Em pacientes anovulatórias, temos uma taxa de ovulação de 70 a 80%, e quando esta é a única causa de infertilidade, com a estimulação chega-se a uma taxa de gravidez por ciclo de 20 a 25%. Após quatro a seis meses, temos uma taxa de gravidez cumulativa de 60-75% nestes casos. Nos casos onde existe mais de uma causa de infertilidade a taxa de gravidez é somente de 8%.

Quantas tentativas?

Não existe uma regra para o número de tentativas ou de meses para a repetição deste procedimento. A decisão de trocar este tratamento para outro de maior complexidade como a inseminação intrauterina (Capítulo 13) ou fertilização *in vitro* (Capítulo 13) vai depender da avaliação dos ciclos e do “cansaço” físico, emocional, psicológico e sexual do casal pelas repetidas relações sexuais programadas. Principalmente estas últimas podem tornar o relacionamento afetivo desgastado e anti-romântico. A insistência e a angústia pelas repetidas frustrações podem ser prejudiciais para o bem-estar do casal.

Nós recomendamos no máximo quatro tentativas, pois após quatro falhas com esta técnica, as chances passam a ser muito baixas.

Referências Bibliográficas

1. Abdelazim IA, Makhoulf HH. Sequential clomiphene citrate/hMG versus hMG for ovulation induction in clomiphene citrate-resistant women. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;287(3):591-7
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. 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.
4. Burgues S. Spanish Collaborative Group on Female Hypogonadotrophic Hypogonadism. The effectiveness and safety of recombinant human LH to support follicular development induced by recombinant human FSH in WHO group I anovulation: evidence from a multicentre study in Spain. *Hum Reprod.* 2001;16(12):2525-32.
5. George K, Kamath MS, Nair R, et al. Ovulation triggers in anovulatory women undergoing ovulation induction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jan 31;1:CD006900.
6. Homburg R. Clomiphene citrate-end of an era? A mini-review. *Hum Reprod.* 2005;20(8):2043-51.
7. 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.
8. Mitwally MF, Abdel-Razeq S, Casper RF. Human chorionic gonadotropin administration is associated with high pregnancy rates during ovarian stimulation and timed intercourse or intrauterine insemination. *Reprod Biol Endocrinol.* 2004 Jul 7;2:55.
9. 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.
10. Practice Committee of the ASRM. Use of clomiphene citrate in women. *Fertil Steril.* 2003 Nov;5:1302-8.
11. 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.
12. Requena A, Villasante A. Protocolos de estimulação e suas indicações. In: Scheffer B, Remohí, J, García-Velasco JA, Pellicer A, Simón C. eds. *Reprodução Humana Assistida.* São Paulo: Atheneu, 2003. pp. 83-94.
13. Yasmin E, Davies M, Conway G, et al. British Fertility Society. 'Ovulation induction in WHO Type 1 anovulation: Guidelines for practice'. Produced on behalf of the BFS Policy and Practice Committee. *Hum Fertil (Camb).* 2013 Dec;16(4):228-34.



INSEMINAÇÃO INTRAUTERINA (IIU)

A inseminação intrauterina (IIU) é conhecida desde a Antiguidade. A primeira inseminação artificial de que se tem registro foi realizada em 1322, pelos Árabes (Heiss, 1972). Ao longo da história, vem sendo utilizada como tratamento de casais inférteis, sendo uma opção terapêutica relativamente simples e pouco invasiva.

CONCEITO

A IUI tem como objetivo promover a capacitação do sêmen, obtendo um número maior de espermatozoides móveis que serão depositados diretamente na cavidade uterina, em qualquer ponto acima do orifício interno do colo uterino. Desta maneira, o sêmen é colocado mais próximo às trompas, encurtando o caminho dos espermatozoides até o óvulo, sendo feito no momento mais adequado (próximo à ovulação). Além disso, se associada à indução da ovulação, mais folículos são recrutados, levando a um maior número de óvulos para serem fecundados.

INDICAÇÃO

As indicações dessa opção são baseadas na impossibilidade ou dificuldade do sêmen para alcançar o óvulo no aparelho genital da mulher (tubas), impedindo, assim, a fecundação. A IIU é indicada em casos como:

- Muco cervical pobre ou deficiente, devido a fator inflamatório ou imunológico.
- Fator masculino leve (desde que com mais de 5 milhões de espermatozoides móveis após processamento).
- Infertilidade Sem Causa Aparente (ISCA) ou Infertilidade Inexplicável.
- Endometriose mínima ou leve.
- Viroses crônicas em casais soro discordantes (Capítulo 14).
- Incapacidade de depositar o sêmen na vagina (hipospádia, ejaculação retrógrada, impotência neurológica).
- Uso de sêmen criopreservado do marido.
- Uso do banco de sêmen por azoospermia.
- Uso de banco de sêmen para produção independente ou casais homoafetivos femininos.
- Alguns casos de infertilidade com fatores combinados.

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

- Permeabilidade tubária em pelo menos uma das tubas (comprovada por histerossalpingografia ou videolaparoscopia).
- Útero e endométrio adequados para a gestação (Capítulos 1 e 2).
- Espermograma com morfologia normal e processamento seminal com mais de 5 milhões de espermatozoides móveis (motilidade progressiva $\geq 32\%$).
- Compreensão do casal das chances de gravidez de acordo com a idade da mulher e o tempo de infertilidade.

Nos casos em que estes requisitos não forem preenchidos, recomenda-se com o entendimento e consentimento do casal a indicação da fertilização *in vitro*. Como no coito programado, 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 5 anos, reserva ovariana baixa e endometriose moderada/ grave são mau prognóstico e os casais devem ser informados disso. Não se deve esquecer ainda que pesam nessa decisão: a ansiedade, vontade e

disponibilidade financeira do casal. Assim, esses casos devem ser avaliados criteriosamente um a um.

Contra-indicações

A IIU não tem indicação em casos de falência ovariana; obstrução tubária bilateral; fator masculino severo (oligozoospermia severa).

Quais os exames mínimos necessários?

- Espermograma completo.
- Histerossalpingografia ou videolaparoscopia.
- Ultrassonografia endovaginal.
- Dosagens hormonais: FSH e LH (do terceiro ao quinto dia do ciclo), TSH, T4 livre e prolactina.
- Avaliação da reserva ovariana (FSH terceiro dia, AMH ou contagem de folículos antrais)
- Sorologias do casal.

INDUÇÃO DA OVULAÇÃO

Da mesma forma que no coito programado, os ovários podem ou não ser estimulados. Como as chances são muito maiores com a estimulação ovariana, o IPGO a recomenda em todos os ciclos de IIU. O objetivo é obter um maior número de folículos recrutados (no máximo três). Esses folículos também têm seu crescimento acompanhado pela ultrassonografia até que atinjam um diâmetro maior que 18 mm, e o endométrio, uma espessura superior a 7 mm (Capítulos 7 e 10).

CICLO NATURAL

É uma alternativa que deve ser considerada em casos específicos, mas com menores chances de sucesso (Capítulo 8).

HISTEROMETRIA

Recomendamos que durante a indução da ovulação seja realizada uma histerometria pelo ultrassom, para que se avalie a profundidade da cavidade uterina. (Figura 13-1) e se evite que o cateter da inseminação toque o fundo uterino e provoque um sangramento na cavidade endometrial, o que é nocivo aos espermatozoides, além de dificultar a implantação dos embriões formados. Outra opção, é realizar uma histerometria com histerômetro num ciclo anterior. Essa técnica teria o benefício adicional de avaliar presença de estenoses de colo.

FIGURA 13-1. HISTEROMETRIA



Pico de LH- Maturação ovular

Quando os folículos atingem mais de 18 mm, recomendamos que a ovulação seja desencadeada pelo hCG (Capítulos 8, 9 e 10). A dose recomendada é 5000 UI do hCG urinário (Choriomon® e Choragon®) ou 250 mcg (1 ampola) do hCG recombinante (Ovidrel®).

É possível realizar IIU sem o uso do hCG, podendo-se recorrer à dosagem plasmática do LH. Quando se eleva a um nível acima de 180% do basal, a ovulação deve ser alcançada de 24 a 56 horas. A vantagem do uso de hCG é, além de não necessitar das dosagens de LH, garantimos que a ovulação ocorra, pois nem sempre o pico de LH ocorre. Além disso, sabemos o momento que a paciente irá ovular (36 horas após seu uso).

Em pacientes com hipogonadismo hipogonadotrópico o hCG deve ser sempre utilizado, uma vez que a paciente é incapaz de desencadear o pico endógeno de LH.

INSEMINAÇÃO INTRAUTERINA

O melhor momento do ciclo para realizar a IIU

Entre os mais importantes fatores que influenciam o sucesso do tratamento é o momento de realizar a inseminação. Normalmente, realizamos a IIU 36 horas após o hCG, já que mais de 70% das pacientes ovulam neste momento. Alguns autores mostraram bons resultados com a inseminação dupla com 12 e 36 horas após a aplicação do hCG. A justificativa é que 6 a 10% das pacientes tem uma ovulação precoce, que poderia ser pega com a primeira inseminação. Além disso, os espermatozoides têm um tempo de vida médio no corpo feminino de 1,4 dias, enquanto que o óvulo dura 24 horas, mas em cerca de 12 horas perde a capacidade de fecundação, sendo melhor a inseminação ocorrer antes da ovulação que o contrário.

Coleta e preparo do sêmen

A coleta é realizada por masturbação e armazenada diretamente em um frasco, que deve ser identificado. Normalmente é feita na clínica, mas pode ser feita em casa. Neste caso, a amostra tem que estar no laboratório no máximo 45 minutos após a coleta.

É possível também ser utilizadas amostras congeladas, por exemplo quando o homem não puder estar presente no dia da inseminação ou nos casos de banco de sêmen.

A amostra é então submetida ao processo de capacitação espermática, cujo objetivo é selecionar os espermatozoides com maior motilidade, eliminando o plasma seminal com os espermatozoides imóveis, células imaturas e detritos da amostra. Isso é importante também para permitir que coloquemos o sêmen direto dentro do útero sem riscos.

O sêmen sem preparo não deve ser introduzido na cavidade uterina, porque é rico em microorganismos e detritos que podem favorecer infecções e desencadear reações alérgicas.

A TÉCNICA

A IUI é um procedimento relativamente simples. É realizada em ambiente ambulatorial sem anestesia, é indolor e não dura mais que alguns minutos. São necessários uma mesa ginecológica e material básico como espéculo vaginal, pinça de Cherron, pinça Pozzi (só utilizado em situações excepcionais para tracionar o útero e retificar a anteversão ou retroversão acentuada), gaze, uma cuba pequena, e soro fisiológico (Figura 13-2).

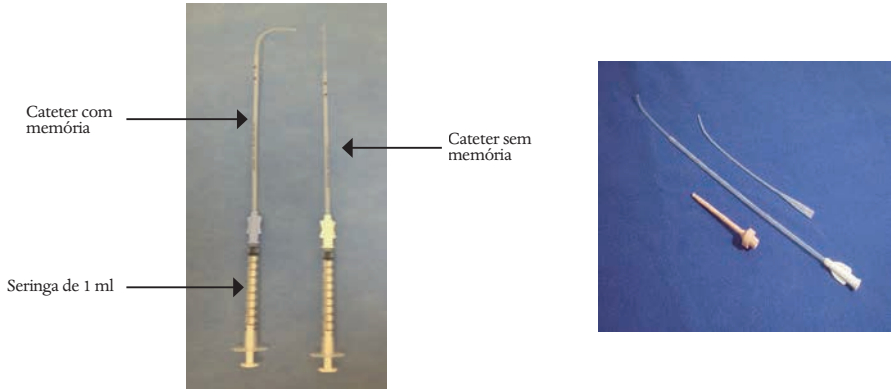
FIGURA 13-2. MATERIAIS NECESSÁRIOS PARA INSEMINAÇÃO INTRAUTERINA



Materiais (esquerda para a direita): Velas para dilatação do colo uterino, quando necessário; Pozzi (quando necessário); cuba; espéculo; água para injeção de 10 ml e Cherron descartável.

A limpeza vaginal é realizada com água destilada ou soro fisiológico, pois os agentes antissépticos são lesivos aos espermatozoides. O espermatozoides é colocado dentro do útero, através de um cateter flexível que transpassa a vagina e o canal cervical como Ton Cat, Frydman, cateter de inseminação intrauterina, etc. (Figura 13-3).

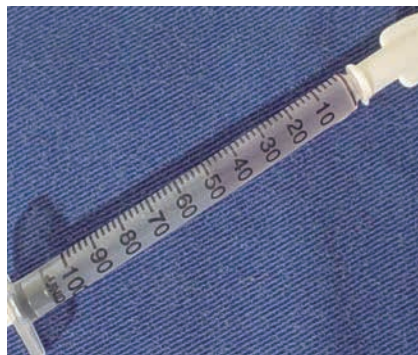
FIGURAS 13-3. CATETERES PARA INSEMINAÇÃO INTRAUTERINA



O volume injetado no útero é 0,5 ml. Volume superior a esse ultrapassa os limites da cavidade uterina e poderá “lavar” as tubas no sentido contrário ao do útero, “levando” os óvulos para o interior do abdômen (Figura 13-4).

Após a inseminação, a paciente deverá ficar em repouso no consultório por cerca de 20 minutos, a fim de que o sêmen alcance o interior das tubas e ocorra a fertilização. Ao final desse período, poderá voltar às suas atividades cotidianas.

FIGURA 13-4. SERINGA COM O SÊMEN PROCESSADO PARA INSEMINAÇÃO INTRAUTERINA



O passo a passo da técnica de IUI

1. Posicionar a paciente em posição ginecológica em ambiente silencioso e acolhedor;
2. Ultrassom: avaliar endométrio, folículos e muco;
3. Introduzir o espéculo e posicionar o colo uterino entre as valvas do espéculo;
4. Umedecer a gaze com água estéril para limpeza do colo e fundo de saco;
5. Para maior confiança do casal, confirmar o nome do casal no tubo estéril contendo a amostra seminal pós-processada, pronta para a inseminação;
6. Com a ponta do cateter apontada para baixo, carregar a seringa com 0,5 ml da amostra seminal pós-processada;



Carregamento do cateter com amostra seminal pós-processada

7. Deixar entre o êmbolo da seringa e o líquido seminal uma coluna de ar correspondente ao volume do cateter. Desta maneira se evita que sobre alguma quantidade de sêmen no interior do cateter;
8. Introduzir o cateter pelo canal cervical levando-se em conta o posicionamento do útero (AVF ou RVF). Alguns cateteres têm “memória” e poderão ter a ponta dobrada para ter o formato da curvatura do útero e não voltarem à posição inicial. Cuidado para não tocar no fundo do útero e causar sangramento (lembre-se da histerometria). É possível ainda

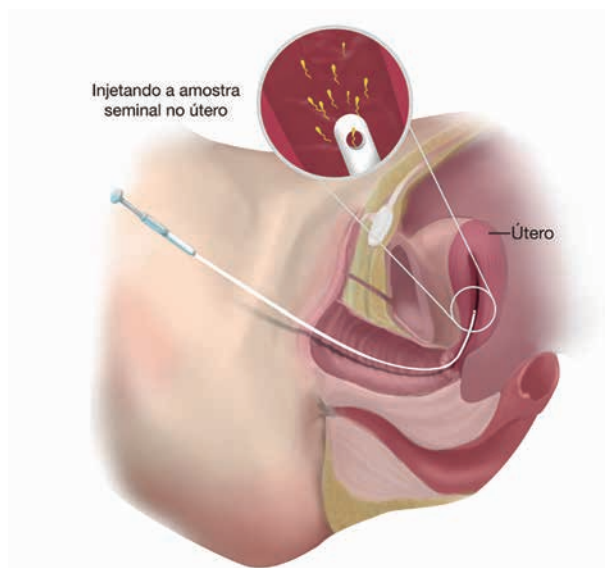
fazer guiado por ultrassom abdominal. Neste caso, a bexiga deve estar cheia para facilitar a visualização;



Cateter para Inseminação Intrauterina com memória

9. Assim que perceber a passagem pelo orifício interno, deverá ser iniciada a infusão do sêmen preparado, lentamente. Este passo deverá demorar de um a dois minutos (Figura 13-5). Para evitar que o cateter bata no fundo, pode realizar a inseminação guiada por ultrassom transvaginal;
10. Retirar o cateter;
11. Reposicionar a paciente de forma confortável, de preferência com as pernas flexionadas;
12. Após 20 minutos, liberar a paciente para casa;
13. Após alta, vida normal, mantendo o ritmo das relações sexuais, inclusive no dia da inseminação;
14. Agendar novo exame de US 72 horas após para confirmação da rotura folicular;
15. Após 16 dias é realizado o teste do Beta-hCG.

FIGURA 13-5. INSEMINAÇÃO INTRAUTERINA



Introdução do cateter contendo a amostra seminal pos-processada pelo orifício externo, até ultrapassar o orifício interno.

SUPORTE DE FASE LÚTEA

Apesar de não ser obrigatório, recomendamos suporte de fase lútea como descrito no Capítulo 10.

BETA HCG

Orienta-se o teste de gravidez 16 dias após a inseminação.

TAXAS DE SUCESSO

Os índices de sucesso da IIU, em seguida à estimulação ovariana (superovulação), estão ao redor de 10% a 25% por ciclo, mas podem chegar a uma gravidez acumulativa de 50%, depois de algumas tentativas, dependendo de fatores como: idade da paciente, fator masculino, causa

da infertilidade e controle de qualidade do laboratório; mas é inferior às técnicas de alta complexidade.

Nos casos em que o parceiro masculino for portador de distúrbios muito graves do esperma, como azoospermia (falta total de espermatozoides), pode ser usado o esperma congelado de um doador anônimo, disponível nos Bancos de Sêmen.

Em mulheres abaixo de 30 anos, a taxa de gravidez é de 15 a 25%, mas acima de 37 anos cai para menos de 10%. Quando levamos em consideração a causa, têm melhores resultados quando a causa é ovulatória, fator masculino leve ou sem causa aparente. Alterações tubárias e endometriose têm chances reduzidas.

A maioria das gestações (94%) acontecem nos primeiros quatro meses de tratamento. Se não houver sucesso, 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.

COMPLICAÇÕES

Complicações são raras neste tipo de procedimento. Dentre as complicações do tratamento existe um risco muito baixo de infecção (0,2%), reação alérgica e síndrome da hiperestímulaç o ovariana (1 a 2%). A principal complicação é a gestação múltipla (16%), quando utilizamos medicamentos para estimulação ovariana (Capítulo 15).

Referências Bibliográficas

1. Balasch J. Gonadotrophin ovarian stimulation and intrauterine insemination for unexplained infertility. *Reprod Biomed Online*. 2004 Dec;9(6):664-72.
2. Byrd W, Bradshaw K, Carr B, Edman C. et al. A prospective randomized study of pregnancy rates following intrauterine and intracervical insemination using frozen donor sperm. *Fertil Steril*. 1990 Mar;53(3):521-7.
3. 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.
4. Carroll N, Palmer JR. A comparison of intrauterine versus intracervical insemination in fertile single womwn. *Fertil Steril.* 2001 Apr;75(4):656-60.
 5. Chaffkin LM, Nulsen JC, Luciano AA, et al. 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.
 6. Cohlen B, Ombelet W. Intra-uterine insemination. Evidence-based quidelines for daily practice. Boca raton: CRC Press, 2014. 206 p.
 7. 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.
 8. Custer IM, Fliermam PA, Maas P, Cox T et al. Immobilisation versus immediate mobilisation after intrauterine insemination: Randomised controlled trial. *BMJ.* 2009 Oct 29;339:b4080.
 9. da Silva AL, Arbo E, Fanchin R. Early versus late hCG administration to trigger ovulation in mild stimulated IUI cycles: a randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012 Oct;164(2):156-60.
 10. De Placido G, Alviggi C, Perino A, et al. 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.
 11. Devroey P, Polyzos NP, Blockeel C. An OHSS-Free Clinic by segmentation of IVF treatment. *Hum Reprod.* 2011; 26: 2593-7.
 12. Driscoll GL, Tyler JP, Hangan JT, et al. 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. Erdem A, Erdem M, Atmaca S, Guler I. Impact of luteal phase support on pregnancy rates in intrauterine insemination cycles: a prospective randomized study. *Fertil Steril.* 2009 Jun;91(6):2508-13.
 14. Farhi J, Orvieto R, Gavish O, et al. The association between follicular size on human chorionic gonadotropin day and pregnancy rate in clomiphene citrate treated polycystic ovary syndrome patients. *Gynecol Endocrinol.* 2010 Jul;26(7):546-8.
 15. Fauser B.C., Devroey P, and Macklon N.S. Multiple birth resulting from ovarian stimulation for subfertility treatment. *Lancet.* 2005 May 21-27;365(9473):1807-16.

16. 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.
17. Flierman PA, Hogerzeil HV, and Hemrika DJ. A prospective, randomized, cross-over comparison of two methods of artificial insemination by donor on the incidence of conception: Intracervical insemination by straw versus cervical cap. *Human Reproduction.* 1997;12:1945-8.
18. George K, Kamath MS, Nair R, et al. Ovulation triggers in anovulatory women undergoing ovulation induction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jan 31;1:CD006900.
19. Gomez R, Schorsch M, Steetskamp J, et al. The effect of ovarian stimulation on the outcome of intrauterine insemination. *Arch Gynecol Obstet.* 2014 Jan;289(1):181-5.
20. Gregoriou O, Vlahos NF, Konidaris S, et al. 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.
21. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, et al. Efficacy of super ovulation and intrauterine insemination in the treatment of fertility. *N Engl J Med.* 1999;340:177-83.
22. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, et al. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril.* 1998 Aug;70(2):207-13.
23. Hafez W.E. 1979. In vivo and in vitro sperm penetration in cervical mucus. *Acta Eur Fertil* 10(2):41-49.
24. Hendawy SF, Samaha HE, Elkholy MF. Letrozole versus Clomiphene Citrate for Induction of Ovulation in Patients with Polycystic Ovarian Syndrome Undergoing Intrauterine Insemination. *Clin Med Insights Reprod Health.* 2011 Mar 14;5:11-6.
25. Howles CM, Alam V, Tredway D, Homburg R, Warne DW. Factors related to successful ovulation induction in patients with WHO group II anovulatory infertility. *Reprod Biomed Online.* 2010 Feb;20(2):182-90.
26. Hughes EG. The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod.* 1997;12:1865-72.
27. Khalil MR, Rasmussen PE, Laursen SB, et al. Intrauterine insemination with donor semen. An evaluation of prognostic factors based on a review of 1131 cycles. *Acta Obstet Gynecol. Scand.* 2001;80: 342-8.
28. Kissler S., Siebzehnruel E., Konhl J., Mueller A. et al. 2004. Uterine contractility and directed sperm transport assessed by hysterosalpingoscintigraphy (HSSG) and intrauterine pressure (IUP) measurement. *Acta obstet Gynaecol Scand* 83:369-374.

29. Kosmas IP, Tatsioni A, Fatemi HM, et al. Human chorionic gonadotropin administration vs. luteinizing monitoring for intrauterine insemination timing, after administration of clomiphene citrate: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2007 Mar;87(3):607-12.
30. Kunz G., Beil D., Deininger H., Wildt L. et al. The dynamics of rapid sperm transport through the female genital tract: Evidence from vaginal sonography of uterine persistals and hysterosalpingoscintigraphy. *Hum Reprod* 1996;11:627-32.
31. Kyrou D, Fatemi HM, Tournaye H, Devroey P. Luteal phase support in normo-ovulatory women stimulated with clomiphene citrate for intrauterine insemination: need or habit? *Hum Reprod*. 2010 Oct;25(10):2501-6.
32. Maher MA. Luteal phase support may improve pregnancy outcomes during intrauterine insemination cycles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011 Jul;157(1):57-62.
33. Martinez-Salazar. Inseminação artificial. In: Scheffer B, Remohí, J, García-Velasco JA, Pellicer A, Simón C. eds. *Reprodução Humana Assistida*. São Paulo: Atheneu, 2003. pp. 95-112.
34. Mitwally MF, Abdel-Razeq S, Casper RF. Human chorionic gonadotropin administration is associated with high pregnancy rates during ovarian stimulation and timed intercourse or intrauterine insemination. *Reprod Biol Endocrinol*. 2004 Jul 7;2:55.
35. Nulsen JC, Walsh S, Dumez S, et al. 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.
36. 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.
37. Palatnik A, Strawn E, Szabo A, et al. What is the optimal follicular size before triggering ovulation in intrauterine insemination cycles with clomiphene citrate or letrozole? An analysis of 988 cycles. *Fertil Steril*. 2012 May;97(5):1089-94.e1-3.
38. Peters A, Hecht B, Wentz A, et al. Comparison of the methods of artificial insemination on the incidence of conception in single unmarried women. *Fertil Steril*. 1993 Jan;59(1):121-4.
39. Pistorius LR, Kruger TF, de Villiers A, et al. A comparative study using prepared and unprepared frozen semen for donor insemination. *Arch Androl*. 1996 Jan-Feb;36(1):81-6.
40. Practice Committee of the ASRM. Use of clomiphene citrate in women. *Fertil Steril*. 2003 Nov;5:1302-8.
41. 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.

42. Requena A, Villasante A. Protocolos de estimulação e suas indicações. In: Scheffer B, Remohí, J, García-Velasco JA, Pellicer A, Simón C. eds. Reprodução Humana Assistida. São Paulo: Atheneu, 2003. pp. 83-94.
43. Roumen FJ. Decreased quality of cervix mucus under the influence of clomiphene: a meta-analysis. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1997 Dec 6;141(49): 2401-5.
44. Rubenstein BB, Strauss H, Lazarus ML, et al. Sperm survival in women. *Fertil Steril.* 1951 Jan;2(1):15-9.
45. Saleh A, Tan SL, Biljan MM, et al. A randomized study of the effect of 10 minutes of bedrest after intrauterine insemination. *Fertil Steril.* 2000 Sep;74(3):509-11.
46. Settlage DS, Motoshima M, Tredway DR. Sperm transport from the external cervical os to the fallopian tubes in women: A time and quantitation study. *Fertil Steril.* 1973 Sep;24(9):655-61.
47. Shalom-Paz E, Marzal A, Wisner A, et al. Does optimal follicular size in IUI cycles vary between clomiphene citrate and gonadotrophins treatments? *Gynecol Endocrinol.* 2014 Feb;30(2):107-10.
48. Steures P, Van der Steeg JW, Hompes PGA, et al. 2007. Intrauterine insemination in The Netherlands. *Reprod Biomed Online.* 2007 Jan;14(1):110-6.
49. TheESHRE Capri workshop Group: Intrauterine insemination. *Hum Reprod Update.* 2009;15(3):265-77.
50. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, et al. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Oct 5;(10):CD009154.
51. Willians D, Moley K, Cholewa C, et al. Does intrauterine insemination offer an advantage to cervical cap insemination in a donor insemination program? *Fertil Steril.* 1995 Feb;63(2):295-8.
52. 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.
53. 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 INSEMINAÇÃO INTRAUTERINA 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%. Entretanto, se a doença estiver controlada e com baixa carga viral, 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. O mesmo vale para a hepatite C. Nos casos de hepatite B, a segurança na concepção é obtida pela vacinação da parceira.

Quando é a mulher que é 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.

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 laboratoriais, 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.

EXISTEM TRÊS POSSIBILIDADES DO ACOMETIMENTO DO CASAL:

1. *Homem infectado e mulher não*

É a situação mais comum e não existe contra-indicação para a gestação, pois se trata de mulher sadia. Para evitar contaminação da mulher, 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 da 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 (IIU) ou a Fertilização *in vitro* (FIV). 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 mulher infectada.*

A preocupação maior neste caso 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. Em relação ao HIV, devemos ter uma paciente com car-

ga viral negativa e níveis de linfócitos T CD4 entre pelo menos 200 e 400 cels/mm³. Apesar de poder ocorrer transmissão vertical durante a gravidez, o parto e o puerpério, 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 e não amamentação, esse risco se reduz a 0,8%.

Para esses casos, é possível a gravidez sem contaminação pelo parceiro pelas técnicas de reprodução assistida (FIV ou IIU), dependendo de cada caso.

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 sorodiscordância para outras doenças.

QUAIS SÃO OS CUIDADOS NECESSÁRIOS ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO DE FERTILIZAÇÃO DE CASAIS SORODISCORDANTES EM HIV, HEPATITE C E HTLV:

1. Acompanhamento e consentimento do infectologista responsável pelo paciente;
2. Dosagem dos linfócitos T CD4+ /mm³ (no caso do HIV);
3. Avaliação de carga viral no sangue;
4. Avaliação da carga viral no sêmen (número de cópias/ml). Fundamental nos casos em que o marido for o infectado. Mesmo que a carga viral plasmática (no sangue) for baixa ou inexistente, isto não elimina a possibilidade de encontrar o vírus no sêmen. Por isto esta avaliação é muito importante antes do início do tratamento.)

PROCESSAMENTO DOS ESPERMATOZOIDES (TÉCNICA DE LAVAGEM DOS ESPERMATOZOIDES)

O primeiro passo no tratamento, após a análise satisfatória dos exames citados no item anterior, é o homem fazer um espermograma para verificar sua fertilidade. Dependendo da concentração e da qualidade dos espermatozoides da amostra analisada e após o processamento, a mulher poderá ser submetida à inseminação artificial ou à fertilização *in vitro*.

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 oferece 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, parte do material processado é encaminhado para fazer novos testes para confirmar se está livre da doença e a outra parte é congelado para ser utilizado 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.

INSEMINAÇÃO INTRAUTERINA (IIU) OU FERTILIZAÇÃO *IN VITRO* (FIV)?

A reprodução assistida poderá ser feita tanto pela IIU como pela FIV. A decisão vai depender dos critérios médicos analisados na pesquisa da fertilidade do casal, independente serem sorodiscordantes ou não. Vale lembrar que, nestas pacientes, há um alto risco para outras doenças sexualmente transmissíveis e, conseqüentemente, maior possibilidade de da-

nos tubários, o que torna a FIV necessária em muitos casos. A decisão vai depender ainda da idade da paciente e do fator ansiedade. As chances de sucesso de cada procedimento devem ser discutidas com o casal.

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.



COMPLICAÇÕES DA INSEMINAÇÃO INTRAUTERINA

A Inseminação intrauterina (IIU) está entre os métodos mais seguros e menos invasivos dos tratamentos de reprodução assistida. Ainda assim, complicações relacionadas ao procedimento, direta ou indiretamente, podem ocorrer, e o médico deve conhecê-las para sempre que possível evitá-las ou tratá-las precocemente impedindo o agravamento destas condições.

As complicações podem estar relacionadas a:

1. Estimulação ovariana;
2. Problemas na técnica da inseminação;
3. Complicações obstétricas;
4. Troca de amostra.

1. COMPLICAÇÕES RELACIONADAS À INDUÇÃO OVARIANA

Entre as complicações imediatas estão:

A. Síndrome de Hiperestimulação Ovariana (SHO)

A síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO) é uma das mais temidas complicações iatrogênicas do processo de indução da ovulação. Corresponde a uma síndrome compartimental, na qual ocorre extravasamento do fluido intracelular para o extracelular e hipercoagulabilidade,

podendo levar a complicações graves e até à morte. Geralmente, é decorrente de uma resposta exacerbada do ovário à estimulação ovariana, principalmente com uso de gonadotrofinas, mas também pode aparecer após o uso de citrato de clomifeno. Sua incidência é de 3 a 23%, sendo que os casos moderados e graves variam de 0,005 a 7%, sendo mais comum em ciclos de estimulação ovariana para fertilização *in vitro* (FIV).

O gatilho para o desenvolvimento desta síndrome é a liberação de substâncias vasoativas pelo ovário sobre influência do hCG, como diferentes interleucinas, mediadores do sistema renina-angiotensina e, principalmente, o VEGF (*vascular endothelial growth factor*, ou fator de crescimento vascular endotelial). Acredita-se que sob ação do hCG, em um ambiente hiperestrogênico ocorra liberação dessas substâncias vasoativas pelo ovário. Assim, quando se tem muitos folículos, a produção desses mediadores estará muito aumentada. Outro possível mecanismo que tem sido sugerido por alguns estudos é a existência de mutações do receptor de FSH que o tornam sensível ao hCG e que podem produzir uma resposta ovariana exagerada, conduzindo a uma hiperestimulação ovariana mesmo sem o uso de indutores de ovulação ou exacerbando o quadro em ciclos induzidos.

O VEGF tem ação em receptores endoteliais, levando ao aumento da permeabilidade vascular. Portanto, se em excesso, ocorrerá um extravasamento de líquido do espaço intravascular para o extravascular, com acúmulo de líquidos (ascite, derrame pleural, pericárdico) e hemoconcentração, caracterizando-a como uma síndrome compartimental. Uma vez instalada a SHO, não conseguimos tratar a sua causa e devemos atuar no sentido de minimizar os sintomas e controlar as consequências da síndrome compartimental, o que muitas vezes tem que ser realizado por um profissional com experiência na área de reprodução humana.

Embora seja de ocorrência rara nos tratamentos de baixa e média complexidade, é importante que o ginecologista reconheça as pacientes de risco para o desenvolvimento da síndrome e nestes casos realize a indução da ovulação com maior atenção, controles ultrassonográficos mais frequentes e usando menores doses de medicação.

Prevenção da SHO

A primeira etapa (prevenção primária) seria identificar pacientes com fatores de risco para SHO e nestes casos evitar o uso de doses muito altas de gonadotrofinas, assim como, realizar controles ultrassonográficos

com intervalos menores. Existem fatores de risco primários bem estabelecidos, como baixo índice de massa corpórea (IMC), pacientes jovens, portadoras de Síndrome dos Ovários Policísticos e com história prévia de SHO (Quadro 15.1)

Uma vez iniciada a indução ovariana, alguns parâmetros podem indicar um risco elevado à SHO, os chamados fatores de risco secundários. Entre os fatores de risco secundários estão altos níveis de estradiol e grande número de folículos, principalmente quando associados (Quadro 15.1).

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 15-1).

QUADRO 15-1. FATORES DE RISCO PARA SÍNDROME DE 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 Síndrome dos Ovários Policísticos	
Contagem de folículos antrais > 14	
Hormônio antimülleriano > 2,5 ng/ml	

IMC = Índice de Massa Corpórea

Frente a esses fatores de risco secundário, algumas medidas podem ser tomadas. Diferente dos casos de FIV, nos casos de pequena e média complexidade, o cancelamento do ciclo é a melhor forma de prevenir o agravamento da síndrome. Em situações especiais, quando o caso foi convertido para FIV, existem algumas medidas que podem ser tomadas para se evitar a síndrome. Entre elas é não usar hCG e usar agonista do GnRH para deflagrar pico de LH. Podem ser utilizados Triptorrelina 0,2 mg, Buserelina 0,5 mg ou Acetato de Leuprolida 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 16). O agonista induzirá um pico endógeno de LH suficiente para a maturação oocitária final e a ovulação, sem desencadear a SHO. Entretanto, este pico é mais efêmero e leva ao

bloqueio hipofisário posterior, com supressão dos níveis de LH endógeno, o que gera uma insuficiência lútea com consequente impacto na receptividade endometrial. Nesses casos, o mais recomendado é a vitrificação dos embriões e a transferência num próximo ciclo.

Caso seja realizado o hCG, algumas medidas podem ainda ajudar a prevenir formas graves da SHO. São elas:

- agonista dopaminérgico: age 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.
- pioglitazona: é um hipoglicemiante oral que mostrou uma ação nos ovários levando a uma menor produção de VEGF pelas células da granulosa. A dose recomendada é Pioglitazona 30 mg/dia VO por sete dias, iniciando no dia do hCG.
- coloides: 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 Albumina 20% 50 ml ou Hidroxetilamido 6% 1.000 ml via endovenosa durante a coleta de óvulos- vitrificação dos embriões.
- vitrificação dos embriões, uma vez que caso os embriões sejam transferidos e a gravidez seja alcançada, o hCG produzido pelo tecido trofoblástico pode agravar muito o quadro.

Tratamento da SHO

Uma vez instalada a SHO, devemos atuar no sentido de minimizar os sintomas e controlar suas consequências. 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 estar alerta à dispneia e ao 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 via endovenosa (EV) 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 ao repouso. O esquema mais utilizado é enoxaparina 40 mg subcutâneo ao dia. Deve sempre ser introduzida hematócrito > 45;
- paracentese: indicada quando ascite volumosa cursa com dificuldade ventilatória, muito desconforto abdominal ou oligúria não

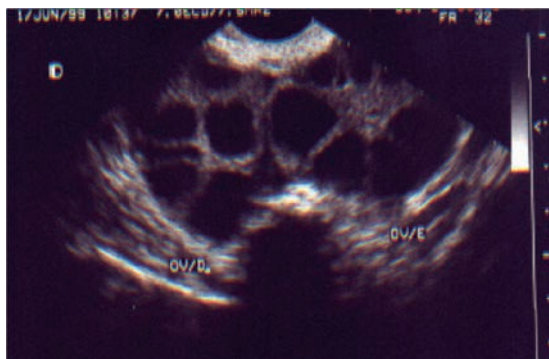
responsiva à hidratação/albumina. Deve ser guiada por ultrassom e normalmente se usa a via vaginal. Em alguns casos deve ser feita repetidamente, até a resolução do quadro;

- toracocentese: em casos de ascite volumosa é comum hidrotórax, principalmente à direita, que normalmente se reduz após paracentese. 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.

Na maioria das vezes esta síndrome é autolimitada e se resolve em 10-14 dias, outras vezes necessita de internação, controle de balanço hídrico e acompanhamento multidisciplinar. 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 (Quadro 15-2).

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 Reprodução Assistida é eliminar a SHO, por meio de medidas que previnam a sua ocorrência.

FIGURA 15-1. ULTRASSOM TRANSVAGINAL SUGESTIVO DE SHO



QUADRO 15-2. CLASSIFICAÇÃO DA SÍNDROME DA HIPERESTIMULAÇÃO OVARIANA E TRATAMENTO

	LEVE	MODERADA	GRAVE	CRÍTICA/ RISCO DE VIDA
Sinais sintomas	Distensão/ desconforto abdominal Náuseas leves/ vômitos Diarréia Ovários aumentados	Semelhante a 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 Hipoproteinemia	Ht > 55 Leucócitos > 25.000 Creatinina > 1,6 Clearance creatinina < 50 ml/min Na < 135 mEq/L K > 5 mEq/L Aumento de enzimas hepáticas	Piora dos parâmetros
Tratamento	Sintomáticos Líquidos isotônicos 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

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

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

B. Luteinização prematura

A elevação do Hormônio Luteinizante (LH) é fundamental para a maturação ovular e sua ruptura. Este episódio deve ocorrer quando um ou mais folículos atingirem o diâmetro de 18 mm. Quando o nível de LH sobe prematuramente (> 10 mUI/ml), acompanhado do aumento >1,0 ng/ml

da progesterona e o diâmetro médio folicular é ainda inferior aos 18 mm, chamamos de luteinização prematura. Esta elevação prematura é mais frequente em mulheres mais velhas e pode ocorrer em até 25 a 30% dos casos de ciclos estimulados. Quando isso ocorre, fica difícil programar o momento da inseminação e normalmente deve-se cancelar o ciclo. Uma forma de prevenir é a administração precoce do antagonista do GnRH (Orgalutran[®] ou Cetrotide[®]), entretanto não recomendamos de rotina seu uso.

C. Câncer ovariano?

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 drogas indutoras da ovulação. Entretanto, sabe-se que se deve evitar o uso do citrato de clomifeno por mais de seis ciclos e o uso de gonadotrofinas por mais de 12 ciclos consecutivos.

2. PROBLEMAS NA TÉCNICA DA INSEMINAÇÃO

A. Problemas para a introdução do cateter

A dificuldade na passagem do cateter pelo cérvix no momento da inseminação afeta diretamente o resultado, por poder causar sangramento e contrações uterinas.

Em situações de extrema dificuldade em que o cateter não ultrapassa o orifício interno do cérvix, o esperma pode ser depositado no canal do colo uterino. Não é o ideal, por ter baixas taxas de sucesso, mas é uma alternativa nestas situações.

As possíveis causas deste impedimento são aderências provenientes de cirurgias anteriores, infecções, pólipos ou miomas, ou ângulo de anteversão ou retroversão extremamente agudo e o cateter não consegue ultrapassar esta angulação. Por isso uma avaliação rigorosa antes do início da estimulação ovariana deve ser realizada.

Como evitar estes problemas:

1. A histerossalpingografia e principalmente a histeroscopia prévia darão uma ideia real das possíveis dificuldades que virão. O diagnóstico precoce das alterações que podem impedir a passagem do cateter possibilita a correção de tais alterações antecipadamente.
2. Se os procedimentos acima não forem realizados, um “teste do cateter” antes do início da estimulação será benéfico, pois evitará surpresas no dia da inseminação.
3. A bexiga cheia diminui a angulação entre o cérvix e a cavidade endometrial e torna a passagem do cateter mais fácil.
4. A utilização de cateter com “memória”, que permitem que o médico dê o formato de angulação do cervix-útero antes da introdução, é de grande valia.
5. Ultrassom pélvico no momento da inseminação identifica o trajeto que o cateter deverá percorrer, o que trará uma maior facilidade.

B. Infecção após a inseminação

A inserção do cateter pelo canal cervical pode levar bactérias para o interior da cavidade endometrial. Por isso, consideramos fundamental o exame de conteúdo vaginal e cervical já nos exames de pesquisa inicial (Capítulo 2). A prevalência desta complicação é de 1,83/1000, considerada extremamente rara. As possíveis etiologias destas infecções são as seguintes:

1. Meio de cultura utilizado no preparo do sêmen contaminado (Capítulo 11);
2. Os microorganismos provenientes da vagina levados pelo cateter para o interior da cavidade uterina. Isto pode ocorrer quando o cateter toca a vagina. Os microorganismos mais comuns são a *E. Coli*, *Neisseria Gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Streptococcus*, *micoplasma* e *Ureaplasma*;
3. Contaminação do sêmen. O processamento do sêmen (Capítulo 11), elimina a grande maioria dos agentes infecciosos, mas, excepcionalmente, uma falha pode ocorrer. **Antibióticos profiláticos são desnecessários.**

Recomendações para evitar as infecções.

1. Usar espéculo descartável;
2. Uso de luvas estéreis;
3. Limpe bem o cérvix com gaze embebida em soro fisiológico e faça o mesmo com um cotonete no canal cervical;
4. Se possível, realize o procedimento em um ambiente estéril.

C. Sangramento

Sangramento após a IIU está associado a baixas taxas de gravidez e portanto deve ser evitado. Os locais mais comum de haver sangramento são:

1. na ectocervix, quando houver ectrópio ou pólipos, no momento que o cateter toca este local. Por isso, um exame especular deve ser realizado previamente;
2. proveniente do canal cervical, quando houver dificuldade na sua passagem pelo orifício interno do colo uterino. Isso pode ser evitado com as medidas descritas anteriormente.

D. Reação alérgica

São raras as manifestações alérgicas, mas podem acontecer em decorrência do meio de cultura utilizado no preparo do sêmen (Capítulo 11).

E. Sintomas vasomotores

Sintomas vasomotores como náuseas, bradicardia e hipotensão podem ocorrer raramente por reflexo vagal quando o cateter ultrapassa o orifício interno, principalmente nos casos de passagem difícil.

3. COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS

A. Risco de Gestação Múltipla

As taxas de gravidez múltiplas em ciclos com estimulação ovariana variam na literatura entre 14 a 27%. Uma estimulação não controlada de forma adequada pode aumentar essa chance. É importante que o ginecologista saiba identificar este risco e tenha a iniciativa de cancelar o procedimento quando um número maior de 02 ou 03 folículos estiverem se desenvolvendo durante a estimulação, orientando a não ter relações sem preservativo, ou convertê-lo para FIV com aspiração oocitária. A conversão do tratamento para FIV é uma alternativa viável, entretanto, nem sempre o casal está preparado para este procedimento, psicologicamente e financeiramente.

B. Outras complicações obstétricas

Aqui estão incluídos abortamento (aproximadamente 20%) e gestação ectópica (4-8%). Em pacientes com fator tubário, o risco de ectópica aumenta em até cinco vezes. Outras complicações obstétricas não estão associadas a essa técnica.

4. TROCA DE AMOSTRAS

Uma última e inadmissível complicação é a troca de amostras no laboratório. Para evitar isso, todas as amostras devem ser nomeadas e conferidas pelo médico e casal com dupla checagem.

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. Cohlen B, Ombelet W. Intra-uterine insemination. Evidence-based guidelines for daily practice. Boca raton: CRC Press, 2014. 206 p.
7. Devroey P, Polyzos NP, Blockeel C. An OHSS-Free Clinic by segmentation of IVF treatment. *Hum Reprod*. 2011 Oct;26(10):2593-7.
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, et al. 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, 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.
13. Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fertil Steril*. 2010 Jul;94(2):389-400.
14. Humaidan P. Agonist trigger: what is the best approach? Agonist trigger and low dose hCG. *Fertil Steril*. 2012 Mar;97(3):529-30.
15. Jakimiuk AJ, Fritz A, Grzybowski W, et al. Diagnosing and management of iatrogenic moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) in clinical material. *Folia Histochem Cytobiol*. 2007;45 Suppl 1:S105-8.
16. 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 matu-

- ration instead of hCG in patients undergoing IVF with GnRH antagonists. *Hum Reprod* 2005 Oct;20(10):2887-92.
17. 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.
 18. 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.
 19. Martinez-Salazar. Inseminação artificial. In: Scheffer B, Remohí, J, García-Velasco JA, Pellicer A, Simón C. eds. *Reprodução Humana Assistida*. São Paulo: Atheneu, 2003. pp. 95-112.
 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, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology and prevention. *J Assist Reprod Genet*. 2010 Feb;27(2-3):121-8.
 23. Nelson SM, Yates RW, Lyall H, et al. Anti-Müllerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception. *Hum Reprod*. 2009 Apr;24(4):867-75.
 24. 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.
 25. Papanikolaou EG, Humaidan P, Polyzos N, et al. New algorithm for OHSS prevention. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011 Nov 3;9:147.
 26. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 2008 Nov;90(5 Suppl):S188-93.
 27. Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, et al. 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.
 28. Soares SR. Etiology of OHSS and use of dopamine agonists. *Fertil Steril*. 2012 Mar;97(3):517-22.
 29. Tang H, Hunter T, Hu Y, et al. Cabergoline for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2:CD008605.
 30. 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.



TRATAMENTOS AVANÇADOS

Os tratamentos de baixa e média complexidade têm uma taxa de sucesso limitada a cada caso e o ginecologista deve estar atento a outras alternativas, principalmente, quando os tratamentos de coito programado ou inseminação intrauterina estiverem contraindicados ou se os resultados positivos não tiverem sido alcançados após 3 a 4 tentativas. Desta maneira, é recomendável que se conheçam outras maneiras que ajudem a atingir o objetivo da gravidez.

Outros tratamentos incluem:

1. Tratamentos cirúrgicos;
2. Fertilização *in vitro*;
3. Biópsia embrionária;
4. Congelamento de embriões;
5. Armazenamento de embriões;
6. Congelamento de óvulos;
7. Doação de óvulos.

1. TRATAMENTOS CIRÚRGICOS

Para correção das alterações anatômicas dos órgãos reprodutores – por microcirurgia, videohisteroscopia ou videolaparoscopia (inclusive em casos de endometriose). No homem, correção da varicocele ou técnicas para recuperação dos espermatozoides.

Na mulher

- **Videolaparoscopia**

Por esta técnica, é possível a reconstrução, a restauração e a recuperação da anatomia do sistema reprodutor, quando houver alterações da integridade anatômica destes órgãos. São os casos de cistos, miomas, obstrução tubária, endometriose, aderências ou outras situações.

- **Videohisteroscopia**

Da mesma forma que no item anterior, a cavidade uterina pode ser recuperada, caso haja alterações como miomas, pólipos, septos ou aderências, que estejam atrapalhando a fertilização dos óvulos ou a implantação dos embriões.

No homem

- **Varicocele**

Grande parte dos portadores de varicocele não necessita de tratamento. Somente os graus avançados são responsáveis pela infertilidade e podem ter indicação de cirurgia. Entretanto, nestes casos, o tempo de espera pela recuperação da intervenção deve ser considerado, pois pode durar até um ano e poderá interferir negativamente nas chances de gravidez do casal, principalmente em mulheres com idade avançada, quando a demora pela gestação vai contra os resultados positivos.

A cirurgia é simples, realizada sob anestesia raquidiana ou peridural. São realizados dois pequenos cortes na região pubiana e, em seguida, a ligadura das veias varicosas. Estudos realizados com pacientes pós-cirúrgicos da varicocele mostraram que é possível melhorar a qualidade seminal como a concentração, morfologia e motilidade e, muitas vezes, a taxa de gravidez; porém, esta indicação deve ser criteriosamente analisada e o paciente deve estar ciente dos possíveis resultados insatisfatórios após a intervenção, uma vez que, nem sempre esta melhora ocorrerá. Os resultados são melhores em homens mais jovens.

- **Fertilização *in vitro* (FIV)**

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 laboratório, 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.

As indicações:

- 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, um dos membros do casal viajar muito e ter dificuldade de estar presente para ter relações no dia fértil, e outras.

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

Este bloqueio poderá ser realizado antes ou depois do início da estimulação ovariana. O bloqueio pode ser com agonista do GnRH pelo protocolo “longo”, que se inicia no 21º dia do ciclo anterior, ou com antagonista do GnRH pelo protocolo “curto”, que começa após alguns dias do início da estimulação ovariana.

QUADRO 16-1. TIPO DE BLOQUEIO HIPOFISÁRIO
PARA CICLOS DE FERTILIZAÇÃO *IN VITRO*

TIPO DE ANÁLOGO	MEDICAMENTOS	NOME COMERCIAL	PROTOCOLO	INÍCIO DO BLOQUEIO
Agonista do GnRH	Leuprorelina	Lupron kit®	Longo	21º dia do ciclo anterior
	Triptorelina	Gonapeptyl daily®		
	Nafarelina	Synarel®		
Antagonista do GnRH	Cetrorelix	Cetrotide®	Curto	Folículo de 14 mm ou 6º dia de estimulação
	Ganirelix	Orgalutran®		
Progestágeno	Medroxiprogesterona	Provera®	Curto	Início da estimulação ovariana
	Didrogesterona	Duphaston®		
	Desogestrel	Cerazette® Nactali®		

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 ação FSH+LH urinário, ou associação FSH+LH recombinante. Pode-se ainda usar FSH de ação prolongada (detalhe de todos os medicamentos no Capítulo 4). Esta fase dura de 8 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 algumas situações, em ciclos com antagonista, pode-se utilizar agonista do GnRH no lugar do hCG.

Há ainda a opção de utilizar um progestágeno para bloqueio hipofisário, iniciando juntamente com a estimulação ovariana.

- I. **Protocolo longo:** A *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 kit®) em dias alternados (Gonapeptyl daily®), injeções únicas de depósito (Lupron depot®, Lorelin®, Zoladex® ou similares). São administradas durante 10-15 dias até o bloqueio total da hipófise, quando

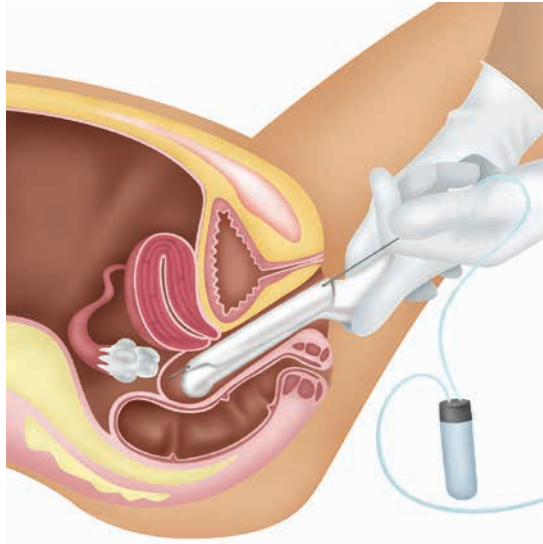
o estradiol atinge níveis extremamente baixos (<50 pg/ml). Após a menstruação, ao redor do terceiro dia do ciclo menstrual, quando o endométrio tiver uma espessura fina, abaixo de 5 mm, e os ovários não tiverem folículos maiores que 10 mm, remanescentes do ciclo menstrual anterior, a estimulação ovariana é iniciada. Neste momento, a dose do agonista geralmente deverá ser reduzida pela metade.

- II. **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. 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 15).
- III. **Protocolo curto com progestágeno:** o bloqueio hipofisário é realizado com uso de progestágenos. No dia que começamos a estimulação ovariana, simultaneamente iniciamos o progestágeno via oral. Pode-se utilizar diferentes opções: medroxiprogesterona 10 mg uma vez ao dia, didrogesterona 10 mg de 12/12h ou desogestrel 75 mcg uma vez ao dia. Esse protocolo tem a vantagem de ser mais barato e com menos injeções. Além disso, assim como no protocolo com antagonista, pode-se utilizar agonista do GnRH no lugar de hCG, evitando hiperestímulo. Uma observação importante é que neste protocolo, devemos sempre congelar os óvulos ou embriões, uma vez que o progestágeno impede o crescimento endometrial.

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 16-1), 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 16-1. COLETA DE ÓVULOS



Equipamentos necessários para coleta de óvulos:

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

4ª Fase – Fertilização dos óvulos:

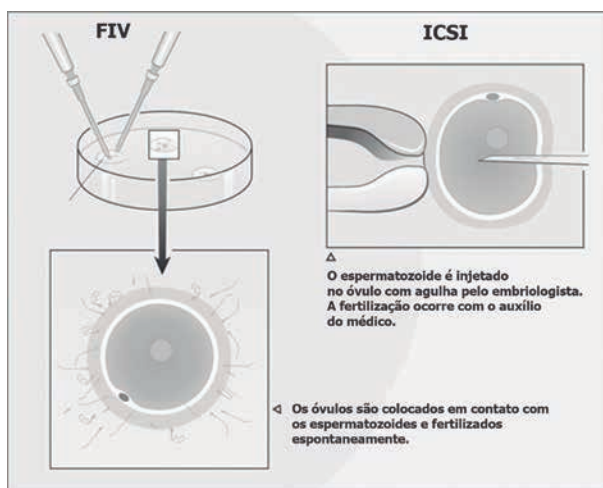
No laboratório, após a aspiração, os óvulos são separados, cultivados e classificados quanto a sua maturidade. Posteriormente, a fertilização poderá ocorrer de quatro maneiras:

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 16-2).

ICSI: 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 16-2).

FIGURA 16-2. FERTILIZAÇÃO *IN VITRO* PELA FORMA CLÁSSICA E POR INJEÇÃO INTRACITOPLASMÁTICA DE ESPERMATOZOIDE (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.

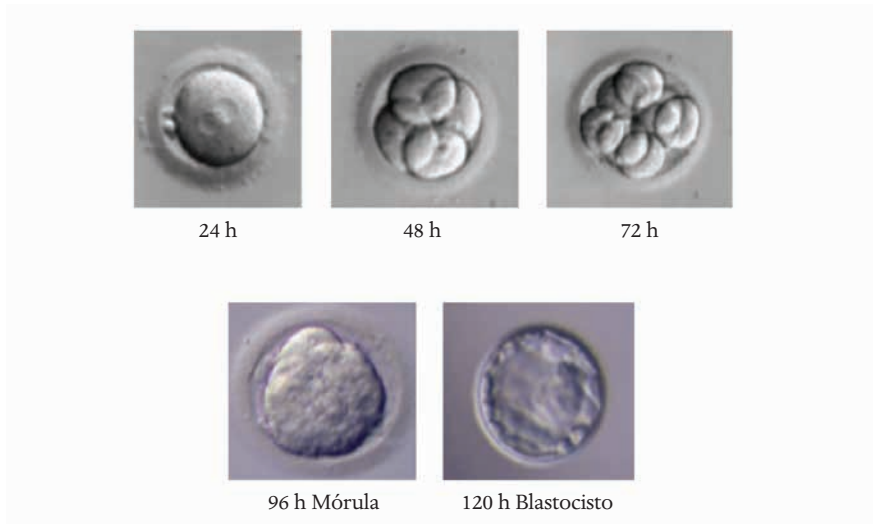
PICSI (*Physiological Intracytoplasmic Sperm Injection*): a seleção ocorre entre os espermatozoides que se ligam (*in vitro*) a um “componente especial”, também presente na camada externa do óvulo (uma placa de ácido hialurônico). Em pesquisas recentes foi demonstrado que os espermatozoides selecionados 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%.

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 (Figura 16-3).

FIGURA 16-3. AVALIAÇÃO MORFOLÓGICA DO EMBRIÃO ATÉ O QUINTO DIA DE DESENVOLVIMENTO



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 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 (terceiro dia do desenvolvimento) ou blastocisto (quinto dia). Como blastocistos apresentam maior taxa de implantação que embriões em D3, tendemos a colocar um menor número de embriões quando estão nesta fase (Quadro 16-2).

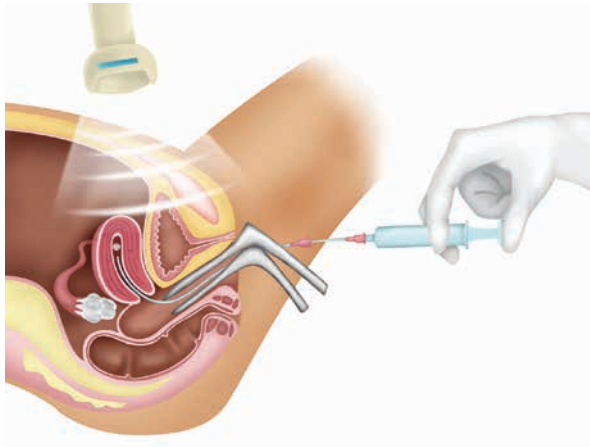
QUADRO 16-2. ESQUEMA DO NÚMERO DE EMBRIÕES TRANSFERIDOS

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: 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, ou, segundo a CFM nº 2168/2017 do Conselho Federal de Medicina (CFM), poderão ser descartados após três anos. 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).

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. Trata-se de um procedimento simples, mas que exige tranquilidade, um bom relaxamento da paciente e experiência do profissional (Figura 16-4).

FIGURA 16-4. TRANSFERÊNCIA DE EMBRIÕES



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;
- progesterona 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). 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 introduzida reposição de estradiol. O teste de gravidez é realizado 11 dias após a transferência dos embriões.

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 dos 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. Portanto, cabe ao ginecologista alertar a mulher acima dos 35 anos que não pode esperar muito, pois mesmo com tratamento suas chances caem bastante.

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 ao óbito. Essas complicações podem ser divididas em três grupos:

- Síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO): Casos leves têm frequência de até 20%, moderados 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 15).
- Complicações decorrentes da coleta de óvulos, como abdômen agudo hemorrágico (0,5% dos casos) e infecção (com frequência de 0,3%).
- Gravidez múltipla: chega a até 20% das gravidezes de FIV.

Importante

A probabilidade de ocorrer um aborto ou de nascer um bebê com malformação é a mesma, tanto após a indução da ovulação quanto após a concepção natural. Os riscos existentes dependem da idade da mãe e de fatores genéticos. Se a paciente ficar grávida após este tratamento, não serão necessárias quaisquer medidas especiais; a gravidez será tratada exatamente como qualquer outra, e o pré-natal é exatamente igual ao de uma gestação espontânea. O trabalho de parto e a amamentação não serão afetados de nenhuma maneira.

3. BIÓPSIA EMBRIONÁRIA

PGT-A (Teste Genético Pré-Implantacional para aneuploidia), PGT-M (Teste Genético Pré-Implantacional para Doenças Monogênicas) e PGT-SR (Teste Genético Pré-implantacional para Rearranjos Estruturais)

PGT 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. Por este exame, casais com chances de gerar filhos com problemas como Síndrome de Down, Distrofia Muscular, Hemofilia, entre outras anomalias genéticas, podem descobrir se o embrião possui tais doenças ou não.

Essa técnica utilizada em tratamentos de fertilidade consiste na retirada de algumas células do blastocisto (embrião de quinto dia). Com isso é feita a análise genética antes mesmo de ele ser colocado no útero. Este procedimento não afeta o futuro bebê e o resultado pode ser obtido em poucas horas.

Há 3 tipos de testes genéticos: PGT-A, que estuda as alterações cromossômicas do embrião; PGT-M, que pesquisa doenças causadas por genes específicos; PGT-SR, uma versão do estudo cromossômico capaz de detectar alterações menores. Está indicado apenas para casos em que o casal possui um cariótipo alterado com a presença de uma translocação e/ou uma inversão.

Não é procedimento de rotina, pois além do alto custo do exame, existem alguns princípios éticos e religiosos que devem ser respeitados

(como a não concordância com o descarte dos embriões que apresentam problemas) e há chances de erro (falsos positivos e negativos).

4. CONGELAMENTO DE EMBRIÕES (VITRIFICAÇÃO)

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 embriões 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 CFM, atualmente, os embriões excedentes aos ciclos de FIV podem ter três destinos: congelamento (vitrificação), doação a outro casal e, por último, o descarte, após três anos de congelamento, se for do interesse do casal (Resolução CFM 2168/17).

O congelamento de embriões possui uma longa história dentro da medicina reprodutiva, com nascimento na metade da década de 1980, e 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 $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$, 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 as taxas de gravidez 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 por 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 (pois interfere negativamente no endométrio), quando há elevação dos níveis de progesterona antes do hCG, se há risco de SHO ou níveis muito elevados de estradiol durante a estimulação (que também prejudicam a implantação embrionária).

5. ARMAZENAMENTO DE EMBRIÕES

Quando a mulher produz poucos óvulos por ciclo, uma conduta possível é o acúmulo de embriões por meio de várias coletas. 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.

6. CONGELAMENTO DE ÓVULOS

O congelamento de óvulos é um procedimento reservado a casos especiais. O grande problema no passado era a perda da capacidade

de fertilização destes óvulos após o descongelamento, mas esse problema já está praticamente superado. O primeiro nascimento proveniente de um óvulo congelado foi em 1984 e, desde essa época, os avanços desta técnica são encorajadores. As indicações mais importantes são nos tratamentos oncológicos, na preservação da fertilidade, em mulheres que têm medo de perder a fertilidade com o passar dos anos, nas que possuem histórico familiar de menopausa precoce e em fertilização *in vitro* com excesso de óvulos, pois evita o descarte de embriões excedentes.

Nos tratamentos oncológicos, a sua utilização ocorre em pacientes que deverão ser submetidas a quimioterapia ou radioterapia. Este tratamento pode causar problemas irreversíveis aos óvulos. A retirada e o congelamento do mesmo antes do tratamento preservará a fertilidade. Com o término do tratamento, o óvulo poderá ser fertilizado em laboratório, e o embrião, implantado no útero.

Para a preservação da fertilidade, algumas mulheres, quando estão próximas dos 35 anos e ainda não se casaram, nem encontraram o futuro pai de seus filhos, podem ficar aflitas por saber que a fertilidade diminui com o passar dos anos. Nesse caso, elas passam por um processo de estímulo ovariano, depois retiram-se os óvulos estimulados e os congelam. Caso, no futuro, encontrem seu “príncipe encantado” e na época seus óvulos já estejam envelhecidos pela idade, os congelados poderão ser utilizados. Os óvulos serão fertilizados, e os embriões, implantados no útero.

Mulheres com histórico familiar de menopausa precoce podem congelar seus óvulos preventivamente. Na época que desejarem ter filhos, caso seu ovário não esteja funcionando adequadamente, elas poderão utilizar os óvulos que foram congelados anteriormente. Caso contrário, podem manter os óvulos congelados e utilizar os coletados na época.

No caso da FIV, algumas vezes, pode haver o excesso de óvulos, que formam vários embriões. Como apenas uma parte deles são transferidos para o útero, os outros devem ser congelados. Caso ocorra gestação e o casal não quiser mais filhos, podem se ver em um problema ético do que fazer com os embriões congelados. O congelamento de óvulos resolve esse problema, pois óvulos são células, não são seres vivos, e podem ser descartados.

7. DOAÇÃO DE ÓVULOS

Existem muitas causas de infertilidade, e praticamente todas são tratáveis. Medicamentos induzem a ovulação, quando ela não for adequada; cirurgias recuperam problemas da anatomia do aparelho reprodutor, quando houver alterações, como aderências pélvicas; a endometriose é tratável pela videolaparoscopia; os espermatozoides, quando não estiverem presentes no sêmen, poderão ser retirados do testículo por mini intervenções cirúrgicas e, por fim, a FIV resolve quase todos os problemas.

Todas essas dificuldades causam uma dor maior ou menor no sentimento da mulher, e os tratamentos disponíveis para esses problemas aliviam o sofrimento com alguma facilidade. 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, o ovário não tem mais óvulos capazes de gerar filhos.

É um momento de decepção, pois ela acredita que não será mais possível ser mãe. Este fato pode acontecer em mulheres jovens com falência ovariana prematura, também chamada de menopausa precoce; 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. Nos dias de hoje, cada vez mais as mulheres retardam o casamento ou a busca de um filho por dar 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. Para outras, o destino quis que casassem mais tarde.

Existem também casos de doenças genéticas e cromossômicas transmissíveis, quando não é possível ou permitido, por motivos religiosos, o PGT-A/PGT-M. Não importa o motivo: a solução 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 e de um óvulo de uma mulher doadora. O primeiro impacto desta proposta de tratamento para essas pacientes é sempre de indignação, acompanhada de comentários como: “Desta maneira não me interessa”, “Então este filho não será meu”, “Esta criança não terá as minhas características, nem o meu DNA”, e outros. Essas afirmações são feitas

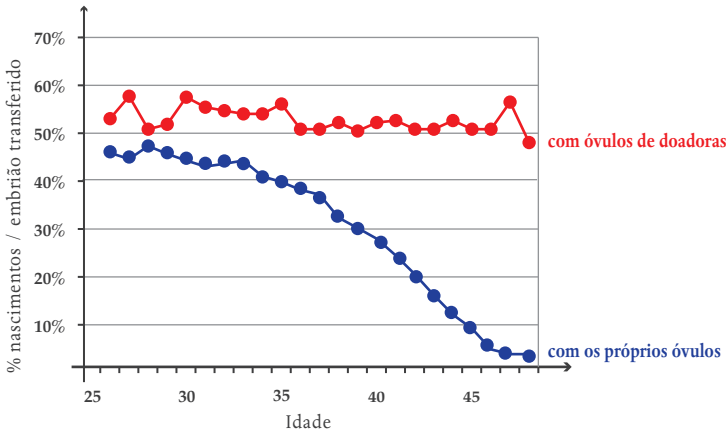
por quase todas as mulheres numa fase inicial. Mesmo quando fornecemos uma vasta quantidade de informações necessárias para a compreensão deste processo, deixam a clínica frustradas e acreditando que desistirão de ter filhos para sempre. Mas, após um período de reflexão e conhecimento, retornam, aceitando esta 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 muito sigiloso que é do conhecimento exclusivo do médico, do casal, e, algumas vezes, dependendo deles, de alguém muito íntimo (mãe ou irmã). 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 da sua vida será SEU FILHO! E é por este motivo que um dos capítulos do livro, *Gravidez: caminhos, tropeços e conquistas*, contém o título “Bendito o fruto do vosso ventre”. (CAMBIAGHI, A.S. Editora Lavidapress)

Em geral, as taxas de gravidez em ciclos de ovodoação 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 16-3). 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 primeira tentativa.

QUADRO 16-3. TAXA DE NASCIMENTOS POR EMBRIÃO TRANSFERIDOS DE ACORDO COM A IDADE MATERNA



Clínicas: 442 / Ciclos: 134.260 / Nascimentos: 38.910

Referências Bibliográficas

1. Abou-Setta AM, Al-Inany HG, Mansour RT, et al. 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, et al. 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. 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.
4. 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.
5. Aboulghar MA, Mansour RT. Ovarian hyperstimulation syndrome: classifications and critical analysis of preventive measures. *Hum Reprod Update.* 2003 May-Jun;9(3):275-89.
6. 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.* 2003 Dec;80(6):1413-9.

7. Bergh T, Lundkvist O. Clinical complications during in-vitro fertilization treatment. *Hum Reprod.* 1992 May;7(5):625-6.
8. Brown J, Buckingham K, Abou-Setta AM, et al. 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 meta-analysis of ultrasound-guided versus clinical touch embryo transfer. *Fertil Steril.* 2003 Oct;80(4):1037-41.
10. 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.
11. Caetano JPJ, Lamaita RM, Marinho RM. Transferência embrionária. In: Dizik A, Pereira D, Cavagna M, Amaral W. eds. *Tratado de Reprodução Assistida.* São Paulo: segmento Farma, 2010. pp. 277-282.
12. Check JH, Wilson C, Jamison T, et al. 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.
13. 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):608-11.
14. 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.
15. Cobo A, Domingo J, Perez S, et al. Vitrification: an effective new approach to oocyte banking and preserving fertility in cancer patients. *Clin Transl Oncol* 2008 May;10(5):268-73.
16. 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.
17. Derks RS, Farquhar C, Mol BW, et al. Techniques for preparation prior to embryo transfer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4):CD007682 .
18. Devroey P. GnRH antagonists. *Fertil Steril.* 2000 Jan;73(1):15-7.
19. 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.
20. Fauque P. Ovulation induction and epigenetic anomalies. *Fertil Steril.* 2013 Mar 1;99(3):616-23.
21. 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.

22. 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.
23. 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):644-9.
24. Glujovsky D, Blake D, Farquhar C, et al. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11;7:CD002118.
25. 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.
26. Gürtin 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.
27. 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.
28. Hansen M, Kurinczuk JJ, Milne E, et al. Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013 Jul-Aug;19(4):330-53.
29. Hershlag A, Paine T, Kvapil G, et al. In vitro fertilization - intracytoplasmic sperm injection split (an insemination method to prevent fertilization failure). *Fertil Steril*. 2002 Feb;77(2):229-32.
30. 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.
31. Konc J, Kanyó K, Kriston R, et al. Cryopreservation of Embryos and Oocytes in Human Assisted Reproduction. *Biomed Res Int*. 2014;2014:307268.
32. Lan VT, Tuan PH, Canh LT, et al. Progesterone supplementation during cryopreserved embryo transfer cycles: efficacy and convenience of two vaginal formulations. *Reprod Biomed Online*. 2008 Sep;17(3):318-23.
33. 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.
34. Li LL, Zhou J, Qian XJ, et al. Meta-analysis on the possible association between in vitro fertilization and cancer risk. *Int J Gynecol Cancer*. 2013 Jan;23(1):16-24.

35. Liu DY, Baker HWG. Evaluation and assessment of semen for IVF/ICSI. *Asian J Androl*. 2002 Dec;4(4):281-5.
36. Lore AW, Mangu PB, Beck LN, et al. Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 1;31(19):2500-10.
37. Ludwig M, Diedrich K. Evaluation of an optimal luteal phase support protocol in IVF. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001 May;80(5):452-66.
38. 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.
39. 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.
40. Martinhago CD, Oliveira MA, Oliveira RM. Diagnóstico genético pré-implantacional. In: Dizik A, Pereira D, Cavagna M, Amaral W. eds. *Tratado de Reprodução Assistida*. São Paulo: segmento Farma, 2010. pp. 333-8.
41. McDonald SD, Han Z, Mulla S, 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.
42. McGovern PG, Llorens AJ, Skurnick JH, et al. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Pandey S, Shetty A, Hamilton M, et al. 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.
46. 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.
47. 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.

48. Pereira DHMP, Catafesta E. Técnicas de alta complexidade: FIVeTE. In: Dizik A, Pereira D, Cavagna M, Amaral W. eds. Tratado de Reprodução Assistida. São Paulo: segmento Farma, 2010. pp. 193-201.
49. Petracco A, Azambuja R, Okada L, et al. 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.
50. 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.
51. 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.
52. Reissmann T, Schally AV, Bouchard P, et al. The LHRH antagonistcetrorelix: a review. *Hum Reprod Update*. 2000 Jul-Aug;6(4):322-31.
53. 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.
54. Sallam HN, Sadek SS. Ultrasound-guided embryo transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2003 Oct;80(4):1042-6;
55. 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.
56. Sergeantanis TN, Diamantaras AA, Perlepe C, et al. IVF and breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014 Jan-Feb;20(1):106-23.
57. Serhal PF, Ranieri DM, Kinis A, et al. Oocyte morphology predicts outcome of intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod*. 1997 Jun;12(6):1267-70.
58. Setti AS, Paes de Almeida Ferreira Braga D, Iaconelli A Jr, et al. Twelve years of MSOME and IMSI: a review. *Reprod Biomed Online*. 2013 Oct;27(4):338-52.
59. Simunic V, Tomic V, Tomic J, et al. 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.
60. Siristatidis C, Sergeantanis 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.
61. 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.

62. 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.
63. 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):2088-95.
64. 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.
65. Terriou P, Sapin C, Giorgetti C, et al. 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.
66. 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.
67. Tiras B, Polat M, Korucuoglu U, et al. Impact of embryo replacement depth on in vitro fertilization and embryo transfer outcomes. *Fertil Steril*. 2010 Sep;94(4):1341-5.
68. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, et al. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Oct 5;(10):CD009154.
69. 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.



ÍNDICE REMISSIVO

A

Abortamentos 23, 24, 26, 84, 224, 241
Acetato de leuprolida 233
Aglutinação 182, 183
Agonista dopaminérgico 234
Agonista do GnRH (aGnRH) 52, 122, 250
Álcool 25, 26, 30, 64, 66, 171
Alterações genéticas do sêmen 22, 84
Alterações ovulatórias 29
Alterações tireoidianas 37
Análise seminal 172, 173, 175, 184
Androstenediona 40, 54, 75, 78, 110
Anomalias mullerianas 46, 48
Anovulação 25, 37, 38, 39, 110
Antagonista do GnRH 119
Antibióticos profiláticos 239
Anticoagulante lúpico 55
Anticorpo anticardiolipina 53
Antifosfatidilserina 53
Antitrombina III 53
Artérias espiraladas 138
Aspiração folicular 143, 147
Astenofermia 71, 72
Astenozoospermia 178, 193
Azoospermia 71, 72, 76, 77, 78, 81, 82, 83, 174

B

Beta-2-glicoproteína 53
Biópsia testicular 65, 78, 82, 88
Buserelina 233

C

CA125 50
Caféina 26, 30

Câmara da Neubauer 179
Câmara de Makler 177
Câncer ovariano 238
Capacitação espermática 72, 78
Casais sorodiscordantes 223, 225
Células *natural killers* (NK) 38, 53
Células Redondas 181
Ciclo natural 130, 203, 131, 259
Ciclo ovulatório 130, 131, 133, 146, 149
Cigarro 23, 24, 30, 63, 79, 85, 96
Citrato de clomifeno 113, 114, 115, 121, 140, 162, 232, 238
Coito programado (CP) 13, 42, 92, 112, 113, 116, 117, 118, 119, 120, 129, 131, 161, 162, 165, 203, 205, 208, 209, 245, 247
Concentração espermática 178
Congelamento de embriões 245, 258
CONSORT 119
Contagem de folículos antrais (CFA) 98, 99, 101, 109, 110, 118, 133, 134, 140, 141, 146, 153, 154, 209
Crinone 255
Criptorquidia 62, 175

D

Desenvolvimento folicular 110, 114, 117, 130, 150
Diagnóstico genético pré-implantacional (PGD) 103
Disfunção sexual 22
Disfunção tireoidiana 39
Doação de óvulos 245, 261, 262
Doenças genéticas 30, 253
Doenças reumáticas 63
Doppler 75, 138, 139, 143, 145
Drilling ovariano 164

E

Ecocolonosopia 50
 Ejaculação retrógrada 61, 62, 65, 67, 174, 176, 208
 Elonva (corifolitropina alfa) 121, 250
 Endométrio 38, 42, 43, 45, 53, 111, 114, 115, 116, 120, 130, 131, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 147, 153, 154, 158, 159, 163, 204, 208, 209, 238, 247, 259
 Endometriose 18, 22, 23, 35, 43, 45, 47, 50, 51, 52, 92, 96, 203, 208, 217, 245, 246, 248, 261
 Endometrite 38
 Epidídimo 73, 75, 81, 87, 88, 172, 174, 176
 Espermatogênese 67
 Espermatozoides 24, 25, 26, 35, 42, 49, 50, 60, 61, 62, 63, 64, 67, 68, 69, 71, 73, 224
 Espermograma 74, 75, 76, 77, 78, 81, 82, 84, 87, 88, 172, 173, 226
 Estenose 44, 49, 210
 Estimulação ovariana 98, 100, 102, 115, 117, 129, 130, 131, 153, 158, 164, 209, 216, 217, 231, 232, 238, 241, 247, 248, 249, 250
 Estradiol 37, 75, 98, 110, 111, 114, 131, 140, 145, 147, 150, 162, 233, 249, 255, 256, 259

F

Falência ovariana precoce/prematura (FOP) 95, 96, 97, 102, 103, 104, 261
 Fator anatômico 35, 42, 46
 Fator endometriose 35, 50
 Fator hormonal 35, 37
 Fator imunológico 35, 74
 Fator ovariano 35, 37
 Fator tubo-peritoneal 23, 47
 Fator V de Leiden 53
 Fertilização in vitro (FIV) 24, 37, 38, 47, 48, 51, 52, 72, 75, 76, 77, 81, 82, 87, 92, 97, 112, 113, 116, 119, 129, 143, 147, 158, 163, 171, 204, 205, 223, 224, 225, 226, 227, 232, 233, 241, 245, 247, 248, 251, 252, 256, 247, 258, 260, 261, 262
 Fibrose cística 30, 71, 77
 Fluido prostático 172, 175
 FMR1 102, 103, 104
 Folículo dominante 134, 141, 147, 158, 163
 Folículos 43, 51, 95, 96, 98, 99, 101, 109, 110, 111, 114, 116, 118, 129, 130, 133, 134, 140, 141, 142, 143, 145, 146, 147, 148, 153, 158, 163, 204, 207, 209, 210, 214, 232, 233, 241, 247, 249, 250
 Folitropina alfa 115, 116
 Folitropina beta 115, 116

Fragmentação do DNA do espermatozoide 22, 24, 60, 64, 75, 84
 FSH recombinante 115, 116, 117, 249
 Função testicular 22, 84, 87

G

Gestação ectópica 23, 241, 149
 Gestação múltipla 114, 130, 204, 217, 241
 Gonadotrofina coriônica 116, 143, 145, 161, 169
 Gonadotrofinas 109, 114, 115, 116, 117, 131, 133, 158, 159, 163, 165, 232, 238
 Gradientes de densidades 189

H

hCG 42, 97, 107, 109, 111, 112, 116, 120, 143, 145, 148, 161, 162, 166, 171, 172, 174, 175, 176, 177, 178, 186, 181, 182, 183, 184, 185, 189, 190, 193, 195, 204, 207, 208, 210, 211, 212, 216, 217, 224, 226, 232, 233, 234, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 259, 261
 Hematocitometria 178, 179
 Hematospermia 176
 Hepatite B 36, 223
 Hepatite C 223
 Hidrossalpinge 47
 Hiperandrogenismo 39, 40, 41, 164
 Hiperestimulação ovariana 100, 114, 116, 130, 147, 154, 164, 217, 231, 232, 250, 256
 Hipogonadismo hipergonadotrópico 76, 147, 165, 210
 Hiperplasia adrenal congênita 39
 Hiperprolactinemia 39
 Hipospermia 176
 Histerossalpingografia (HSG) 42, 44, 45, 46, 47, 49, 92, 208, 209
 HIV 36, 223, 224, 225
 Hormônio antimulleriano (AMH) 54, 98, 99, 100, 101, 102, 118, 154, 209, 233
 Hôrmônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) 37
 Hormônios sexuais 22
 HTLV 36, 223, 225

I

ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection ou Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoide) 81, 82, 88, 247, 251, 252, 253
 ICSI Magnificado 252
 Incubadora 171, 190, 196, 251
 Indução da ovulação 14, 42, 87, 92, 112, 113, 116, 162, 165, 204, 207, 209, 210, 231, 232, 249, 257

Indutores da ovulação 92, 115, 147, 203
 Infertilidade 18, 22, 25, 27, 29, 35, 37, 41, 42, 45, 47, 53, 54, 59, 60, 61, 63, 66, 67, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 79, 108, 261
 Infertilidade de causas genético-cromossômicas 35
 Infertilidade masculina 60, 61, 62, 72, 73, 82
 Infertilidade sem causa aparente (ISCA) 18, 35, 91, 92, 93, 108, 131, 208, 248
 Inibidor de aromatase 115, 157, 158, 163,
 Inibina B 98, 99
 Inseminação intrauterina (IIU) 13, 42, 49, 72, 82, 92, 116, 117, 119, 120, 129, 131, 171, 190, 205, 207, 209, 210, 212, 216, 223, 224, 225, 226, 231, 240, 245, 247

K

Kruger (morfologia estrita de Kruger 69,75, 184, 185)

L

Leucocitospermia 181, 190
 Leucospermia 72, 182
 LH 37, 75, 109, 110, 111, 112, 113, 115, 116, 117, 119, 131, 135, 140, 161, 162, 163, 165, 166, 205, 210, 233, 237, 249
 Linfócitos 225
 Liquefação 172, 175
 Líquido seminal 214, 226
 Luteinização prematura 237, 238, 248

M

Malformações mullerianas 42, 46, 47
 Más respondedoras 117, 130
 Meios de cultura 172, 197
 Menotropina (hMG) 115, 116, 117, 165, 249
 Metformina 41, 162
 Método panótico 188
 Microdelação do cromossomo Y 71, 76, 78
 Miomas 42, 43, 45, 46, 49, 238, 246
 Motilidade 22, 24, 26, 63, 64, 67, 68, 71, 72, 73, 75, 84, 172, 173, 176, 177, 178, 182, 190, 193, 195, 208, 211, 224, 246, 248, 252
 Mutação da metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) 53
 Mutação do gene da protrombina 53
 Myo-inositol 164

N

Necrospermia 71
 Necrozoospermia 183, 184

O

Obesidade 26, 29, 40, 41, 64
 Oligospermia 71, 77, 195
 Ovulação 92, 164, 165, 166, 203, 204, 205, 207, 210, 211, 231, 232, 233, 238, 248, 249, 257, 259, 261

P

Paracentese 235, 236
 Paraplegia 63
 PCR 77, 224
 Pentoxifilina 120
 PGD 103, 257, 261
 pH 176, 177
 Pico de LH 111, 116, 161, 166, 204, 210, 233, 248, 249
 PICS (Physiological Intracytoplasmic Sperm Injection) 76, 252
 Pioglitazona 234
 Polimorfismo 4G5G 53
 Pólipo 42, 43, 44, 45, 46, 49, 136, 154, 238, 240
 Processamento seminal 72, 172, 189, 190, 208
 Progesterona 38, 39, 40, 111, 114, 120, 131, 135, 139, 140, 154, 162, 238, 255, 256, 259
 Prolactina 37, 60, 75, 209
 Proteína C 53
 Proteína S 53
 Protocolo curto com antagonista 250
 Protocolo longo 249, 250

Q

Qualidade seminal 73, 224, 246

R

Reprodução assistida 18, 53, 63, 71, 73, 83, 98, 115, 133, 145, 149, 171, 189, 217, 223, 224, 225, 226, 231, 247, 253
 Reserva ovariana 23, 24, 39, 43, 48, 51, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 104, 117, 118, 141, 203, 208, 209
 Ressonância nuclear magnética (RNM) 46, 50

S

Sêmen 22, 24, 26, 27, 28, 62, 63, 64, 65, 66, 68, 72, 74, 75, 81, 82, 84, 131, 172, 173, 175, 176, 177, 178, 181, 185, 189, 190, 195, 203, 207, 208, 211, 213, 214, 215, 217, 223, 224, 225, 226, 239, 240, 250, 261
 Septo uterino 43, 46
 SERM 113

Sildenafil 120
 Síndrome de Cushing 39
 Síndrome de Hiperestimulação Ovariana (SHO)
 116, 231, 250, 256
 Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) 18, 23, 39,
 40, 42, 43, 116, 162, 164, 233
 Sinéquias 23, 44, 46, 49
Sperm-wash 195
 Sulfato de dehidroepiandrosterona (S-DHEA) 40
 Suporte de fase lútea 120, 162, 166, 204, 216
Swim-up 190, 193

T

Tabagismo 23, 59, 71, 27
 Tadalafil 120
 Tamoxifeno 114
 Técnicas de centrifugação 226
 Terapias antirretrovirais 224
 Teratospermia 71
 Teratozoospermia 185
 Teste de peroxidase 181
 Teste pós-coito 49
 Testosterona 25, 26, 39, 40, 42, 64, 75, 110
 Tireoide 37
 Torção dos testículos 62
 Transferência 147, 150, 234, 248, 253, 255, 256, 259

Trilaminar 137, 138, 158, 204
 Triptorrelina 233
 Trombofilias 30, 53
 Tumores secretores de andrógenos 39

U

Ultrassonografia 39, 42, 43, 60, 72, 133, 139, 147,
 149, 150, 204, 209, 247
 Urografia excretora 50
 Útero bicornio 43, 46, 47
 Útero didelfo 43, 47, 48

V

Varicocele 61, 71, 73, 74, 75, 85, 245, 246
 Vasectomia 71, 82, 86, 87, 174
 VEGF (*vascular endothelial growth factor*) 232,
 234
 Videohisteroscopia 38, 45, 46, 49, 245, 246
 Videolaparoscopia 45, 46, 47, 50, 92, 208, 209, 245,
 246, 261
 Viscosidade 175, 176
 Vitrificação 114, 234, 254, 258
 Vitrificados 258, 259

X

X frágil 103



OUTROS LIVROS PUBLICADOS PELO IPGO



Manual Prático de Reprodução Assistida para o Ginecologista – Direto ao assunto

Arnaldo Schizzi Cambiaghi e Rogério B. F. Leão

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.



Oncofertilidade na prática médica - Direto ao assunto

Arnaldo Schizzi Cambiaghi e Rogério B. F. Leão

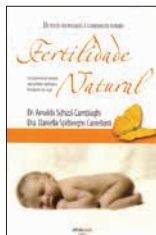
É um livro dedicado aos profissionais médicos que cuidam de pacientes oncológicos e se preocupam não só com a cura da doença, mas com a futura capacidade reprodutiva dos seus pacientes. O livro descreve o passo a passo das técnicas de preservação da fertilidade: congelamento de óvulos, embriões, fragmentos de ovário, os cuidados na preservação em pacientes com câncer de mama, em adolescentes e outras técnicas ligadas 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.



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.



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.



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 embrionária, Congelamento de embriões, Óvulos e ovário, A gravidez após os tratamentos de fertilização assistida.



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.



Gravidez: Caminhos, tropeços e... Conquistas

O livro apresenta depoimentos envolventes – de pacientes que se trataram no IPGO (Instituto Paulista de Ginecologia, Obstetrícia 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.



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, Descobrimdo 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



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 (para casais que querem engravidar)

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)



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.

Adquira o seu exemplar direto com a Editora LaVidaPress, pelo site:

www.lavidapress.com.br



QUEM SOMOS



Dividindo sonhos... Multiplicando alegrias **Centro de Reprodução Humana do IPGO**

O Centro de Reprodução Humana do IPGO (Instituto Paulista de Ginecologia, Obstetrícia e Medicina Reprodutiva) vem, há muitos anos, trabalhando em prol do bem-estar da mulher. Em Reprodução Humana, acolhe com sucesso vários casais vindos de todo o Brasil e do exterior com problemas para engravidar.

Atuando na área de Infertilidade, desenvolve e aprimora técnicas de Reprodução Assistida, que envolvem novos tratamentos e exames para diagnósticos das causas que impedem a gravidez.

Ter todas as tecnologias de ponta utilizadas para o acompanhamento da saúde física é parte de uma das metas da clínica: a manutenção da integração corpo-mente. Por esse motivo, o IPGO dispõe de um corpo clínico multidisciplinar, com profissionais que avaliam e tratam a mulher sob todos os problemas ligados ao seu bem-estar: Ginecologia Geral, Obstetrícia, Clínica, Cardiologia, Mastologia, Fisioterapia, Reeducação Alimentar, sexualidade, apoio psicológico, tensão pré-menstrual (TPM), videolaparoscopia e videohisteroscopia.

O IPGO entende que os cuidados com as mulheres não se restringem ao consultório. Por isso, além dos livros publicados com finalidade educativa e esclarecedora, faz da internet um importante canal de comunicação para aprofundar a relação médico-paciente, por meio da criação de vários sites:

www.ipgo.com.br: o Centro de Reprodução Humana do IPGO é considerado uma das clínicas mais conceituadas do Brasil, devido ao sucesso obtido nos tratamentos de infertilidade. O coordenador desse instituto, Dr. Arnaldo Schizzi Cambiaghi, além de ser um grande estudioso da reprodução humana, cuida da manutenção do equilíbrio do sistema reprodutor feminino, essencial para o bem-estar da mulher.

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.

www.dietadafertilidade.com.br: guia alimentar para homens e mulheres que desejam preservar ou melhorar sua fertilidade.

www.menopausaprecoce.com.br: site dedicado às mulheres que precisam saber mais sobre a falência ovariana prematura.

www.semeandoavida.com.br / **www.sementesda vida.com.br**: 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 a ser feita ao se determinar qual será o tipo de tratamento a que o paciente será submetido, principalmente para as crianças antes da puberdade, adolescentes e homens e mulheres jovens que não têm filhos, mas que ainda os desejam ter, é: qual será o prejuízo da fertilidade após a recuperação.

Em breve: **www.cauihomem.com.br**: site dedicado a infertilidade masculina.

NOSSA MISSÃO

Usar a arte da medicina, o conhecimento nas demais áreas da saúde e a mais moderna tecnologia em prol do bem-estar da mulher, valorizando no atendimento as relações entre médicos, equipe e paciente.

Enfatizar que o Universo Humano não se limita à esfera orgânica. A saúde perfeita envolve também aspectos emocionais e afetivos.

NOSSOS VALORES

Respeito, honestidade e transparência nas relações com os clientes e colegas da área de saúde. Valorizar, sem exceção, os princípios éticos que regem a medicina. Acreditar que a excelência dos resultados depende não só do nosso trabalho, mas também da fé, da credibilidade e da vontade do cliente em ser tratado.

NOSSA VISÃO

Atingir o máximo de sucesso nos procedimentos médicos realizados, utilizando o que há de melhor e mais atual na ciência, sem esquecer a ética e a humanização dos tratamentos.

