

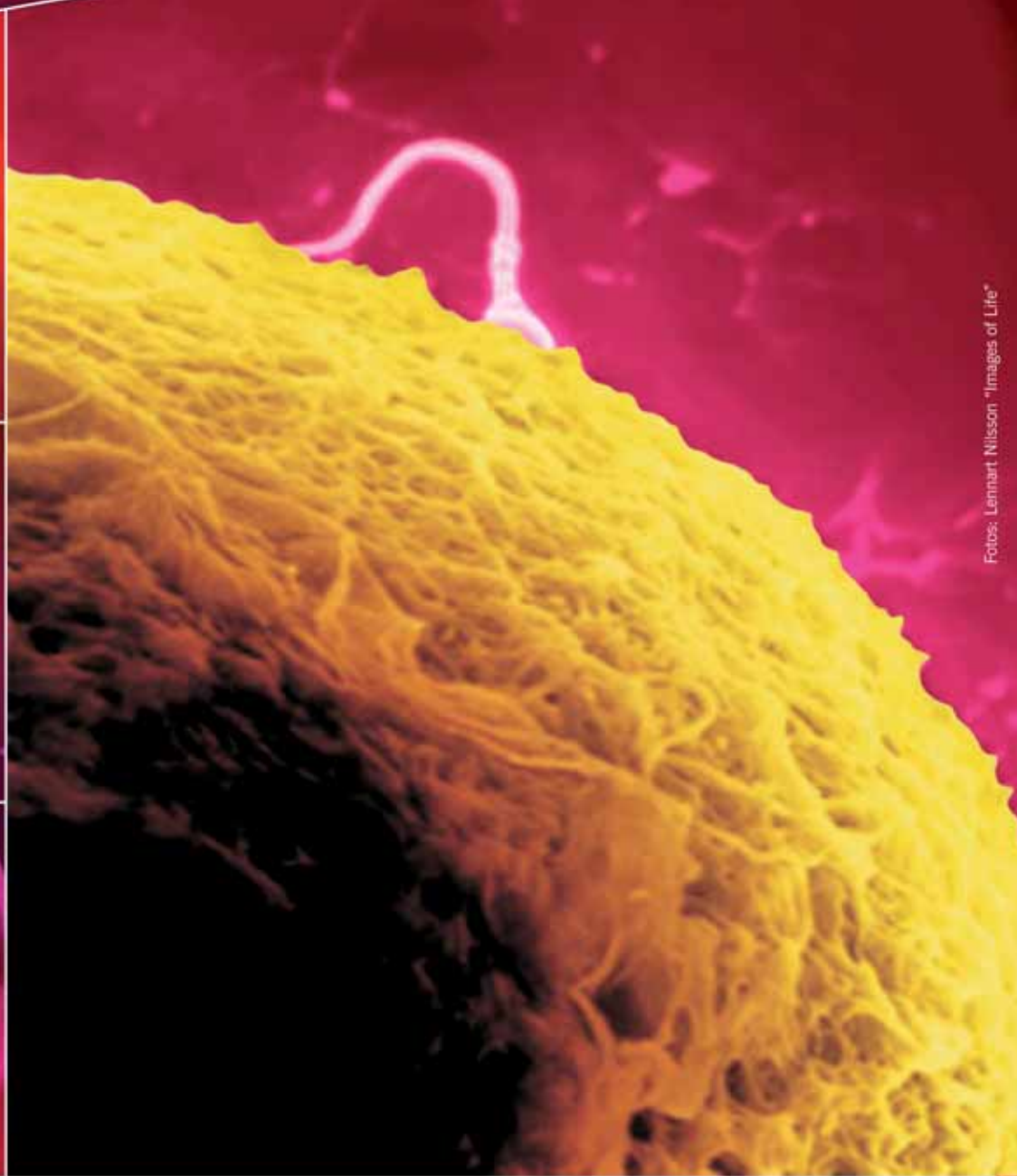
Volume 14
Number 1
Jan-Feb-Mar 2010
ISSN 1517-5693

JBRA

Assisted Reproduction



JORNAL BRASILEIRO DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA



Fotos: Lennart Nilsson "Images of Life"

*Veja a
obra de arte
que fizemos
juntos.*

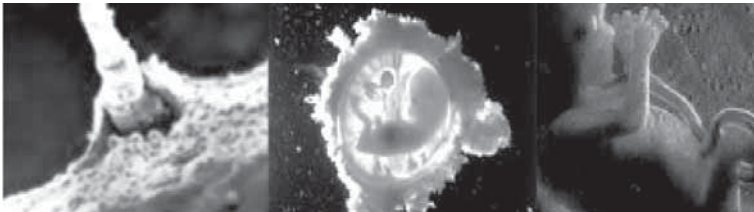


Você. Nós. Somos os pais da fertilidade

0800.113320

Serviço de Atendimento ao Cliente

Merck Serono
Living science, transforming lives



JBRA

Assisted Reproduction

CORPO EDITORIAL

Editor	Instituição	Região/ País
Maria do Carmo Borges de Souza	G&O Barra/ UFRJ	RJ Brasil

Editor Adjunto

Paulo Franco Taitson	IRH / PUC MG	MG Brasil
----------------------	--------------	-----------

Consultor Editorial

José Gonçalves Franco Jr	CRH	SP Brasil
--------------------------	-----	-----------

Assistente Editorial

Bruno Borges		RJ
--------------	--	----

Editores Associados

Edson Borges Jr	Fertility / Inst Sapientiae	SP Brasil
João Batista A Oliveira	CRH	SP Brasil
Selmo Geber	Origen / UFMG	MG Brasil
Weydson Barros Leal	UFPE	PE Brasil

CONSELHO EDITORIAL

Adelino Amaral Silva	Gênesis	DF Brasil
Alessandro Schuffner	Conceber	PR Brasil
Álvaro Petracco	Fertilitat/ PUC RS	RS Brasil
Ana Cristina Allemand Mancebo	G&O Barra	RJ Brasil
Anne R Greenlee	OHSB	EUA
Aroldo Camargos	UFMG	MG Brasil
Bela Zausner	Gênese	BA Brasil
Bruno Scheffer	IBRRA	BH Brasil
Carlos André Henriques	G&O Barra	RJ Brasil
Cesar Cafatti	Clin Los Dominicos	Chile
Claudia Borrero	Conceptum	Colombia
Claudia G Petersen	CRH	SP Brasil
Cláudio Chillik	CEGYR	Argentina
Condesmar Marcondes Filho	Nucl Santista RH	SP Brasil
David Vantman	CER	Chile
Dirceu H Mendes Pereira		SP Brasil

Eduardo Pandolfi Passos	SEGIR / UFRGS	RS Brasil
Ernesto Gallardo Lozano	IMER	México
Fabio Firmbach Pasqualotto	Conception	RS Brasil
Fernando Zegers-Hochschild	Clin Las Condes	Chile
Francisco Risquez	Clin La Trinidad	Venezuela
Humberto Ikuo Shibasaki	UFMT	MT Brasil
Jorge Blaquier	Fertilab	Argentina
João Pedro Junqueira Caetano	Pró-Criar/Mater Dei	MG Brasil
Joaquim Roberto C Lopes	Cenafert	BA Brasil
Jonathas Borges Soares	Projeto Alfa	SP Brasil
Jorge Hallak	Androscience	SP Brasil
Juan Manuel Montoya	Conceptum	Colombia
Ivan Valencia Madera	CEMEFES	Equador
Karen Sermon	VUB	Bélgica
Leila Montenegro S Farah	Fertility	SP Brasil
Leticia Urdapilleta	Cegyr	Argentina
Lídio Jair Ribas Centa	Androlab/ UFPR	PR Brasil
Luiz Fernando Dale	C Medicina da Reprodução	RJ Brasil
Madalena Caldas	GERAR	PE Brasil
Marcos Sampaio	Origen	MG Brasil
Mariângela Badalotti	Fertilitat	RS Brasil
Marilena Correa	UERJ	RJ Brasil
Mario Cavagna	H Perola B/ I Sapientiae	SP Brasil
Marisa Decat de Moura	IBBRA/Mater Dei	BH Brasil
Newton E Busso	Unifert	SP Brasil
Paulo Serafini	Huntington/ USP	SP Brasil
Renzo Antonini Filho	I Saude da Mulher	MG Brasil
Ricardo Melo Marinho	Mater Dei	MG Brasil
Roberta Wonchokier	Projeto Alfa	SP Brasil
Roberto Coco	Fecunditas	Argentina
Rose Marie M Melamed	Fertility	SP Brasil
Sidney Glina	Hosp Albert Einstein	SP Brasil
Silvana Chedid	Chedid-Grieco	SP Brasil
Renato Fanchin		França

Diretoria da SBRA - 2009/2010**PRESIDENTE**

Adelino Amaral Silva
www.sbra.com.br

DEPARTAMENTO DE PUBLICAÇÕES**EDITORIA**

Maria do Carmo Borges de Souza

EDITOR ADJUNTO

Paulo Franco Taitson
e-mail: jornalsbra@cmb.com.br

PRESIDENTE

Adelino Amaral Silva

1º VICE PRESIDENTE

Bela Zausner

2º VICE PRESIDENTE

Condesmar Marcondes de Oliveira

1º SECRETÁRIO

Newton Eduardo Busso

2º SECRETÁRIO

Lidio Jair Ribas Centa

1º TESOUREIRO

Hitomi Miura Nakagava

2º TESOUREIRO

Marcelo de Pontes Rocha

Diretoria da REDLARA - 2009/2010**DIRETOR EXECUTIVO**

Dr. Ernesto Gallardo Lozano
México
E-mail: direjecutiva@redlara.com
www.redlara.com

VICE DIRETORA EXECUTIVA

Dra. Maria do Carmo Borges de Souza
Brasil
E-mail: mariadocarmo@cmb.com.br

DIRETORES REGIONAIS

REGIÃO: Costa Rica, El Salvador, Guatemala, México, Panamá, República Dominicana

Dr. Carlos Félix Arce

México

carfelar@infosel.net.mx

REGIÃO: Bolívia, Chile & Peru

Dr. Fabrizio Vizcarra Alosilla

Peru

favizcarraredlara@gmail.com

REGIÃO: Colômbia, Equador & Venezuela

Dra. María Teresa Urbina

Venezuela

E-mail: mturbina@hotmail.com

REGIÃO: Argentina, Paraguai & Uruguai

Dr. Gabriel Fiszbajn

Argentina

E-mail: fiszbajn@cegyr.com

REGIÃO: Brasil

Dr. Selmo Geber

Brasil.

E-mail: selmogeber@origen.com.br

SECRETÁRIA EXECUTIVA

Marina Díaz

México

E-mail: info@redlara.com

INFORMAÇÕES GERAIS

1. O JBRA Assisted Reproduction (JBRA Assist. Reprod) é publicação oficial da Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida (SBRA – www.sbra.com.br) e da Rede Latino-americana de Reprodução Assistida (www.redlara.com) para conteúdos científicos, com periodicidade trimestral. É dirigido a especialistas e pesquisadores em saúde, particularmente ginecologistas, andrologistas, biólogos, urologistas e embriologistas. São aceitos para avaliação estudos básicos e clínicos nas áreas de reprodução assistida, infertilidade, genética reprodutiva, imunologia reprodutiva, andrologia, microbiologia reprodutiva, laboratório em reprodução assistida e endocrinologia ginecológica, sob a forma de artigos originais, artigos de revisão, artigos de atualização e relatos de caso (conforme detalhamento a seguir). Os artigos podem ser submetidos nos idiomas português, espanhol ou inglês. Autores interessados em traduzir seu artigo para inglês podem solicitar um orçamento de tradução ao J Bras Rep Assist.

2. Artigos submetidos ao JBRA Assisted Reproduction devem ser inéditos, isto é, não devem ter sido publicados nem submetidos para análise por outras revistas, no todo ou parcialmente. Em casos de figuras já publicadas, autorização deve ser obtida e a fonte deve ser citada. Uma vez publicados, os artigos passam a ser de propriedade da SBRA.

3. As Instruções para Autores do JBRA Assisted Reproduction incorporam as recomendações dos Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. A versão completa do texto está disponível em www.icmje.org. Manuscritos que estiverem em desacordo com as instruções aqui apresentadas serão devolvidos para a incorporação de ajustes antes da avaliação pelo Conselho Editorial.

4. Todo artigo publicado no JBRA Assisted Reproduction passa pelo processo de revisão por especialistas (peer review). Os artigos submetidos são primeiramente encaminhados aos editores para uma avaliação inicial quanto ao escopo do trabalho e às exigências editoriais do Jornal. Se a avaliação é positiva, o artigo é enviado a dois revisores especialistas na área pertinente. Todo o processo é anônimo, ou seja, os revisores são cegos quanto à identidade dos autores e seu local de origem e vice-versa. Após a avaliação do artigo pelos revisores, os artigos podem ser aceitos sem modificações, recusados ou devolvidos aos autores com sugestões de modificações, sendo que cada artigo pode retornar várias vezes aos autores para esclarecimentos e modificações, sem que isso implique necessariamente a aceitação futura do trabalho.

5. O número de autores de cada manuscrito fica limitado a seis. O conceito de co-autoria implica contribuição substancial na concepção e planejamento do trabalho, análise e interpretação dos dados e redação ou revisão crítica do texto. Contribuições significativas feitas ao estudo, mas que não se enquadram nesses critérios, podem ser citadas na seção de agradecimentos.

6. Artigos de pesquisas clínicas (clinical trials) devem ser registrados em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde e pelo International Committee of Medical Journal Editors (por exemplo, www.actr.org.au, www.clinicaltrials.gov, www.ISRCTN.org, www.umin.ac.jp/ctr/index/htm e www.trialregister.nl). O número de identificação do estudo deverá ser apresentado ao final do resumo.

7. Para textos que forem aceitos para publicação, uma declaração, assinada por todos os autores deverá ser enviada à revista, contendo as seguintes informações: a) o manuscrito é original; b) o manuscrito não foi publicado nem submetido a outra revista, nem o será se vier a ser publicado no JBRA Assisted Reproduction; c) todos os autores participaram ativamente na elaboração do estudo e aprovaram a versão final do texto; d) situações de potencial conflito de interesse (financeiro ou de outra natureza) estão sendo informadas; e) foi obtida aprovação do estudo pelo comitê de ética da instituição à qual o trabalho está vinculado

(para artigos que relatam dados de pesquisa experimental; f) foi obtido consentimento informado dos pacientes incluídos no estudo (quando aplicável). As informações sobre a aprovação do estudo por comitê de ética e a obtenção de consentimento informado também devem constar na seção Métodos do artigo.

8. Antes da publicação dos artigos aceitos, os autores correspondentes receberão, via e-mail, em arquivo PDF, o artigo editorado para aprovação. Nessa fase, as correções devem limitar-se a erros tipográficos, sem alteração do conteúdo do estudo. Os autores deverão devolver as provas aprovadas via e-mail ou fax até 48 horas após o recebimento da mensagem.

TIPOS DE ARTIGOS PUBLICADOS

Artigos originais. Trabalhos resultantes de pesquisa científica que apresentam dados originais sobre aspectos experimentais ou observacionais de caráter médico, biológico, bioquímico e psicossocial e incluem análise estatística descritiva e/ou inferências de dados próprios. Esses artigos têm prioridade para publicação. Devem ser compostos de: página de rosto, resumo e palavras-chave, abstract e keywords, texto (dividido nas seções Introdução, Métodos, Resultados, Discussão ou equivalentes, Conclusões), agradecimentos (se aplicável), lista de referências (máximo de 40), tabelas (se houver), legendas de figuras (se houver) e figuras (se houver).

Artigos de revisão. Trabalhos que têm por objetivo resumir, analisar, avaliar ou sintetizar trabalhos de investigação já publicados em revistas científicas. Devem incluir síntese e análise crítica da literatura levantada e não ser confundidos com artigos de atualização. Devem ser compostos de: página de rosto, resumo e palavras-chave, abstract e keywords, texto, lista de referências, tabelas (se houver), legendas de figuras (se houver) e figuras (se houver).

Artigos de atualização ou opinião. Trabalhos que relatam informações geralmente atuais sobre tema de interesse para determinadas especialidades (por exemplo, uma nova técnica ou método). Têm características distintas de um artigo de revisão, visto que não apresentam análise crítica da literatura. Devem ser compostos de: página de rosto, resumo e palavras-chave, abstract e keywords, texto, lista de referências, tabelas (se houver), legendas de figuras (se houver) e figuras (se houver).

Relatos de caso. Artigos que representam dados descritivos de um ou mais casos, explorando um método ou problema através de exemplo(s). Os casos escolhidos devem ser de grande interesse, com doença ou evolução incomuns ou submetidos a tratamentos inusitados ou alternativos. Podem envolver humanos ou animais e devem apresentar as características do indivíduo estudado (sexo, idade, etc.). Devem ser compostos de: página de rosto, resumo e palavras-chave, abstract e keywords, texto (dividido nas seções Introdução, Descrição do caso e Discussão ou equivalentes), lista de referências, legendas de figuras (se houver) e figuras (se houver).

Cartas ao leitor. Cartas ao editor comentando, discutindo ou criticando os artigos publicados no JBRA Assisted Reproduction serão bem recebidas e publicadas desde que aceitas pelo Conselho Editorial. Devem ser compostas de: título, nome do autor, identificação da publicação que está sendo comentada e lista de referências (se houver). Recomenda-se um máximo de 500 palavras, incluindo referências. Sempre que possível, uma resposta dos autores será publicada juntamente com a carta.

PREPARAÇÃO DOS ORIGINAIS

Utilize preferencialmente o processador de texto Microsoft Word®. Os trabalhos devem ser digitados em fonte Times New Roman tamanho 12, espaço simples, alinhados à esquerda, iniciando cada seção em página nova, na seguinte ordem: página de rosto, resumo e palavras-chave, abstract e keywords, texto, agradecimentos, lista de referências, tabelas, legendas de figuras e figuras. Todas as páginas devem ser numeradas.

Siglas devem ser definidas por extenso na primeira ocorrência no texto; após a primeira ocorrência, somente a sigla deverá ser utilizada. No resumo, o uso de siglas deve ser evitado. Substâncias devem ser apresentadas utilizando seu nome genérico. Se relevante, o nome comercial da substância e o fabricante podem ser informados entre parênteses.

A apresentação de unidades de medida deve seguir o sistema internacional (SI).

Genes de animais devem ser apresentados em itálico com inicial maiúscula (exemplo: Sox2); genes de seres humanos também devem ser apresentados em itálico, porém com todas as letras maiúsculas (exemplo: SOX2). Proteínas devem seguir o mesmo padrão de maiúsculas/minúsculas, porém sem itálico.

PÁGINA DE ROSTO

A página de rosto deve conter:

- Título conciso e explicativo, representando o conteúdo do trabalho, em português e inglês
- Título resumido (máximo de 40 caracteres)
- Nomes dos autores
- Afiliação dos autores, indicando departamento/unidade, instituição e região geográfica
- Nome da instituição onde o trabalho foi executado
- Informações sobre auxílios recebidos sob a forma de financiamento, equipamentos ou medicamentos
- Congressos onde o estudo foi apresentado
- Nome, endereço, telefone, fax e email do autor correspondente

RESUMO E ABSTRACT

Todos os trabalhos devem apresentar um resumo em português e um abstract em inglês. Trabalhos escritos em espanhol devem apresentar, além do resumo no idioma original, também um resumo em português e um abstract em inglês. O conteúdo dos textos deve ser idêntico, e não deve ultrapassar 250 palavras. Para artigos originais, o resumo deve ser estruturado como segue: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões. Para relatos de caso, artigos de revisão e artigos de atualização, o resumo não deve ser estruturado. Deve-se evitar o uso de abreviações no resumo, e não devem ser citadas referências.

Logo após o resumo/abstract/resumen, deverão ser apresentadas de três a seis palavras-chave que sejam integrantes da lista de Descritores em Ciências da Saúde (<http://decs.bvs.br>).

AGRADECIMENTOS

Esta seção é dedicada a reconhecer o trabalho de pessoas que tenham colaborado intelectualmente, mas cuja contribuição não justifica co-autoria, ou de pessoas ou instituições que tenham dado apoio material.

REFERÊNCIAS

No texto, as citações serão identificadas entre parênteses, pelo sobrenome do autor seguido do ano de publicação. Exemplos: um autor (Steptoe, 1978), dois autores (Edwards & Steptoe, 1980), mais de dois autores (Van Steirteghem et al., 1988).

A lista de referências deve ser apresentada em ordem alfabética (último sobrenome de cada autor seguido das duas primeiras iniciais), e não deve ser numerada. Trabalhos do mesmo autor devem ser ordenados cronologicamente; trabalhos de mesmo autor e ano devem ser identificados com letras após o ano (2000a, 2000b, etc.). A apresentação das referências seguirá os modelos propostos nos Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (ver exemplos a seguir). Todas as referências citadas na lista devem ser mencionadas no texto e vice-versa.

1. Artigo de periódico

Edwards RG, Steptoe PC, Purdy JM. Establishing full-term human pregnancies using cleaving embryos grown in vitro. *Br J Obstet Gynaecol.* 1980;87:737-56.

2. Livro

Wolf DP, Quigley MM, eds. *Human in vitro fertilization and embryo transfer.* New York: Plenum Press; 1984.

3. Capítulo de livro

Simpson JL. Gonadal dysgenesis and sex abnormalities: phenotypic-karyotypic correlations. In: Vallet HL, Porter IH, eds. *Genetic mechanisms of sexual development.* New York: Academic Press; 1979. p. 365-77.

4. Artigo de revista eletrônica

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs [revista eletrônica].* 2002 Jun [citado 2002 ago 12];102(6):[aproximadamente 3 p.]. Disponível em: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>.

5. Artigo publicado na Internet:

Wantland DJ, Portillo CJ, Holzemer WL, Slaughter R, McGhee EM. The effectiveness of web-based vs. non-web-based interventions: a meta-analysis of behavioral change outcomes. *J Med Internet Res.* 2004;6(4):e40. Disponível em: <http://www.jmir.org/2004/4/e40/>. Acessado: 29/11/2004.

6. Site

Oncolink [site na Internet]. Philadelphia: University of Pennsylvania; c1994-2006. [atualizado 2004 set 24; citado 2006 mar 14]. Disponível em: <http://cancer.med.upenn.edu/>.

7. Software

Smallwaters Corporation. Analysis of moment structures: AMOS [software]. Version 5.0.1. Chicago: Smallwaters; 2003.

TABELAS E FIGURAS

Tabelas e figuras (gráficos, fotografias, etc.) devem ser numeradas em algarismos arábicos conforme a ordem de aparecimento no texto e devem ter legendas individuais, apresentadas ao final do trabalho. Cada tabela e figura deve ser submetida em folha separada.

Nas tabelas, deverão ser utilizadas apenas linhas horizontais, e cada dado deverá constar em uma célula independente. Explicações sobre itens das tabelas devem ser apresentadas em notas de rodapé identificadas pelos seguintes símbolos, nesta sequência: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡.

Figuras em geral (gráficos, fotografias, etc.) serão publicadas em preto e branco. Despesas com a eventual reprodução de fotografias em cor serão de responsabilidade do autor.

Figuras podem ser submetidas eletronicamente, nas extensões .jpg, .gif ou .tif, com resolução mínima de 300 dpi (para possibilitar uma impressão nítida), ou por correio (ver instruções de envio mais adiante). Todas as figuras enviadas pelo correio devem ser identificadas no verso com o uso de etiqueta colante contendo o nome do primeiro autor, o número da figura e uma seta indicando o lado para cima.

Fotografias escaneadas não serão aceitas; fotografias em papel devem ser encaminhadas pelo correio. Fotografias de pacientes não devem permitir sua identificação.

Gráficos devem ser apresentados somente em duas dimensões. Figuras já publicadas e incluídas em artigos submetidos devem indicar a fonte original na legenda e devem ser acompanhadas por uma carta de permissão do detentor dos direitos (editora ou revista).

ENVIO/SUBMISSÃO DE ARTIGOS

Os artigos devem ser submetidos preferencialmente por email (journalsbra@cmb.com.br). Texto e figuras devem ser enviadas como um anexo à mensagem. Figuras (exclusivamente gráficos e fotografias digitais) podem ser enviadas nas extensões .jpg, .gif ou .tif, com resolução mínima de 300 dpi e tamanho máximo total (do conjunto de figuras) de 3 MB. Se a submissão por email não for possível, duas cópias do texto e figuras devem ser enviadas para o endereço a seguir:

Profa. Dra. Maria do Carmo Borges de Souza
 Editora do Jornal Brasileiro de Reprodução Assistida
 Centro Médico BarraShopping
 Av. das Américas, 4666, salas 312/313
 CEP 22649-900 – Rio de Janeiro, RJ
 Fone: (21) 2430.9060
 Fax: (21) 2430.9070
<http://www.sbra.com.br>

GENERAL INFORMATION

1. JBRA Assisted Reproduction (JBRA Assist. Reprod) is the official publication by both the Brazilian Society of Assisted Reproduction (SBRA – www.sbra.com.br) and the Latin America Network of Assisted Reproduction (www.redlara.com) destined to scientific-based and quarterly issued papers. It is designated to specialists and researchers in the health area, in particular to gynecologists, andrologists, biologists, urologists and embryologists. Basic and clinical studies in the areas of assisted reproduction, infertility, reproductive genetics, reproductive immunology, andrology, reproductive microbiology, laboratory in assisted reproduction and gynecological endocrinology will be accepted for evaluation in the form of original articles, reviews, update articles and case reports (as detailed below). Articles may be submitted in Portuguese, Spanish or English. Authors interested in having their articles translated into English may request an estimate at J Bras Rep Assist.

2. Papers submitted to JBRA Assisted Reproduction must be original, that is, they cannot have been either published or submitted for analysis by other journals, partially or in the whole. In cases where the illustrations have been published previously, an authorization must be granted and the source cited. Once published, the copyright of the articles belongs to SBRA.

3. The Instructions for Authors by JBRA Assisted Reproduction is comprised of the recommendations given by the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. The complete version of the text is available at www.icmje.org. Manuscripts not in accordance with the instructions presented herein will be returned for modifications to be made before the Editorial Board has evaluated them.

4. Every article published in JBRA Assisted Reproduction undergoes a review process by specialists (peer review). Submitted articles are primarily sent to editors for an initial evaluation as to the scope of the work and the editorial demands of the journal. In case of a positive evaluation, the article is then sent to two reviewers specialized in the appropriate area. Every process is anonymous, that is, reviewers are not aware of author's identity and place of origin and vice versa. After the articles are evaluated by reviewers, they can be accepted without alterations, refused or returned to authors along with suggestions for modifications. Each article may return to its author several times for clarification and alteration, without necessarily meaning a future acceptance of the article.

5. The number of authors for each manuscript is limited to six. The co-authorship concept connotes substantial contribution in the creation and planning of the paper, analysis and interpretation of data not to mention the writing and critical revision of the text. Significant contributions given to the study which do not fit these criteria may be cited in the acknowledgements section.

6. Clinical trials articles should be registered in the Clinical Trials Registry validated by the criteria established by the World Health Organization and by the International Committee of Medical Journal Editors (for instance, www.actr.org.au, www.clinicaltrials.gov, www.ISRCTN.org, www.umin.ac.jp/ctr/index/htm and www.trialregister.nl). The study identification number shall be presented at the end of the abstract.

7. For texts accepted for publication, a statement signed by all authors shall be sent to the journal, including the following information: a) the manuscript is original; b) the manuscript has not been previously published nor submitted to any other journal, and will not be published in case it is accepted by JBRA Assisted Reproduction; c) all authors have actively taken part in the preparation of the study and have approved of the final version of the text; d) situations on potential conflict of interests (either financial or of any other nature) are being informed; e) an approval of the study by the Ethics Committee of the institution to which the paper is linked was obtained (for articles reporting experimental research data; f) an informed consent by the patients included in the

study was obtained (when applicable). All information on the approval of the study by the Ethics Committee and the possession of an informed consent should also be mentioned in the Methods section of the article.

8. Before the publication of accepted articles, the corresponding authors will receive the published article via e-mail attachment in a PDF archive for approval. At this point, corrections should be limited to typographic mistakes, without altering the content of the study. Authors should return approved papers by e-mail or fax 48 hours after receiving the message.

TYPES OF PUBLISHED ARTICLES

Original articles. Pieces of work resulting from scientific research presenting original data about experimental or observational aspects of medical, biological, biochemical and psychosocial character and including descriptive statistical analysis and/or inferences of own data. These articles have priority for publication. They must be composed of: title page, resumo e palavras-chave (in Portuguese) (abstract and keywords, text (divided in Introduction, Methods, Results, Discussion or equivalent, Conclusion), acknowledgments (if applicable), references (40 at the most), tables (if available), figure legends (if available) and figures (if available).

Reviews. Papers whose aim is to summarize, analyze, evaluate or synthesize investigative papers already published in scientific journals. They must include a synthesis and critical analysis of the researched literature and cannot be confused with update articles. They must be composed of: title page, resumo e palavras-chave (in Portuguese), abstract and keywords, text, references, tables (if available), figure legends (if available) and figures (if available).

Update or opinion articles. Papers reporting usually current information on themes of interest to certain specialties (such as a new technique or method). They have different characteristics from reviews, since they do not display critical analysis of the literature. They must be composed of: title page, resumo e palavras-chave (in Portuguese), abstract and keywords, text, references, tables (if available), figure legends (if available) and figures (if available).

Case reports. Articles representing descriptive data of one or more cases, exploiting a method or problem through example(s). The selected cases should be of great interest, with unusual disease or evolution or submitted to unexpected or alternative treatments. They may involve humans or animals and should present the studied individual's characteristics (gender, age, etc.). They must be composed of: title page, resumo e palavras-chave (in Portuguese), abstract and keywords, text (divided in: Introduction, Case Description and Discussion or equivalent), references, figure legends (if available) and figures (if available).

Letters to the reader. Letters to the editor commenting, discussing or criticizing articles published in JBRA Assisted Reproduction will be welcome and published as long as they are accepted by the Editorial Board. They must be composed of: title, name of author, identification of the publication being commented on and references (if available). It is recommended to include 500 words at the most, references inclusive. Whenever possible, a reply by the authors will be published alongside with the letter.

PREPARATION OF ORIGINAL PAPERS

Preferably use Microsoft Word® processor. Papers should be typed in Times New Roman font sized 12, single-spaced and aligned to the left. Every section should be started on a new page in the following order: title page, resumo e palavras-chave (in Portuguese), abstract and keywords, text, acknowledgements, references, tables, figure legends and figures. All of the pages should be numbered consecutively. Abbreviations should be spelled out in the first mention in the text; and after the first appearance, only the abbreviation should be used. In the abstract, the use of abbreviations should be avoided.

Chemicals should be presented by their generic name. If relevant, commercial name of the substance and the manufacturer's name may be informed in parentheses.

The presentation of units of measurements should follow the International System (IS).

Genes of animals should be presented in italics with capital letter initials (example: Sox2); genes of human beings should also be presented in italics; however, with all capital letters (example: SOX2). Proteins should follow the same pattern: capital/small, without italics, though.

TITLE PAGE

The title page should carry the following information:

- Concise and comprehensive title, representing the content of the article, both in Portuguese and English
- Short running head (no more than 40 characters including letters and spaces)
- Authors' names
- Authors' institutional affiliation, showing department/unit, institution and geographic region
- Name of the institution where the work was carried
- Information about support given in the form of loan, equipment or drugs
- Congresses where the study was presented
- Name, mailing address, telephone and fax numbers, and e-mail address of the corresponding author

RESUMO AND ABSTRACT

All articles should present an abstract both in Portuguese and in English. Papers written in Spanish should present, besides their abstracts in the original language, one abstract in Portuguese and another one in English. The content of both texts should be identical, and should not exceed 250 words. For original articles, the abstract should be structured as follows: Objective, Methods, Results and Conclusion. For case reports, reviews and update articles, the abstract should not be structured. The use of abbreviations should be avoided in the abstract, and references should not be cited.

Right after the resumo/abstract/resumen, three to six keywords belonging to the list of Health Sciences Descriptors (<http://decs.bvs.br>) should be presented.

ACKNOWLEDGEMENTS

This part is dedicated to acknowledging the work of those who have helped intellectually, but whose contribution does not justify co-authorship or those people or institutions who have given material support.

REFERENCES

In the text, the citations will be identified by the author's last name in parentheses followed by the publication year. Examples: one author (Steptoe, 1978), two authors (Edwards & Steptoe, 1980), and more than two authors (Van Steirteghem et al., 1988).

The references should be presented in alphabetical order (each author's surname followed by his/her first two initials), and should not be numbered. Papers by the same author should be chronologically organized; papers by the same author in the same year should be identified with letters after each year (2000a, 2000b, etc.). The presentation of references will follow the format proposed in the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (see examples below). All references cited in the list should be mentioned in the text and vice-versa.

1. Journal Article

Edwards RG, Steptoe PC, Purdy JM. Establishing full-term human pregnancies using cleaving embryos grown in vitro. *Br J Obstet Gynaecol.* 1980;87:737-56.

2. Book

Wolf DP, Quigley MM, eds. *Human in vitro fertilization and embryo transfer.* New York: Plenum Press; 1984.

3. Book Chapter

Simpson JL. Gonadal dysgenesis and sex abnormalities: phenotypic-karyotypic correlations. In: Vallet HL, Porter IH,

eds. *Genetic mechanisms of sexual development.* New York: Academic Press; 1979. p. 365-77.

4. Electronic Journal Article

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs [electronic journal].* 2002 June [cited 2002 aug 12];102(6):[approximately 3 p.]. Available at: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>.

5. Article published in the Internet:

Wantland DJ, Portillo CJ, Holzemer WL, Slaughter R, McGhee EM. The effectiveness of web-based vs. non-web-based interventions: a meta-analysis of behavioral change outcomes. *J Med Internet Res.* 2004;6(4):e40. Available at: <http://www.jmir.org/2004/4/e40/>. Accessed: 29/11/2004.

6. Site

OncoLink [site in the Internet]. Philadelphia: University of Pennsylvania; c1994-2006. [updated 2004 Sept 24; cited 2006 March 14]. Available at: <http://cancer.med.upenn.edu/>.

7. Software

Smallwaters Corporation. Analysis of moment structures: AMOS [software]. Version 5.0.1. Chicago: Smallwaters; 2003.

TABLES AND FIGURES

Tables and figures (graphs, photographs, etc.) should be numbered in Arabic numerals according to the order in which they appear in the text and should have individual legends, presented at the end of the paper. Each table and figure should be submitted on a separate sheet of paper.

In the tables, use horizontal lines only, and each piece of information should be in an independent cell. Explanations about items in the tables should be presented in footnotes identified by the following symbols, in this sequence: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡.

Figures in general (graphs, photographs, etc.) will be published in black and white. Expenses due to the eventual reproduction of photographs in color will be the author's responsibility.

Figures may be submitted in electronic formats such as .jpg, .gif or .tif, with a minimum resolution of 300 dpi (in order to guarantee clear printing), or by mail (see further mailing instructions). All figures sent by mail should be identified on the back with an adherent sticker containing author's first name, number of the figure and an arrow indicating which side is up. Scanned photographs will not be accepted; photographs in paper must be sent by mail. Photographs of patients should not allow their identification.

Graphs should be two-dimensional only.

Figures previously published and included in submitted articles should include the original source in the legend and should be accompanied by a permission letter from the copyright's holder (publisher or journal).

MAILING/SUBMISSION OF ARTICLES

Articles should be submitted preferably by e-mail (journalsbra@cmb.com.br). Text and figures should be sent as attachments together with the message. Figures (graphs and digital photographs exclusively) may be sent in the formats .jpg, .gif ou .tif, with minimum resolution of 300 dpi and total maximum size of 3 MB (all figures).

If submission by e-mail is not possible, two copies of the text must be sent to the address below:

Profa. Dra. Maria do Carmo Borges de Souza
 Editora do Jornal Brasileiro de Reprodução Assistida
 Centro Médico Barra Shopping
 Av. das Américas, 4666, salas 312/313
 CEP 22649-900 – Rio de Janeiro, RJ
 Fone: (55)(21) 2430.9060
 Fax: (55)(21) 2430.9070
<http://www.sbra.com.br>

INFORMACIONES GENERALES

1. El JBRA Assisted Reproduction (JBRA Assist. Reprod) es una publicación oficial de la Sociedad Brasileña de Reproducción Asistida (SBRA – www.sbra.com.br) y de la Red Latinoamericana de Reproducción Asistida (www.redlara.com) para contenidos científicos, con periodicidad cuatrimestral. Es dirigido a especialistas e investigadores en salud, particularmente ginecólogos, andrólogos, biólogos, urólogos y embriólogos. Se recibe para evaluación estudios básicos y clínicos en los siguientes áreas: reproducción asistida, infertilidad, genética reproductiva, inmunología reproductiva, andrología, microbiología reproductiva, laboratorio en reproducción asistida y endocrinología ginecológica, bajo la forma de artículos originales, de revisión, de actualización y relatos de caso (conforme detallamos a continuación). Se reciben artículos en portugués, español o inglés. Autores interesados en traducir sus artículos al inglés pueden solicitar un presupuesto de traducción al J Bras Rep Assist.

2. Artículos sometidos al JBRA Assisted Reproduction deben ser inéditos, o sea, no deben haber sido publicados ni sometidos para análisis por otras revistas, en su totalidad o parcialmente. En casos de imágenes ya publicadas, se debe obtener autorización y nombrar la fuente. Una vez que su artículo(s) haya(n) sido publicado(s), pasa(n) a ser propiedad de la SBRA.

3. Las Instrucciones para Autores del JBRA Assisted Reproduction incorporan las recomendaciones de los *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*. La versión completa del texto está disponible en www.icmje.org. Manuscritos que no estén conforme las instrucciones aquí presentadas serán devueltos para la incorporación de ajustes antes de la evaluación por el Consejo Editorial.

4. Todo artículo publicado en el JBRA Assisted Reproduction pasa por un proceso de revisión por especialistas (*peer review*). Los artículos sometidos son primeramente enviados a los editores para una evaluación inicial respecto al objetivo del trabajo y a las exigencias editoriales del JBRA. Si la evaluación es positiva, el artículo es enviado a dos revisores especialistas del área pertinente. Todo el proceso es anónimo, o sea, los revisores desconocen la identidad de los autores y su local de origen y viceversa. Después de la evaluación del artículo por los revisores, se puede: a-aceptar el artículo sin modificaciones, b-rechazar el artículo, c-devolverlo a los autores con sugerencias de modificaciones; en el último caso, un artículo puede regresar varias veces a sus autores para aclaraciones y modificaciones, sin que eso implique necesariamente la aceptación futura del trabajo.

5. Se limita a seis el número de autores de cada manuscrito. El concepto de coautoría implica contribución substancial en la concepción y planeamiento del trabajo, análisis e interpretación de los datos y redacción o revisión crítica del texto. Contribuciones significativas hechas al estudio, pero que no se cuadran en esos criterios, pueden ser descritas en la sección de agradecimientos.

6. Artículos de investigaciones clínicas (*clinical trials*) deben ser registrados en uno de los Registros de Ensayos Clínicos validados por los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud y por el International Committee of Medical Journal Editors (por ejemplo, www.actr.org.au, www.clinicaltrials.gov, www.ISRCTN.org, www.umin.ac.jp/ctr/index/htm y www.trialregister.nl). El número de identificación del estudio deberá ser presentado al final del resumen.

7. Caso se acepte su trabajo para publicación, débese enviar al JBRA una declaración firmada por todos los autores, con la siguiente información: a) el manuscrito es original; b) el manuscrito no fue publicado ni sometido a otra revista, ni será, en el caso de su publicación por el JBRA Assisted Reproduction; c) todos los autores participaron activamente en la elaboración del estudio y aprobaron la versión final del texto; d) situaciones de potencial conflicto de interés (financiero o de otra naturaleza) serán informadas; e) se

obtuvo aprobación del estudio por el comité de ética de la institución a la cual el trabajo está vinculado (para artículos que relatan datos de pesquisa experimental); f) se obtuvo consentimiento informado de los pacientes incluidos en el estudio (cuando se aplica). Se debe informar en la sección Métodos del artículo los datos sobre la aprobación del estudio por el comité de ética y la obtención de consentimiento informado.

8. Antes de la publicación de los artículos aprobados, los autores correspondientes recibirán, por e-mail, en documento PDF, el artículo listo para publicación, para aprobación. En esta etapa, las correcciones deben limitarse a errores tipográficos, sin cambios de contenido del estudio. Los autores deberán devolver las pruebas aprobadas por e-mail o fax antes de 48 horas después de haberlo recibido.

TIPOS DE ARTÍCULOS PUBLICADOS

Artículos originales. Trabajos resultantes de pesquisa científica que presentan datos originales sobre aspectos experimentales u observacionales de carácter médico, biológico, bioquímico y psicosocial e incluyen análisis estadística descriptiva y/o inferencias de datos propios. Estos artículos tienen prioridad para publicación. Deben contener: hoja frontal, resumen y palabras-clave, *abstract* y *keywords*, texto (dividido en las secciones Introducción, Métodos, Resultados, Discusión o equivalentes, Conclusiones), agradecimientos (si se aplica), listado de referencias (máximo de 40), tablas (si hay), notas al pie de imágenes (si hay) e imágenes (si hay).

Artículos de revisión. Trabajos que tienen por objetivo resumir, analizar, evaluar o sintetizar trabajos de investigación ya publicados en revistas científicas. Deben incluir síntesis y análisis crítica de la literatura levantada y no ser confundidos con artículos de actualización. Deben contener: hoja frontal, resumen y palabras-clave, *abstract* y *keywords*, texto, listado de referencias, tablas (si hay), notas al pie de imágenes (si hay) e imágenes (si hay).

Artículos de actualización u opinión. Trabajos que reportan informaciones generalmente actuales sobre tema de interés para determinadas especialidades (por ejemplo, una nueva técnica o método). Tienen características diferentes de un artículo de revisión, pues no presenta análisis crítica de la literatura. Deben contener: hoja frontal, resumen y palabras-clave, *abstract* y *keywords*, texto, listado de referencias, tablas (si hay), notas al pie de imágenes (si hay) e imágenes (si hay).

Relatos de caso. Artículos que representan datos descriptivos de uno o más casos, explorando un método o problema a través de ejemplo(s). Los casos elegidos deben ser de gran interés, con enfermedad o evolución anormal o sometidos a tratamientos inusitados o alternativos. Pueden involucrar humanos o animales y deben presentar las características del individuo en estudio (sexo, edad, etc.). Deben contener: hoja frontal, resumen y palabras-clave, *abstract* y *keywords*, texto (dividido en las sesiones Introducción, Descripción del caso y Discusión o equivalentes), listado de referencias, notas al pie de imágenes (si hay) e imágenes (si hay).

Cartas al lector. Con gusto recibiremos cartas al editor comentando, discutiendo o criticando los artículos publicados en el JBRA Assisted Reproduction; estas serán publicadas desde que el Consejo Editorial las apruebe. Deben contener: título, nombre del autor, identificación de la publicación que se comenta y listado de referencias (si hay). Recomendase un máximo de 500 palabras, incluyendo referencias. Siempre que posible, se publicará una respuesta de los autores junto a la carta.

PREPARO DE LOS ORIGINALES

Utilice preferentemente Microsoft Word®. Los trabajos deben ser tecleados en Times New Roman tamaño 12, espacio sencillo, alineados a la izquierda, iniciando cada sección en página nueva, en el siguiente orden: hoja frontal, resumen y palabras-clave, *abstract* y *keywords*, texto, agradecimientos, listado de referencias, tablas, notas al pie de imágenes e imágenes. Todas las páginas deben de ser numeradas.

Siglas deben ser definidas por extenso en la primera ocurrencia en el texto; después de la primera ocurrencia, solamente la sigla deberá ser utilizada. En el resumen, el uso

de siglas debe ser evitado.

Substancias deben ser presentadas utilizando su nombre genérico. Si es relevante, el nombre comercial de la substancia y el fabricante pueden ser informados entre paréntesis.

La presentación de unidades de medida debe seguir el sistema internacional (SI).

Genes de animales deben ser presentados en *itálico* con inicial mayúscula (ejemplo: *Sox2*); genes de seres humanos también deben ser presentados en *itálico*, pero con todas las letras mayúsculas (ejemplo: *SOX2*). Proteínas deben seguir el mismo patrón de mayúsculas / minúsculas, pero sin *itálico*.

HOJA FRONTAL

La hoja frontal debe contener:

- Título conciso y explicativo, representando el contenido del trabajo, en portugués e inglés. (no sería: portugués, inglés y español ¿)
- Título resumido (máximo de 40 caracteres).
- Nombres de los autores.
- Afiliación de los autores, indicando departamento/unidad, institución y región geográfica.
- Nombre de la institución donde el trabajo fue ejecutado.
- Informaciones sobre ayudas recibidas bajo la forma de financiamiento, equipamientos o medicamentos.
- Congresos donde el estudio fue presentado.
- Nombre, dirección, teléfono, fax y e-mail del autor correspondiente.

RESUMEN Y ABSTRACT

Todos los trabajos deben presentar un resumen en portugués y un *abstract* en inglés. Trabajos escritos en español deben presentar, además del resumen en su idioma original, también un resumen en portugués y un *abstract* en inglés. El contenido de los textos debe ser idéntico, y no debe sobrepasar 250 palabras. Para artículos originales, el resumen debe ser estructurado como detallamos a continuación: Objetivo, Métodos, Resultados y Conclusiones. Para relatos de caso, artículos de revisión y artículos de actualización, el resumen no debe ser estructurado. Débese evitar el uso de abreviaciones en el resumen, y no deben ser mencionadas referencias.

Luego después del *resumo/abstract/resumen*, deberán ser presentadas de tres a seis palabras-clave que sean integrantes de la lista de Descriptores en Ciencias de la Salud (<http://decs.bvs.br>).

AGRADECIMIENTOS

Esta sección es dedicada a reconocer el trabajo de personas que hayan colaborado intelectualmente, pero cuya contribución no justifica coautoría, o personas o instituciones que hayan dado apoyo material.

REFERENCIAS

En el texto, las citaciones serán identificadas entre paréntesis, por el apellido del autor seguido del año de publicación. Ejemplos: un autor (Steptoe, 1978), dos autores (Edwards & Steptoe, 1980), más de dos autores (Van Steirteghem et al., 1988).

El listado de referencias debe ser presentado en orden alfabético (último apellido de cada autor seguido de las dos primeras iniciales), y no debe ser numerada. Trabajos del mismo autor deben ser ordenados cronológicamente; trabajos del mismo autor y año deben ser identificados con letras después el año (2000a, 2000b, etc.). La presentación de las referencias seguirá los modelos propuestos en los *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (ver ejemplos a continuación). Todas las referencias citadas en la lista deben ser mencionadas en el texto y viceversa.

1. Artículo de periódico

Edwards RG, Steptoe PC, Purdy JM. Establishing full-term human pregnancies using cleaving embryos grown in vitro. *Br J Obstet Gynaecol*. 1980;87:737-56.

2. Libro

Wolf DP, Quigley MM, eds. *Human in vitro fertilization and embryo transfer*. New York: Plenum Press; 1984.

3. Capítulo de libro

Simpson JL. Gonadal dysgenesis and sex abnormalities: phenotypic-karyotypic correlations. In: Vallet HL, Porter IH, eds. *Genetic mechanisms of sexual development*. New York: Academic Press; 1979. p. 365-77.

4. Artículo de revista electrónica

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [revista electrónica]. 2002 Jun [citado 2002 ago 12];102(6):[aproximadamente 3 p.]. Disponible en: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>.

5. Artículo publicado en Internet:

Wantland DJ, Portillo CJ, Holzemer WL, Slaughter R, McGhee EM. The effectiveness of web-based vs. non-web-based interventions: a meta-analysis of behavioral change outcomes. *J Med Internet Res*. 2004;6(4):e40. Disponible en: <http://www.jmir.org/2004/4/e40/>. Acceso en: 29/11/2004.

6. Sitio web

OncoLink [sitio web en Internet]. Philadelphia: University of Pennsylvania; c1994-2006. [actualizado 2004 set 24; citado 2006 mar 14]. Disponible en: <http://cancer.med.upenn.edu/>.

7. Software

Smallwaters Corporation. Analysis of moment structures: AMOS [software]. Versión 5.0.1. Chicago: Smallwaters; 2003.

Tablas y figuras

Tablas y figuras (gráficos, fotografías, etc.) deben ser numeradas en arábigo conforme el orden que aparezca en el texto y deben tener explicaciones individuales, presentadas al final del trabajo. Cada tabla y figura debe ser sometida en hoja separada.

En las tablas, deben ser utilizadas solamente líneas horizontales, y cada dato deberá de tener una celda independiente. Explicaciones sobre ítems de las tablas deben ser presentadas en notas de rodapé identificadas por los siguientes símbolos, en esa secuencia: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡.

Figuras en general (gráficos, fotografías, etc.) serán publicadas en negro y blanco. Gastos con eventual reproducción de fotografías en color serán de responsabilidad del autor.

Figuras pueden ser sometidas electrónicamente, en las extensiones .jpg, .gif ou .tif, con resolución mínima de 300 dpi (para hacer posible una impresión nítida), o por correo (ver instrucciones de envío más adelante). Todas las figuras enviadas por correo deben ser identificadas en el anverso con el uso de etiqueta que contenga el nombre del primero autor, el número de la figura y una flecha que indique el lado para arriba.

No se aceptan fotografías escaneadas; fotografías en papel deben ser enviadas por correo. Fotografías de pacientes no deben permitir su identificación.

Gráficos deben ser presentados solamente en dos dimensiones. Figuras ya publicadas e incluidas en artículos sometidos deben indicar la fuente original en la explicación y deben venir con una carta de permiso del dueño de los derechos (editora o revista).

ENVÍO DE ARTÍCULOS

Los artículos deben ser sometidos preferentemente por e-mail (journalsbra@cmb.com.br). Texto y figuras deben ser enviadas como un adjunto al mensaje. Figuras (exclusivamente gráficos y fotografías digitales) pueden ser enviadas en las extensiones .jpg, .gif ou .tif, con resolución mínima de 300 dpi y tamaño máximo total (del conjunto de figuras) de 3 MB. Si el envío por e-mail no es posible, dos copias del texto y figuras deben ser enviadas para la siguiente dirección:

Profa. Dra. Maria do Carmo Borges de Souza
 Editora do Jornal Brasileiro de Reprodução Assistida
 Centro Médico BarraShopping
 Av. das Américas, 4666, salas 312/313
 CEP 22649-900 – Rio de Janeiro, RJ
 Fone: (21) 2430.9060
 Fax: (21) 2430.9070
<http://www.sbra.com.br>

Editorial
Todos para Fortaleza!

..... 12

Artigo Original
Avaliação da fertilidade em homens obesos tratados ou não com a cirurgia de *Bypass* gástrico em Y de Roux: Resultados Preliminares.Rivaroli MS, de Fraga LS, Frantz N, Pereira J, Bos-Mikich A
..... 14**Injeção intracitoplasmática de espermatozóides morfolologicamente selecionados (IMSI) e seu impacto nas taxas de fertilização, clivagem e qualidade embrionárias.**Alcides Clemente Tarasconi, Edilene Ventura Silva, Bruno Ventura Tarasconi, Franciele Verzeletti, Diego Ventura Tarasconi
..... 19**Idade da mulher e resposta ovariana em ciclos de ICSI**Bruno Ramalho de Carvalho, Iris de Oliveira Cabral, Hitomi Miura Nakagava, Adelino Amaral Silva, Antônio César Paes Barbosa
..... 24**Síndrome de Hiperestímulo Ovariano Severa: manejo ambulatorial através de paracentese transvaginal**Marcelo Ferreira; Marcos Höher; Andrea Nácul; Melissa Cavagnoli; Nilo Frantz
..... 28

Artigo de Revisão
Tendenciosidades (viéses)Mário Approbato
..... 30**A aplicação de técnicas de análise do metaboloma na Reprodução Humana Assistida**Cristiane Grundmann, Thiago Placido, Rodrigo Poletto, Mariana Araújo, Maria Cecília Garbelini, Alessandro Schuffner
..... 33

Artigo de Opinião
Direitos dos Homossexuais e a Reprodução Humana AssistidaDeborah Ciocci, Edson Borges Júnior
..... 37

Relato de Caso
Gravidez e nascimento após tratamento por acupuntura em um paciente azoospermicoLink CA, Costa CLM, Pozzer M, Sartori N, Bos-Mikich A
..... 39

Eventos

..... 41

Todos para Fortaleza!

Fortaleza sediará o XIV Congresso Brasileiro de Reprodução Assistida de 25 a 28 de agosto de 2010. Há mais ou menos um ano o comitê executivo vem se reunindo no sentido de proporcionar à todos os colegas esterileutas do Brasil conferências, palestras e sessões interativas até que os assuntos abordados estejam bastante esclarecidos. Dois cursos pré-congresso, um teórico prático de vitrificação e outro de PGD estão programados e ocorrerão em ambiente universitário.

Já temos atualmente confirmação de presença dos seguintes professores: Renato Fanchin, Diretor da Divisão de Medicina Reprodutiva da Universidade de Paris; Sergio Reis, Diretor do Instituto Valenciano de Infertilidade em Lisboa e o professor Celso Silva, que é Diretor da Divisão de Endocrinologia e Infertilidade da Universidade do Sul da Flórida.

Além do programa científico que avaliamos de bom nível, a cidade oferece inúmeras atrações turísticas, e os congressistas e convidados terão a oportunidade de uma confraternização saudável durante toda a programação social que está muito elaborada.

Fortaleza, de braços abertos, espera que este encontro seja inesquecível do ponto de vista científico e social.

Um abraço a todos e nos veremos em breve

*Veja a
obra de arte
que fizemos
juntos.*



Você. Nós. Somos os pais da fertilidade

Fertilidade.

0800.113320
Serviço de Atendimento ao Cliente

Merck Serono
Living science, transforming lives

Avaliação da fertilidade em homens obesos tratados ou não com a cirurgia de *Bypass* gástrico em Y de Roux: Resultados Preliminares.

fertility Evaluation in obese men treated or not with the Roux-en-Y gastric bypass surgery: preliminary results.

Rivaroli MS¹, de Fraga LS¹, Frantz N², Pereira J³, Bos-Mikich A⁴

¹ Centro Universitário Feevale, Novo Hamburgo, Brasil.

² Centro de Pesquisa e Reprodução Humana Nilo Frantz (CPRHNF), Porto Alegre, Brasil

³ Grupo de Estudo da Cirurgia da Obesidade Mórbida (GECOM), Porto Alegre, Brasil

⁴ Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brasil

RESUMO

A prevalência da obesidade tem aumentado rapidamente em vários países. Muitos estudos têm mostrado que as alterações hormonais em obesos influenciam a fertilidade. Este trabalho teve como objetivo avaliar, através de análises seminais, a fertilidade de 3 homens obesos (grupo A), de um obeso que realizou a cirurgia de *bypass* gástrico em Y de Roux (grupo B) e de controles (grupo C). Os parâmetros seminais de concentração/ml e concentração total de espermatozoides, de volume e de morfologia normal no sêmen de 3 pacientes do grupo A apresentaram valores inferiores aos encontrados no grupo C. A motilidade total não é significativamente diferente, porém analisando os subgrupos, verificou-se uma quantidade menor de espermatozoides rápidos e direcionais (tipos A e B) no grupo A. Os resultados do espermocitograma do indivíduo pós-cirurgia mostraram normozoospermia. Verificou-se também que os parâmetros volume, vitalidade e morfologia espermática estavam normalizados, quando comparados a indivíduos do grupo A. Esses resultados preliminares sugerem que as próprias alterações provocadas pela obesidade seriam o principal fator causador da infertilidade nos indivíduos analisados e a cirurgia de *bypass* gástrico em Y de Roux não afetaria os parâmetros seminais do indivíduo.

Palavras-Chave: Obesidade; Infertilidade; Espermocitograma; Espermátogênese.

ABSTRACT

Obesity has been increasing in many countries. Several studies have reported that fertility is clearly affected by hormonal changes in obese individuals. The objective of this study was to assess the fertility status based on spermograms of three obese men (group A), one obese man who had undergone the Roux-en-Y gastric bypass surgery (group B) and a control group (group C). There was a decrease in sperm concentration and total sperm count in patients in group A, when compared to the control group C. A decrease in volume and normal morphology in group A was also observed. However, motility was not

altered significantly, but in the subgroups a decrease in the relative count of progressive and rapid (Types A and B) motile sperm was noted in group A. Results of the spermocytogram of the individual that underwent gastric surgery showed normozoospermia, the semen volume, sperm morphology and viability presented normal values, which were superior when compared to those in group A. These preliminary results suggest that obesity-related physiological alterations are the main factors leading to infertility in the subjects analyzed and the Roux-en-Y gastric *bypass* surgery does not affect the individual's fertility status.

Keywords: Obesity; Infertility; Spermogram; Spermatogenesis.

INTRODUÇÃO

A prevalência da obesidade tem aumentado rapidamente em vários países (Prentice, 2006). Sabe-se que o sobrepeso e a obesidade estão associados ao aumento da incidência de doenças cardiovasculares, diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensão e dislipidemia, entre outras condições (Must *et al.*, 1999). A obesidade também está associada a várias alterações do sistema endócrino, sendo as alterações nos hormônios sexuais determinantes dos problemas de fertilidade gerados em obesos de ambos os sexos (Pasquali, 2006).

Nos homens obesos, a informação a respeito dos mecanismos básicos envolvidos nos problemas de fertilidade é relativamente escassa e recente. A existência de subfertilidade em homens obesos (Sallmen *et al.*, 2006) tem sido relacionada à disfunção erétil e às alterações na espermatogênese reveladas a partir de análises seminais (Hammoud *et al.*, 2006; Hofny *et al.*, 2009). Outros pesquisadores compararam casais com diferentes índices de massa corporal (IMC) e comprovaram que os casais obesos e com sobrepeso apresentavam problemas de fertilidade que aumentavam significativamente o tempo necessário para engravidar (Ramlau-Hansen *et al.*, 2007; Law *et al.*, 2007; Nguyen *et al.*, 2007). Sabe-se também, que o sobrepeso e a obesidade interferem de forma dele-

téria nos tratamentos de reprodução assistida (Nichols *et al.*, 2003; Fedorcsak *et al.*, 2004).

Existem vários métodos para o tratamento da obesidade. Um método não convencional é a cirurgia do *bypass* gástrico em Y de Roux. Este procedimento consiste na criação de um pequeno reservatório gástrico, excluindo o restante do estômago do trânsito alimentar (Faria *et al.*, 2002). Esta técnica causa uma drástica redução na absorção de nutrientes e conseqüentemente uma redução de peso. Recentemente foi constatado que um possível efeito colateral dessa cirurgia seria uma parada no processo de espermatogênese, verificada através da constatação de azoospermia na amostra seminal e na biópsia testicular de pacientes de uma clínica de reprodução assistida humana (Frega *et al.*, 2005).

A partir destas observações, o presente trabalho teve como objetivo analisar e comparar parâmetros seminais de três homens obesos, um indivíduo obeso que realizou a cirurgia de *bypass* gástrico em Y de Roux e controles de peso corporal normal.

MÉTODOS

As observações foram realizadas em 3 grupos de indivíduos: o Grupo experimental A foi composto por um paciente obeso que realizou a cirurgia de *bypass* gástrico em Y de Roux há 10 anos, encaminhado pelo Grupo de Estudos da Cirurgia da Obesidade Mórbida (GECOM, Porto Alegre, Brasil). O Grupo B foi constituído por 3 obesos masculinos, pacientes do Centro de Pesquisa e Reprodução Humana Nilo Frantz (CPRHNF, Porto Alegre, Brasil) e o Grupo C (controle) foi composto de amostras aleatórias seminais (consideradas normais de acordo com a Organização Mundial de Saúde - OMS), de casais inférteis do CPRHNF, cuja causa de infertilidade foi algum fator unicamente feminino bem definido pelo médico. As amostras foram processadas sob as mesmas condições para todos os grupos. A altura e o peso dos pacientes foram verificados e seus IMCs foram calculados em kg/m². Os pacientes dos grupos A, B e C concordaram em participar do estudo após assinar um termo de consentimento esclarecendo o objetivo do trabalho e responder a um questionário para a obtenção de informações sobre o histórico do paciente (tais como idade, consumo de cigarro, consumo de álcool, etc), que pudessem influenciar os resultados da pesquisa.

As análises seminais de todos os pacientes foram realizadas no CPRHNF pelo mesmo analista.

Os espermocitogramas consistiram de uma análise físico-química (volume, pH, aspecto, cor, tempo de liquefação, viscosidade), uma contagem de espermatozóides, uma análise da motilidade (A- direcionais rápidos, B- direcionais lentos, C- não direcionais e D- imóveis), da viabilidade espermática e da morfologia conforme padrão restrito de Tygerberg (Krüger *et al.*, 1986; 1988). O número total de espermatozóides normais e móveis (NMS) foi calculado para cada uma das amostras a baseado na fórmula descrita por Kort *et al.* (2006): volume X concentração X % de espermatozóides móveis tipo A + B X % de morfologia normal. Este índice mostra o número total de espermatozóides normais com motilidade normal para cada amostra seminal.

Os questionários dos pacientes foram analisados por comparações qualitativas entre os grupos. Devido ao número limitado de indivíduos da pesquisa não foi possível aplicar qualquer teste estatístico. Entretanto, foi feita uma comparação qualitativa analisando-se indivíduos dos diferentes grupos que possuíam IMC semelhante e mesmo período de abstinência antes da coleta. Em um trabalho anterior (Rivaroli *et al.*, *aceito*) mostramos que o período de abstinência afeta significativamente diferentes

parâmetros do espermocitograma. Os resultados preliminares aqui apresentados constituirão parte do primeiro estudo do gênero a ser realizado com a população de homens obesos do Rio Grande do Sul.

RESULTADOS

No grupo A, o paciente M. A., 44 anos, comerciário, realizou a cirurgia de *bypass* gástrico em Y de Roux em janeiro de 1998. No período apresentava um IMC= 67,43. Atualmente, 10 anos após a realização da cirurgia, o paciente apresenta um IMC= 35,12. O paciente relatou nunca ter contraído ou tratado qualquer doença genital. O paciente possui nível superior, não fuma e não ingere bebidas alcoólicas, relatando que apenas seu pai fumava em casa. Na Tabela 1 estão representados os resultados das análises de seu espermocitograma.

A comparação dos resultados referentes ao espermocitograma do obeso operado com um obeso que apresenta o IMC semelhante, e o mesmo período de abstinência, evidencia parâmetros físico-químicos normais e algo superiores em alguns parâmetros no paciente operado. Entretanto, a concentração de espermatozóides móveis rápidos e direcionais (Tipos A + B) mostra um valor inferior em relação ao indivíduo não operado e a morfologia espermática normal não está dentro dos padrões de normalidade em ambos os indivíduos. Estes resultados acarretaram em um valor final do NMS semelhante para os dois indivíduos. Os dois pacientes apresentavam um IMC semelhante, sendo classificados como obesos do tipo 2 de acordo com a OMS, havendo, entretanto, uma diferença de idade de 17 anos entre eles.

Além da comparação entre um paciente obeso e o paciente submetido à cirurgia, também foram feitas análises comparativas pareadas entre três pacientes obesos (grupo B) e três pacientes do grupo controle (grupo C), com períodos de abstinência sexual semelhantes entre si, a fim de verificar o efeito exclusivo da obesidade sobre os parâmetros seminais. A Tabela 2 mostra as comparações da análise seminal destes pacientes.

De acordo com a análise da Tabela 2, pode-se perceber que os valores de volume, concentração, motilidade (Tipos A + B), morfologia normal e NMS foram em geral, superiores no grupo controle em comparação ao grupo de pacientes obesos. Nenhum paciente obeso apresentou o valor de volume seminal (2 ml) considerado normal pela OMS. Analisando os questionários respondidos pelos pacientes pode-se perceber que 3 dos 4 indivíduos obesos apresentavam nível superior. Nenhum deles havia fumado no último mês, e as mães dos mesmos também não fumaram durante a gestação. Apenas dois desses pacientes apresentavam pai que fumava. Dois pacientes obesos não operados ingeriram álcool em quantidade superior a 3 litros na última semana da pesquisa.

DISCUSSÃO

Nossos resultados mostram parâmetros seminais físico-químicos normais em um paciente obeso submetido previamente à cirurgia do *bypass* gástrico em Y de Roux. Entretanto, a motilidade inferior ao paciente de mesmo índice de massa corporal, obeso não operado. Nossas observações sobre o paciente operado contrariam os resultados apresentados por Frega *et al.* (2005), onde foi constatada azoospermia em três pacientes após o procedimento cirúrgico. Entretanto, um ponto importante a ser ressaltado é a diferença de tempo após a cirurgia em que as análises foram realizadas. No presente estudo foram analisados os parâmetros seminais de um paciente 10 anos após a cirurgia. No estudo de Frega *et al.*, (2005) os pacientes foram analisados em um período de 1 ano \pm 6 meses após a cirurgia. Este fato

Tabela 1 – Espermocitogramas (grupo A + grupo B)

Pacientes	*A 1	*B 3
Abstinência (dias)	2	2
Volume (ml)	2,5	1,8
Viscosidade	normal	+++
Cor	Br. Pérola	Br. Pérola
Aspecto	Opalescente	Opalescente
Tempo Liquefação (min)	20	40
pH	8	7,8
Concentração/ml	41	50
Motilidade Total (%)	59	70
A + B (%)	22	40
C (%)	37	30
Viabilidade (%)	58,5	56,6
Morfologia Normal (%)	10	7
NMS	2,25 x 10 ⁶	2,52 x 10 ⁶
IMC	35,12	38,06
Idade (anos)	44	27

*A paciente obeso M. A. amostra seminal 10 anos após a cirurgia de *bypass* gástrico em Y de Roux.

*B paciente controle obeso: para efeitos de comparação foi utilizado este paciente por apresentar o mesmo período de abstinência e o IMC mais próximo ao paciente submetido à cirurgia.

pode sugerir que, um período de tempo pós-cirúrgico mais longo seja necessário para restaurar os parâmetros seminais, pela normalização da espermatogênese. Infelizmente, estudos desse tipo são escassos na literatura e não existem dados que permitam uma análise comparativa com nossas observações.

Comparando a amostra seminal do paciente obeso operado (grupo A) com um paciente do grupo B com índice de massa corporal equivalente e o mesmo período de abstinência sexual, observamos que os parâmetros seminais de morfologia, vitalidade e volume são semelhantes nos dois pacientes. O volume e a morfologia são parâmetros importantes, pois ambos interferem no NMS e ambos os pacientes apresentaram um NMS semelhante. Apesar de não ter sido realizada análise estatística desses dados, pelo número reduzido de indivíduos participantes é possível mostrar que a cirurgia do *bypass* gástrico em Y de Roux não causa infertilidade, o que pode ser observado ao menos no caso estudado no presente trabalho, dez anos após a cirurgia.

Nossos resultados sobre concentração em milhões por ml, motilidade e morfologia espermática normal, em geral inferiores nos pacientes obesos (grupo B) concordam com a literatura recente (Jensen *et al.*, 2004; Kort *et al.*, 2006; Hofny *et al.*, 2009). Entretanto, no presente estudo, também se pôde constatar que o volume seminal foi consistentemente inferior nos pacientes obesos, quando comparados com um controle de mesmo período de abstinência sexual. A motilidade espermática total não aparece alterada em todos os indivíduos obesos quando comparados com um controle de mesmo período de abstinência sexual, porém analisando os subgrupos, pode-se perceber sempre uma menor concentração de espermatozoides rápidos e direcionais (tipos A + B) nos indivíduos obesos, quando comparados com os controles de mesmo período de abstinência sexual.

Alterações da espermatogênese causadas pela diminuição da globulina ligadora de hormônios sexuais (*sex hormone-binding globulin* – SHBG) e da testosterona, além do aumento nos níveis de estrogênio também já foram relatados em pacientes obesos (Jensen *et al.*, 2004). Os níveis de SHBG e testosterona total são ambos inversamente correlacionados com o IMC e com os níveis de insulina (Osuna *et al.*, 2006; Tsai *et al.*, 2004). Os níveis elevados de estrógenos em obesos provocam uma possível supressão do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas (Strain *et al.*, 1982). A elevação dos níveis de estrógenos deve-se à conversão da testosterona a estradiol pela enzima aromatase citocromo P450 presente em altas concentrações nos adipócitos (Simpson, 2004). O aumento no estradiol exerce um efeito de *feedback* negativo sobre a glândula hipófise, provocando uma parada na espermatogênese, pois reduz a produção de LH e FSH afetando as células de Leydig (produtoras de testosterona) e as células de Sertoli (envolvidas no processo de maturação dos espermatozoides) (Roth *et al.*, 2008). Estas alterações endócrinas ocasionam um hipogonadismo hipogonadotrópico (HH) e o aumento da prevalência de HH está diretamente correlacionado ao aumento do IMC. A relação entre obesidade e HH é a forma mais comum capaz de causar reduções na concentração de testosterona, sendo mais freqüente na testosterona total e não provocando diminuição significativa da testosterona livre. Os sintomas mais comuns de pacientes com HH são a diminuição da libido e a disfunção erétil (Hofstra *et al.*, 2008). Assim, os níveis diminuídos de testosterona em obesos masculinos ocorrem devido à diminuição da síntese da testosterona, inibição da síntese de SHBG e à diminuição

Tabela 2 – Espermocitogramas (grupo B + grupo C)

Pacientes	B 1	C1	B2	C2	B3	C3
Abstinência (dias)	7	7	12 hrs	12hrs	2	2
Volume (ml)	0,6	4,5	1,3	1,8	1,8	2,1
Viscosidade	normal	normal	normal	normal	normal	normal
Cor	br.pér.	br. pér.	br.pér.	br.pér.	br.pér.	br.pér.
Aspecto	opalesc.	opalesc.	opalesc.	opalesc.	opalesc.	opalesc.
Tempo Liquefação (min)	20	30	30	20	40	20
pH	8	8	8	8	7,8	8
Concentração/ml (x10 ⁶)	28	65	80	55	50	82
Motilidade Total (%)	18	54	70	71	70	61
A + B (%)	9	40	50	65	40	50
Viabilidade (%)	54,8	52,17	70	72,4	56,6	58,9
Morfologia Normal (%)	5	8	6	17	7	7
NMS (x10 ⁶)	0,076	9,36	3,12	10,93	2,52	6,02
IMC	52,57	20<x<30	48,31	20<x<30	38,06	20<x<30

da secreção gonadotrófica (Pasquali *et al.*, 1995). Somados, esses fatores acabam resultando em um aumento do risco de infertilidade (Kasturi *et al.*, 2008).

Kort *et al.* (2006) analisaram a relação entre o IMC, os parâmetros seminais e a cromatina dos espermatozoides de 520 homens inférteis. A cromatina dos espermatozoides foi analisada pelo índice de fragmentação de DNA. Os resultados mostraram um aumento na fragmentação do DNA diretamente relacionado ao aumento do IMC em obesos e indivíduos com sobrepeso. O aumento do IMC também esteve correlacionado a uma diminuição do NMS (Jensen *et al.*, 2004).

Por outro lado, sabe-se que o envelhecimento acarreta uma diminuição no volume seminal, na motilidade e na concentração de espermatozoides (Ford *et al.*, 2000; Eskenazi *et al.*, 2003). Levando-se em consideração a diferença de 17 anos entre o paciente submetido à cirurgia e o paciente obeso com IMC semelhante selecionado para a comparação de valores verifica-se uma melhora ainda mais significativa no valor do NMS do indivíduo que realizou a cirurgia (mais velho) visto que seus valores de qualidade seminal estão próximos aos do paciente obeso não-operado (mais jovem). Novamente, mesmo sem ter sido realizada qualquer análise estatística, o presente resultado sugere que a cirurgia do *bypass* gástrico em Y de Roux não causa azoospermia, pelo menos após um período pós-cirúrgico prolongado (diversos anos).

O estilo de vida e outros fatores ambientais também estão relacionados à qualidade seminal. Sabe-se que existe um aumento da subfertilidade em homens obesos e uma diminuição da qualidade do sêmen em homens obesos sedentários. Isso ocorre devido à elevação da temperatura escrotal provocada pelo sedentarismo (Magnusdottir *et al.*, 2005). Analisando o estilo de vida do paciente que realizou a cirurgia e do paciente obeso sem cirurgia de IMS semelhante, percebe-se que ambos não fumavam e nem ingeriam bebidas alcoólicas, comportamento que pode ter contribuído para os bons resultados observados em suas análises seminais. Por outro lado, a elevada quantidade de álcool ingerida pelos outros dois pacientes obesos pode ter contribuído de forma deletéria na qualidade seminal destes indivíduos.

CONCLUSÃO

Diversos trabalhos, incluindo o presente estudo demonstram que a obesidade provoca efeitos nocivos à fertilidade do indivíduo, tanto em homens quanto em mulheres. Atualmente, os possíveis efeitos da obesidade sobre a fertilidade masculina vêm sendo investigados através da correlação entre o aumento do IMC e a diminuição da qualidade seminal. A perda de peso sempre foi a melhor escolha para a melhoria da saúde. A análise seminal de um paciente obeso submetido à cirurgia de redução estomacal revelou valores de normozoospermia. Esse achado contraria os dados apresentados na literatura anteriormente (Frega *et al.* 2005) e sugere não haver um efeito deletério da cirurgia na produção de espermatozoides. O presente resultado pode ser explicado, possivelmente pelo prolongado período de tempo pós-cirúrgico em que a análise foi realizada (10 anos). Talvez um período de tempo maior seja necessário para restaurar e normalizar a espermatogênese. Assim, os resultados desta pesquisa sugerem que os principais fatores causadores de infertilidade em homens obesos seriam as próprias alterações provocadas pela obesidade e que a redução de peso provocada pela cirurgia de *bypass* gástrico em Y de Roux seria benéfica para a restauração da fertilidade masculina. Entretanto, o pequeno número de publicações sobre o tema e a ausência completa deste tipo de análise em homens obesos

brasileiros dificulta profundamente a discussão dos resultados. Assim, o presente trabalho enfatiza o fato de que mais estudos são necessários para que se possa ter uma idéia concreta sobre os efeitos da obesidade e da redução estomacal cirúrgica sobre a fertilidade masculina.

Correspondência

Profa. Dra. Adriana Bos-Mikich
Departamento de Ciências Morfológicas
ICBS/ UFRGS
Rua Sarmento Leite no. 500
90.050-170/ Porto Alegre/ RS
adriana.bosmikich@gmail.com

Referências Bibliográficas

- Eskenazi B, Wyrobek AJ, Slotter E, Kidd SA, Moore L, Young S, Moore D. The association of age and semen quality in healthy men. *EUA Hum Reprod.* 2003;18:447-454.
- Faria OP, Pereira VA, Gangoni CMC, Lins RD, Leite S, Rassi V, Arruda SLM. Obesos mórbidos tratados com gastroplastia redutora com *bypass* gástrico em Y de roux: análise de 160 pacientes. *Rev. Bras. Méd.* 2002;39:26-34.
- Fedorcsak P, Dale PO, Storeng R, Ertzeid G, Bjørcke S, Oldeireid N, Omrand AK, Abyholm T, Tanbo T. Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment. *EUA Hum Reprod.* 2004;19:2523-2528.
- Ford WCL, North K, Taylor H, *et al.* Increasing paternal age is associated with delayed conception in a large population of fertile couples: evidence for declining fecundity in older men. *EUA Hum Reprod.* 2000;15:1703-1708.
- Frega AS, Dale B, Matteo LD, Wilding M. Secondary male factor infertility after Roux-en-Y gastric *bypass* for morbid obesity: Case report. *EUA Hum Reprod.* 2005;20:997-998.
- Hammoud AO, Gibson M, Peterson CM, Hamilton BD, Carrel DT. Obesity and Male Reproductive Potential. *J Androl.* 2006;27:619-626.
- Hofny ERM, Ali ME, Abdel-Hafez HZ, Kamal EED, Mohamed EE, El-Azem HGA, Mostafa T. Semen parameters and hormonal profile in obese fertile and infertile males. *Fertil Steril* 2009 Epub ahead of print. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.03.085.
- Hofstra J, Loves S, Wageningen BV, Ruinemans-Koerts J, Jansen I, Boer H. High prevalence of hypogonadotropic hypogonadism in men referred for obesity treatment. *Neth J Med.* 2008;66:103-109.
- Jensen TK, Andersson AM, Jorgerssen N, Andersen AG, Carlsen E, Petersen JH, Skakkebaek NE. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril.* 2004;82:863-870.
- Kasturi SS, Tannir J, Brannigan RE. The metabolic syndrome and male infertility. *J Androl.* 2008;29:251-259.
- Kort HI, Massey JB, Elsner CW, Mitchell-Leef D, Shapiro DB, Witt MA, Roubesh WE. Impact of Body Mass Index Values on Sperm Quantity and Quality. *J Androl.* 2006;27:450-452.
- Krüger TF, Menkveld R, Stander FS, Lombard CJ, Van Der Merwe JP, Van Zyl JA, Smith K. Sperm morphologic features as a prognostic factor in *in vitro* fertilization. *Fertil Steril.* 1986;46:1118-1123.
- Krüger TF, Acosta AA, Simmons KF, Swanson RJ, Matta JF, Oehninger S. Predictive value of abnormal sperm morphology in *in vitro* fertilization. *Fertil Steril.* 1988; 49:112-117.
- Law DCG, Maclellan RF, Longnecker MP. Obesity and time to pregnancy. *Hum Reprod.* 2007; 22:414-420.
- Magnusdottir EV, Thorsteinsson T, Thorsteinsdottir S, Heimisdottir M, Olafsdottir K. Persistent organochlorines, sedentary occupation, obesity and human male subfertility. *Hum Reprod.* 2005;20:208-215.
- Must A, Spadano J, Coakley E, Field AE, Colditz G, Dietz W. The Disease Burden Associated With Overweight and Obesity. *JAMA.* 1999;282:1523-1529.
- Nguyen R, Wilcox AJ, Skjaerven R, Baird D. Men's body mass index and infertility. *Hum Reprod.* 2007;22:2488-2493.
- Nichols JE, Crane MM, Higdon HL, Miller PB, Boone WR. Extremes of body mass index reduce *in vitro* fertilization pregnancy rates. *Fertil Steril.* 2003;79:645-647.
- Organização Mundial da Saúde (OMS). Manual de Laboratório para o Exame do Sêmen Humano e Interação Esperma-Muco Cervical. 3.ed. Brasil: Livraria Santos; 1999. 111p.

- Osuna JA, Gomez-Perez R, Arata-Bellabarba G, Villaroel V. Relationship between BMI, total testosterone, sex hormone-binding-globulin, leptin, insulin and insulin resistance in obese men. *Arch Androl.* 2006;52:355-361.
- Pasquali R, Casimirri F, De Iasio R, Mesini P, Boschi S, Chierici R, Flamia R, Biscotti M, Vicennati V. Insulin regulates testosterone and sex hormone binding globulin concentrations in adult normal weight and obese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:654-658.
- Pasquali R. Obesity, fat distribution and infertility. *Maturitas.* 2006;54:363-371.
- Prentice A. The emerging epidemic of obesity in developing countries. *Int J Epidemiol.* 2006;35:93-99.
- Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, Bonde JP, Sorensen TIA, Olsen J. Subfecundity in overweight and obese couples. *EUA Hum Reprod.* 2007;22:1634-1637.
- Rivaroli MS, Frantz G, Bos-Mikich A, Batista MR, de Fraga LS. Comparação entre o período de abstinência sexual e diferentes parâmetros seminais em pacientes de uma clínica de reprodução assistida e de um hospital de Porto Alegre-RS. *JBRA.* 2009; *aceito.*
- Roth MY, Amory JK, Page ST. Treatment of male infertility secondary to morbid obesity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4:415-419.
- Sallmen M, Sandler DP, Hoppin JA, Blair A, Baird DD. Reduced Fertility Among Overweight and Obese Men. *Fin Epidemiol.* 2006;17:520-523.
- Simpson ER. Aromatase: biologic relevance of tissue-specific expression. *Semin Reprod Med.* 2004;22:11-23.
- Strain GW, Zumoff B, Kream J, Strain JJ, Deucher R, Rosenfeld RS, Levin J, Fukushima DK. Mild Hypogonadotropic hypogonadism in obese men. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1982;31:871-875.
- Tsai EC, Matsumoto AM, Fujimoto WY, Boyko EJ. Association of bioavailable, free, and total testosterone with insulin resistance: influence of sex hormone-binding globulin and body fat. *Diabetes Care.* 2004;27:861-868.

Injeção intracitoplasmática de espermatozóides morfológicamente selecionados (IMSI) e seu impacto nas taxas de fertilização, clivagem e qualidade embrionárias.

Intracytoplasmic morphologically selected sperm injection (IMSI) and its impact on fertilization rates, cleavage and embryo quality.

Alcides Clemente Tarasconi¹, Edilene Ventura Silva², Bruno Ventura Tarasconi³, Franciele Verzeletti⁴, Diego Ventura Tarasconi⁵

¹ Universidade de Passo Fundo, Rio Grande do Sul. Genesis Clinica de Reprodução Humana, Passo Fundo, Rio Grande do Sul, acreditada pela RED LARA.

² Bióloga. Genesis Clinica de Reprodução Humana, Passo Fundo, Rio Grande do Sul.

³ Estudante de Medicina da Universidade de Passo Fundo, Rio Grande do Sul.

⁴ Biomédica. Embriologista estagiária da Genesis Clinica de Reprodução Humana.

⁵ Estudante de Medicina da Universidade de Passo Fundo, Rio Grande do Sul.

Local da Realização do Trabalho.
Genesis Clinica de Reprodução Humana.
Rua Teixeira Soares 885, salas 404-405-406.
Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brasil.
CEP 99010-070
Fone e Fax: 3311 6599

RESUMO

Objetivo: Realizar estudo comparativo entre a injeção intracitoplasmática de espermatozóides morfológicamente selecionados (IMSI), e a injeção intracitoplasmática de espermatozóides convencional (ICSI), avaliando-se a eficácia das mesmas quanto às taxas de fertilização, clivagem e qualidade embrionárias. **Métodos:** Foram analisados 36 ciclos de injeção intracitoplasmática. Nestes ciclos, foram obtidos 603 oócitos maduros (MII), que foram injetados com espermatozóides selecionados por duas diferentes técnicas. Os oócitos obtidos de cada paciente foram divididos em dois grupos (A e B). No grupo A (302 oócitos), foi utilizado, para avaliar a morfologia dos espermatozóides a serem injetados, um equipamento convencional, que propicia um aumento de 400X (ICSI convencional). No grupo B (301 oócitos), foi utilizado, para a seleção dos espermatozóides, um equipamento, que permite um aumento de 6800X, (IMSI). Depois de realizado o cultivo embrionário, foram avaliadas as taxas de fertilização, clivagem e a qualidade embrionária até o dia 3, em cada grupo. **Resultados:** A taxa de fertilização total no grupo A foi de 78,81%, e no grupo B 81,06%. A taxa de clivagem do grupo A foi 97,29%, e no grupo B 96,41%. O percentual de embriões de boa qualidade (grau I e II), no dia 2, no grupo A foi 79,53% e no grupo B 78,13%. O percentual de embriões de boa qualidade no dia 3, no grupo A foi 77,41% e no grupo B 78,81%. **Conclusão:** Não se evidenciou diferenças significativas nas taxas de fertilização, clivagem e qualidade embrionária até o dia 3, comparando-se os dois métodos de seleção espermática.

Palavras-chave: ICSI, IMSI, qualidade embrionária, morfologia espermática.

ABSTRACT

Objective: To develop a comparative study among intracytoplasmic morphologically selected sperm injection (IMSI) and conventional intracytoplasmic sperm injection (ICSI), assessing the efficacy of both in fertilization rates, cleavage and embryo quality. **Methods:** 36 cycles of intracytoplasmic sperm injection have been analyzed. In these cycles were obtained 603 mature oocytes (MII), which were injected with sperm selected by two different techniques. The oocytes obtained of each patient were divided into two groups (A and B). In group A (302 oocytes), were employed, to assess the morphology of sperm to be injected, the conventional equipment that provides optic magnification of 400 X (conventional ICSI). In group B (301 oocytes), were employed an equipment that provides an optic magnification of 6800X, (IMSI). After embryo culture was performed, fertilization rates, cleavage and embryo quality until day 3, on each group, were analyzed. **Results:** The total fertilization rate in group A was 78,81%, and in group B, 81,06%. The cleavage rate in group A was 97,29% , and in group B, 96,41%. The percentage of good quality embryos (grade I e II), in day 2, in group A was 79,53% and in group B, 78,13%. The percentage of good quality embryos on day 3, in group A was 77,41% and in group B 78,81%. **Conclusion:** There were no significant difference in fertilization rates, cleavage and embryo quality to day 3, comparing these two methods of sperm selection.

Key Words: ICSI, IMSI, embryo quality, sperm morphology.

INTRODUÇÃO

A primeira grande revolução no campo da reprodução humana ocorreu a partir da divulgação do nascimento da primeira criança gerada por técnica de fertilização "in vitro" (Steptoe & Edwards, 1978). Tal acontecimento gerou um grande incremento, tanto na utilização, quanto na pesquisa de novas técnicas e tecnologias a serem aplicadas no campo de reprodução assistida, com o objetivo de solucionar problemas de infertilidade, até então, sem nenhuma expectativa de resolução.

Posteriormente foi demonstrada (Krueger et al., 1988) a influência da morfologia espermática, nos resultados, em ciclos de fertilização "in vitro", constatando o aumento nas taxas de gestação, quando eram utilizados espermatozoides oriundos de homens com avaliações da qualidade do sêmen dentro da normalidade, em comparação com ciclos em que havia alterações morfológicas no sêmen utilizado.

A segunda grande revolução, no campo da reprodução humana, especialmente em relação à infertilidade masculina, foi provocada pelo desenvolvimento de uma nova técnica de fertilização "in vitro", a injeção intracitoplasmática de espermatozoides (Van Steirteghem et al., 1993). Tal técnica consiste na micro injeção de um único espermatozoide, selecionado morfolologicamente, através de um sistema óptico que propiciava originalmente, um aumento de 400X.

Demonstrou-se posteriormente que, indivíduos com morfologia seminal normal, que realizavam procedimentos de injeção intracitoplasmática de espermatozoides, apresentavam resultados superiores quando comparados a indivíduos que apresentavam alterações na morfologia seminal (Mansour et al., 1995).

Entretanto, um ano depois, publicaram-se dados de 354 ciclos de injeção intracitoplasmática de espermatozoides, não encontrando aumento nas taxas de gestação correlacionadas com melhor morfologia espermática (Slavander et al., 1996). Criou-se assim, a necessidade da realização de um maior número de trabalhos sobre o tema, para se chegar a uma posição mais definitiva e contundente.

A importância da morfologia da cabeça dos espermatozoides, em relação aos resultados de gravidez, em ciclos de injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) foi demonstrada (Tasdemir et al., 1997). Estes autores constataram que a micro injeção de espermatozoides com alterações morfológicas na cabeça, avaliadas por sistema óptico convencional, que propiciava um aumento de 400x na imagem dos espermatozoides, diminuía as taxas de gestação, em comparação com ciclos em que se utilizavam espermatozoides com morfologia normal.

Bartoov et al. (2002) publicaram trabalho pioneiro, demonstrando um novo método de avaliação da morfologia espermática, para a seleção dos espermatozoides a serem utilizados em procedimentos de injeção Intracitoplasmática. Tal método consiste na visualização e seleção morfológica dos espermatozoides, através da utilização de um equipamento constituído por um microscópio de alta resolução, equipado com um sistema óptico que permite uma excepcional visualização, de todas as estruturas do espermatozoide, com um aumento que pode atingir, dependendo da configuração de cada equipamento, entre 6000x e 12000x. Com a utilização de tal equipamento, os autores demonstraram um aumento nas taxas de implantação embrionárias e de gestação, em comparação com a utilização de espermatozoides selecionados morfolologicamente por equipamentos ópticos convencionais. Este equipamento permite uma visualização do espermatozoide em tempo real, ou seja, analisando todas as suas estruturas, especialmente seu núcleo, com o mesmo se movendo, permitindo-se assim, a escolha do espermato-

zoide morfolologicamente mais adequado, técnica denominada pelos autores de IMSI.

Posteriormente, divulgou-se trabalho (Berkovitz & Bartoov, 2005), com um maior número de casos, demonstrando que a utilização de espermatozoides morfolologicamente selecionados, aumentava as taxas de gestação, assim como, diminuía as taxas de abortamentos. Também foi demonstrado, no mesmo estudo, que a utilização de espermatozoides sem nenhuma alteração nuclear, em comparação com a utilização de espermatozoides com alguma alteração nuclear (somente realizada em casos de ausência de espermatozoides com morfologia nuclear normal), trazia vantagens, em termos de resultados, quanto às taxas de gestação e abortamentos. Avaliando-se os principais trabalhos publicados sobre o tema, tem-se a clara impressão de que a morfologia espermática tem uma influência direta no sucesso dos procedimentos de fertilização "in vitro" com injeção Intracitoplasmática de espermatozoides. Os trabalhos referidos nesta revisão sugerem fortemente que a melhor seleção dos espermatozoides é realizada com o equipamento que permite um aumento maior da imagem. Nosso trabalho, prospectivo e randomizado, tendo como única variável o método de seleção dos espermatozoides a serem empregados, convencional ou com maior magnificação, pretende demonstrar se existe melhoria nas taxas de fertilização, de clivagem, e na qualidade embrionária, com a utilização de uma seleção mais acurada dos espermatozoides.

MÉTODOS

Pacientes:

Este estudo foi realizado no período de Abril a Julho de 2009, na Genesis – Clínica de Reprodução Humana, Passo Fundo, RS, Brasil. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade de Passo Fundo, RS e CONEP FR – 210112.

Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre esclarecido, concordando com a utilização dos dados de seus tratamentos para publicação de trabalhos científicos. Trata-se de um trabalho prospectivo e randomizado, tendo sido incluídos neste estudo, 36 casais com infertilidade, independente do fator causal. A fim de avaliar mais diretamente o método de seleção dos espermatozoides e sua influência nas taxas de fertilização, clivagem e qualidade embrionárias, foram utilizados somente ciclos em que os espermatozoides foram oriundos do ejaculado. Também se excluíram do estudo os ciclos em que a punção folicular tenha recuperado um número inferior a 10 oócitos maduros (MII), aptos a serem utilizados nos procedimentos de injeção intracitoplasmática, o que tecnicamente facilitou a realização do trabalho.

Estimulação ovariana e recuperação oocitária:

O bloqueio hipofisário foi atingido com a utilização do análogo agonista do Hormônio Liberador de Gonadotrofinas (Gonadotrophin Releasing Hormone – GnRH, Lupron Kit™, Abbott S.A, Paris, França), seguido por hiperestimulação ovariana controlada, com a administração de Hormônio Folículo Estimulante recombinante (Recombinant Follicular Stimulating Hormone – rFSH, Gonal-F™, Serono, Genebra, Suíça), em dose inicial de 150UI, com ajustes de doses de acordo com a resposta de cada paciente. A indução da ovulação foi acompanhada pela realização de ultra-sonografias transvaginais seriadas e dosagens séricas de estradiol, conforme a necessidade de cada caso. Quando o folículo dominante atingiu 18mm ou pelo menos dois folículos atingiram de 16 a 18mm de diâmetro, foram administrados 250µg de Gonadotrofina Coriônica Humana recombinante (Recombinant Human

Corionic Gonadotrophin – rhCG, Ovidrel™, Serono, Genebra, Suíça) para maturação folicular final. A punção folicular foi realizada de 34 a 36 horas após a administração do rhCG. Os oócitos recuperados foram incubados em micro-gotas de Fluido de Tuba Uterina Humano (Human Tubal Fluid – HTF, Irvine, EUA), suplementado com 10% de Albumina Sérica Humana (Human Seric Albumin – HSA, Irvine, EUA), não tamponado, cobertas com óleo mineral (Oil for Embryo Culture – Irvine, EUA) previamente equilibrado em pH e temperatura. Após o cultivo inicial de 4 a 6 horas, os oócitos foram expostos a uma solução contendo hialuronidase (gotas de 150µL de meio de cultivo Hepes tamponado, contendo 80UI/mL de hialuronidase – Irvine, EUA) por 30 segundos. Posteriormente, foi realizada a retirada total das células do complexo cumulus-corona mecanicamente, por intermédio de sucessivas pipetagens, utilizando-se pipetas Pasteur de diâmetros decrescentes. Após denudados, os oócitos foram numerados progressivamente, e cultivados separadamente, sendo assim possível acompanhar o desenvolvimento individualizado de cada oócito, durante todo o processo de fertilização e de cultivo embrionário. As amostras de sêmen de cada casal foram todas coletadas por masturbação, uma vez que somente utilizamos para o trabalho, casos com sêmen do ejaculado.

Divisão dos oócitos para a injeção intracitoplasmática:

Em todos os ciclos, os oócitos MII obtidos foram divididos em dois grupos (A e B), sendo que cada grupo continha um número muito aproximado de oócitos. Os oócitos do grupo A foram destinados a serem micro injetados com espermatozoides selecionados morfolologicamente por um equipamento óptico convencional, utilizando um microscópio invertido da marca Nikon Eclipse 300, com objetiva de 40X e ocular de 10X, proporcionando um aumento na imagem de 400x (ICSI). Os oócitos do grupo B foram destinados a serem micro injetados com espermatozoides selecionados morfolologicamente através de outro sistema, utilizando um microscópio invertido da marca Nikon TE 2000, equipado com ópticas Nomarski DIC, com objetiva de imersão de 100x, conforme técnica descrita por Bartoov e cols. (2003), onde as imagens são capturadas por uma color vídeo câmera Sony DXC 950 P e um monitor de vídeo Sony Trinitron 14 polegadas, o que nos possibilita a visualização da imagem, com um aumento de 6800x (IMSI). O principal critério morfológico utilizado para a seleção dos espermatozoides em maior aumento foi a completa normalidade do núcleo, evidenciada pela ausência de vacúolos em seu interior. No equipamento convencional, esta característica não pode ser verificada, uma vez que em um aumento de 400x, somente podem ser visualizados vacúolos volumosos, não se podendo, de forma segura, excluir a presença de pequenos vacúolos.

Esta randomização nos permitiu uma divisão da amostra uniforme, tendo-se como única variável, o método de seleção dos espermatozoides para a micro injeção (grupo A ou B), uma vez que o processo de injeção intracitoplasmática seguiu a mesma técnica, em todos os oócitos. O tempo

Injeção intracitoplasmática de espermatozoides e cultivo embrionário:

A injeção intracitoplasmática foi realizada de acordo com a técnica padrão descrita por Palermo e cols. (1992). Todos os procedimentos da micro injeção foram realizados pelo mesmo embriologista. Os oócitos do grupo A foram colocados em uma placa própria para o procedimento de injeção intracitoplasmática, contendo micro gotas com espermatozoides a serem selecionados morfológica-

mente com um aumento de 400x. Os oócitos do grupo B foram colocados em placa semelhante contendo micro gotas com espermatozoides previamente selecionados com um aumento de 6800x. As placas contendo espermatozoides dos dois grupos foram mantidas sempre em idênticas condições durante seu manuseio, eliminando-se assim qualquer possibilidade de que o tempo gasto pelo operador para a seleção dos espermatozoides pudesse influenciar nos resultados. Depois de terminada a micro injeção, os oócitos de cada grupo foram colocados em placas de cultivo distintas, em gotas numeradas de Fluido de Tuba Uterina Humano (Human Tubal Fluid – HTF, Irvine, EUA), suplementado com 10% de Albumina Sérica Humana (Human Seric Albumin – HSA, Irvine, EUA), não tamponado, cobertas com óleo mineral (Oil for Embryo Culture – Irvine, EUA), previamente equilibrado em pH e temperatura, e levados a uma incubadora de CO₂, que mantém um ambiente de cultivo, em uma temperatura de 37 graus centígrados, com uma concentração de CO₂ de 6%. Após 16 a 18 horas em cultivo, a fertilização foi verificada pela presença de dois pró-núcleos distintos.

Em seguida, os oócitos fertilizados, foram novamente colocados em cultivo, sob mesmas condições, e aproximadamente 24 horas da verificação da fertilização, foram novamente examinados, para a presença da clivagem e avaliação da qualidade embrionária, seguindo critérios morfológicos (Veeck, 1991), através de parâmetros como número e simetria de blastômeros, e grau de fragmentação embrionária. Nos casos em que o cultivo embrionário foi prolongado por mais 24 horas, também em condições idênticas de cultivo, a análise da qualidade embrionária foi novamente realizada, seguindo os mesmos critérios. Para a análise estatística dos dados foi utilizado o *test t de student's*, considerando-se valores significativos quando o *p-valeu* ≤ 0,05 entre as variáveis.

RESULTADOS

Foram analisados um total de 36 ciclos de fertilização "in vitro" com folículo aspiração, tendo sido recuperados de tais procedimentos um total de 603 oócitos maduros (MII), aptos a serem utilizados em procedimentos de injeção intracitoplasmática de espermatozoides. Os oócitos recuperados de cada paciente foram divididos em dois grupos, (A e B). Fizemos parte do grupo A, somando-se todas as pacientes, um total de 302 oócitos, e do grupo B, um total de 301 oócitos. Os dados da evolução da fertilização e do desenvolvimento embrionário em ambos os grupos são apontados na tabela I.

A taxa de fertilização total no grupo A foi de 78,81% em comparação com o grupo B que foi de 81,06%. A taxa de fertilização normal foi de 73,18% para o grupo A e 74,09% para o grupo B. A taxa de fertilização anormal no grupo A foi de 7,28% e no B foi de 7,64%. A taxa de oócitos não fertilizados foi de 10,93% para o grupo A e 11,63% para o grupo B. A taxa de clivagem no grupo A foi de 97,29% e no grupo B foi de 96,41%. O percentual de embriões de boa qualidade (grau I e grau II), no dia 2 no grupo A foi de 79,53% e no grupo B foi de 78,13%. O percentual de embriões de boa qualidade no dia 3 no grupo A foi de 77,41% e no grupo B foi de 78,81%. Avaliando-se os dados acima descritos, concluímos que o método de seleção dos espermatozoides para micro injeção não influenciou o desenvolvimento embrionário, em nenhuma de suas etapas, até o dia 3.

DISCUSSÃO

O objetivo deste trabalho foi demonstrar se a seleção morfológica de espermatozoides para serem utilizados em procedimentos de injeção intracitoplasmática, atra-

Tabela 1. Evolução do desenvolvimento embrionário ocorrido comparando-se as duas técnicas de seleção de espermatozóides para injeção intracitoplasmática.

	Grupo A - 400x (ICSI)	Grupo B - 6800x (IMSI)	P
Número de Oócitos Inseminados	302	301	0,422
Taxa de Fertilização Total	78,81% (238/302)	81,06% (244/301)	0,308
Taxa de Fertilização Normal	73,18% (221/302)	74,09% (223/301)	0,430
Taxa de Fertilização Anormal	7,28% (22/302)	7,64% (23/301)	0,432
Taxa de Ausência de Fertilização	10,93% (33/302)	11,63% (35/301)	0,381
Taxa de Clivagem Embrionária	97,29% (215/221)	96,41% (215/223)	0,500
Embriões de Boa Qualidade D2	79,53% (171/215)	78,13% (168/215)	0,414
Embriões de Boa Qualidade D3	77,41% (96/124)	78,81% (93/118)	0,412

vés de um sistema óptico mais potente, o qual nos permite uma visualização mais detalhada, em comparação com o método tradicionalmente utilizado, teria influência nas etapas iniciais do desenvolvimento embrionário. A qualidade dos espermatozóides utilizados para procedimentos de injeção intracitoplasmática exerce um papel muito importante durante o processo de fertilização (Swann et al., 2006; Saunders et al., 2007). A viabilidade dos embriões utilizados para transferências depende da qualidade biológica dos gametas envolvidos no processo de fertilização. Os efeitos paternos, tanto precoces quanto tardios, tem sido apontados como parte importante em falhas repetidas em tentativas de técnicas de reprodução assistida, assim como o desenvolvimento embrionário pode ser comprometido por deficiências no genoma nuclear espermático ou por fatores citoplasmáticos derivados dos espermatozóides (Benchai et al., 2003; Tesarik, 2005). Estudos recentes tem demonstrado um melhor desenvolvimento embrionário até o estágio de blastocisto quando se utilizam espermatozóides morfolologicamente selecionados (Zech et al., 2007; Zech et al., 2007; Cassuto et al., 2007). Tem-se também demonstrado um aumento nas taxas de gestação (Bartoov et al., 2003; Junca et al., 2004; Berkovitz et al., 2008), quando utilizados espermatozóides morfolologicamente selecionados nos procedimentos de injeção intracitoplasmática, em presença de alterações morfológicas seminais. Aparentemente, a utilização de espermatozóides selecionados morfolologicamente em procedimentos de injeção intracitoplasmática também aumentaria a possibilidade do nascimento de um maior número de crianças saudáveis em comparação com a técnica de ICSI convencional (Berkovitz et al., 2007). Todos estes dados nos levam a concluir que a utilização de espermatozóides morfolologicamente selecionados, com características nucleares mais adequadas, especialmente nos casos de alterações seminais importantes, terão um impacto positivo tanto nas taxas de formação de blastocistos quanto nas taxas de gestação, assim como na diminuição nas taxas de abortamento (Bartoov et al., 2003; Oliveira, 2007), em ciclos de FIV com injeção intracitoplasmática. Entretanto, nosso trabalho demonstrou que a utilização de espermatozóides morfolologicamente selecionados (IMSI) em comparação com a seleção morfológica tradicional (ICSI), não teve nenhuma influência nas taxas de fertilização, clivagem

embrionária e no desenvolvimento embrionário até o dia 3. Tal achado se deve provavelmente ao fato de que, na seleção pela técnica de IMSI, se evita a utilização de espermatozóides com vacúolos, os quais não conseguem ser evidenciados pela ICSI convencional. A presença de vacúolos na cabeça dos espermatozóides esta correlacionada com a presença de um maior grau de DNA fragmentação, fato determinante do efeito adverso paterno tardio nas fases mais avançadas do desenvolvimento embrionário (Tesarik, 2004), fato que determina um pior prognóstico em tratamentos de reprodução assistida (Berkovitz et al., 2006). Esta seria a explicação para o fato de os embriões oriundos da utilização de espermatozóides morfolologicamente selecionados terem uma evolução e morfologia iniciais muito semelhante aos embriões oriundos de espermatozóides selecionados pela técnica tradicional, uma vez que o efeito paterno tardio relacionado a fragmentação de DNA se manifesta nas fases mais tardias do desenvolvimento embrionário. Tal afirmativa fica reforçada pelo fato de os embriões oriundos da IMSI terem um melhor desenvolvimento até o estágio de blastocisto, assim como melhores taxas de implantação e menores taxas de abortamento, em comparação com os embriões da ICSI convencional, provavelmente devido ao fato de os embriões resultantes da IMSI terem sido fertilizados com espermatozóides com menos vacúolos, consequentemente com menor grau de DNA fragmentação. Concluímos que, a utilização de espermatozóides morfolologicamente selecionados (IMSI) nos procedimentos de injeção intracitoplasmática, em comparação com a técnica de seleção convencional (ICSI), não apresenta melhora no desenvolvimento embrionário até o dia 3, apesar de existirem claras evidências de que melhora as taxas de formação de blastocistos, de implantação e acarretar uma diminuição nas taxas de abortamento.

Correspondência

Alcides Clemente Tarasconi
Rua Teixeira Soares 885 sala 405.
Passo Fundo, RS.
CEP 99010-070
Fone 54 3311 0423
Fax 54 3311 6599
E-mail genesis@tpo.com.br

Referências Bibliográficas

- Bartoov B, Berkovitz A, Eltes F, Kogosowski A, Menezo Y, Barak Y. Real-Time Fine Morphology of Motile Human Sperm Cells Associated With IVF-ICSI Outcome. *Journal of Andrology*. 2002;23,1-8.
- Bartoov B, Berkovitz A, Eltes F, Kogosowsky A, Yagoda A, Lederman H. Pregnancy rates are higher with intracytoplasmic morphologically selected sperm injection than with conventional intracytoplasmic injection. *Fertil Steril*. 2003; 80(6),1413-9.
- Benchaib M, Braun V, Lomage J, Hadj S, Salle B, Lejeune H, Guérin JF. Sperm DNA fragmentation decreases the pregnancy rate in an assisted reproductive technique. *Hum Reprod*. 2003;18(5), 1023-8.
- Berkovitz A, Eltes F, Yaari S, Katz N, Barr I, Fishman A, Bartoov B. The morphological normalcy of the sperm nucleus and pregnancy rate of intracytoplasmic injection with morphologically selected sperm. *Hum Reprod*. 2005; 20,185-190.
- Berkovitz A, Eltes F, Ellenbogen A, Peer S, Feldberg D, Bartoov B. Does the presence of nuclear vacuoles in human sperm selected for ICSI affect pregnancy outcome?. *Human Reprod*. 2006;21(7),1787-90.
- Berkovitz A, Eltes F, Paul M, Adrian E, Benjamin B. The chance of having a healthy normal child following intracytoplasmic morphologically selected sperm injection (IMSI) treatment is higher compared to conventional IVF-ICSI treatment. *Fertil Steril*. 2007;88,S20.
- Berkovitz A, Eltes F, Bartoov B. Benefit of IVF with intracytoplasmic morphologically selected sperm injection (IMSI) for couples with unexplained infertility and nucleo-teratozoospermia. *Fertil Steril*. 2008;90, S59-S60.
- Cassuto GN, Vanderzwalmen P, Plouchart JM, Balet R, Larue L, Bouret D. How to improve the rate of good quality blastocysts after ICSI in a new approach for classification of motile human spermatozoa. *Fertil Steril*. 2007; 88,S90.
- Edwards RG, Steptoe PC, Purdy JM. Establishing full-term human pregnancies using cleaving embryo grown in vitro. *Br J Obstet Gynaecol*. 1980;87:737-56.
- Hazout A, Dumont-Hassan M, Junca AM, Cohen-Bacrie P, Tesarik J. High magnification ICSI overcomes paternal effect resistant to conventional ICSI. *Reprod Biomed Online*. 2006;12(1),19-25.
- Junca AM, Cohen-Bacrie P, Hazout A. Improvement of fertilization and pregnancy rate after intracytoplasmic fine morphologically selected sperm injection. *Fertil Steril* 2004;82,S173.
- Kruger TF, Acosta AA, Simmons KF, Swanson JR, Matta JF, Oehninger S. Predictive value of sperm morphology in in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1988; 49,112-117.
- Mansour RT, Aboulghar MA, Serour GI, Amin YM, Ramzi AM. The effect of sperm parameters on the outcome of intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 1995; 64,982-86.
- Oliveira JBA. Super – ICSI. *J Bras Reprod Assist*. 2007;11(1),5.
- Saunders CM, Swann K, Lai F. PLCzeta, a sperm specific PLC and its potential role in fertilization. *Biochemical Society Symposia*. 2007;74, 23-36.
- Svalander P, Jakobsson AH, Forsberg AS, Bergtsson AC, Wikland M. The outcome of intracytoplasmic sperm injection is unrelated to 'strict criteria' sperm morphology. *Hum Reprod*. 1996;11,1019-22.
- Swann K, Saunders CM, Rogers NT, Lai FA. PLCzeta(zeta): a sperm protein that triggers Ca²⁺ oscillations and egg activation in mammals. *Semin Cell Dev Biol*. 2006;17(2), 264-73.
- Tasdemir I, Tasdemir MM, Tavukcoglu S, Kahraman S, Bibe-roglu K. Effect of abnormal sperm head morphology on the outcome of intracytoplasmic sperm injection in humans. *Hum Reprod*. 1997;6,1214-17.
- Tesarik J, Greco E, Mendoza C. Late, but not early paternal effect on human embryo development is related to sperm DNA fragmentation. *Hum Reprod*. 2004;19,611-5.
- Tesarik J. Paternal effects on cell division in the human preimplantation embryo. *Reprod Biomed Online*. 2005;10(3), 370-5.
- Van Steirteghem AC, Nagy Z, Joris H, Liu J, Steassen C, Smits J, Wisanto A, Devroey P. High fertilization and implantation rates after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod*. 1993; 8,1061-66.
- Veeck LL. Atlas of the human oocyte and early conceptus. Baltimore: Williams and Wilkins; 1991.
- Zech H, Bach M, Neyer T, Stecher A, Zintz M, Vanderzwalmen P. Blastocyst formation after intracytoplasmic morphologically selected sperm injection (IMSI) according to the morphological integrity of human sperm nuclei. *Fertil Steril*. 2007;88,S137.
- Zech H, Bach M, Neyer T, Stecher A, Zintz M, Vanderzwalmen P. Embryo development to Day 5 and pregnancies after ICSI or intracytoplasmic morphologically selected sperm injection (IMSI) in patients with previous failure of implantation: a sibling oocytes study. *Fertil Steril*. 2007;88, S363.

Idade da mulher e resposta ovariana em ciclos de ICSI

Woman's age and ovarian response in ICSI cycles

Bruno Ramalho de Carvalho, Iris de Oliveira Cabral, Hitomi Miura Nakagava, Adelino Amaral Silva, Antônio César Paes Barbosa

Genesis - Centro de Assistência em Reprodução Humana, Brasília, Distrito Federal
Trabalho apresentado no XIV Congresso Brasileiro de Reprodução Assistida, Curitiba, Paraná, em agosto de 2009.

Não houve conflitos de interesse concorrentes para a realização deste estudo.

RESUMO

Objetivos: Correlacionar idade feminina e resposta ovariana em técnicas de reprodução assistida (TRA), e identificar diferenças entre grupos etários distintos.

Métodos: Analisaram-se retrospectivamente 226 ciclos de TRA. Foram incluídas pacientes com ambos os ovários, submetidas à indução com FSH recombinante e injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). Endocrinopatias, doenças genéticas e/ou endometriose foram critérios de exclusão. A casuística foi de 107 pacientes. A resposta ovariana foi avaliada pelo desenvolvimento folicular e o número de óocitos aspirados. **Resultados:** Observamos correlações negativas significativas entre idade e folículos ≥ 14 mm ($r = -0,3733$), folículos ≥ 18 mm ($r = -0,4248$), óocitos totais ($r = -0,3994$) e óocitos maduros ($r = -0,4237$) ($p < 0,0001$). A contagem de folículos ≥ 14 mm no dia da hCG foi a única variável significativamente distinta entre os grupos com idade ≤ 35 anos ($12,86 \pm 5,03$), de 36 a 40 anos ($10,0 \pm 4,49$) e ≥ 41 anos ($6,4 \pm ,66$) ($p < 0,0001$). As demais variáveis de resposta foram significativamente maiores em mulheres com ≤ 35 anos em relação a mulheres mais velhas.

Conclusões: A idade da paciente apresentou correlações negativas significativas com a resposta ovariana ao estímulo para ICSI e o grupo etário com idade ≤ 35 anos apresentou resposta ovariana significativamente mais favorável quando comparada a grupos de idade mais avançada.

Palavras-chave: Idade; Infertilidade; ICSI; Resposta Ovariana; Reprodução Assistida; Gestação.

ABSTRACT

Objective: To correlate age of infertile women and ovarian response in assisted reproduction techniques (ART), and to identify differences between distinct age groups. **Methods:** We retrospectively evaluated 226 cycles of ART. Inclusion criteria were the presence of both ovaries, patients submitted to ovulation induction with recombinant FSH, and intracytoplasmic sperm injection (ICSI). Endocrine and/or genetic diseases, and/or endometriosis were exclusion criteria. Final population of the study included 107 patients. Ovarian response was evaluated by follicular development and the number of oocytes yielded. **Results:** Significant negative correlations were found between age and ovarian follicles ≥ 14 mm ($r = -0,3733$), ovarian follicles ≥ 18 mm ($r =$

$-0,4248$), total of oocytes yielded ($r = -0,3994$) mature ones ($r = -0,4237$) ($p < 0,0001$). The ovarian follicles ≥ 14 mm count in the day of hCG administration was the only variable which significantly differed between groups with ≤ 35 years ($12,86 \pm 5,03$), 36 to 40 years ($10,0 \pm 4,49$) and ≥ 41 years of age ($6,4 \pm ,66$) ($p < 0,0001$). Other variables of ovarian response were significantly different between patients ≤ 35 years of age and older women. **Conclusions:** Women's age is significantly correlated with ovarian response to stimulus for ICSI cycles and the group ≤ 35 years of age presented with significantly more favorable results when compared with older patients.

Keywords: Age; Infertility; ICSI; Ovarian Response; Assisted Reproduction; Pregnancy.

INTRODUÇÃO

Por motivos diversos, é nítida a tendência da mulher moderna de postergar a maternidade (Leridon, 1998), especialmente nos países desenvolvidos, onde se estima que os nascimentos em mulheres com idade igual ou superior a 35 anos correspondam a mais 25% dos eventos até o fim da década atual (te Velde & Pearson, 2002). Conquanto seja um reflexo da equidade sócio-econômica entre os gêneros, o adiamento da maternidade transcorre à revelia da perda progressiva da população folicular ovariana e da qualidade dos óocitos ao longo da vida reprodutiva (Gougeon, 1996; te Velde & Pearson, 2002; Van Rooij et al, 2003), marcadamente após os 30 anos de idade (Abreu et al, 2006). Nota-se, assim, aumento progressivo dos casos de infertilidade e a procura por serviços de reprodução assistida.

Embora a redução do potencial reprodutivo sabidamente ocorra em ambiente gonadal, grande parcela das mulheres com 30 a 40 anos de idade permanece com ciclos menstruais aparentemente normais (te Velde & Pearson, 2002) e testes de avaliação do aparelho funcional ovariano não são suficientemente eficazes para a quantificação ou a qualificação da reserva funcional ovariana (Broekmans et al, 2006; Carvalho et al, 2008).

É nesse contexto que a idade assume o papel de marcador do potencial reprodutivo feminino e um dos principais elementos da anamnese em medicina reprodutiva. Há na literatura internacional inúmeros estudos demonstrando a interferência do fator idade sobre as taxas de fecundidade em várias populações em todo o mundo (ARSM,

Tabela 1. Caracterização da amostra e dos ciclos de indução, de acordo com os grupos etários.

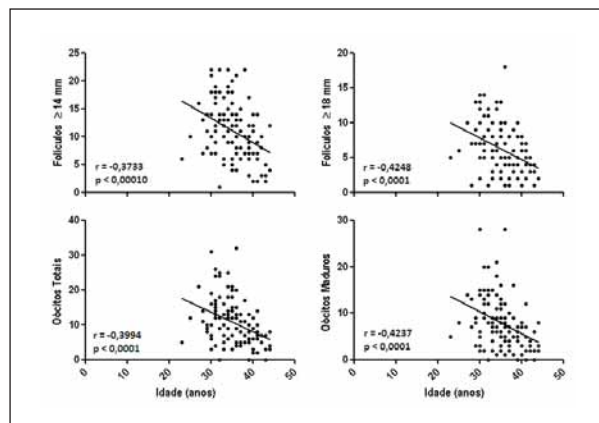
	≤ 35 anos	36 a 40 anos	≥ 41 anos	p
Idade (anos)	31,95 ± 2,65 ^{a,b}	37,77 ± 1,44 ^{a,c}	42,2 ± 1,21 ^{b,c}	< 0,0001
Dose de FSHr (UI)	2310 ± 588,5 ^{d,e}	2673 ± 412,6 ^{d,f}	3292 ± 844,4 ^{e,f}	< 0,0001
Tempo de estimulação (dias)	9,32 ± 1,39	9,09 ± 1,15	9,67 ± 1,34	NS

Legenda: Todos os dados expressos como média ± desvio-padrão. Análise estatística: a, b, e = p < 0,001; f = p < 0,01; c, d = p < 0,05. Para a variável Tempo de estimulação foi realizado teste de Kruskal-Wallis, com pós-teste de Dunns; para as demais variáveis, One-way ANOVA, com pós-teste de Tukey.

Tabela 2. Variáveis da resposta ovariana ao estímulo gonadotrófico exógeno para ciclos de ICSI, de acordo com os grupos etários.

Variável	≤ 35 anos	36 a 40 anos	≥ 41 anos	p
Folículos ≥ 14 mm	12,86 ± 5,03 ^{d,e}	10,0 ± 4,49 ^{d,f}	6,4 ± ,66 ^{e,f}	< 0,0001
Folículos ≥ 18 mm	7,38 ± 3,55 ^{g,h}	5,34 ± 3,32 ^g	3,6 ± 1,68 ^h	< 0,0001
Oócitos	12,93 ± 6,87 ^{i,j}	9,09 ± 5,93 ⁱ	6,07 ± 3,45 ^j	< 0,001
Oócitos maduros	9,81 ± 5,67 ^{k,l}	6,26 ± 5,09 ^k	4,2 ± 3,3 ^l	< 0,0001

Legenda: a, b, e, h, j, l, n = p < 0,001; k, o = p < 0,01; c, d, f, g, i, m = p < 0,05. Para as variáveis Folículos ≥ 18 mm, Oócitos e Oócitos maduros foi realizado teste de Kruskal-Wallis, com pós-teste de Dunns; para a variável Folículos ≥ 14 mm, One-way ANOVA, com pós-teste de Tukey.

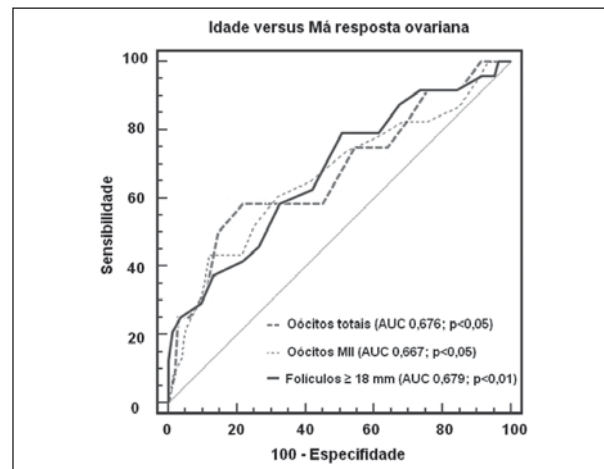
**Figura 1.** Correlações entre idade e as variáveis da resposta ovariana.

2008), superando a dosagem sérica de marcadores classicamente utilizados na predição das taxas de implantação e abortamentos (Toner, 2003a; Toner, 2003b; Luna et al, 2007).

Constituindo a idade da mulher infértil importante variável a ser considerada na elaboração de protocolos individualizados de estimulação ovariana, este estudo pretendeu correlacioná-la às diferentes modalidades da resposta gonadal em ciclos de reprodução assistida, e identificar diferenças entre grupos etários distintos.

MÉTODOS

Analisaram-se retrospectivamente 226 ciclos consecutivos de estimulação ovariana para técnicas de reprodução assistida (TRA) de alta complexidade, realizados na Genesis - Centro de Assistência em Reprodução Humana, entre janeiro de 2006 e dezembro de 2007. Os critérios de inclusão no estudo foram: (1) presença de ambos os ovários; (2) indução exclusiva com folitropina recombinante (FSHr) em protocolo longo de inibição do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano com análogo agonista do hormônio liberador de gonadotrofinas (aGnRH); (3) fertilização in vitro com injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI); (4) ausência de doenças com possível efeito deletério sobre o potencial reprodutivo (disfunções tireoidianas, hiperprolactinemia, anovulação

**Figura 2.** Curvas Receiver Operator Characteristic (ROC) representando a capacidade da variável idade da mulher na predição de má resposta ovariana, utilizando como critérios a existência de menos de 4 folículos dominantes no dia de administração da hCG exógena, de menos de 4 oócitos aspirados no total ou menos de 4 oócitos maduros aspirados.

hiperandrogênica e distúrbios do metabolismo glicídico, doenças genéticas e endometriose). Resultados de ciclos repetidos de uma mesma paciente no período estudado foram excluídos do estudo, tendo-se considerado apenas o primeiro ciclo realizado. Compuseram a casuística final 107 pacientes, assim distribuídas: 57 pacientes com idade ≤ 35 anos (Grupo I); 35 pacientes com idade de 36 a 40 anos (Grupo II); e 15 pacientes com idade > 40 anos (Grupo III). Quanto às causas de infertilidade computaram-se: 47,7% com fator masculino exclusivo; 23,4% com fator canalicular exclusivo; 20,6% com infertilidade sem causa aparente; e 8,4% com fator canalicular e fator masculino associados.

Todas as pacientes foram submetidas à inibição hipofisária pela administração subcutânea diária de acetato de leuprolida (Lupron® - Abbott), iniciada na fase médio-luteal do ciclo menstrual antecedente ao ciclo de tratamento. Após a ocorrência do fluxo menstrual, a estimulação ovariana foi iniciada com doses subcutâneas diárias de folitropina recombinante (Gonal-F® - Sero - ou Puregon® - Organon), nas doses de 150 UI a 225 UI para pacientes com ≤ 35 anos e de 225 a 300 UI para > 35 anos. A monitoração do crescimento folicular foi reali-

zada por via ultrassonográfica, com aparelho **Voluson 730 Expert (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA), com sonda endovaginal na frequência de 5,0 a 9,0 Mhz**, e as doses foram reajustadas de maneira individualizada a partir do sétimo dia de tratamento. A indução da ovulação foi feita pela administração subcutânea de gonadotrofina coriônica recombinante (hCG: Ovidrel® - Serono- ou Choragon® - Ferring), em dose única, quando pelo menos três folículos monitorados atingiram diâmetro médio ≥ 18 mm; a aspiração folicular para captação oocitária foi realizada de 34 a 36 horas após a administração da hCG. A resposta ovariana ao estímulo exógeno foi avaliada por: (1) número de folículos com diâmetro médio ≥ 14 mm no dia de administração da hCG; (2) número de folículos com diâmetro médio ≥ 18 mm (dominantes) no dia de administração da hCG; (3) número total de oócitos aspirados; e (4) número de oócitos morfolologicamente maduros aspirados.

As pacientes foram submetidas à ICSI, realizada exclusivamente em oócitos morfolologicamente maduros, com a fertilização verificada após 14 a 20 horas. O desenvolvimento pré-embriônico foi regularmente avaliado e foram classificados como adequados para transferência os de graus I e II segundo os critérios descritos por Veeck (1999). Submeteram-se à transferência embrionária 88 pacientes. Sete pacientes tiveram todos os seus embriões criopreservados para posterior transferência, sendo cinco por risco elevado de desenvolverem a síndrome de hiperestímulo ovariano e duas por desenvolvimento endometrial considerado insuficiente para a implantação (espessura $< 7,0$ mm); três ciclos foram cancelados por má resposta ovariana, seis por ausência de clivagem pré-embriônica e três por degeneração pré-embriônica.

As transferências embrionárias (TE) foram realizadas no segundo ou terceiro dia, em número máximo de quatro embriões por paciente. A suplementação da fase lútea iniciada no dia da aspiração folicular foi mantida para todas as pacientes até a dosagem sérica de β -hCG, no 12º dia após a TE, com gel intravaginal de progesterona a 8% (Crinone® - Merck Serono) e estradiol via oral na dose diária de 6 mg, associados ou não ao ácido acetilsalicílico na dose oral de 100 mg por dia.

Análise estatística

Utilizando o software GraphPad Prism 5,00 (GraphPad Software, Inc, 2007), foram calculados os coeficientes de correlação entre idade e variáveis de resposta ovariana, e as comparações entre os grupos etários foram analisadas pelos testes de Kruskal-Wallis e One-way ANOVA. A capacidade da idade para predição da ocorrência de má resposta ovariana e de gestação foi aferida a partir do traçado de curvas tipo *Receiver Operating Characteristic* (ROC), a partir das quais se estabeleceram as áreas sob as curvas (ROC-AUC), valores de corte, sensibilidade e especificidade. Para tanto, utilizou-se o programa MedCalc versão 9.3.7.0 (2007), considerando-se ROC-AUC = 1,0 resultado da perfeita capacidade do teste para prever a ocorrência de má resposta e gestação, e ROC-AUC = 0,5 resultado da ausência completa de tal capacidade discriminatória.

RESULTADOS

As médias de idade, dose de FSH recombinante administrada e duração de estimulação para os três grupos estão demonstradas na Tabela 1.

A contagem de folículos ≥ 14 mm no dia da hCG foi a única variável significativamente distinta entre os grupos com idade ≤ 35 anos ($12,86 \pm 5,03$), de 36 a 40 anos ($10,0 \pm 4,49$) e ≥ 41 anos ($6,4 \pm 0,66$) ($p < 0,0001$). As contagens de folículos ≥ 18 mm, oócitos totais e oócitos

maduros foram significativamente maiores em mulheres com ≤ 35 anos, mas não foram diferentes entre mulheres com 36 a 40 anos e 41 anos ou mais (Tabela 2).

Observamos correlações negativas significativas entre idade e folículos ≥ 14 mm no dia de administração da hCG ($r = -0,3733$; $p < 0,0001$), folículos ≥ 18 mm no dia de administração da hCG ($r = -0,4248$; $p < 0,0001$), oócitos totais aspirados ($r = -0,3994$; $p < 0,0001$) e oócitos maduros aspirados ($r = -0,4237$; $p < 0,0001$) (Figura 1). A idade foi significativamente capaz de prever a ocorrência de má resposta ovariana, tanto para número de folículos dominantes no dia de administração da hCG inferior a quatro (ROC-AUC = 0,679; $p < 0,01$), quanto para número total de oócitos aspirados inferior a quatro (ROC-AUC = 0,676; $p < 0,05$) e oócitos morfolologicamente maduros aspirados (ROC-AUC = 0,667; $p < 0,05$) (Figura 2). Das 88 pacientes submetidas à transferência embrionária, 32 (36,4%) apresentaram teste gestacional positivo após 12 dias e não houve diferenças significativas entre as faixas etárias estudadas.

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo reforçaram evidências prévias de que a resposta ovariana ao estímulo gonadotrófico exógeno em ciclos de TRA guarda relação significativa com a idade da mulher; ainda, demonstraram que a idade da mulher apresenta significativa capacidade de prever a ocorrência de má resposta folicular e gestação em ciclos de ICSI, embora com menor expressividade. Conquanto possam apresentar esteroidogênese normal e ciclos menstruais regulares, a literatura sugere que o desenvolvimento folicular esteja comprometido em mulheres com idade avançada. Os dados de Gomes et al. apontam para a idade de 40 ou mais anos como sendo determinante de resultados menos satisfatórios em TRA de alta complexidade, com número de oócitos aspirados e testes gestacionais positivos significativamente inferiores aos encontrados para a população de mulheres mais jovens (Gomes et al, 2009). Nessa população, deficiências de fatores de crescimento insulina-like (IGF) I e II, e mesmo do hormônio luteinizante endógeno, foram aventados como explicação para o fenômeno (Santoro et al, 2003), mas há indícios de que é a reduzida qualidade oocitária a verdadeira explicação para tanto: estudos prévios demonstraram taxas de gestação clínica e parto semelhantes entre mulheres com mais de 40 anos que receberam oócitos de mulheres jovens e as doadoras, em ciclos de TRA (Navot et al, 1991; Navot et al 1994).

A idade tem sido considerada marcador propedêutico superior à dosagem do FSH basal na avaliação preditiva da ocorrência de gestação (Toner et al, 2003a; Toner et al, 2003b; Toner et al, 2004; van Rooij et al, 2004a; van Rooij et al, 2004b) e abortamentos (Toner et al, 2004). Dados recentes demonstraram que mulheres com idade inferior a 35 anos com FSH basal elevado apresentaram taxas de gestação significativamente superiores às de mulheres mais velhas com níveis normais da gonadotrofina (Luna et al, 2007), respaldando a predominância do fator idade sobre o perfil gonadotrófico, em se tratando do potencial reprodutivo, documentada em estudos prévios (Abdalla et al, 2004; van Rooij et al, 2004). Abreu et al foram ainda mais rigorosos ao observar taxas de gestação significativamente inferiores a partir dos 30 anos de idade em mais de mil mulheres submetidas a TRA de alta complexidade, embora sem aumento das taxas de abortamento (Abreu et al, 2006).

Ainda que a importância da idade seja marcante na literatura especializada, Roest et al. demonstraram que o sucesso em ciclos de fertilização *in vitro* está melhor

relacionado à qualidade da resposta ao estímulo que à idade da mulher (Roest et al., 1996). Em estudo prévio (Carvalho et al, 2009), demonstramos algum potencial da contagem de folículos dominante no dia da administração do hCG e de oócitos totais aspirados na predição de gestação em ciclos de ICSI, mas não identificamos tal propriedade neste estudo, mantendo-se a lacuna do conhecimento.

Concluindo, nossos dados realçam a importância da idade da mulher como elemento fundamental para avaliação prognóstica em ciclos de reprodução assistida de alta complexidade, e reforçam a sugestão de que a resposta ovariana seja progressivamente reduzida após os 35 anos de idade, devendo a paciente de idade superior ser alertada quanto ao efeito deletério potencial desta sobre os resultados do tratamento indicado.

Agradecimentos

Às médicas Andréa Martins de Oliveira e Marcele Avelino de Souza, estagiárias em Reprodução Humana e Endoscopia Ginecológica do Centro de Assistência em Reprodução Humana GENESIS, pela contribuição na compilação dos dados que geraram este artigo.

Correspondência

Bruno Ramalho de Carvalho, Genesis – Centro de Assistência em Reprodução Humana. SHLS 716, Conjunto L, Centro Clínico Sul, Ala Leste, Salas L 328/331. Asa Sul, Brasília, Distrito Federal, Brasil. Telefone: (61) 3345-8030. E-mail: bruno@genesis.med.br.

Referências Bibliográficas

Abdalla H, Thum MY. An elevated basal FSH reflects a quantitative rather than qualitative decline of the ovarian reserve. *Hum Reprod.* 2004;19:893-8.

Abreu LG, Santana LF, Navarro PAAS, Reis RM, Ferriani RA, Moura MD. The pregnancy rate in women submitted to assisted reproduction techniques is lower after the age of 30 years. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2006;28:32-7.

ASRM - American Society for Reproductive Medicine. Age-related fertility decline: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2008;90:486-7.

Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update.* 2006; 12: 685-718.

Carvalho BR, Rosa e Silva ACJS, Rosa e Silva JC, Reis RM, Ferriani RA, Silva de Sá MF. Ovarian Reserve Evaluation: State of the art. *J Assist Reprod Gen.* 2008; 25:311-22.

Gomes LMO, Canha AS, Dzik A, Novo NF, Juliano Y, Santos SIS, Cavagna M. The age as a predictive factor in in vitro fertilization

cycles. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2009;31:230-4.

Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocr Rev.* 1996;17:121-55.

Leridon H. 30 years of contraception in France. *Contracep Fertil Sex.* 1998;26:435-8.

Luna M, Grunfeld L, Mukherjee T, Sandler B, Copperman AB. Moderately elevated levels of basal follicle-stimulating hormone in young patients predict low ovarian response, but should not be used to disqualify patients from attempting in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2007;87:782-7.

Navot D, Bergh PA, Williams MA, Garrisi GJ, Guzman I, Sandler B, et al. Poor oocyte quality rather than implantation failure as a cause of age related decline in female fertility. *Lancet.* 1991;337(8754):1375-7.

Navot D, Drews MR, Bergh PA, Guzman I, Karstaedt A, Scott RT Jr, et al. Age-related decline in female fertility is not due to diminished capacity of the uterus to sustain embryo implantation. *Fertil Steril.* 1994;61:97-101.

Roest J, van Heusden AM, Mous H, Zeilmaker GH, Verhoeff A. The ovarian response as a predictor for successful in vitro fertilization treatment after the age of 40 years. *Fertil Steril.* 1996;66:969-73.

Santoro N, Isaac B, Neal-Perry G, Adel T, Weingart L, Nussbaum A, Thakur S, Jinnai H, Khosla N, Barad D. Impaired folliculogenesis and ovulation in older reproductive aged women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5502-9.

te Velde E, Pearson P. The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod Update.* 2002; 8:141-54.

Toner JP. Age = egg quality, FSH level = egg quantity. *Fertil Steril.* 2003a;79:491.

Toner JP. Ovarian reserve, female age and the chance for successful pregnancy. *Minerva Ginecol.* 2003b;55:399-406.

Toner JP. Modest follicle-stimulating hormone elevations in younger women: warn but don't disqualify. *Fertil Steril.* 2004;81:1493-5.

van Rooij IA, Bancsi LF, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD, te Velde ER. Women older than 40 years of age and those with elevated follicle stimulating hormone levels differ in poor response rate and embryo quality in in vitro fertilization. *Fert Steril.* 2003;79:482-8.

van Rooij IA, de Jong E, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD, te Velde ER. High follicle stimulating hormone levels should not necessarily lead to the exclusion of subfertile patients from treatment. *Fertil Steril.* 2004a;81:1478-85.

van Rooij IA, de Jong E, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD, te Velde ER. The limited value of follicle-stimulating hormone as a test for ovarian reserve. *Fertil Steril.* 2004b;81:1496-7.

Veek LL, ed. An Atlas of human gametes and conceptuses: an illustrated reference for assisted reproductive technology. London: Informa Healthcare; 1999.

Síndrome de Hiperestímulo Ovariano Severa: manejo ambulatorial através de paracentese transvaginal

Severe Ovarian Hyperstimulation Syndrome: outpatient paracentesis transvaginal

Marcelo Ferreira¹; Marcos Höher²; Andrea Nácul³; Melissa Cavagnoli⁴; Nilo Frantz⁵.

¹ Mestre em Medicina pela UFRGS, Diretor Científico do Centro de Pesquisa e Reprodução Humana Nilo Frantz – Porto Alegre (RS).

² Especialista em Reprodução Assistida pela Redlara, Ultrassonografista do Centro de Pesquisa e Reprodução Humana Nilo Frantz – Porto Alegre (RS).

³ Médica Ginecologista e Obstetra, Mestre em Endocrinologia pela UFRGS, Doutoranda em Endocrinologia pela UFRGS, especialista em Reprodução Assistida pela Redlara

⁴ Médica Ginecologista e Obstetra.

⁵ Diretor do Centro de Pesquisa e Reprodução Humana Nilo Frantz – Porto Alegre (RS).

Local: Centro de Pesquisa e Reprodução Humana Nilo Frantz

RESUMO

Objetivo: Descrever nossa experiência no manejo ambulatorial de Síndrome de Hiperestímulo Ovariano (SHO) severa através do uso de paracentese transvaginal. **Métodos:** Entre abril de 2007 a julho de 2009, em 10 ciclos de hiperestimulação severa, foi realizado o procedimento de paracentese via vaginal. Os dados foram analisados retrospectivamente. **Resultados:** A mediana de paracenteses realizadas por paciente foi 2 (1-2,25), sendo que uma paciente realizou 7 paracenteses. O volume médio de ascite retirado por paciente foi de 1807 ± 805 ml. Estando as pacientes estáveis hemodinamicamente, não houve limite na quantidade de líquido retirado por punção nem do número de repetições do procedimento. Não tivemos nenhuma complicação relacionada ao procedimento e nenhuma paciente precisou internação hospitalar. **Conclusão:** a paracentese vaginal ambulatorial é uma medida eficaz e segura nos casos de ascite, acompanhado ou não de hidrotórax, no manejo da SHO grave.

Palavras-chave: síndrome da hiperestimulação ovariana, paracentese transvaginal, fertilização *in-vitro*

ABSTRACT

Objective: To describe our experience in managing severe Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) with outpatient transvaginal paracentesis. **Methods:** From April 2007 to July 2009, in 10 hyperstimulation cycles, transvaginal paracentesis was performed. The data was retrospectively analyzed. **Results:** The median of paracentesis performed by patient was 2 (1-2,25), considering that one patient conducted 7 paracentesis. The average volume of ascitis withdrawn per patient was 1807 ± 805 ml. Being the patients hemodynamically stable, there was no limit on the amount of liquid retrieved or in the number of procedures. There were no complications related to the procedure and none of the patients required hospitalization. **Conclusion:** The outpatient transvaginal paracentesis is an effective and secure measure in case of ascitis, accompanied or not by hydrothorax, in the management of severe OHSS.

Key Words: ovarian hyperstimulation syndrome, transvaginal paracentesis, in vitro fertilization

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Hiperestímulo Ovariano (SHO) é uma condição iatrogênica séria que pode ser fatal em pacientes submetidas à indução da ovulação em ciclos de reprodução assistida (Hudleston et al., 2008). Está geralmente relacionada ao uso de gonadotrofinas exógenas, embora possa acontecer com o uso de citrato de clomifeno (Whelan III e Vlahos, 2000) e hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH) (ASRM, 2006), ou até mesmo espontaneamente durante a gestação (Soares et al., 2008) em situações onde há produção suprafisiológica de gonadotrofina coriônica humana (hCG), como nos casos de gestação molar ou múltipla (Kaiser, 2003). A fisiopatologia da SHO está relacionada a um aumento na capilaridade vascular mediada por fatores inflamatórios, angiogênicos e vasodilatadores liberados pelos ovários estimulados que incluem interleucinas, renina e pro-renina, angiotensina e fator de crescimento vascular endotelial (VEFG). Isso resulta em extravasamento de fluido intravascular para o compartimento extravascular ocasionando hemoconcentração, distúrbios hidroeletrólitos, edema, oligúria e acúmulo de líquido em cavidades como abdômen, pleura e pericárdio (Smith et al, 2008). Dentre os fatores de risco para o desenvolvimento da SHO estão a idade jovem, o baixo peso, o rápido aumento dos níveis de estradiol, o tamanho e número dos folículos estimulados, o número de oócitos punccionados e a evidência de síndrome dos ovários policísticos (SOP). Além disso, pacientes com história prévia de SHO estão sob risco de recorrência num próximo ciclo de indução (Whelan e Vlahos, 2000). Protocolos que utilizam hCG para suporte de fase lútea também aumentam o risco (Grossman et al., 2009). A gestação aumenta a duração e a severidade dos sintomas da SHO (ASRM, 2006). Não há um consenso no tratamento da SHO no que diz respeito à hospitalização. Alguns autores preconizam tratamento hospitalar para todas as pacientes com SHO severa (Whelan e Vlahos, 2000). Outros preconizam tratamento ambulatorial rigoroso e paracentese vaginal mesmo para casos graves (Smith et al, 2008). O objetivo deste trabalho é mostrar nossa experiência utilizando paracentese vaginal nos casos de SHO severa com manejo ambulatorial.

MATERIAIS E MÉTODOS

No período de dois anos (2007 a 2009), foi realizada paracentese vaginal em 10 ciclos de hiperestimulação severa. Apesar de termos apenas um caso de síndrome dos ovários policísticos, a aparência policística dos ovários esteve presente em 80% dos casos. O protocolo longo com agonistas do GnRH foi utilizado em 9 ciclos, e em um ciclo foi utilizado o protocolo com antagonistas. Os critérios de severidade incluem pacientes com dor ou desconforto abdominal, vômitos e ascite clinicamente evidente e/ou dificuldade respiratória, critérios esses que estão de acordo com a classificação de Golan (Golan et al., 1989). As pacientes submetidas à paracentese via vaginal estiveram em contato diário com seu médico através do telefone e foram instruídas a observar piora dos sintomas como dor abdominal, vômitos e dificuldade respiratória. Caso houvesse piora dos sintomas, a paciente teria prontamente uma consulta agendada com seu médico para solicitação de exames laboratoriais, exame físico e ecografia transvaginal.

A paracentese vaginal foi realizada com a paciente em posição de litotomia, na mesma sala cirúrgica onde são realizadas as punções de oócitos. O procedimento foi precedido de anestesia local com xilocaina, sem vasoconstritor. A paracentese foi guiada por ultrasonografia utilizando-se agulha 17 Gauge acoplada ao transdutor e seringa de 100 ml para drenagem da ascite. Não houve limite de volume e a drenagem era realizada até haver o mínimo de líquido de ascite na cavidade abdominal verificado por ecografia, sem prejuízo ou dano de estruturas abdominais adjacentes.

RESULTADOS

O desencadeamento da SHO foi precoce em 8 ciclos e tardio em 2 ciclos. As queixas de dor, dispnéia e náusea foram as mais prevalentes, em 90%, 80% e 80%, respectivamente. A média de idade foi de 28 ± 6 anos. A mediana de oócitos captados foi de 17 (14-26). A mediana de paracenteses realizadas por paciente foi 2 (1-2,25), sendo que uma paciente realizou 7 paracenteses num mesmo ciclo. O volume médio de ascite retirado por paciente foi de 1807 ± 805 ml. Nenhuma paciente necessitou de hospitalização.

DISCUSSÃO

A SHO continua sendo uma das condições mais sérias dentro dos tratamentos de reprodução assistida (Lee et al., 2008). O médico deve estar atento a essa complicação, visto que é uma condição grave que pode levar a paciente à morte. Os profissionais de saúde envolvidos na prescrição de medicações como as gonadotrofinas devem estar familiarizados com as estratégias de prevenção e tratamento da SHO (Whelan e Vlahos, 2000).

O manejo ambulatorial das pacientes com SHO severa através de paracentese vaginal vem ganhando adeptos na literatura. Estudo realizado por Smith et al mostrou uma das maiores séries de pacientes com SHO tratadas com paracentese transvaginal ambulatorialmente. A partir de 2002 esses pesquisadores iniciaram o uso deste procedimento, e entre 2002 e 2007 foram realizadas 146 paracenteses transvaginais em 96 pacientes. Não houve nenhuma complicação relacionada ao procedimento. Foi observado um decréscimo clinicamente significativo no número de hospitalizações dessas pacientes quando comparado com pacientes com SHO nos três anos anteriores (Smith et al, 2008). Além disso, o manejo ambulatorial das pacientes tem se mostrado custo-efetivo, sendo que múltiplas paracenteses transvaginais são usadas alternativamente a hospitalização em pacientes que preenchem os critérios para SHO moderada e severa (Grossman et al., 2009).

A paracentese transvaginal guiada por ecografia é a primeira escolha na maioria das pacientes. O procedimento pode ser repetido em um a dois dias se houver novo acúmulo de fluido em pacientes sintomáticas com SHO moderada ou severa (Grossman et al., 2009).

A paracentese melhora a sintomatologia da SHO à medida que diminui a pressão intra-abdominal, aumenta o retorno venoso e aumenta a perfusão renal pela descompressão das estruturas abdominais. Os sintomas pulmonares, incluindo severo comprometimento respiratório, melhoram após o procedimento (Grossman et al., 2009). Além disso, tem sido proposto que a paracentese melhora as condições da SHO pela remoção direta de substâncias inflamatórias, vasodilatadoras e angiogênicas liberadas pelos ovários estimulados (Smith et al, 2008). Nenhum efeito adverso na gestação tem sido atribuído a paracentese, e a mesma pode ser até benéfica por proporcionar aumento da perfusão uterina (Grossman et al., 2009). Nossa amostra, embora pequena, não mostrou complicações em nenhuma das sete pacientes submetidas à paracentese transvaginal. Não houve infecção ascendente da pelve causada pelo procedimento, nem dano a estruturas como vasos sanguíneos ou alças intestinais. Além disso, nenhuma das pacientes necessitou hospitalização e pode ser tratada ambulatorialmente de forma rigorosa, mesmo nos casos mais graves, o que proporciona um maior conforto e menor custo. Não houve necessidade de uso de albumina EV para aumento de volume intravascular, uma medida ainda controversa na literatura.

A paracentese vaginal é de fácil execução, bem tolerada, e com menor risco de lesões de alças intestinais em relação à via abdominal. Não há limite na quantidade de líquido retirado por punção nem do número de repetições do procedimento se a paciente estiver estável hemodinamicamente. Assim, nesta série de casos, a paracentese vaginal ambulatorial mostrou-se uma medida eficaz e segura nos casos de ascite no manejo da SHO grave, evitando-se a hospitalização das pacientes.

Correspondência

Marcelo Ferreira
Av. Carlos Gomes, 111/1304
E-mail: marcelo@nilofrantz.com.br
Fone: (51) 3328 4680
Porto Alegre – RS
CEP: 90480-003

Referências Bibliográficas

- American Society for Reproductive Medicine. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *Fertil Steril*. 2006; 86: S178-183.
- Golan A, Ron-el R, Herman A, Soffer Y, Weinraub Z, Caspi E. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. *Obstet Gynecol Surv*. 1989; 44: 430-440.
- Grossman LC, Michalakis KG, Browne H, Payson MD, Segars JH. The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome: an unrecognized compartment syndrome. *Fertil Steril*. 2009; published online;
- Huddleston HG, Racowsky C, Jackson KV, Fox JH, Ginsburg ES. Coasting vs. Cryopreservation of all embryos for prevention of ovarian hyperstimulation syndrome in in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2008; 90: 1259-1262.
- Kaiser UB. The pathogenesis of the Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *N Engl J Med*. 2003; 349: 729-732.
- Lee TH, Liu CH, Huang CC, Wu YL, Shih YT, Ho HN, Yang YS, Lee MS. Serum anti-mullerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Hum Reprod*. 2008; 23: 160-167.
- Smith LP, Hacker MR, Alper MM. Patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome can be managed safely with aggressive outpatient transvaginal paracentesis. *Fertil Steril*. 2009; 92: 1953-1959;
- Soares SR, Gómez R, Simón C, García-Velasco JA, Pellicer A. Targeting the vascular endothelial growth factor system to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod*. 2008; 14: 321-333.
- Whelan JG, Vlahos NF; The ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 2000; 73: 883-896.

Tendenciosidades (viéses)

Bias

Mário Approbato

Laboratório de Reprodução Humana / HC-UFG
Professor Orientador Mestrado / Doutorado das disciplinas de
Metodologia Científica e Reprodução Humana – Ciências da Saúde – UFG.
www.hc.ufg.br/labrep

RESUMO

Tendenciosidades, viéses ou *bias* é a introdução sistemática de erro em uma amostragem ou teste, por selecionar ou encorajar um resultado ou resposta em detrimento de outras. Outra visão do tema descreve um desvio da estimativa do valor estatístico esperado, da quantidade que o teste estimou. Ou ainda um grupo de pessoas ou coisas contendo mais espécies do que o normal, portanto não dando resultados justos ou acurados.

É um termo que refere quão longe a média estatística se encontra do parâmetro que o teste estatístico está estimando. É o erro que surge quando se está estimando. Internacionalmente conhecido como *bias* é termo usado para descrever diferenças entre o encontrado na pesquisa e a verdade.

"Qualquer efeito em qualquer estágio da investigação ou inferência tendendo a produzir resultados diferentes sistematicamente dos valores verdadeiros (para distinguir de erro randômico)"

Pode-se citar como exemplo de *bias*: *bias* de seleção de saudáveis, *bias* de compliância, *bias* de vigilância ou supervisão, de sobrevivência ou seleção natural.

O ensaio clínico randomizado duplo cego em trabalhos de intervenção é um bom exemplo de tentativa de reduzir *bias*.

Palavras-chave: *bias*, *tendenciosidades*, *viéses*.

ABSTRACT

Bias or tendentiousness is a introduction of systematic error to a sample or test, by selecting or encouraging results or answer in prejudice or preference of other.

In other point of view is a deviation of the expected value of a statistical estimate form the quantity it estimates.

A group of person or things containing of one kind than normal, therefore not giving far or accurate results.

It's a term that define how far the statistical average is from the statistical calculated test parameter. This error appear when somebody is estimating..

This term is internationally knowed as bias. It is used to describe difference between the founded and the true.

"Any effect in any stage of investigation or inference that tends to produce systematically different results from the true (to distinguish from random error)."

Some samples of bias: healthy selection bias, compliance selection bias, vigilance or diligence bias, survivor or natural bias.

The double blind randomized clinical trial investigations is a good sample of how to reduce bias.

Keywords: *bias*, *tendentiousness*, *unaccuracy*.

INTRODUÇÃO

O tema tendenciosidade (*bias* em inglês) tem sido motivo frequente de estudo. Em 2008 a European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) incluiu na programação do congresso anual o curso "From evidence to clinical practice: the role of clinical guidelines" (ESHRE, 2008), quando o Prof Cindy Farquhar abordou o tema "Evidence Based Medicine", incluindo o tema *bias*. Este autor descreve alguns mecanismos para redução deste viés:

cal practice: the role of clinical guidelines" (ESHRE, 2008), quando o Prof Cindy Farquhar abordou o tema "Evidence Based Medicine", incluindo o tema *bias*. Este autor descreve alguns mecanismos para redução deste viés:

Como reduzir a tendenciosidade (*bias*)

- Procurar estudos não publicados (há tendência em não publicar resultado negativos, além de pressão da indústria farmacêutica).
- Não fazer restrição de idiomas.
- Aumentar o poder do teste estatístico
- Realizar duas revisões independentes sobre o tema:
 1. Cuidado com os critérios de inclusão
 2. Verificar a qualidade do estudo
 3. Cuidado com a entrada de dados

Poucos trabalhos preocupam em aumentar o poder do teste estatístico. Pacotes de estatística como o PASW (2008) fazem este trabalho entretendo tem custo elevado. Existem bons pacotes de estatística que são gratuitos como o BioEstat (Ayres, 2007) e EZ Analyze (Poynton, 2007) mas tratam superficialmente do tema. Alguns cuidados simples como aumento do tamanho da amostra pode aumentar o poder do teste. Os softwares acima mencionados calculam o tamanho de "n" em diversas situações.

Há sempre a possibilidade de haver tendenciosidade em entrevistas porque os entrevistadores são seres humanos e não máquinas porisso a maneira de entrevistar pode afetar a resposta dos entrevistados. Se o entrevistador for único a tendenciosidade pode ser consistente e passar despercebida mas se um time é usado a *bias* pode se revelar na análise de dados (Bell, 2005).

DEFINIÇÕES

1 - Erro sistemático introduzido em uma amostragem ou teste, por selecionar ou encorajar um resultado ou resposta em detrimento de outras (Merriam-Webster Dictionary, 2009)

Desvio da estimativa do valor estatístico esperado, da quantidade que o teste estimou (Merriam-Webster Dictionary, 2009).

Um grupo de pessoas ou coisas contendo mais espécies do que o normal, portanto não dando resultados justos ou acurados (Oxford OALD7 dictionary, 2006)

2 - É um termo que refere quão longe a média estatística se encontra do parâmetro que o teste estatístico está estimando. É o erro que surge quando se está estimando.

Bias é um termo usado para descrever diferenças entre o encontrado na pesquisa e a verdade.

3 - "Qualquer efeito em qualquer estágio da investigação ou inferência tendendo a produzir resultados diferentes sistematicamente dos valores verdadeiros (para distinguir de erro randômico)"

CONSIDERAÇÕES

Qual é o significado de viés (*bias*) no contexto de pesquisa? Os três mais importantes tipos de *bias* em pesquisa epidemiológica.

Prevenindo ou lidando com *bias* em pesquisa.

Exemplo:

Risco da fumaça do diesel causar Ca de pulmão em mineiros trabalhando em cavernas.

Faz-se uma pesquisa e encontra-se que mineiros sob uso de fumaça de diesel está sob risco de Ca de pulmão.

Pode-se concluir que o ambiente sob o solo é maléfico para o homem? Antes desta conclusão vejamos alguns aspectos das tendenciosidades.

Classificação das tendenciosidades

- **Viés de seleção (*selection bias*)**
- **Fatores confundentes (*confound factors*)**
- **Viés de medidas (*measurement bias*)**

As várias facetas do viés

Bias de seleção de saudáveis

Mais saudável = melhores hábitos = melhores resultados

Bias de compliância (quiescência, submissão)

Melhor aderência ao tratamento = mais saudável = melhores resultados

Bias de vigilância / supervisão

Vê doutor mais frequentemente = melhores resultados.

Bias de sobrevivência, seleção natural

Exemplo dos mineiros trabalhando em subterrâneos Continua tratamento = melhor saúde = melhores resultados. Em um estudo ideal deveríamos ter dois grupos idênticos de mineiros: um exposto ao ambiente subterrâneo e outro não exposto.

Portanto cada grupo deveria conter o mesmo número de fumantes e pessoas com outros fatores conhecidos e desconhecidos causadores de Ca de pulmão.

Assim qualquer diferença encontrada na taxa de câncer pulmonar deveria ser causada pela exposição ao ambiente subterrâneo com fumaça de diesel.

Viés (*Bias*) de seleção e fator de confusão

Bias ocorre quando os grupos expostos e não expostos tem diferentes riscos de desenvolver o fator em estudo (ou a doença) por razões outras além do fator de exposição. Isso ocorre devido a *bias* de seleção ou confundentes.

Exemplo: mais fumantes entre os trabalhadores nas minas. Fatores de confusão (*Confounding*)

DEFINIÇÃO

Situação na qual a medida do efeito da exposição em uma doença é distorcido em decorrência da associação do fator em estudo com outros fatores que influenciam o resultado. Estes fatores são chamados:

Fatores confundentes (*confounders*).

Variáveis confundidoras (*confound variables*)

Uma variável será confundidora se:

É um fator independente de risco ou causa da doença.

Está distribuída desigualmente entre expostos e não expostos.

Não está no caminho causal entre a exposição e a doença.

Exemplo:

No exemplo dos trabalhadores nas minas

Fumar é um risco independente e causa de doença (câncer de pulmão).

Mais trabalhadores das minas fumavam (fumar está distribuído desigualmente entre os expostos e não expostos).

Fumar não está no caminho causal entre exposição e doença.

Como controlar fatores confundentes

1 - Restrição (limitar o estudo a grupos ou pessoas com apenas um nível de confundentes potenciais, se possível)
2- Distribuir (alocar) de forma estratificada dentro do grupo de risco.

Pareamento em ensaios clínicos randomizados.

3 - Randomização.

Viés de seleção

Uma distorção na medida da frequência ou efeito que:

Resulta do modo com o qual os objetos são selecionados da população estudada para o grupo de objetos do qual os dados do estudo foram obtidos.

Fontes de viés de seleção

Seleção inapropriada de objetos de estudo da população. Distribuição não randomizada da exposição aos objetos / pessoas.

Omissão de objetos de estudo da análise.

1 - Seleção inapropriada dos objetos de estudo da população.

Seleção não randomizada de objetos ou pessoas da mesma população

Seleção de objetos ou pessoas de populações estudo diferentes ou doentes.

Falha na alocação ou pessoas hesitantes (não desejosas) de participar

Perda de pessoas do estudo em decorrência de já estarem saudáveis (estudos de sobrevivência)

2 - Distribuição não randomizada da exposição aos objetos / pessoas expostas.

- Uso de métodos de alocação não randomizados. e.g. alocação por preferência pessoal do clínico.

- Reagrupar os indivíduos após a randomização.

Minimizando viés de seleção

Usar alocação randomizada (RCTs)

Viés de medidas

Medida inacurada das variáveis pode levar a viés (*bias*).

Fontes de *bias* de medidas:

Erro do objeto – Indivíduo escolhido de forma equivocada, por recall de exposições no passado.

Erro de instrumento – Equipamento não calibrado, instrumento informa de forma errada.

Erro do observador – Erro de uso do instrumento ou no registro dos dados.

Tipos de erros de medidas

Erros não diferenciais

A inacurácia das medidas são iguais entre os subgrupos. Conduzirá a viés de não encontrar efeito.

Erros diferenciais

A inacurácia das medidas são diferentes entre os subgrupos. Conduzirá a viés em direção ou contra "Não efeito".

Minimizando os viés de medidas

- Usar ferramentas confiáveis para medir os objetos do estudo
- Treinar staff e monitores para o uso de ferramentas de pesquisa
- Checagem regular das ferramentas de pesquisa
- Estudo "cego" dos objetos.
- Em estudo Caso Controle não informar qual é a hipótese.
- Considerar estudo piloto para validar e verificar a confiabilidade das medidas.

Observação:

"Nenhum estudo é definitivo pois é improvável que se consiga rastrear todas as fontes conhecidas e desconhecidas de *bias*".

Correspondência:

Av 5ª Radial, 131 Apto 103 Setor Pedro Ludovico, Goiania, Go. CEP 74823-030

55-62-99792255 email approbato.m@hotmail.com

Referências Bibliográficas

Ayres, M; Ayres Jr M; Ayres, DL & Cols. BioEstat [Software]. Ver 5.0, Belém; 2007.

Bell J, ed. Doing Your Research Project. 4th Ed. Glasgow England: Open University Press; 2005.

ESHRE. From Evidence to clinical practice: the role of clinical guidelines. Pre-Congress course 8. Annual meeting, Barcelona Spain, 2008.

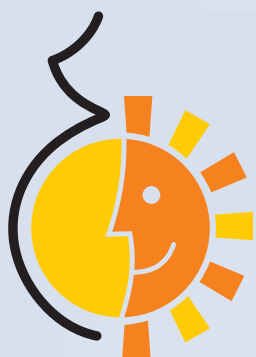
Farquhar, C. Everything you want to know about EBM, but was afraid to ask. In: eshre Ed. From evidence to clinical practice: the role of clinical guidelines. Barcelona: 2008. P. 2-18.

Merriam-Webster on line search. Springfield, MA. Disponível em <http://www.merriam-webster.com/>. Acessado: 7/09/2009.

Oxford University Press. Oxford OALD7 dictionary [Software]. Seventh edition. Oxford; 2006.

PASW Statistics Base 17.0. Chicago, SPSS Inc., 2008.

Tim Poynton. EZ Analyze. Data analysis software for educators Ver 3.0 2007.



XIV

CONGRESSO BRASILEIRO DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA

25 A 28 DE AGOSTO DE 2010

GRAN MARQUISE HOTEL
FORTALEZA CEARÁ BRASIL

“Estamos preparados para oferecer o que de melhor existe em atualização científica e confraternização social.”

“Temos a imensa satisfação de recebê-lo por ocasião do XIV Congresso Brasileiro de Reprodução Assistida. Estamos preparando com muito carinho toda a programação científica e social, tentando fazer algo diferente do ponto de vista do aprendizado, como também, promovendo um maior relacionamento com todos os centros de pesquisa e assistência a nível Brasil. Aproveite, pois esse encontro está sendo organizado com muito esforço, muita dedicação e amor a tudo que realizaremos.”

Dinâmica

O Congresso será desenvolvido através de Conferências, Mesas Redondas, Como eu Faço, Ponto e Contraponto, Simpósios Satélite, Cursos Pré-Congresso, Debate com Especialistas, Temas Livres.

Programação Social

Estamos organizando a programação social, empenhados em lhes proporcionar uma agradável confraternização como só o cearense sabe fazer!

Agência de Turismo

NAJA TURISMO LTDA

+ 55 85 4008.5900 | 4008.5918

www.naja.tur.br

Público Alvo

Médicos Ginecologistas,
Urologistas, Biólogos,
Esterilêutas, Psicólogos
e Residentes.

Exposição Paralela

Haverá uma exposição comercial paralela, onde empresas ligadas ao setor irão expor o que há de mais novo e importante no segmento.

Cursos (pré-congresso)

Entre no site e verifique os cursos de pré-congresso. Inscreva-se já!

ATÉ 15/06: R\$ 300,00

ATÉ 20/08: R\$ 350,00

Temas Livres

Vide Regulamento no site:
www.reproducaoassistidace2010.com.br

Realização



Inscrições

Faça a sua inscrição pelo site:
www.reproducaoassistidace2010.com.br

CATEGORIA

Sócio SBRA

Não Sócio

Residente e Pós-graduando

Outros Profissionais

Até 15/05

R\$ 390,00

R\$ 585,00

R\$ 195,00

R\$ 260,00

Até 15/08

R\$ 500,00

R\$ 665,00

R\$ 250,00

R\$ 330,00

No Local

R\$ 650,00

R\$ 865,00

R\$ 325,00

R\$ 435,00

Planejamento, Organização e Comercialização



+ 55 11 3062.1722 | 3062.1710

cbra2010@somaeventos.com.br

Secretaria Executiva e Comercialização Local



+ 55 85 3433.8464 | 3265.4009

cbra2010@vceventos.com.br

A aplicação de técnicas de análise do metaboloma na Reprodução Humana Assistida

Techniques analysis of metabolomics - application in Human Assisted Reproduction

Cristiane Grundmann², Maria Cecília Garbelini², Alessandro Schuffner¹.

¹Conceber – Centro de Medicina Reprodutiva

²Faculdades Pequeno Príncipe

RESUMO

As baixas taxas de implantação de embriões de pacientes acometidos na Reprodução Humana Assistida (RHA), encontrados na literatura mundial, nos leva a uma necessidade de técnicas mais avançadas como a do metaboloma, para que haja uma melhor seleção embrionária, combinando com um preparo endometrial correto para que a receptividade deste embrião tenha sucesso. A inabilidade de avaliar adequadamente o potencial reprodutivo de embriões individualmente, bem como as altas taxas de gravidez múltiplas nos leva a um estudo profundo de uma determinação rápida e não invasiva do potencial reprodutivo do embrião antes de sua transferência. A análise do metaboloma pode ser determinada através da impressão digital metabólica, distinguindo biomarcadores específicos do meio de cultura contendo secreção de alguns metabólitos derivados da função biológica expressado por proteínas, onde se encontra um possível embrião viável. Há grandes interesses na introdução de estratégias específicas de análise na espectroscopia, pois esta possui características de rapidez e exatidão de praticável aplicação clínica.

Palavras chave: técnicas reprodutivas assistidas, metaboloma, implantação do embrião.

ABSTRACT

Low implantation rates of patients involved in human assisted reproduction, found in world wide literature, leads us to a need of more advanced techniques as metabolomics, in order to select a better embryo, added to an ideal endometrial preparation leading to a successful implantation. Due to inability of adequate individually embryo evaluation, as well as the high multiple pregnancy rates lead us to a need, a study of a fast and non-invasive determination of the reproductive potential of the embryo before its transference. Metabolomics analysis could be determined through the metabolic fingerprint, distinguishing specific biomarkers from culture media contents of some metabolites derived from the biological function expressed by proteins, from a possible viable embryo. It has great interest in introduction of specific strategies of analysis in the spectroscopy, therefore its characteristics of fast and exactness of practical clinical application.

Keywords: reproductive techniques, metabolomics, embryo implantation.

INTRODUÇÃO

As baixas taxas de implantação de embriões no endométrio de pacientes submetidos a procedimentos na Reprodução Humana Assistida (RHA), é uma realidade. Devido a isto, aumenta-se o número de embriões transferidos, o que leva a um aumento na taxa de natalidade múltipla, parto prematuro e baixo peso dos bebês ao nascimento. Dados encontrados na literatura mundial indicam uma necessidade de técnicas mais avançadas para melhor seleção embrionária, bem como um preparo endometrial correto para que a nidadação dos embriões tenha sucesso (Bromer et al., 2008).

Justifica-se a análise do metaboloma, onde consiste quantificar a proteína ubiquitina nos meios de cultura gastos pelo embrião. Esta proteína distingue embriões com maior quantidade de marcadores celulares de degradação, para que ocorra uma nidadação com sucesso ao endométrio materno.

Este estudo visa abordar técnicas avançadas na RHA, enfatizando o metaboloma, através de análise de publicações a partir de 2006, por intermédio de buscas sistemáticas utilizando principalmente banco de dados eletrônicos e acervo bibliográfico disponível em revistas específicas.

IMPLANTAÇÃO EMBRIONÁRIA E TAXAS DE GESTAÇÃO

A implantação é um fenômeno que envolve uma interação entre o embrião e o endométrio materno. Durante o ciclo menstrual, há um período curto e bem determinado, no qual a interação materno-embriônica é ideal, permitindo a adesão e a invasão do blastocisto no endométrio secretor preparado pela progesterona. Esse período é chamado janela de nidadação ou janela de implantação, no qual ocorrem alterações na morfologia epitelial endometrial, caracterizadas pelo aparecimento de projeções de membrana chamadas pinópodes. A expressão de fatores de crescimento e citocinas, tem um papel importante no fenômeno da implantação, e funcionam como biomarcadores da implantação embrionária. A compreensão da função desses biomarcadores é importante para diagnosticar a viabilidade embrionária (Cavagna et al., 2006).

O endométrio humano é bastante seletivo quanto à implantação do embrião e assim, este deve ser realizado dentro do período do ciclo feminino compreendido entre o 19º e 21º dia no ciclo natural, sendo que nos ciclos induzidos este período é mais precoce. Com o aumento da idade, a fecundidade natural e as taxas de gestação são reduzidas mesmo na reprodução humana assistida. Este declínio ocorre a partir dos 30 anos e já aos 40 anos reduz a 50% a taxa de gestação (Bromer et al., 2008). O fator preponderante para esta redução de fertilidade é a queda da qualidade oocitária. Estudos apontam que mulheres receptoras de óvulos de doadoras jovens, têm a mesma taxa de gestação clínica e de parto que as mulheres jovens. Este fator é considerado um marcador indireto na reprodução humana. Entre os testes para avaliar a reserva ovariana de cada mulher, empregam-se os marcadores bioquímicos, os métodos de imagem e os testes dinâmicos. Os marcadores bioquímicos são o hormônio folículo estimulante (FSH), estradiol, inibina A e B e hormônio anti-mülleriano (AMH); os marcadores de imagem são a contagem de folículos antrais e volume ovariano total. Os testes dinâmicos por sua vez, são testes após estímulo com clomifeno e resposta ao estradiol e inibina após estímulos com FSH ou agonista do GnRH (hormônio liberador de gonadotrofinas) (Abreu et al., 2006).

Desta forma, os testes para análise da reserva ovariana, quando isolados, não devem ser supervalorizados porque não são de diagnóstico preciso. Ou seja, seu uso deve ser cauteloso e feito sempre conjuntamente com a idade, pois mulheres acima de 35 anos com a taxa de FSH moderadamente elevada (10-20 UI/L) ainda apresentam taxas de gestação satisfatórias, apesar de apresentarem maior risco de cancelamento de ciclos de estimulação ovariana (Abreu et al., 2006).

A seleção do embrião com maiores chances de implantação e gestação é um ponto crítico para o sucesso das técnicas de RHA, principalmente devido à tendência mundial de transferir um embrião por ciclo. Diversos métodos vêm sendo propostos sem que exista ainda um consenso mundial sobre qual deles, isoladamente, seria o de maior poder prognóstico de implantação e gestação (Bos-Mikich et al., 2007).

Métodos qualitativos avaliam características morfológicas, desde o estágio de zigoto até o de blastocisto. Por outro lado, critérios fisiológicos indiretos de viabilidade embrionária, como a dinâmica dos pronúcleos e das divisões celulares e o início da compactação têm recebido cada vez mais credibilidade (Bos-Mikich et al., 2007).

METABOLOMA

O metaboloma é usado para se referir ao conjunto de todos os metabólitos que são produzidos e/ou modificados por um organismo. Os metabólitos por sua vez, regulam a atividade das proteínas, o processo de transcrição e tradução, além de servirem de substratos para síntese de DNA e RNA, e modificação de proteínas e lipídeos. Portanto, os metabólitos são os produtos finais do metabolismo celular desempenhando um papel muito importante na conexão de diferentes vias metabólicas, que operam dentro de uma célula viva. O nível é determinado pela concentração e propriedades das enzimas, sendo assim uma função do sistema complexo regulatório dentro das células (Silas & Gombert, 2006).

A identificação do nível dos metabólitos é desse modo,

um complemento fundamental na determinação da função gênica. O metaboloma de uma célula ou tecido tem a capacidade de responder rapidamente a qualquer alteração ambiental e ou genética, sendo inclusive capaz de caracterizar mutações ditas silenciosas. O que todos os cientistas procuram é o exame ideal, que forneça o perfil metabólico do paciente, com todas as análises feitas de uma só vez onde cada pessoa poderia ser avaliada como um todo (Silas & Gombert, 2006).

Na reprodução humana assistida, isso é possível parcialmente visto que as técnicas reprodutivas ajudadas (TRA) são cada dia mais populares, pois é através delas que é possível observar as fases iniciais do desenvolvimento embrionário (Silas & Gombert, 2006). Em procedimentos anteriores, a morfologia e fragmentação eram avaliadas no embrião, hoje através da tecnologia de detecção pelo perfilamento metabolômico do embrião, pode ser realizada a biospectroscopia baseada em Raman, a qual oferece um grande potencial para avaliação não invasora do processo reprodutivo embrionário, antes de sua implantação, melhorando assim a habilidade dos embriologistas de determinar o potencial reprodutivo dos embriões individualmente (Nagy et al., 2008).

No perfilamento metabolômico estão inclusos a avaliação da glicose, lactato, piruvato e o metabolismo do ácido aminado, enquanto que no perfilamento proteômico é realizada a avaliação do consumo de oxigênio. Estudos recentes mostram que o perfilamento metabolômico de meios de cultura dos embriões permite avaliar diferentes concentrações de proteínas, em determinados dias, associadas com a fragmentação e morfologia embrionária (Bromer et al., 2008).

Esta avaliação biotecnológica visa distinguir biomarcadores específicos pela avaliação de modificações na composição química do meio de cultura, usando uma aproximação infravermelha rápida da espectroscopia (NIR). O NIR analisa separadamente o algoritmo genético seletivo do comprimento de onda, determinando as regiões do material genético do embrião que será implantado no útero (Sakkas et al., 2008).

Para que ocorra a ativação do genoma embrionário, depende de uma complexa série de eventos, como a transcrição através de ondas até atingir o estágio de 2 células (ativação do genoma) e após no estágio de 4 células (diferenciação) com as mudanças na estrutura nuclear, juntamente com o conteúdo citoplasmático que regulamenta estas ondas de atividade transcricional. Portanto, uma vez que o genoma embrionário foi ativado, genes específicos e proteínas são expressos de acordo com o tempo de desenvolvimento. Assim, embriões com um genoma funcional e proteoma corretamente ativado tem um potencial mais elevado de viabilidade (Mandy et al., 2006).

Mandy et al em 2006 revela que na análise do secretoma de embriões em desenvolvimento e degeneração durante a mesma fase de desenvolvimento, indicam uma diferença significativa na expressão de um biomarcador protéico com 8,5kDa. Os embriões em desenvolvimento apresentaram alta expressão do biomarcador protéico de 8,5kDa, e embriões em estado de degeneração exibiram uma relativa ausência da proteína. Esses dados sugerem que a proteína cujo peso molecular é de 8,5kDa "ubiquitina" está correlacionada com o desenvolvimento do embrião em curso. No entanto, há uma possibilidade remota que os embriões não liberadores desta protease

possam degradar a proteína. Este biomarcador protéico analisado no quinto dia de desenvolvimento foi abundantemente encontrado.

Outros estudos realizados por Mandy et al, 2006 investigando a ubiquitina durante o desenvolvimento de embriões humanos, tem sugerido que a participação da proteína no processo de implantação é provavelmente, através do controle das atividades das principais moléculas de sinalização. Portanto, é concebível que a quantificação da ubiquitina só pode ser correlacionada com a competência no desenvolvimento dos embriões, mas também está ligada ao potencial de implantação materno-embriônico e sua viabilidade.

ANÁLISE

A análise do metaboloma pode ser determinada através da impressão digital metabólica, investigando o meio de cultura onde se encontra um possível embrião viável. A investigação ideal na seleção dos embriões para transferência deve ser minimamente invasiva, o que justifica a análise do meio de cultura para medir os componentes liberados pelo embrião (Posillico, 2007). Os índices de viabilidade do potencial reprodutivo do embrião devem ser calculados para cada amostra, ou seja, cada embrião analisado. Tanto a sensibilidade como a especificidade de predição são calculados de modo que o perfil metabolômico dos meios de cultura, bem como a viabilidade embrionária sejam demonstradas em um gráfico individualmente (Sakkas et al., 2008).

Os resultados na aplicação da SELDI-TOFMS (Surface-enhanced laser desorption and ionization time-of-light mass spectrometry), espectrometria de massa por ionização à laser confirma os dados de secreção do blastocisto no meio de cultura do 5º ao 6º dia de desenvolvimento onde a proteína ubiquitina se encontra relativamente aumentada. É provável que mais de uma proteína esteja envolvida neste desenvolvimento, portanto estes biomarcadores devem ser investigados com a finalidade de um diagnóstico clínico conhecido (Magli et al., 2009).

Por sua vez, a espectroscopia de Raman quando aplicada, permite uma avaliação simultânea de um grande número de análises do meio, rendendo um perfil mais próximo à escala inteira dos metabólitos secretados. O diagnóstico de exatidão para a falha na implantação ou diagnóstico de predição na implantação de embriões transferidos era maior que 80% (Magli et al., 2009).

Em estudo realizado por Magli e colaboradores, em 2009 a espectroscopia de Raman previu a sensibilidade de 86% e especificidade de 76,5%, enquanto a NIR forneceu uma sensibilidade de 75% e especificidade de 83,3%, concluindo assim que as duas metodologias se completam com a correlação da bioinformática, indicando melhores resultados positivos na gravidez (Seli et al., 2007).

Em pesquisa realizada pela espectroscopia de NIR (Vergowu et al., 2008) com 333 pacientes programados para a fecundação através da FIV, foram selecionados e implantados baseados em critérios morfológicos, embriões nos dias 2 e 3. Como resultado se obteve uma regressão logística dos fatores correlacionados aos resultados da gravidez, mostrando que a idade materna, a porcentagem da fragmentação e a viabilidade relativa demonstraram estar relacionadas. A exatidão na avaliação de embriões viáveis no terceiro dia

pelo perfilamento metabolômico era 53,6% e a exatidão da seleção morfológica era 38,5%. Além disso, o valor preditivo positivo do perfilamento metabolômico era 0,365% e o valor preditivo negativo era 0,830%. Concluindo que o perfilamento metabolômico de NIR nos meios de cultura esgotados pelo embrião distingue embriões viáveis dos não viáveis para a reprodução (Scott et al., 2008).

CONCLUSÃO

Através do estudo com marcadores bioquímicos específicos pode se evidenciar que a seleção mais apurada dos embriões aumenta a eficiência da FIV, visto que possibilita melhores resultados na transferência de um único embrião, proporcionando ainda um aumento na taxa de implantação embrionária.

Esta análise pode ser realizada de diversas maneiras, ou seja diversas técnicas através de aparelhos de diagnóstico como NIR, SELDI-TOFMS, Raman e outros, que de acordo com análises encontradas na literatura, demonstram picos da proteína ubiquitina, cujo peso molecular é de 8,5Kda indicando uma possível sinalização da degradação celular em embriões com maior chance de viabilidade.

Com os avanços da tecnologia e estudos frequentes, espera-se que a RHA tenha uma maior precisão em seus procedimentos e resultados.

De acordo com as considerações apontadas pelos autores citados neste estudo, observa-se que os métodos não invasivos, e em especial a análise do metaboloma, são úteis para a obtenção de melhores resultados na RHA, aumentando a taxa de implantação bem como diminuindo a probabilidade de gravidez gemelar, parto prematuro e baixo peso dos bebês ao nascimento.

Correspondência

Alessandro Schuffner
Conceber – Centro de Medicina Reprodutiva
Avenida República Argentina, 210/17º andar
Curitiba, PR
80240-210
Fone/fax: (41) 3039-5556
alessandro@clinicaconceber.com.br

Agradecimentos

Dr. Rogério Saad Vaz – Faculdades Pequeno Príncipe.
Ms. Mariana Araujo Pereira – Faculdades Pequeno Príncipe.

Referências Bibliográficas

- Abreu, L., Santana, L., Navarro, P., Reis, R., Ferriani, R., Moura, M., 2006. A taxa de gestação em mulheres submetidas a técnicas de reprodução assistida é menor a partir dos 30 anos. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* [revista eletrônica] Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php>.
- Bos-Mikich, A, et al. Seleção Embrionária: qual o melhor método a ser selecionado?. *JBRA*. 2007; n. 03: 31-35. [revista eletrônica] Disponível em: <http://www.sbra.com.br>.
- Bromer JG, et al. Assessment of embryo viability in assisted reproductive technology: shortcomings of current approaches and the emerging role of metabolomics. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008; 20:234-241.
- Cavagna, M, et al. Receptividade endometrial: o papel das citocinas e fatores de crescimento. *JBRA*. 2006; Vol. 10, n.02: 29-33. [revista eletrônica] Disponível em: <http://www.sbra.com.br>.

Magli C, et al. From genomics to metabolomics. New technologies in embryo physiology, 2009. **Focus on Reproduction** [revista eletrônica] janeiro/2009. Disponível em: http://www.eshre.com/binarydata.aspx?type=doc/FOR_JANUARY2009.pdf.

Mandy G, et al. Analysis of protein expression (secretome) by human and mouse preimplantation embryos, 2006. *Fertility and Sterility* Vol. 86, No.3, set/2006. [revista eletrônica]. Disponível em: <http://eresources.library.mssm.edu:2080/science>.

Nagy P, et al. Symposium: Innovative techniques in human embryo viability assessment. Non-invasive assessment of embryo viability by metabolomic profiling of culture media ('metabolomics'). *RBM Online* 2008; 17(4):502-507. Nagy P, et al. Metabolomic Assessment of Oocyte Viability. *RBM online*; Article in Press 2008.

Posillico J. Selection of viable embryos and gametes by rapid, non-invasive metabolomic profiling of oxidative stress biomarkers. Chapter 20, *Human Preimplantation Embryo Selection*, Ed. Elder, K; Cohen, J. Informa Healthcare, 2007.

Sakkas D, et al. Evaluation of Embryo Quality by Metabolomics: A New Strategy to Aid Single Embryo Transfer. *J Mammalian Ova Research* 2008; 25: 26-31.

Scott R, et al. Noninvasive metabolomic profiling of human embryo culture media using Raman spectroscopy predicts embryonic reproductive potential: a prospective blinded pilot study. *Fertility and Sterility* 2008; 90(1): 77-83.

Seli E, et al. Noninvasive metabolomic profiling of embryo culture media using Raman and near-infrared spectroscopy correlates with reproductive potential of embryos in women undergoing in vitro fertilization. *Fertility and Sterility* 2007; 88(5):1350-1357.

Silas, V. B., Gombert, A. K. 2006, Análise do Metaboloma. *Revista de biotecnologia* [revista eletrônica] Disponível em: http://www.biotecnologia.com.br/revista/bio36/bio_36.pdf.

Vergouw CG, et al. Metabolomic profiling by near-infrared spectroscopy as a tool to assess embryo viability: a novel, non-invasive method for embryo selection. *Human Reproduction*. 2008; 23:1499-1504.

Os Direitos dos Homossexuais e a Reprodução Humana Assistida

Deborah Ciocci¹, Edson Borges Júnior²

¹ Tribunal de Justiça de São Paulo

² FERTILITY – Centro de Fertilização Assistida

O desenvolvimento científico e as conquistas da medicina sempre fizeram a humanidade refletir. A História muito contribuiu para isso com as experiências genéticas. Reprodução Humana Assistida é matéria que causa perplexidade e comoção, em face dos avanços e da revolução dos conceitos de paternidade, com o fim do fatalismo biológico da reprodução na descendência do homem, além da separação entre sexualidade e procriação.

Entretanto, o medo não pode paralisar o desenvolvimento, tampouco ditar regras restritivas à utilização das técnicas médicas, pois o Direito não pode servir de braço-forte da moral. Imprescindível que se imprima ao Direito seu caráter laico.

A Medicina Reprodutiva no Brasil é muito evoluída e não perde para nenhum outro país em tecnologia e resultados. Situações novas devem ser pensadas para continuarmos acompanhando o mundo, sem ficar para trás.

Embora a lei brasileira seja omissa a respeito de muitos dos fatos da vida, queiramos ou não, eles rompem as portas da justiça e pedem solução. É o que se diz do casal homossexual que tenta registrar os filhos com duas mães em São Paulo.

O Direito à procriação é assegurado a todos constitucionalmente, sem distinção. É certo que a omissão da Constituição no tratamento de entidade familiar formada por pessoas do mesmo sexo pode ser considerada, em princípio, um obstáculo, pois se limita a dizer expressamente que a família é formada pelo casamento, bem como pela união estável entre homem e mulher. No entanto, a própria Constituição eleva à entidade familiar a comunidade formada por qualquer um dos pais e seus descendentes.

O aparente obstáculo já foi quebrado pelos nossos Tribunais Superiores¹, que reconhecem as uniões homoafetivas como entidade familiar, até porque as normas constitucionais dirigem-se a todas as pessoas, reconhecida a igualdade sem distinção de raça, sexo, cor ou crença religiosa. Os direitos e garantias da Constituição não

excluem outros decorrentes do regime e dos princípios por ela adotados; por isso, toda interpretação constitucional a respeito das novas famílias deve ser inclusiva, para proteção de todas as pessoas, de modo que ninguém seja excluído.

A entidade familiar homoafetiva deve ter seus membros protegidos, pois a base do Estado democrático de Direito em que vivemos é a dignidade humana, que não admite a exclusão. Desde 2001, muitas decisões judiciais nesse sentido foram proferidas, ainda que muitas vezes permeadas por preconceitos. Até o INSS, através da Instrução Normativa 25/2000, estabeleceu os critérios para reconhecer como dependentes os companheiros em uniões homoafetivas. Outras tantas foram as decisões a respeito da adoção por casais homossexuais no País, tendo em vista que a homossexualidade não incompatibiliza qualquer pessoa com o ato de adotar.

A capacidade humana para constituir vínculos nada tem a ver com a orientação sexual de cada um. Não há estudo ou pesquisa científica que demonstre desvantagem para a criança criada por homossexual, nem por um casal do mesmo sexo. A importância dos papéis masculinos e femininos na formação da personalidade infantil também não é óbice à paternidade por casais do mesmo sexo, pois são os papéis e as referências masculinas e femininas que importam e não o sexo nem a orientação sexual das pessoas que fornecem tais referências.

Assim, não se discute a legalidade dos tratamentos. No caso específico das duas mulheres que pretendem registrar seus gêmeos, deverá ser enfrentada ainda a questão registrária.

O assunto é mais complexo, porque envolve material genético de uma das mulheres, sendo a outra a gestante (cessão temporária de útero). Em princípio, o tratamento parece ferir a Resolução do Conselho Federal de Medicina (Resolução nº 1.352/92), que impede a doação de gametas entre pessoas conhecidas e impõe o anonimato entre doadores e receptores de material genético para sua validade.

No entanto, ao contrário da comercialização de gametas que deve continuar proibida, porque inconstitucional e ilícita, a utilização do óvulo de uma das mulheres para implantação na outra deve ser aceita e a proibição do Conselho, revista ou interpretada de modo diverso; isto porque, ambas são as próprias pacientes e esta é uma forma de alcançar o direito, tão preso à descendência genética.

A Lei de Registros Públicos não proíbe expressamente o registro de nascimento com dois pais ou duas mães. Quando ocorre adoção e assim já foi decidido em São Paulo mais de uma vez, possível o registro desta forma.

1 RIO GRANDE DO SUL. Tribunal de Justiça. Agravo de Instrumento n.º 599075496. Oitava Câmara Cível, Relator Desembargador Breno Moreira Mussi. Julgado em: 17.06.99. Disponível em: www.tj.rs.gov.br/site_php/jprud/rpesq.php?pg=2; RIO GRANDE DO SUL. Tribunal de Justiça. Apelação Cível Nº 70002355204, Sétima Câmara Cível, Relator: Desembargador Sérgio Fernando De Vasconcellos Chaves, Julgado em 11/04/01. Disponível em: www.tj.rs.gov.br/site_php/jprud/rpesq.php?pg=2;

RIO GRANDE DO SUL. Tribunal de Justiça. Apelação Cível Nº 70001388982, Sétima Câmara Cível, Relator: Desembargador José Carlos Teixeira Giorgis, Julgado em 14/03/01; Disponível em: www.tj.rs.gov.br/site_php/jprud/rpesq.php?pg=2.

RIO GRANDE DO SUL. Tribunal de Justiça. Embargos Infringentes n.º 70003967676, Quarto Grupo Cível, Relator Desembargador Sérgio Fernando de Vasconcellos Chaves, Julgado em 09.05.03. Disponível em: www.tj.rs.gov.br/site_php/jprud/rpesq.php?pg=2.

Evidente que para os casos de crianças nascidas de Reprodução Humana Assistida deverá ocorrer igualmente, porque a lei deve ser enfocada e aplicada visando o melhor interesse da criança e com enfoque constitucional. Os requisitos formais do registro de nascimento, inscritos no artigo 54, item 7 da Lei de Registros Públicos, não incluem nomes de pai e mãe de sexos biológicos diversos nem há proibição para registro com dois pais ou duas mães quando este for o caso. Deve constar apenas a menção aos nomes dos respectivos genitores e avós sem a designação de origem paterna ou materna. Tal interpretação se compatibiliza com o artigo 6º do Estatuto da Criança e do Adolescente, pois os fins sociais, o bem comum e a condição peculiar da criança norteiam a busca da solução, assim como a proteção à entidade familiar e o reconhecimento de sua existência, que não pode ter conteúdo discriminatório.

Superados os preconceitos que afetam as novas realidades, para aplicam-se os princípios constitucionais, além da contemporânea modelagem das entidades familiares em sistema aberto cimentado em regras de inclusão.

Correspondência

Edson Borges Junior
Fertility - Centro de Fertilização Assistida
Av. Brigadeiro Luís Antônio, 4.545 – Jardim Paulista
São Paulo, SP – CEP: 01401-002

Fone: 11 38859858
e-mail: edson@fertility.com.br

Referências Bibliográficas

HAMAD, N. *A criança adotiva*. Rio de Janeiro: Companhia de Freud, 2002

MEDEIROS, I. As leis do desejo. Bioética e direito ao acesso ao serviço de reprodução humana assistida. Florianópolis, UFSC, 2007.

RIOS, R.R. Acesso as tecnologias reprodutivas e princípios constitucionais: igualdade, pluralismo, direito constitucional de família, orientação sexual no debate bioético brasileiro. In: Deny, D. B.S (org). Quem pode ter acesso às tecnologias reprodutivas, diferentes perspectivas do Direito Brasileiro. Brasília, Letras Livres, 2002.

Uziel, A. P. Parentalidade e conjugalidade: aparições no movimento homossexual. Horizontes Antropoógicos. Porto Alegre, Dez 2006; 12:26.

UZIEL, A. P. *Família e homossexualidade*: velhas questões, novos problemas. Tese (Doutorado em Ciências Sociais)–IFCH, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2002.

SAPKO, V.L.S. Do direito à paternidade e maternidade dos homossexuais: sua viabilização pela adoção e reprodução assistida. Curitiba, Juruá, 2005.

Gravidez e nascimento após tratamento por acupuntura em um paciente azoospermico.

Pregnancy and birth after acupuncture treatment in an azoospermic patient.

Link CA¹, Costa CLM¹, Pozzer M¹, Sartori N¹, Bos-Mikich A².

¹ Centro de Fertilidade e Reprodução Humana PROGEST, Porto Alegre, RS, Brasil.

² Departamento de Ciências Morfológicas, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, UFRGS, Porto alegre, RS, Brasil.

RESUMO

O emprego da acupuntura associada às Tecnologias de Reprodução Assistida (RA) para o tratamento da infertilidade masculina não é uma prática convencional entre os profissionais que se dedicam à medicina reprodutiva. Este relato de caso descreve a ocorrência de uma gestação e nascimento após o emprego bem sucedido da acupuntura (ACP) para o tratamento da infertilidade masculina em um paciente azoospermico. O paciente submeteu-se a 11 sessões de ACP durante um período de três meses. Após o tratamento foi detectada a presença de espermatozoides suficientes no ejaculado para realização da ICSI. Foram obtidos seis embriões, dos quais dois foram transferidos resultando em uma gestação única e nascimento de um bebe sadio.

Palavras-chave: Acupuntura, azoospermia, gestação, nascimento.

ABSTRACT

The use of acupuncture together with to Assisted Reproduction Technologies (ART) is not a common practice among fertility consultants. The present case report describes a pregnancy and a birth after the successful use of acupuncture for the treatment of male infertility in an azoospermic patient. The patient received a total of 11 treatments for a period of three months. After the treatment, enough spermatozoa for ICSI were detected in his ejaculate. Six embryos were generated of which two were transferred resulting in a single pregnancy and the birth of a healthy baby.

Keywords: Acupuncture, azoospermy, pregnancy, birth.

INTRODUÇÃO

A infertilidade por causa masculina constitui cerca da metade dos casos de infertilidade conjugal. Em 15-24% dos casos, ela não tem uma etiologia aparente, sendo que a maioria destes pacientes apresenta uma baixa concentração e motilidade espermática ou até mesmo azoospermia. Neste último caso, o tratamento mais usual é a extração de espermatozoides dos epidídimos ou testículos, para subsequente inseminação por injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). Este tratamento, apesar de apresentar comprovada eficiência quando realizado por pessoal experiente, não repre-

senta uma opção atraente para a maioria dos pacientes em função do desconforto e trauma locais gerados pela intervenção.

A acupuntura (ACP) é um ramo da medicina tradicional chinesa e um método de tratamento considerado complementar de acordo com a nova terminologia da Organização Mundial da Saúde (OMS, 1999). Este método de tratamento oriental vem apresentando crescente interesse e aplicações como uma metodologia coadjuvante em tratamentos clássicos de RA. Apesar de não haver ainda um consenso sobre seus resultados como uma terapia associada aos tratamentos de reprodução assistida, ela tem sido empregada com sucesso em alguns casos de subfertilidade feminina e masculina, já há algumas décadas.

O presente relato de caso descreve o resultado bem sucedido do emprego da acupuntura na reversão de um quadro de azoospermia, o que possibilitou uma gravidez e o nascimento de um bebê sadio, após ICSI.

DESCRIÇÃO DO CASO

O casal AVP e JT, ambos com 33 anos, procurou o nosso serviço por infertilidade primária em dezembro de 2007. O paciente apresentou um exame de cerca de um ano atrás com 1×10^6 de espermatozoides/ml seguido de dois outros espermocitogramas acusando azoospermia. Estes últimos resultados foram confirmados durante a investigação em nosso centro. Exames complementares mostraram cariótipo normal e testículos simétricos, com contornos regulares e epidídimos de aspecto normal. Uma biópsia testicular acusou atrofia de túbulos seminíferos com ausência de células germinativas em maturação na maioria dos túbulos e fibrose peritubular e focal com aumento do numero de células de Leydig. A análise hormonal revelou ainda aumento na concentração dos hormônios foliculo estimulante (30.40 UI/ml) e luteinizante (13.60 UI/ml). Como uma opção de tratamento foi sugerido ao casal a acupuntura. O paciente foi submetido a 11 sessões de ACP nos pontos IG4, VB34, E36, BP6 e BP10, F3, C7, R3 e R6 Ren 12, Ren 4, Ren6, P7 e Yintang em intervalos variados de 9 a 23 dias entre os meses de setembro e novembro de 2008. Após oito ciclos de ACP foi realizado um novo espermocitograma, o qual revelou a presença de 800mil espermatozoides/ml (3.1×10^6 no total do ejaculado). Este resultado nos permitiu iniciar ciclos

de fertilização assistida por ICSI. Na primeira tentativa foram obtidos sete embriões, mas nenhum embrião foi transferido, pois a paciente apresentou sintomas de hiper estímulo. Seus embriões foram criopreservados e transferidos em um ciclo posterior, que não resultou em gestação. Na segunda tentativa realizada sete meses após foram gerados seis embriões, dos quais dois de oito células e grau 1 foram transferidos no 3º dia. Os demais embriões, todos de grau 2 foram criopreservados. Decorridos 14 dias da transferência embrionária foi solicitado um exame de β -hCG plasmático, o qual se revelou positivo. A gestação transcorreu sem quaisquer complicações resultando no nascimento de um bebê de 35 semanas e pesando 2.460 kg em 22 de julho do corrente ano.

DISCUSSÃO

Este caso de gravidez e nascimento, após reversão do quadro de azoospermia por ACP sugere que esta técnica da medicina tradicional chinesa associada aos tratamentos de RA convencionais pode vir a representar uma opção válida de terapia em ciclos de ICSI que envolvam pacientes azoospermicos.

O emprego da ACP associada a ciclos de RA vem sendo reportado por diversos grupos, sem haver um consenso, quanto ao real efeito benéfico da técnica nas taxas de implantação e gestação (Domar 2006; Myers 2006; Manheimer et al., 2008; Ng et al., 2008). Na infertilidade feminina seus efeitos positivos parecem ser mediados por peptídeos opióides no SNC, especialmente a beta-endorfina (Chang et al., 2002). Estes neuro-peptídeos, através de seus efeitos no GnRH afetariam a secreção de gonadotrofinas e conseqüentemente o ciclo menstrual e o endométrio.

Pelo lado masculino, também parece não existir evidências suficientes na literatura, que provem os efeitos benéficos da ACP na infertilidade masculina sendo a maioria das publicações relatos de casos isolados ou estudos com pequeno numero amostral (Ng et al., 2008). Entretanto, apesar desta deficiência, casos bem sucedidos do emprego desta técnica oriental para o tratamento de homens inférteis já são conhecidos há mais de duas décadas. Riegler et al. (1984) demonstraram haver uma melhora significativa na qualidade seminal em uma série de 28 pacientes subférteis submetidos a 10 sessões de ACP por três semanas. Estes resultados foram corroborados em um estudo perspectivo controlado posterior, em que pacientes subférteis foram também submetidos a 10 sessões de ACP por cinco semanas (Siterman et al., 1997). Este ultimo estudo ainda demonstrou, através de análises de ultraestrutura, que havia uma grande correlação entre a motilidade espermática melhorada após as sessões de ACP e a integridade axonal. Recentemente, o mesmo grupo de pesquisadores revelou que a melhora nos parâmetros seminais após a ACP está associada a uma queda significativa na temperatura escrotal (Siterman et al., 2009). Foi observado também, que a eletroacupuntura realizada em pontos abdominais específicos altera o fluxo sanguíneo testicular (Fu et al., 2008), o que pode estar influenciando de forma benéfica a espermatogênese. Para casos de infertilidade masculina por causa imunológica, a terapia da ACP combinada com ervas demonstrou efeitos terapêuticos evidentes, possivelmente a partir da regulação da produção de anticorpos anti-espermatozóides e por aumentar a imunidade do paciente (Fu et al., 2005). Já a aplicação da ACP para infertilidade masculina idiopática não pareceu surtir um efeito significativamente

positivo nos parâmetros seminais (Zhang et al., 2002) provavelmente devido à grande gama de causas que levaram à infertilidade dos pacientes tratados pela ACP dentro de um protocolo padrão.

No Brasil, a literatura sobre o emprego de ACP no tratamento da infertilidade masculina é bastante escassa (Gurfinkel, 2004) havendo a descrição de um caso de gestação após tratamento por ACP em um paciente azoospermico (SBRA, Curitiba, 2009) e a nosso conhecimento, este é o primeiro relato de um nascimento após tratamento por acupuntura para reversão da azoospermia. Estes resultados e os descritos na literatura internacional indicam que a azoospermia é uma condição com diferentes etiologias, algumas das quais passíveis de reversão pela ACP. Assim sendo, acreditamos que esta técnica pode ser oferecida como uma primeira opção de tratamento ao paciente azoospermico, preferencialmente quando houver o histórico e a confirmação de espermatogênese por exames laboratoriais anteriores. Ainda, o emprego da ACP pode vir a ser empregada também para pacientes com parâmetros seminais alterados de forma a melhorar o ambiente testicular e favorecer o processo da espermatogênese aumentando as chances de fertilização e gestação naturais do casal.

Correspondência:

Adriana Bos-Mikich
Departamento de Ciências Morfológicas, ICBS, Universidade Federal do Rio Grande do Sul,
Rua Sarmento Leite no. 500, CEP:
Porto Alegre, RS, Brasil.
Tels: 51. 33083631
51. 33337397
e-mail: Adriana.bosmikich@gmail.com

Referências bibliográficas:

- Cakmak YO, Akpınar IN, Ekinci G, Bekiroglu N. Point and frequency specific responses of the testicular artery to abdominal electropuncture in humans. *Fertil Steril* 2008; 90: 1732-1738.
- Chang R, Chung PH, Rosenwaks Z. Role of acupuncture in the treatment of female infertility. *Fertil Steril* 2002; 78: 1149-53.
- Domar A. Acupuncture and infertility: we need to stick to good science. *Fertil Steril* 2006; 85: 1359-1361.
- Fu B, Lun X, Gong Y. Effects of the combined therapy of acupuncture with herbal drugs on male immune infertility- a clinical report of 50 cases. *J Tradit Chin Med* 2005; 25: 186-189.
- Gurfinkel E. Papael da acupuntura no tratamento da infertilidade masculina. *Arquiv H Ellis* 2004; 1: 34-35.
- Manheimer E, Zhang G, Udoff L, Haramati A, Langenberg P, Berman BM, Bouter LM. Effects of acupuncture on rates of pregnancy and live birth among women undergoing in vitro fertilization: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336: 545-549.
- Myers ER. Acupuncture as adjunctive therapy in assisted reproduction: remaining uncertainties. *Fertile Steril* 2006; 85: 1362-1363.
- Ng EH, So WS, Gao J, Wong YY, Ho PC. The role of acupuncture in the management of subfertility. *Fertil Steril* 2008; 90: 1-13.
- OMS, WHO – World Health Organization. Guidelines on Basic Training and Safety in Acupuncture. WHO/EDM/ TRM/99.1 WHO Geneva, 1999; 4: 30 pages.
- Riegler R, Fischl F, Bunzel B, Neumark J. Correlation of psychological changes and spermogram improvements following acupuncture. *Urologe A* 1984; 23: 329-333.
- Siterman S, Eltes F, Wolfson V, Zabludovsky N, Bartoov B. Effect of acupuncture on sperm parameters of males suffering from subfertility related to low sperm quality. *Arch Androl* 1997; 39: 155- 161.

AGENDA DE EVENTOS PARA 2010

MARÇO

3 - 6

**19ª Jornada de Ginecologia e Obstetrícia
Maternidade Sinhá Junqueira**

Centro de Convenções Ribeirão Preto - São Paulo - SP
sinha@eventus.com.br

11 - 15

**Southeastern Section 74th Annual Meeting -
American Urology of Association**

Miami Beach, FL
ses@wjweiser.com

26 - 27

**Evento Regional Rede Latino-americana de
Reprodução Assistida**

Região Brasil - Workshop "Como escrever e publicar
melhor: informação, dicas e técnicas de redação e
publicação científica. Hotel Royal Center, Belo Horizonte-MG
www.redlara.com
selmogeber@origen.com.br

ABRIL

10 - 13

American Society of Andrology (ASA) Annual Meeting

Houston, TX USA
annmarie@wjweiser.com

25th Anniversary EAU Congress

Barcelona, Spain
info@eaubarcelona2010.org

MAIO

22 - 25

**16th World Congress of Pediatric and Adolescent
Gynecology
Montpellier, le Corum - FranceMCI France
info@figij2010.com**

JUNHO

27 - 30

**26th Annual Meeting of the European Society of
Human Reproduction and Embryology
Roma, Italia
www.eshre.com**

AGOSTO

5 - 7

**Evento Regional Rede Latino-americana de
Reprodução Assistida**

Região Guatemala, México e Rep. Dominicana
Tijuana-BC, México
www.redlara.com

25 - 28

**XIV CONGRESSO BRASILEIRO DE REPRODUÇÃO
ASSISTIDA**

FORTALEZA - CEARÁ BRASIL
WWW.SBRA.COM.BR

SETEMBRO

17 - 18

**Evento Regional Rede Latino-americana de
Reprodução Assistida**

Região Colombia, Equador e Venezuela
Quito, Equador
www.redlara.com
mturbina@hotmail.com

22 - 24

**43º Congresso de Ginecologia e Obstetrícia do
Distrito Federal**

1º Congresso de Ultrassonografia em G. e O. FEBRASGO
Brasília - DF
sgob@ambr.com.br

OUTUBRO

23-27

**American Society for Reproductive Medicine, 66th
Annual Meeting**

Denver, EUA
www.asrm.org

NOVEMBRO

**Evento Regional Rede Latino-americana de
Reprodução Assistida**

Região Argentina, Paraguai e Uruguai
Hands on para Biólogos (Super ICSI, Criopreservação,
Anexinas, Falhas de Fertilização)
Buenos Aires, Argentina
www.redlara.com



Venha para a SBRA!

Para ser sócio da SBRA:

1- Link na pagina www.sbra.com.br, novos sócios, seguida de emissão de boleto bancário

2- depósito direto na conta da sociedade:

**R\$ 190,00:O depósito identificado em conta corrente –
Banco do Brasil Ag 3478-9 conta 24886-X**

– SOCIEDADE BRASILEIRA DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA.

**Neste caso, notificar a Secretaria virtual pelo site,
preenchendo o re-cadastramento.**

Benefícios aos Associados:

Recebimento do Jornal SBRA

**Desconto na Inscrição para
as reuniões anuais da SBRA**

UTROGESTAN[®]

progesterona natural micronizada

Quando a fertilidade se transforma em maternidade

Fertilidade

- Indução da ovulação.⁽¹⁾
- Insuficiência lútea.⁽²⁾
- Inseminação intrauterina.⁽¹⁾
- FIV e ICSI.⁽¹⁾

Gestação

- Ameaça de aborto.⁽³⁾
- Abortamento habitual.⁽⁴⁾

Contraindicação: este medicamento é contraindicado em doenças graves do fígado.

Interação medicamentosa: o uso crônico de barbitúricos pode diminuir a eficácia de UTROGESTAN[®].

Referências: (1) Posaci C, et al. Progesterone for the luteal support of assisted reproductive technologies: clinical options. Human Reprod. 2000; 15 (Suppl.1): 129-148. (2) Röman E, et al. Analysis of the bleeding pattern in assisted reproduction cycles with luteal phase supplementation using vaginal micronized progesterone. Human Reprod. 2000; 15: 1435-1439. (3) Smiltz J, et al. A prospective randomized comparison of intramuscular or intravaginal natural progesterone as a luteal phase and early pregnancy supplement. Human Reprod 1992; 7: 168-175. (4) Daya S. Efficacy of progesterone support for pregnancy in women with recurrent miscarriage. A meta-analysis of controlled trials. Br J Obstet Gynecol 1989; 96: 275-80.

Utrogestan[®] (progesterona). **Forma farmacêutica e apresentação:** Cápsulas com 100mg - Embalagem contendo 30 cápsulas, e cápsulas com 200mg - Embalagem contendo 14 cápsulas. **Indicações:** Utrogestan[®] é indicado nos distúrbios da ovulação relacionados à deficiência de progesterona, como alterações do ciclo menstrual e amenorreia secundária (ausência de menstruação), na insuficiência lútea, na deficiência de progesterona, na pré-menopausa e na reposição hormonal da menopausa (como complemento à terapia com estrogênio). Por via vaginal, Utrogestan[®] é indicado também na implantação do embrião e manutenção da gravidez durante o primeiro trimestre. **Contraindicações:** Utrogestan[®] não deve ser administrado em casos de neoplasia maligna de mama ou dos órgãos genitais, sangramento genital não diagnosticado, acidente vascular cerebral, doenças do fígado, aborto incompleto, neoplasia maligna do fígado, doenças tromboembólicas, tromboflebitis, porfíria, e hipersensibilidade e/ou alergia a qualquer um dos componentes da fórmula. **Advertências:** Utrogestan[®] não trata todas as causas de aborto espontâneo precoce e, particularmente, não tem ação sobre abortos provenientes de defeitos genéticos. Pacientes que apresentem alguma das condições que possam ser agravadas pela retenção de líquidos (distúrbios cardíacos ou renais), epilepsia, depressão, diabetes, cisto ovariano, disfunção hepática, asma brônquica, intolerância à glicose ou enxaqueca devem ser avaliadas quanto ao risco/benefício. Não é recomendável dirigir ou operar máquinas após a administração deste medicamento. **Interações medicamentosas:** O efeito da progesterona pode ser diminuído pelo uso concomitante de barbitúricos, carbamazepina, hidantoína ou rifampicina. Utrogestan[®] pode aumentar os efeitos dos betabloqueadores, teofilina ou ciclosporina. **Reações adversas:** As reações mais comumente observadas, na administração oral, são distensão abdominal, sonolência, cefaleia, alterações de apetite (diminuição ou perda), aumento ou perda de peso, metrorragia, período menstrual irregular, edema e fadiga. Para a administração vaginal, estudos clínicos não relataram a ocorrência de intolerâncias locais. **Posologia:** Via oral - Na insuficiência de progesterona, a dosagem média é de 200 a 300mg de progesterona micronizada por dia. Na insuficiência lútea, o regime de tratamento usual é de 10 dias por ciclo, habitualmente do 16º dia ao 25º dia, devendo ser usados 200 a 300mg por dia do seguinte modo: 200mg em dose única, antes de dormir; 300mg divididos em duas doses, 100mg duas horas após o despertar e 200mg à noite, ao deitar. Em terapia de reposição hormonal para menopausa, a terapia estrogênica isolada não é recomendada (maior risco de hiperplasia endometrial). Consequentemente, a progesterona é combinada em dose de 100 a 200mg por dia, da seguinte forma: dose única de 100mg à noite antes de dormir, de 25 a 30 dias por mês (neste caso, a maioria das pacientes pode não apresentar sangramento) ou, divididos em duas doses de 100mg, 12 a 14 dias por mês, ou nas últimas duas semanas de cada sequência do tratamento ou, dose única de 200mg à noite antes de dormir, de 12 a 14 dias por mês, ou nas últimas duas semanas de cada sequência do tratamento. Na dose de 200mg, é comum observar um sangramento de privação após o uso da progesterona. Em todas as indicações, a via vaginal pode ser utilizada, nas mesmas dosagens da via oral, em casos de efeitos colaterais pelo uso da progesterona (sonolência após absorção oral). Via vaginal - Cada cápsula gelatinosa deve ser introduzida profundamente na vagina. Suporte de progesterona durante a insuficiência ovariana ou carência ovariana completa de mulheres com diminuição da função ovariana (doação de oócitos): 200mg de progesterona micronizada do 15º ao 25º dia do ciclo, em uma dose ou divididos em duas doses de 100mg e, em seguida; do 26º dia do ciclo ou no caso de gravidez, esta dose pode ser elevada para o máximo de 600mg por dia, divididos em três doses. Esta dosagem será continuada até o 60º dia e, portanto, não deve ser administrada após a 12ª semana de gravidez. Suplementação da fase lútea durante ciclos de fertilização *in vitro* ou ICSI: A dosagem recomendada é de 600 a 800mg por dia, divididos em três ou quatro doses (6/6 ou 8/8 horas), iniciados no dia da captação ou no dia da transferência, até a 12ª semana de gravidez. Suplementação da fase lútea durante ciclos espontâneos ou induzidos, em caso de subfertilidade, ou infertilidade primária ou secundária, particularmente devido à anovulação: a dosagem recomendada é de 200 a 300mg por dia, divididos em duas doses, a partir do 16º dia do ciclo, durante 10 dias. O tratamento será rapidamente reiniciado se a menstruação não ocorrer novamente e sendo diagnosticada uma gravidez, até a 12ª semana desta. Ameaça de aborto precoce ou prevenção de aborto devido à insuficiência lútea: a dosagem recomendada é de 200 a 400mg por dia, divididos em duas doses, até a 12ª semana de gravidez. MS: 1.0390.0167. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** SAC 08000-250110. Para ver o texto de bula na íntegra, acesse o site www.fqm.com.br

Material destinado exclusivamente à classe médica.

junho/2010

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.



FAZENDO SONHOS ACONTECEREM

A gravidez sempre é um sonho para os casais. Hoje, existe tecnologia disponível para realizar esse sonho, quando ele não acontece naturalmente.

A **Ferring** contribui para tornar o sonho da gravidez possível a todos os casais através de seus medicamentos para Reprodução Humana.

Saiba mais: www.ferring.com.br

I/0032/Jan10



FALE FERRING
0800 772 4656

Laboratórios Ferring - Brasil
Pça. São Marcos, 624 - 1º andar
05455-050 - São Paulo - Brasil
PABX - 55 11 3024.7500

