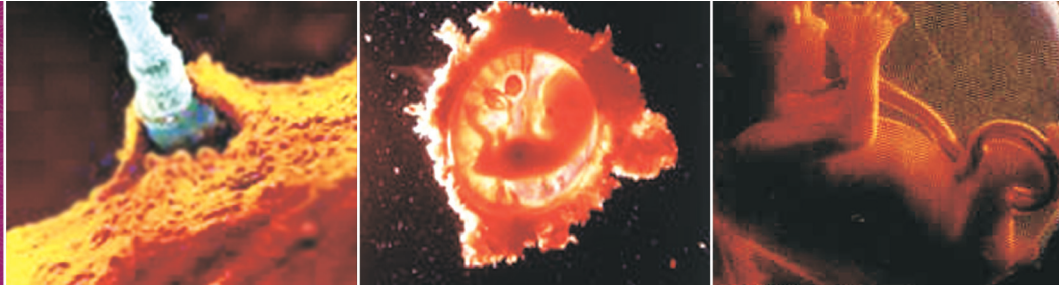
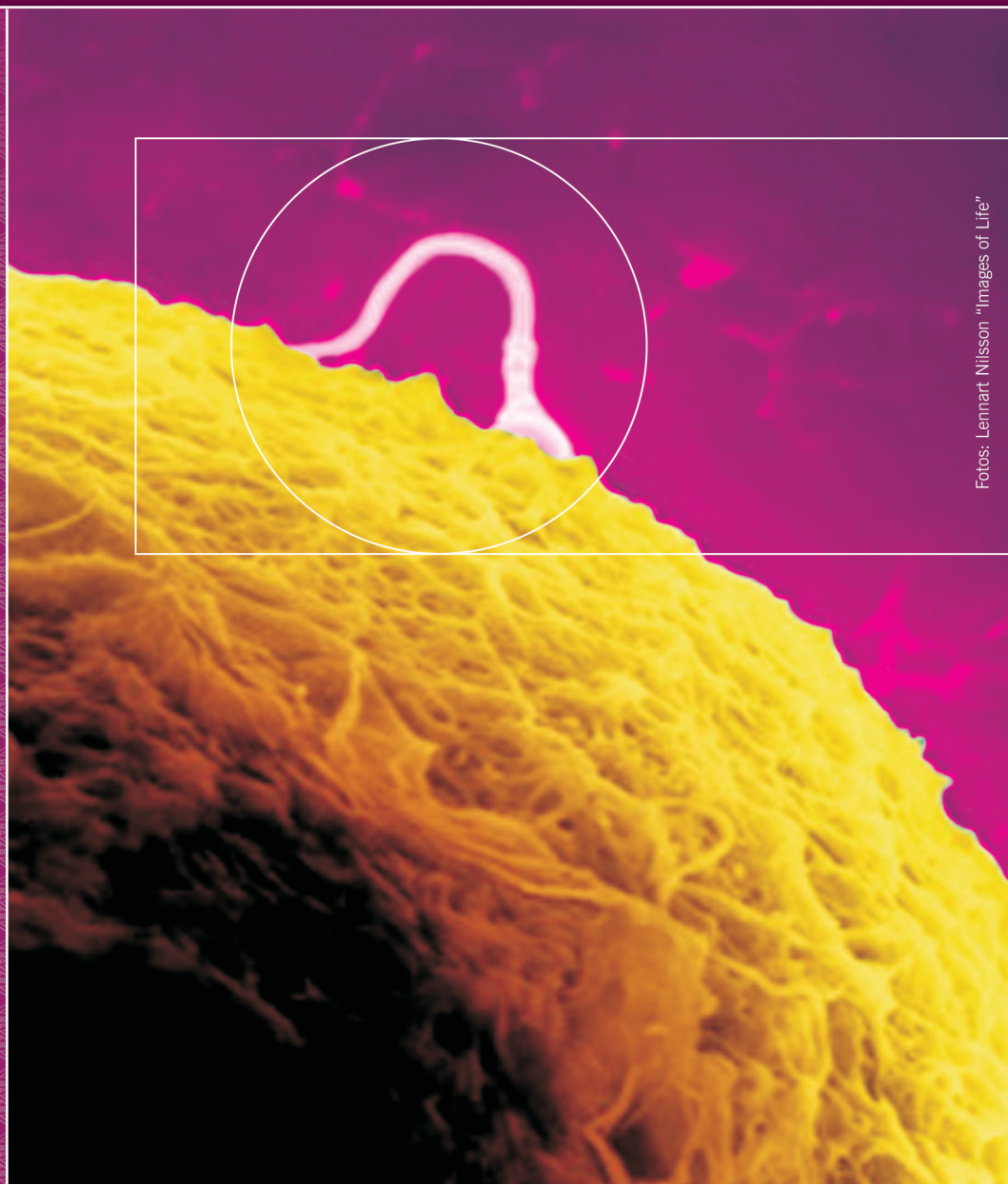


Volume 9
Número 4
Setembro / Outubro 2005
ISSN 1517-5693



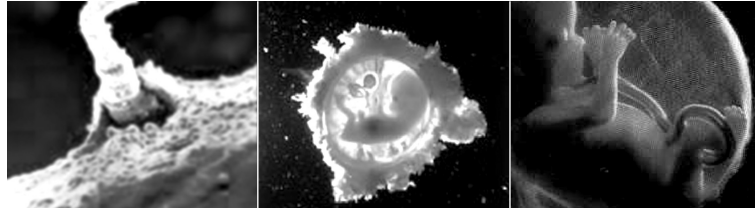
JBRA

**JORNAL BRASILEIRO DE
REPRODUÇÃO
ASSISTIDA**



Fotos: Lennart Nilsson "Images of Life"

ORGÃO DA
SOCIEDADE BRASILEIRA
DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA



J
B
R
A

JORNAL BRASILEIRO DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA

CORPO EDITORIAL NACIONAL

Editor

Maria do Carmo Borges de Souza _ RJ

Consultor Editorial

José Gonçalves Franco Júnior ____ SP

Assistente Editorial

Christina de Albuquerque da Rocha RJ

Fernanda Freitas Oliveira Cardoso RJ

Editores Associados

Edson Borges Junior _____ SP

João Batista Alcântara Oliveira ____ SP

Ricardo Baruffi _____ SP

Selmo Geber _____ MG

Weydson Barros Leal _____ PE

Conselho Editorial

Adelino Amaral Silva _____ DF

Alessandro Schuffner _____ PR

Alvaro Petracco _____ RS

Ana Cristina Allemmand Mancebo __ RJ

Ana Lúcia Mauri _____ SP

Aroldo Camargos _____ MG

Bela Zausner _____ BA

Bruno Scheffer _____ MG

Carlos André Henriques _____ RJ

Claudia G. Petersen _____ SP

Condesmar Marcondes Filho ____ SP

Dirceu Mendes Pereira _____ SP

Eduardo Pandolfi Passos _____ RS

Elvio Tognotti _____ SP

Humberto Ikuo Shibasaki _____ MT

João Pedro Junqueira Caetano ____ MG

Joaquim Roberto Lopes _____ DF

Jonathas Borges Soares _____ SP

Jorge Hallak _____ SP

Leila Montenegro Silveira Farah ____ SP

Lídio Jair Ribas Centa _____ PR

Luíz Fernando Dale _____ RJ

Marcos Sampaio _____ MG

Mariangela Badalotti _____ RS

Marilza Vieira Rudge _____ SP

Mario Cavagna _____ SP

Newton Eduardo Busso _____ SP

Paulo Franco Taitson _____ MG

Paulo Serafini _____ SP

Paulo Spinola _____ BA

Renzo Antonini Filho _____ MG

Ricardo Melo Marinho _____ MG

Roberta Wonchockier _____ SP

Roger Abdelmassih _____ SP

Sidney Glina _____ SP

Silvana Chedid _____ SP

CORPO EDITORIAL INTERNACIONAL

Anne R. Greenlee _____ EUA

Claudia Borrero _____ Colômbia

Claudio Chillik _____ Argentina

Esther Pollak de Fried ____ Argentina

Francisco Riskey _____ Venezuela

Juan Manuel Montoya ____ Colombia

Karen Sermon _____ Bélgica

Iván Valencia Madera _____ Equador

I – Informações Gerais

O Jornal Brasileiro de Reprodução Assistida (JBRA) é uma publicação oficial de comunicação da Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida (SBRA – www.sbra.com.br), com periodicidade **quadrimestral**, um deles com os trabalhos do Congresso Brasileiro da SBRA. Aceita trabalhos básicos e clínicos da área de Reprodução nas seguintes línguas: português, espanhol e inglês. As matérias para publicação devem ser inéditas, na forma de artigos originais, artigos de atualização, relatos de caso, opiniões.

Os textos devem vir acompanhados de carta assinada pelo autor principal, e serão encaminhados para avaliação **por membros** do Conselho Editorial, a ser designado pelo Editor. Após esta avaliação, os trabalhos são reencaminhados aos autores para possíveis correções, retornando ao avaliador para então serem aprovados ou não à publicação.

Os trabalhos devem ser enviados para:

Maria do Carmo Borges de Souza
 Editora do Jornal Brasileiro de Reprodução Assistida
 Av. das Américas, 4666
 Centro Médico BarraShopping salas 312/313
 CEP 22649-900
 Rio de Janeiro - RJ – Brasil
 E-mail: journalsbra@cmb.com.br
 Fone: (21) 2430-9060 Fax: (21) 2430-9070
 Home Page: <http://www.sbra.com.br>

II – Apresentação dos Trabalhos

Os trabalhos devem ser enviados em disquete e por e-mail: journalsbra@cmb.com.br, digitados em espaço simples, páginas separadas, numeradas, formatado em Word para Windows/98 com letra Times New Roman nº 12.

Primeira Página

Título do artigo em português e inglês

Nome do(s) autor(es)

Afiliação dos autores

Nome do serviço onde foi executado o trabalho

Endereço, número do telefone, fax e internet do autor principal

Indicação de financiamentos relacionados ao trabalho

Segunda Página

Abstracts (o resumo deve, **obrigatoriamente**, ser escrito na língua do texto e em **inglês**)

Caso o artigo seja em inglês, fazer um resumo em português.
 Key words

Terceira e demais páginas

Texto

Artigos originais devem obedecer a seqüência: Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão ou Conclusão, Resumo com unitermos e Referências (até 12). Os artigos

originais que envolvem experimentação devem declarar aprovação prévia por Comitê de Ética.

Artigos de atualização ou de autores convidados (opiniões) poderão ter o número de referências até 12.

Relatos de caso devem obedecer a seqüência: Introdução, Descrição do caso, Discussão ou Conclusão, Resumo com unitermos e Referências: 5, no máximo.

Cartas ao leitor - o envio de cartas ao editor comentado, discutindo ou criticando os **artigos** publicados no JBRA serão bem recebidas e publicados desde que aceitas pelo Conselho Editorial. Recomenda-se tamanho máximo de uma página, incluindo referências bibliográficas. Sempre que possível, uma resposta dos autores será publicada junto com a carta.

Leitura recomendada aos autores - * BIREME - www.bireme.br

III – Referências

As referências devem estar em ordem alfabética, com base no último sobrenome do autor principal seguido das iniciais. As citações serão identificadas no texto pelo sobrenome do autor e data (Steptoe, 1978), não mais que dois autores podem ser citados por referência (Edwards & Steptoe, 1980), no caso de mais de dois autores, usar et al. (Van Steirteghem et al., 1988).

1. Artigos em periódicos

Edwards R. G., Steptoe P. C., Purdy J. M. – Establishing full-term human pregnancies using cleaving embryos grown “in vitro”. Br. J. Obstet. Gynaecol., 87: 737-756, 1980.

2. Capítulos de Livros

Simpson J. L. – Gonadal dysgenesis and sex abnormalities: phenotypic-karyotypic correlations. In: Vallet H. L. and Porter I. H. Genetic Mechanisms of Sexual Development. New York: Academic Press, p.365, 1979.

3. Livros

Wolf D. P., Quigley M. M. (eds) – Human “in vitro” fertilization and embryo transfer. New York: Plenum Press, 1984.

OBS: Não fazer citações das referências através de números. Exemplo: Na pesquisa o fator imunológico (1).

IV – Ilustrações

As tabelas, gráficos, figuras e fotografias devem ser enviadas em folhas separadas, numeradas em algarismos romanos e com legendas individualizadas, ao final do trabalho.

As fotografias devem ser em preto e branco, sendo que as despesas com eventual reprodução de fotografias coloridas devem ser discutidas. Poderão também ser enviadas via internet.

DIRETORIA DA SBRA - 2005/2006

Presidente: Maria do Carmo Borges de Souza

1º Vice-Presidente: Eduardo P. Passos

2º Vice-Presidente: Ricardo Baruffi

1º Secretário: João Batista Alcantara Oliveira

2º Secretária: Madalena Caldas

1º Tesoureiro: Assumpto Iaconelli Júnior

2º Tesoureiro: Luiz Fernando Dale

Departamento de Publicações

Editadora: Maria do Carmo Borges de Souza

1ª Secretária: Christina de Albuquerque da Rocha

2ª Secretária: Fernanda Freitas de Oliveira Cardoso

Comissão de Atividades Internacionais

Marcos Sampaio

Departamento Científico

Adelino Amaral Silva

Newton Eduardo Busso

Comissão de Ética e Defesa de Prerrogativa

Bella Zaurner

Lidio Jair Ribas Centa

Dirceu Henrique M. Pereira

Comissão de Educação Continuada

Antonio Helio Olliani

Aroldo Camargos

Roberta Wonchockier

Conselho Fiscal

Joaquim Roberto C. Lopes

Condesmar Marcondes Filho

Fabio Macedo

Luiz Eduardo Viana Diniz

Comissão de Cadastro e Avaliação

Edson Borges

Jonathas Borges

Conselho Consultivo

Selmo Geber

Alvaro Petracco

Edson Borges

José Gonçalves Franco Júnior

Paulo Serafini

Roger Abdelmassih

Comissão de Comunicação

Lister de Lima Salgueiro

Lia Ferragut

Paulo Taitson

EDITORIAL

A Difusão das Técnicas de Reprodução Assistida: Usos e Regulamentações

Marilena C. D. V. Corrêa _____ 06

ARTIGOS ORIGINAIS

Programa de Transferência Seletiva de 2 Embriões

Pedro Augusto Araujo Monteleone, Sergio Pereira Gonçalves, Andrea Cristina Farkas Crepaldi, Pedro Paulo Roque Monteleone, Nilson Roberto de Melo, Domingos Auricchio Petti _____ 09

Proposta de Protocolo de Estudo do Biótipo Craniofacial para Banco de Sêmen

Paulo Franco Taitson _____ 11

Conselho Federal de Medicina

PROCESSO-CONSULTA - CFM Nº 5.553/2004 - PARECER CFM Nº 8/2005 _____ 16

ARTIGOS DE REVISÃO

Fatores Endometriais na Implantação

Edison Capp, Ilma Simoni Brum da Silva, Helena von Eye Corleta _____ 20

RELATO DE CASO

Torção Ovariana Unilateral em Gestação Trigemelar após Hiperestimulação Ovariana e Fertilização in Vitro (Fiv) - Relato de um Caso

Da Costa, André Luiz Eigenheer.; Sene, Ingridi Sousa _____ 27

EVENTOS

_____ 33

A difusão das Técnicas de Reprodução Assistida: Usos e Regulamentações

O impacto *global* das biotecnologias, entre as quais incluem-se as técnicas de reprodução humana assistida atrai grande atenção da mídia que busca acompanhar e divulgar as novidades nesta área. As ciências humanas e sociais, de outra perspectiva, voltam-se com grande interesse para o estudo particularizado destes fenômenos no sentido de analisar: a disponibilização local e o acesso às técnicas de RHA, como e onde se produzem inovações, como se organiza a transferência de novos conhecimentos, como se configuram as práticas sociais e o uso das técnicas em diferentes contextos, como se desenvolvem processos regulatórios relativos à aplicação dessas técnicas, qual o papel do sistema de saúde (público, privado, suplementar) na oferta de cuidados, como intervém o debate social nesses processos. Estes são exemplos de questões que se constituem especificamente para sociólogos, juristas, filósofos, especialistas em bioética, em políticas públicas, historiadores das ciências e das técnicas, entre outros pesquisadores da área da sociologia do conhecimento, da saúde, e da medicina.

Conhecer e discutir como tais questões se apresentam no contexto brasileiro atual foi o que motivou, em outubro de 2005, a organização de uma jornada, que teve a honra de coordenar, intitulada "*La diffusion des techniques de reproduction au Brésil: usages et régulation*", realizada no Centre de Recherche Médecine, Sciences, Santé et Société, na França.

A abordagem do caso brasileiro neste fórum indica o forte interesse que o estudo em uma perspectiva comparativa ampla da RHA, vem despertando. Interesse que não se restringe a seus aspectos médicos, mas que inclui a reflexão sobre a gama de aspectos implicados na realidade da RHA, tais como seus efeitos sobre a constituição da família, e dos papéis sociais nela envolvidos (maternidade/ paternidade), embriões para pesquisa, a produção de clones, intervenções genéticas entre outras possibilidades virtuais que nos cabe, ainda, melhor conhecer e regular.

Para reforçar esse tipo de iniciativa, é fundamental que no Brasil e em outros países da América Latina intensifiquemos os esforços de monitoramento dos resultados e da aplicação dessas técnicas que já vêm sendo realizados pela SBRA e pela Rede Latinoamericana. Dar continuidade a esse movimento é indispensável para que a reflexão sobre acesso, uso, e implicações da RHA parta de bases sólidas, de uma informação cada vez mais qualificada, que enriqueçam a prática de nosso debate nos diferentes domínios do conhecimento.

Marilena C. D. V. Corrêa, do Instituto de Medicina Social da UERJ; Pesquisadora convidada do CERMES, assessora de bioética da Comissão Nacional Especializada em Fertilização Assistida, da Febrasgo.

Programa de Transferência Seletiva de 2 Embriões

Pedro Augusto Araujo Monteleone, Sergio Pereira Gonçalves, Andrea Cristina Farkas Crepaldi, Pedro Paulo Roque Monteleone, Nilson Roberto de Melo, Domingos Auricchio Petti

*Centro de Reprodução Humana Monteleone
São Paulo - SP*

*Contato: pedro@monteleone.med.br
Fone: (11) 3283-1835
Fax: (11) 3266-8144*

INTRODUÇÃO:

As taxas de gestação múltipla são altas em tratamentos de reprodução assistida em virtude na necessidade do estímulo de folículos ovarianos e da transferência de vários embriões com o intuito de se obter taxas razoáveis de gestação. Não obstante, sabe-se que as taxas de mortalidade perinatal são 4 vezes maiores para gestações gemelares e 6 vezes maiores para as trigemelares quando comparadas a gestações únicas. Além disso, gestações múltiplas apresentam maior incidência de complicações, tais como prematuridade,

restrição de crescimento intra-uterino, pré-eclâmpsia, anemia, diabetes gestacional e hemorragia pós-parto. Apresentamos uma política com o objetivo de evitar gestações trigemelares pela transferência de apenas 2 embriões em casos selecionados.

MÉTODO:

Foram escolhidas para a transferência seletiva de 2 embriões 25 pacientes com as seguintes características: idade inferior a 40 anos; ausência de tratamento prévio de FIV; 3 ou mais embriões formados (a existência de apenas 1 ou 2 embriões formados descaracterizaria a seletividade na escolha dos embriões).

Artigo pendente do Congresso de Gramado

As transferências foram realizadas no terceiro dia de cultura e a seleção embrionária levou em conta critérios morfológicos como número de células, grau de fragmentação e simetria de blastômeros.

Tabela I		
Nº de ciclos:	25	
Idade Média das Mulheres:	34,5	
Oócitos Aspirados (Média):	12,4	
M2 (Média)	9,4	
Oócitos Fertilizados (Média)	8,2	
Taxa de Fertilização:	85,8%	
Total de Embriões		
Transferidos / Formados	50	200
Pacientes com hCG +	15	
Taxa de gravidez / transferência	60,0%	
Gestação Clínica	14	56%
Únicas	5	36%
Gemelares	9	64%
Taxa de Implantação	46%	
Abortamentos clínicas	1	7%
Ongoing	13	52%

RESULTADOS:

CONCLUSÕES:

Ainda que existam fatores que definitivamente influenciam as taxas de gestação, tais como idade da mulher e qualidade embrionária,

os exatos mecanismos envolvidos no sucesso ou não de um tratamento de fertilização *in vitro* estão longe de serem completamente conhecidos. Com base neste fato, consideramos que pacientes mais jovens, submetidas pela primeira vez a um tratamento de reprodução assistida e que produzem um razoável número de embriões representam um grupo para o qual não temos condições de avaliar as chances de implantação embrionária. Objetivando evitar a ocorrência de gestações múltiplas de alta ordem, isto é, de 3 ou mais conceptos, limitamos em 2 o número de embriões transferidos. Os resultados preliminares obtidos mostram que não houve prejuízo das taxas de gravidez. O expressivo número de gestações gemelares (64%), ou seja, pacientes com 100% de implantação, torna plausível a suposição de que nosso programa de fato evitou a ocorrência de gestações trigemelares em um considerável número de pacientes.

REFERÊNCIAS:

1. Multiple gestation pregnancy. The ESHRE Capri Workshop Group. Hum Reprod. 2000 Aug;15(8):1856-64.
2. D'Souza SW, Rivlin E, Cadman J, Richards B, Buck P, Lieberman BA. Children conceived by in vitro fertilisation after fresh embryo transfer. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1997 Mar;76(2):F70-4.
3. Fauser BC, Devroey P, Macklon NS. Multiple birth resulting from ovarian stimulation for subfertility treatment. Lancet. 2005 May;365(9473):1807-16.

Proposta de Protocolo de Estudo do Biótipo Craniofacial para Banco de Sêmen

Paulo Franco Taitson

Doutorando na área de reprodução humana. Pesquisador na área de análise e criopreservação de espermatozoides. Professor de Anatomia Aplicada ao Crescimento Crânio-Facial em nível de pós-graduação no CEO/IPSEMG.

Endereço:

*Dr. Paulo Taitson
Rua Rodrigues Caldas, 600/18
30190-120 Belo Horizonte MG
Tel: (31) 3337-1960 - e-mail: pftaitson@bol.com.br*

INTRODUÇÃO

A organização de um banco de sêmen implica na conexão de uma série de engrenagens em condições adequadas para a obtenção de bons resultados de utilização. Desde 1949, quando foi mostrado que o glicerol tem interessantes e peculiares propriedades como meio crioprotetor, os protocolos para banco de sêmen tem evoluído consideravelmente. Ainda que a estrutura básica destes serviços seja similar, independentemente dos métodos

de criopreservação utilizados, seu crescimento determina um incremento no número de dados a serem armazenados, necessitando constantemente de um controle mais estrito.

A resolução 1.358 do Conselho Federal de Medicina datada de 1992, que regulamenta aspectos e técnicas de reprodução assistida, é clara quando estabelece que as clínicas de reprodução humana são serviços indicados para seleção e escolha de doadores para um banco de sêmen, sendo responsáveis também pela coleta, manuseio, conservação, distribuição e transferência de

Recebido: 12/09/2005
Aceito: 24/10/2005

material biológico para uso em técnicas de reprodução. Estes serviços devem, “dentro do possível, garantir que o doador tenha a maior semelhança imunológica e fenotípica e a máxima compatibilidade” com o casal, além de colher do mesmo por escrito, consentimento livre e esclarecido sobre o procedimento de reprodução assistida indicado (CFM, 1992).

Quando um casal procura um serviço especializado em reprodução humana para tal seleção, diversos são os aspectos a serem observados, como adequação do tipo sanguíneo, raça, cor da pele, porte físico, tipo de cabelo, etc. Um estudo de características genéticas dos indivíduos é interessante. Sabe-se hoje, que a capacidade reprodutiva pode ser também prejudicada, quando mutações se manifestam sobre os genes responsáveis pela fertilidade. De acordo com os estudos recentes, podem ser observados 14 genes que, sofrendo mutações, tendem a afetar a fertilidade no homem (Vogt, 1997).

Algumas postulações são interessantes, quando se observa que todos os indivíduos são diferentes. Não existem duas pessoas iguais. O mesmo indivíduo é diferente de si mesmo a cada momento: momentos condicionais. A hemiface direita apresenta diferenças da hemiface esquerda. Essas diferenças individuais não são caóticas. Elas obedecem a determinadas leis. De fato, os elementos ponderáveis e mensuráveis, quando estudados num grupo de indivíduos, se distribuem, em termos de frequências, segundo uma curva de distribuição normal de Gauss. Dentro das diferenças existem semelhanças, que permitem agrupar os indivíduos em tipos (Berardinelli, 1942).

São numerosas as classificações do biótipo craniofacial disponíveis na literatura. Até o ano de 1954, foram listadas partindo de Hipócrates e chegando a Castaldi nada menos do que vinte e quatro classificações diferentes (Machado de Souza, 1954). Até os dias de hoje, a um número crescente de estudos desta natureza envolvendo inclusive, estudos diferenciados para cada sexo (Arbenz, 1988).

Inicialmente o indivíduo deve ser orientado a sentar-se na posição ereta, com o olhar fixo no horizonte. Assim, obtém-se uma posição natural da cabeça. Os lábios devem estar relaxados. Para estabelecer esta posição natural é necessário traçar duas linhas que se cruzam em 90 graus. A primeira está no plano sagital, estendendo-se do centro da testa ao centro do mento. A outra linha é horizontal margeando os centros pupilares, de uma orelha a outra. Desta forma podem ser reconhecidas três formas da cabeça humana: dolicocefalo (longa e estreita), braquicefalo (larga, curta e globular) e o normocefalo (altura e largura se igualam). Diferenças raciais são notadas quanto à classificação destas formas (Viazis, 1991).

Scheideman e colaboradores estudaram os pontos ântero-posteriores sobre o perfil facial do tecido mole abaixo do nariz. Eles colocaram um plano vertical da posição natural da cabeça através ponto subnasal e mediram as relações do lábio e do mento com esta linha. Também determinaram as relações verticais do tecido mole da face. Assim, foi possível elaborar um estudo dos tipos de perfil facial, utilizando os planos de Frankfurt, perpendicular nasal de Dreyfuss e perpendicular orbitária de Simon (Schwarz, 1958; Vion, 1994).

Na vista frontal, o observador deverá notar se existe simetria facial bilateral, relações de tamanho das estruturas laterais da face para com a linha mediana. Não existe assimetria facial perfeita, todavia os detalhes devem ser anotados. Variações diminutas na topografia craniana acarretam substanciais modificações na descrição da face de um indivíduo. A altura relativa do complexo nasomaxilar comparado com a mandíbula pode exercer um efeito marcante no padrão facial global.

Existem três regiões na vista anterior da face que podem ser estudadas: a testa, a face média e a face inferior (borda inferior do nariz até o mento). Observar se as três regiões são do mesmo tamanho ou uma delas é maior. Com relação à testa notar a presença das protuberâncias frontais. Na face média observar a distancia interpupilar e intercantal. Alguns autores dividem ainda a face média em largura facial esquerda, largura facial direita e largura da boca. Notar a consistência da mandíbula (Farkas, 1982).

O autor apresenta a seguir, dados que norteiam o valor do estudo do biótipo craniofacial na tentativa de se aproximar ainda mais as características do casal para com o doador. A dificuldade quanto à seleção é clara, devido às peculiaridades de cada indivíduo. Este protocolo (denominado estu-

do de compatibilidade do casal) deve ser feito tanto no doador quando admitido em um serviço de banco de sêmen, quanto no casal indicado para inseminação ou fertilização *in vitro* heterólogas.

DISCUSSÃO

Muitos fenômenos que são vistos no crescimento do corpo como um todo são expressos, embora que de certa forma diferente, no crescimento da face. O surto de crescimento mais notável no período da adolescência na face ocorre no ramo da mandíbula. Observe-se que o comportamento do crescimento da face está, de algum modo, entre o crescimento do neurocrânio e o crescimento físico em geral. Isto se aplica não apenas à proporção de crescimento alcançado nas idades precoces, mas também ao período da adolescência (Van der Linden, 1990).

A variação é uma lei básica da ciência. O conjunto de variações estruturais, funcionais e genéticas e patológicas sempre está presente em uma população de qualquer espécie devido à capacidade de adaptação ao ambiente mutável. Isso aumenta a possibilidade de sobrevivência para os indivíduos que têm características mais adequadas às necessidades do tempo. A face humana certamente tem sua parcela de variações. Na verdade, provavelmente existem tipos mais básicos e divergentes de padrões faciais do ser humano. Isso ocorre porque houve adaptações faciais e cra-

“Não recebo a revista.”

**Você é sócio?
Seu pagamento está em dia?
Seu endereço mudou?**

**Se há dúvidas, consulte o seu
cadastro e fale conosco**

www.sbra.com.br

nianas incomuns relacionadas a expansão do cérebro humano.

Existe uma ampla gama de diferenças faciais porque o cérebro, proporcionalmente, é muito grande e variável quanto à configuração. Também existe muito mais probabilidade de haver tipos diferentes de maloclusões na face humana, pelo mesmo motivo. Na verdade, as tendências atuais para compreensão das singularidades da face humana são construídas sobre o desenho básico de nossa face, devido às relações incomuns inerentes ao seu projeto. Não existe hoje um sistema taxonômico abrangente para catalogar e dar nomes aos tipos faciais com base em variações evolutivas.

Conclui-se assim, que a utilização de um estudo de compatibilidade do casal baseado no seu biótipo craniofacial pode ser útil na seleção e caracterização de doadores e casais em um banco de sêmen.

REFERÊNCIAS

Arbenz G. O. Medicina Legal e Antropologia Forense. São Paulo: Atheneu, 1988.

- Berardinelli W. Tratado de biotipologia e patologia constitucional. 4 ed., Rio de Janeiro: Francisco Alves, 1942.
- Conselho Federal de Medicina. Resolução número 1358, de 11 de novembro de 1992. São Paulo: CFM, 1992.
- Farkas L. G. Anthropometric of the head and face in medicine. New York: Elscuiez North Holland, 1982.
- Machado de Souza O. Nota sobre o valor de caracteres não métricos para o diagnostico sexual do crânio. Rev. Antropol., 2: 1-39, 1954.
- Scheiderman G. B., Bell W. H., Legan H. L., Finn R. A., Reisch J. S. Cephalometric analysis of dentofacial normals. Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop., 78:404-420, 1980.
- Schwarz A. Rontg enostatik. Munchen: Urban & Schwarzenberg, 1958.
- Sousa L. R., Bonilla-Musoles F., Pellicer A., Simon C., Remohi J. Manual prático de reprodução humana. Rio de Janeiro: Revinter, 1998.
- Van der Linden, F. P. G. M. Crescimento e ortopedia facial. São Paulo: Quintessence, 1990.
- Viazis, A. D. The cranial base triangle. J. Clin. Orthod., 25:565-570, 1991.
- Vion, P. E. Anatomia cefalométrica. São Paulo: Santos, 1994.
- Vogt PH. Genetics of idiopathic male infertility: Y chromosomal azoospermia factors (AZFa, AZFb, AZFc). Baillieres Clin Obstet Gynecol 1997;11:773-95.

Conselho Federal de Medicina

PROCESSO-CONSULTA
CFM Nº 5.553/2004 - PARECER
CFM Nº 8/2005

INTERESSADO: Conep - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conselho Nacional de Saúde
ASSUNTO: Termo de consentimento livre e esclarecido
RELATOR: Cons. Genário Alves Barbosa

EMENTA:

A inclusão de cláusulas de termo de consentimento que permitam o manuseio de prontuários por pessoas ou instituições alheias à pesquisa não tem respaldo no Código de Ética Médica ou em resolução do Conselho Federal de Medicina

RELATÓRIO

DA SOLICITAÇÃO

O Dr. W.S.H., coordenador da Conep/CNS/MS,

solicita parecer do Conselho Federal de Medicina no seguinte teor:

“A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – Conep, tem por atribuição aprovar projetos de pesquisa em seres humanos, de acordo com o que dispõe a Resolução CNS nº 196/96.

Uma das peças do protocolo, de fundamental importância, é o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Há, inclusive, um capítulo da Resolução CNS nº 196/96 dedicado ao Termo de Consentimento. No item IV. 1, “g”, se estabelece a “garantia do sigilo que assegure a privacidade dos sujeitos quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa”.

Recebido: 09/08/2004
Aceito: 10/12/2004

Ocorre que em estudos multinacionais têm sido incluídas no Termo de Consentimento cláusulas que estipulam o acesso a prontuários por pessoas e entidades estranhas à instituição, sendo algumas entidades estrangeiras.

Transcreve-se, para exemplificar, alguns trechos constantes em Termo de Consentimento: “Você autoriza o acesso dos seus registros médicos a representantes autorizados das seguintes partes: nome da multinacional (sede no exterior), nome da empresa estrangeira intermediária; agências regulatórias de outros países, como FDA, também poderão ter acesso aos seus registros médicos”.

Outro exemplo: “Os monitores, auditores, representantes do patrocinador, Comitê de Ética de seu hospital e autoridades regulatórias, FDA, poderão ver seus registros médicos para verificar e processar procedimentos e/ou dados clínicos, mesmo que você saia do estudo. Esses registros médicos incluem prontuários médicos, registro de estudos, registros hospitalares ou qualquer outro documento que faça parte deste estudo. Os dados do estudo (ex.: informações clínicas e de laboratório que dizem respeito ao seu envolvimento neste estudo) podem ser processados e relatados, se for necessário, para objetivos especificamente científicos, incluindo o uso das informações em futura pesquisa médica ou farmacêutica. Em virtude da necessidade de esses grupos terem acesso a essas informações, não é possível garantir confidencialidade absoluta”.

Tratando-se de acesso a prontuários (e não apenas a dados da pesquisa) a Conep não pode assumir o endosso de tais cláusulas. Isto posto, a Conep consulta o Conselho Federal de Medicina quanto ao procedimento a ser seguido, frente às cláusulas acima exemplificadas”.

Ao ser acionada, a Assessoria Jurídica deste Conselho Federal de Medicina emitiu Nota Técnica concluindo que o tema “deverá ser analisado pela comissão específica do CFM, por se tratar de assunto que não está afeto à alçada desta Assessoria Jurídica”.

DO PARECER

É necessário destacar alguns pontos da Resolução CNS nº 196, de 16.10.96, que trata das diretrizes e normas reguladoras de pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil. Em seu preâmbulo, destaca que a pesquisa “deve cumprir com as exigências setoriais e regulamentação específicas”.

O capítulo II aborda a definição da pesquisa e seu item 10 clarifica que o participante tem o direito de decidir, sendo, assim, voluntária a sua participação “vedada qualquer forma de remuneração”, devendo, em caso afirmativo, firmar um termo de conhecimento livre e esclarecido.

Por outro lado, no capítulo IV, que trata especificamente do consentimento livre e esclarecido, as letras “f” e “g” garantem ao sujeito a liberdade de se recusar a participar da pesquisa ou mesmo retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, bem como o sigilo que assegure sua privacidade quanto aos dados confidenciais.

Como podem observar, até o presente momento estamos falando do consentimento para participar de uma pesquisa.

Geralmente, as pesquisas têm protocolos próprios, bem distintos dos prontuários médicos, já que o pesquisador tem um objetivo específico e as mesmas são em grande maioria, realizadas em ambulatórios ou mesmo em meios fora do âmbito hospitalar, ambulatorial, ou seja, do sistema assistencial.

O consentimento do provando é para aquela finalidade que estabelece o projeto do pes-

quisador, cumprindo as normativas da Resolução CNS nº 196/96.

A Resolução CFM nº 671/75 estabelece os critérios para pesquisas clínicas com medicamentos e em seu artigo 2º, alínea “a”, determina a participação consciente e consentida por parte do doente, sendo necessário que o médico esteja certo do seu diagnóstico e, de preferência, haja consultado um outro colega.

Por sua vez, a Resolução CFM nº 1.605/2000 é mais clara sobre o consentimento ou revelação de conteúdo do prontuário médico. Em seu artigo 6º, determina que “o médico deverá fornecer cópia da ficha ou do prontuário médico desde que solicitado pelo paciente ou requisitado pelo Conselho Federal de Medicina ou Regional de Medicina”.

Nos casos não contemplados nesta resolução o médico deverá consultar o Conselho de Medicina quanto ao procedimento a ser adotado.

Pode-se deduzir desta resolução que se o prontuário médico é um documento do paciente somente a ele cabe autorizar seu uso no hospital. Por outro lado, o termo de consentimento de pesquisa não pode especificar o uso ou manuseio de prontuários, pois tem um objetivo específico, qual seja: consentir a participação do indivíduo, informando-lhe os pontos favoráveis ou desfavoráveis da pesquisa, riscos à saúde, etc.

No momento em que se use o prontuário do paciente isto foge completamente do objetivo da pesquisa, pois muitos deles conterão patologias ou sintomas alheios à mesma e os pesquisadores, ou pior ainda, os COLETADORES, ficarão sabendo de fatos não autorizados previamente pelo paciente. Até porque, dependendo do interesse do pesquisador e principalmente se a pesquisa envolver indústrias farmacêuticas, dir-se-á aos provandos que necessita simplesmente do seu consentimento. Ao obtê-lo, alguns interesses espúri-

os podem ser usados em nome do livre consentimento da pesquisa.

Reafirmo que uma coisa é um protocolo de pesquisa, que será manipulado por pesquisadores, coletadores, às vezes contratados, digitadores, estatísticos, enfim, pessoas que nada têm a ver com o histórico semiótico do paciente; outra são estudos de formas “escondidas”, que podem ser realizados com o acesso ao prontuário do paciente, sem o seu devido conhecimento.

Cabalmente a Resolução CFM nº 1.638/02, em seu artigo 2º, I, determina que a responsabilidade pelo prontuário cabe “ao médico assistente e aos demais profissionais que compartilham do atendimento”. Portanto, pesquisadores, auditores, indústrias farmacêuticas, etc. não podem ter acesso a este prontuário. O artigo é cristalino. Se o médico assistente também é responsável pelo prontuário, pois firmou diagnóstico, terapêutica e outros procedimentos médicos, tem igualmente sua responsabilidade neste documento.

CONCLUSÃO

O protocolo de pesquisa tem uma metodologia própria e um objetivo específico, diferentemente do prontuário onde sinais, sintomas e outras formas de informações são pertinentes ao caso e agentes facilitadores do diagnóstico.

A pesquisa envolve interesses muitas vezes financeiros, como os das indústrias ou de equipamentos médicos, manipulados por várias profissões, sem contar o pessoal técnico e de nível intermediário. Estes prontuários, que estão além do objeto da pesquisa, não podem ser manipulados por estas pessoas. Sabemos que, na pesquisa, o pesquisador só se interessaria por seus objetivos e caso haja outras patologias o mesmo poderá não lhes dar a devida

importância, pois isto foge do seu objeto de estudo, mas assim, o provando tem seu livre consentimento prejudicado.

Por outro lado, louvo a Resolução CNS nº 196/96, bem como a Conep, pela observância desta resolução, pois temos que buscar mecanismos para proteger a população destas pesquisas que muitas vezes não nos trarão nenhuma contribuição, já que são financiadas por multinacionais que, *a posteriori*, não ganham mercado no Brasil e nos levam, não somente nós, mas os profissionais participantes, a também pagar por seus achados. Concluo, portanto, com base nas Resolu-

ções CFM nºs. 1.605/2000 e 1.638/2002, que o prontuário médico não pode ser manuseado por pessoas ou entidades estranhas à instituição. Cláusulas desta espécie em relação ao termo de consentimento não encontram respaldo no Código de Ética Médica ou em resolução do Conselho Federal de Medicina.

Este é o parecer, SMJ.

Brasília-DF, 18 de fevereiro de 2005.

GENÁRIO ALVES BARBOSA Conselheiro Relator

Visite o nosso site: <http://www.ghente.org>

Fatores Endometriais na Implantação

Endometrial Factors in Implantation

Edison Capp¹, Ilma Simoni Brum da Silva², Helena von Eye Corleta^{1,3}

¹Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

²Departamento de Fisiologia, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

³Núcleo Gerar de Reprodução Humana, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, Brazil

*Endereço para correspondência:
Edison Capp*

Rua Dr. Barros Cassal, 411/22

CEP 90035 030 - Porto Alegre, RS

edcapp@ufrgs.br - FAX: (051) 3316 3453

RESUMO

Evidências recentes sugerem que a implantação depende do equilíbrio na expressão de diversas proteínas e fatores de crescimento. Assim, a preparação do endométrio para implantação depende não apenas da estimulação por hormônios esteróides, mas também de uma interação com o blastocisto. Fatores de crescimento, citocinas, fatores de transcrição, moléculas de adesão secretadas pelo embrião e pelo endométrio são os responsáveis pela diferenciação adequada que permi-

ta a implantação. Este artigo revisa a função de alguns destes elementos críticos da implantação.

PALAVRAS-CHAVE

Fatores endometriais, LIF, Hoxa-10, IGFBP-1, glicodelina, MUC1, pinopódios.

ABSTRACT

Recent evidences suggests that implantation depends on balanced expression of several proteins and growth factors. Thereby, the preparation of endometrium for implantation do not depends just on steroid hormones stimulation, but also on an interaction with

Recebido em 29/07/2005
Avaliado e Aceito em 22/10/2005

blastocysts. Growth factor, cytokines, transcription factors, adhesion molecules secreted by the embryo and by the endometrium are the responsible for the adequate endometrial differentiation that promotes implantation. This paper reviews the function of some of these critical elements in implantation.

KEYWORDS

Endometrial factors, LIF, Hoxa-10, IGFBP-1, glycodelin, MUC1, pinopods.

INTRODUÇÃO

A implantação envolve a aderência do blastocisto ao epitélio endometrial uterino. Contudo, a taxa de insucesso deste processo é alta em humanos (Sharkey, 1998). A preparação do endométrio para implantação não é apenas dependente de uma estimulação hormonal adequada. Para que ocorra implantação é necessária uma comunicação adequada entre blastocisto e endométrio (Lindhard et al., 2002). Neste processo estão envolvidos múltiplos mecanismos moleculares e altos graus de redundância de informação (Kimber & Spanswick, 2000). Entre os fatores envolvidos na comunicação embrião-endométrio estão prostaglandinas, leucotrienos, fatores de crescimento e citoquinas. Este artigo revisa a função de alguns destes elementos críticos da implantação.

PINOPÓDIOS (UTERODOMOS)

Pinopódios são projeções da superfície do epitélio endometrial que ocorrem na janela de implantação de diversas espécies animais, incluindo humanos (Adams et al., 2002). A função destas organelas dependentes de progesterona ainda não está bem estabelecida (Stavreus-Evers et al., 2002), mas seu aparecimento parece ser determinante para que ocorra implantação.

O mecanismo de ação parece impedir que os cílios empurrem o blastocisto e promovam a retirada de líquido uterino, facilitando a adesão do blastocisto a moléculas nos pinopódios (Cavagna & Mantese, 2003). O aparecimento de pinopódios está diretamente relacionado com as condições hormonais necessárias para a receptividade endometrial. Eles aparecem entre os dias 6-8 após a ovulação (Adams et al., 2002) e tem uma meia-vida de aproximadamente 48 h. Podem ser classificados como em desenvolvimento, desenvolvido e em regressão. Em relação a sua distribuição podem ser abundantes (50 %), moderados (20-50%) ou poucos (< 20 %).

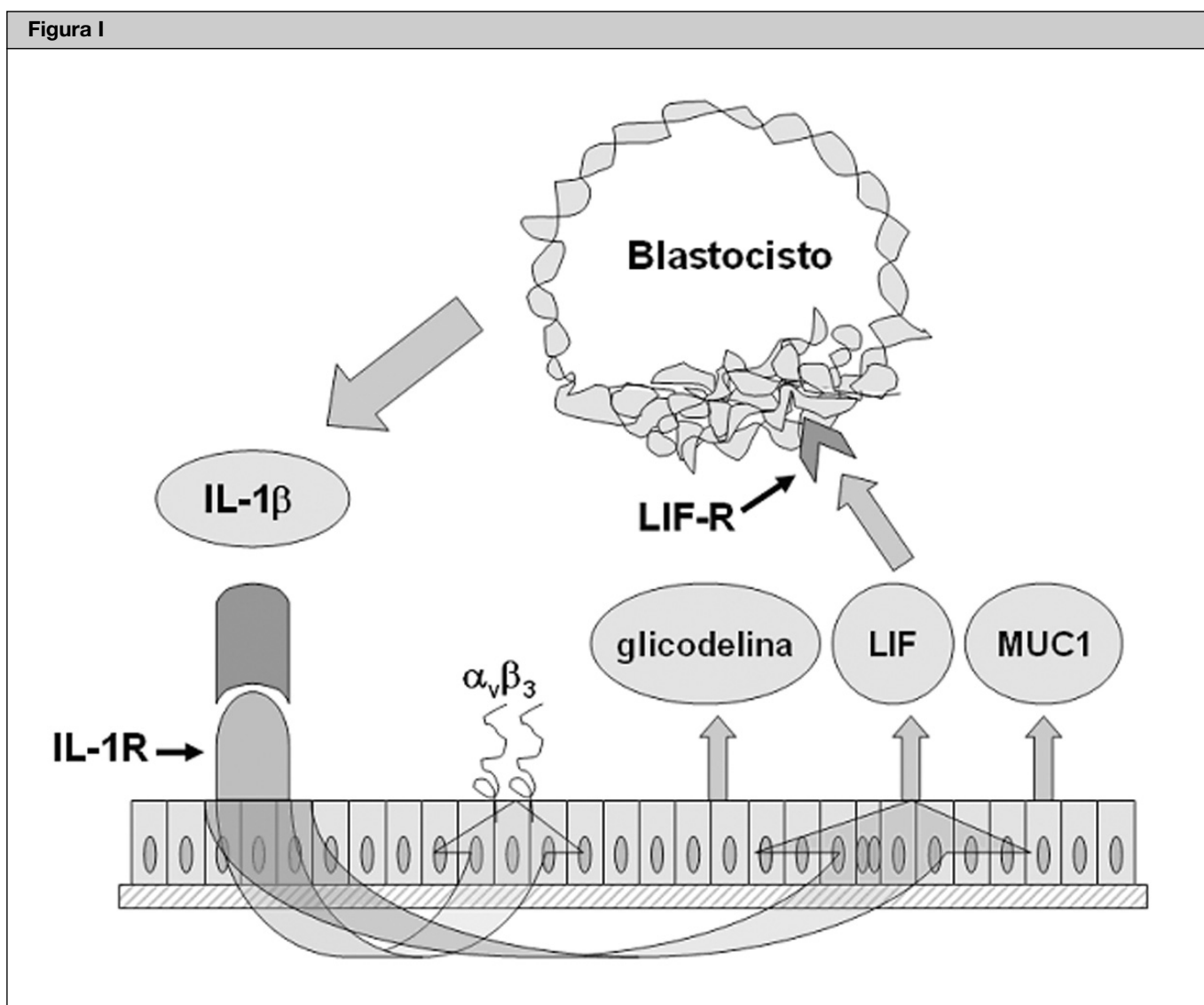
Estas protrusões endometriais em humanos não apresentam as vesículas pinocíticas (com atividade endocítica) características, sugerindo que a função seja diferente dos pinopódios encontrados em ratos. Adams e cols. (2002) propõem que estas estruturas em humanos sejam chamadas de uterodomos, devido a ausência de atividade endocítica.

LEUKEMIA INHIBITOR FACTOR – LIF

Foi inicialmente identificado por sua capacidade de diferenciar células mielóides em células semelhantes a macrófagos. É produzido e secretado por diversos tipos celulares, incluindo células epiteliais e estromais do endométrio (Lindhard et al., 2002). Parece estar envolvido em diversos estágios do processo reprodutivo, incluindo pré-implantação, implantação, desenvolvimento placentário e embrionário (Lindhard et al., 2002). É uma glicoproteína da família das interleucinas, com peso molecular variando de 38 a 67 kDa, dependendo do grau de glicosilação. Está relacionado à modulação da diferenciação do trofoblasto e a formação de pinopódios. Sua ação ocorre através da ligação a receptores heterodiméricos de membrana que consiste

de duas subunidades: receptor de LIF (LIF-R) e g130 (glicoproteína 130, que também participa da ação das interleucinas) (Cavagna & Mantese, 2003). O receptor de LIF ativa diversas rotas de transdução de sinal, incluindo as rotas Jak/STAT, MAPK, e P13-quinase, enquanto g130 participa da ativação de STAT1,

STAT3, e STAT5b (Aghajanova et al., 2003). Em amostras de endométrio de mulheres saudáveis ocorre expressão espacial e temporal concomitante de pinopódios, LIF e LIF-R. É possível que ambas alterações moleculares e estruturais nas células sejam importantes para a implantação do blastocis-



A ligação de IL-1β secretada pelo blastocisto no respectivo receptor no endométrio estimula a expressão de $\alpha_v\beta_3$ e LIF. A adesão é facilitada pela interação entre glicodelina, LIF e os receptores correspondentes no blastocisto. O blastocisto também induz a quebra de MUC1 no sítio de implantação, tornando uma pequena área do epitélio luminal aderente (adaptado de Lindhard A, *Biochemical evaluation of endometrial function at the time of implantation. Fertil Steril* 78(2): 221-33, 2002).

to humano (Aghajanova et al., 2003). Ratas com gene para LIF não funcional mantêm a fertilidade, possuem desenvolvimento embrionário normal, mas têm um distúrbio de implantação (Cullinan et al., 1996). A secreção endometrial de LIF parece estar diminuída em mulheres com infertilidade idiopática (Sharkey & Smith, 2003).

INTERLEUCINA 1 - IL1

Há evidências que o sistema IL-1 seja importante para implantação e a comunicação entre embrião e endométrio (Cavagna & Mantese, 2003). A citocina IL-1 é um polipeptídeo de 17,5 kDa, produzido em diversas células, principalmente macrófagos (Lindhard et al., 2002). Células endometriais humanas produzem IL-1, principalmente IL-1 β e *interleukin 1 antagonist* (IL-1ra). Sua ação ocorre através da ligação a receptores específicos de membrana (IL-1R) e pode ser modulada por leptina (Cavagna & Mantese, 2003). Blastocistos com 2-8 células já apresentam secreção de IL-1 (DucGoiran et al., 1999). Uma vez ligada ao seu receptor no endométrio ocorre estímulo da expressão de integrina $\alpha_v\beta_3$, secreção de LIF, que atuam, por sua vez, sobre as células embrionárias estimulando-as a produzir secreções que promovam a implantação e auxiliando na quebra de MUC1 (mucina) (figura 1).

INTEGRINAS

Integrinas são moléculas de adesão celular que estão presentes no endométrio durante todo o ciclo menstrual. Sua expressão é regulada por hormônios e formam dímeros a partir da combinação de subunidades a e b (14 α e 9 β) (Cavagna & Mantese, 2003). Estão envolvidas com a ligação células-célula e com as interações com a matriz extracelular (Lindhard et al., 2002). São distribuí-

das por todas as células, sendo a integrina $\alpha_v\beta_3$ importante na implantação (Kimber & Spanswick, 2000). Sua concentração está aumentada no endométrio humano durante a janela de implantação (Lindhard et al., 2002). Uma série de ligantes para as integrinas é expressa pelo blastocisto: fibronectina, laminina e osteopontina. As integrinas diferem dos receptores de membrana por apresentarem baixa afinidade e alta concentração. Seu papel parece estar diretamente relacionado à interação endométrio-embrião. Diversas condições associadas com infertilidade parecem estar acompanhadas de insuficiência de integrina $\alpha_v\beta_3$, p.e. insuficiência de fase lútea, endometriose, infertilidade idiopática, e hidrossalpinge (Lindhard et al., 2002).

MUC1

MUC1 pertence ao grupo das mucinas e é também conhecida como PEM (polymorphic epithelial mucin), episialina, antígeno MAM-6, EMA (epithelial membrane antigen). É uma glicoproteína de alto peso molecular que torna superfície celular resistente a enzimas e limita acesso a receptores. Sua expressão parece ter regulação hormonal e embrionária, sendo que suas moléculas sofrem quebra durante a adesão (Lindhard et al., 2002). As propriedades anti-adesão desta molécula são provavelmente resultado de sua estrutura molecular única. Sua expressão está aumentada durante a janela de implantação, podendo inibir a interação entre o trofoblasto e as moléculas de adesão do epitélio apical durante o período de implantação, formando, desta forma, uma barreira uterina (Mesguer et al., 1998). Esta molécula anti-adesiva endometrial dever ser localmente removida pelo blastocisto durante a fase de adesão para que ocorra a implantação

(Meseguer et al., 2001). Sua expressão é qualitativamente modulada por sinais produzidos pelo blastocisto, formando uma zona de epitélio luminal adesiva enquanto o restante permanece não-adesivo.

GLICODELINA

Glicodelina é um produto das células glandulares do endométrio na fase secretora tardia. Tem peso molecular de 28 kDa e 17,5 % de sua constituição corresponde a carboidratos. É também conhecida como placentar protein 14 (PP14), *progestagen-associated endometrial protein*, *pregnancy-associated endometrial α 2-globulin*, *chorionic α 2-microglobulin*, *α -uterin protein*, e *endometrial protein 15* (Lindhard et al., 2002). Tem sido proposto como o mais confiável marcador da função endometrial em mulheres. É detectável em tecidos reprodutivos e é secretada pelo endométrio secretor e decidualizado, primariamente para o lúmen glandular e uterino e em um grau menor para o sangue (Hempstock et al., 2004; Lindhard et al., 2002). Desta forma, pode ser detectada no sangue e utilizada como marcador de função endometrial. Glicodelina parece estar relacionada, junto com outras proteínas, como um facilitador da implantação. Ocorre elevação da glicodelina em secreções uterinas durante ciclos ovulatórios, provavelmente devido à progesterona (Richlin et al., 2002). Contudo, pode haver sobreposição entre os níveis séricos de glicodelina em estados normais e patológicos. Sua utilização como potencial marcador biológico da função endometrial ainda necessita ser melhor estudada.

FATORES DE CRESCIMENTO E TRANSPORTADORES DE GLICOSE

Compõem uma grande família de ligantes, receptores e proteínas de ligação. A maioria de suas transduções de sinais intrace-

lulares ocorre através de tirosina quinases. O fator de crescimento (p.e., IGF-1) se liga a porção extracelular do receptor e ativa a função tirosina quinase da subunidade desta celular. Esta por sua vez ativa substratos citoplasmáticos que segue rotas de ativação para a realização do efeito biológico (ativação de mitose, expressão de proteínas, entre outros).

HB-EGF (heparine binding – epidermal growth factor) promove invasão trofoblástica e está envolvido com a invasão adequada dos vasos uterinos, sua expressão está diminuída na pré-eclâmpsia. Apresenta expressão máxima nas células luminas e glandulares durante a janela de implantação e durante o início da gestação (Cavagna & Mantese, 2003).

A família de fatores de crescimento semelhantes a insulina (*insulin-like growth factor - IGF*) e suas proteínas de ligação participam do crescimento, diferenciação e angiogênese endometrial (Cavagna & Mantese, 2003). IGFBP-1 (*insulin like growth factor -1 binding protein*) modula a ação de IGF-1 por impedir a ligação com o receptor celular. Sua expressão está aumentada na fase secretora (Corleta et al., 2000). A transdução do sinal de IGF-1 não é modulada durante o ciclo menstrual, enquanto que a ligação e a sinalização de insulina estão aumentadas na fase secretora (Strowitzki et al., 1993). Em humanos, IGFBP-1 parece ser a IGFBP predominantemente sintetizada pela decídua materna. IGFBP-1 afeta o processo de implantação pela regulação de ações de IGF nas células endometriais. Parece ter também uma função no processo de proliferação e diferenciação celular necessária as para decidualização e manutenção da gestação inicial (Cavagna & Mantese, 2003).

Por imuno-histoquímica e *RNase protection assay* foi demonstrado que a expressão

de mRNA e a proteína transportadora de glicose estão aumentadas durante a fase lútea. O aumento da expressão de GLUT-1 é crescente até as primeiras semanas de gestação (Strowitzki et al., 2001).

HOXA-10

Genes Hox genes são fatores de transcrição que pertencem a uma família de múltiplos genes que compartilham uma sequência altamente conservada chamada de homeobox que codifica um domínio de 61 aminoácidos na hélice de DNA. Hoxa-10 encontra-se expresso durante o desenvolvimento do trato genito-urinário e no útero adulto (Lim et al., 1999). Defeitos na implantação e decidualização podem ser causados por perda da função do Hoxa-10 (Lim et al., 1999). Para que ocorra uma implantação é necessário um aumento da expressão na janela de implantação e regulação por E2 e progesterona (Paria et al., 2000; Taylor et al., 1998). A expressão de Hoxa-10 está diminuída em mulheres com infertilidade idiopática e é essencial para a formação de pinopódios em ratos (Lim et al., 1999; Taylor et al., 1998). Mulheres com hidrossalpinge têm a expressão de Hoxa-10 diminuída (Daftary & Taylor, 2002), podendo ser a razão para diminuição da fertilidade nestas pacientes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os fatores descritos agem de forma autócrina e parácrina e na transcrição de genes, regulando a implantação. Tais fatores podem afetar a divisão e a diferenciação celular, além da adesão do embrião ao endométrio. Atualmente alguns estudos mostraram que, por exemplo, LIF tem papel decisivo na implantação. Contudo, nenhum fator isolado foi reconhecido como único essencial. Os fatores aqui apresentados

são apenas alguns dos muitos que compõem a complexa cascata de transdução de sinais e de comunicação endométrio-embrião. O envolvimento de tantos fatores parece ser um mecanismo evolucionário de garantir implantação mesmo na presença de mutação de alguns deles. Estudos realizados para avaliar a utilidade destes fatores como marcadores da função endometrial têm incluído poucas pacientes e apenas poucos estudos controlados prospectivos foram realizados. O conhecimento de suas funções na implantação humana permitirá intervenções terapêuticas, melhorando assim a taxa de sucesso no tratamento da infertilidade.

REFERÊNCIAS

- Adams, S. M., N. Gayer, et al. - Human uterodomes (pinopods) do not display pinocytotic function. *Hum Reprod* 17(8): 1980-6, 2002.
- Aghajanova, L., A. Stavreus-Evers, et al. - Coexpression of pinopodes and leukemia inhibitory factor, as well as its receptor, in human endometrium. *Fertil Steril* 79 Suppl 1: 808-14, 2003.
- Cavagna, M. & J. C. Mantese - Biomarkers of endometrial receptivity—a review. *Placenta* 24 Suppl B: S39-47, 2003.
- Corleta, H., E. Capp, et al. - Cycle modulation of insulin-like growth factor-binding protein 1 in human endometrium. *Braz J Med Biol Res* 33(11): 1387-91, 2000.
- Cullinan, E. B., S. J. Abbondanzo, et al. - Leukemia inhibitory factor (LIF) and LIF receptor expression in human endometrium suggests a potential autocrine/paracrine function in regulating embryo implantation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93(7): 3115-20, 1996.
- Daftary, G. S. & H. S. Taylor - Hydrosalpinx fluid diminishes endometrial cell HOXA10 expression. *Fertil Steril* 78(3): 577-80, 2002.
- Duc-Goiran, P., T. M. Mignot, et al. - Embryo-maternal interactions at the implantation site: a delicate equilibrium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 83(1): 85-100, 1999.

- Hempstock, J., T. Cindrova-Davies, et al. - Endometrial glands as a source of nutrients, growth factors and cytokines during the first trimester of human pregnancy: a morphological and immunohistochemical study. *Reprod Biol Endocrinol* 2(1): 58, 2004.
- Kimber, S. J. & C. Spanswick - Blastocyst implantation: the adhesion cascade. *Semin Cell Dev Biol* 11(2): 77-92, 2000.
- Lim, H., L. Ma, et al. - Hoxa-10 regulates uterine stromal cell responsiveness to progesterone during implantation and decidualization in the mouse. *Mol Endocrinol* 13(6): 1005-17, 1999.
- Lindhard, A., U. Bentin-Ley, et al. - Biochemical evaluation of endometrial function at the time of implantation. *Fertil Steril* 78(2): 221-33, 2002.
- Meseguer, M., J. D. Aplin, et al. - Human endometrial mucin MUC1 is up-regulated by progesterone and down-regulated in vitro by the human blastocyst. *Biol Reprod* 64(2): 590-601, 2001.
- Meseguer, M., A. Pellicer, et al. - MUC1 and endometrial receptivity. *Mol Hum Reprod* 4(12): 1089-98, 1998.
- Paria, B. C., H. Lim, et al. - Molecular signaling in uterine receptivity for implantation. *Semin Cell Dev Biol* 11(2): 67-76, 2000.
- Richlin, S. S., S. Ramachandran, et al. - Glycodelin levels in uterine flushings and in plasma of patients with leiomyomas and polyps: implications for implantation. *Hum Reprod* 17(10): 2742-7, 2002.
- Sharkey, A. - Cytokines and implantation. *Rev Reprod* 3(1): 52-61, 1998.
- Sharkey, A. M. & S. K. Smith - The endometrium as a cause of implantation failure. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 17(2): 289-307, 2003.
- Stavreus-Evers, A., L. Aghajanova, et al. - Co-existence of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor and pinopodes in human endometrium at the time of implantation. *Mol Hum Reprod* 8(8): 765-9, 2002.
- Strowitzki, T., E. Capp, et al. - Expression of glucose transporter 1 in human endometrial and decidual tissue. *Gynecol Endocrinol* 15(3): 219-24, 2001.
- Strowitzki, T., H. C. von Eye, et al. - Tyrosine kinase activity of insulin-like growth factor I and insulin receptors in human endometrium during the menstrual cycle: cyclic variation of insulin receptor expression. *Fertil Steril* 59(2): 315-22, 1993.
- Taylor, H. S., A. Arici, et al. - HOXA10 is expressed in response to sex steroids at the time of implantation in the human endometrium. *J Clin Invest* 101(7): 1379-84, 1998.

Torção Ovariana Unilateral em Gestação Trigemelar após Hiperestimulação Ovariana e Fertilização *in Vitro* (Fiv) - Relato de um Caso

Unilateral Ovarian Torsion in Triplex Pregnancy after Ovarian Hyperstimulation and in Vitro Fertilization (IVF)

**Da Costa, André Luiz Eigenheer;
Sene, Ingridi Sousa**

CRIAR - Clínica de Reprodução Humana
Rua Anfrísio Lobão, 2039, Jockey, Teresina-PI,
CEP - 64.049-280 Fone/Fax - (86) 3232 2400
www.criar.med.br - e-mail - criarpi@uol.com.br

ABSTRACT

The authors related a case of unilateral ovarian torsion in patient with six weeks triplex gestation, after in vitro fertilization (IVF) using the intracytoplasmic sperm injection (ICSI) and ovarian hyperstimulation .

Key words: Ovarian torsion; IVF; ICSI; triplex gestation

Recebido em 21/04/2005
Avaliado e Aceito em: 06/10/2005

INTRODUÇÃO

A torção anexial é uma emergência ginecológica incomum, com uma incidência em cerca de 2%-3% (Vancaille, 1987). Casos de torção anexial tem sido reportado em associação com a síndrome da hiperestimulação ovariana (SHO). A SHO é considerada um fator predisponente para a promoção da torção ovariana e ela pode envolver a trompa, ovário e estruturas auxiliares, separadamente ou juntas (Hibbard, 1985).

Os sintomas e sinais associados com torção anexial são similares nas mulheres grávidas e não grávidas. A torção anexial pode

apresentar-se como aguda ou leve dor crônica, a qual pode ser intermitente ou constante. A laparoscopia precoce não somente auxilia no diagnóstico, mas também permite simplesmente desfazer a torção do anexo quando for apropriado. Os riscos da torção prolongada incluem atrofia, necrose, perda da função ovariana e os riscos de desfazer a torção intra-operatória é de liberação de êmbolos que podem levar a trombose venosa e conseqüentemente a perda da gestação.

No caso reportado, nós descrevemos a torção total da trompa esquerda e a torção parcial do ovário esquerdo de uma paciente de 35 anos com 06 semanas de gestação trigemelar que havia realizado hiperestimulação ovariana e ICSI. A torção anexial foi resolvida com a anexectomia esquerda via laparoscópica com manutenção da gravidez trigemelar.

RELATO DO CASO

Paciente de 35 anos, marido de 35 anos, casados há 12 anos. Teve 2 gestações, sendo que a primeira evoluiu para aborto e curetagem uterina e a outra para cesárea há 9 anos após indução com citrato de clomifene e bromoergocriptina. Os fatores envolvidos na infertilidade secundária são os ovários policísticos e a hiperprolactinemia. Fez cerca de 06 ciclos induzidos com clomifene e uma indução da ovulação com gonadotrofina injetável sem acompanhamento ultrassonográfico ou hormonal, em outro serviço, e teve a SHO grave, com derrame pleural e necessidade de internação hospitalar.

Fizeram a primeira tentativa de FIV com a utilização da ICSI nesta Clínica em Janeiro de 2002. O casal assinou o termo de consentimento informado. A indução da ovulação foi feita com FSH recombinante

(Gonal-F®; Serono, São Paulo, Brasil) com a dose de 225 UI por 6 dias, 150 UI por 1 dia e 75 UI por 3 dias, após o bloqueio hipofisário com acetato de leuprolide (Reliser®; Serono, São Paulo, Brasil) 0,5 mg/24 horas, sub-cutâneo, a partir do 21º dia do ciclo anterior, até o momento da administração do hCG 10.000 UI (Profasi®; Serono, São Paulo, Brasil) no 11º dia do estímulo, quando se detectou pelo menos dois folículos com diâmetro médio de 18 mm, ao ultra-som transvaginal (USG). A aspiração dos folículos foi realizada 35 horas após a administração do hCG guiada por ultra-som. A ICSI foi realizada em oócitos metáfase II, cerca de 3 horas pós a captação. Os espermatozoides foram obtidos através da masturbação. A transferência de 04 embriões (A8, A7, A5 e B5) foi realizada com 72 horas utilizando-se o catéter de Edwards-Wallace® (H.G. Wallace Ltd, Colchester, UK). O suporte da fase lútea foi feita com progesterona micronizada (Utrogestan®, Enila, São Paulo, Brasil) na dose de 600 mg/24h, a partir da captação ovular até a 10ª. semana de gestação, a dosagem do beta-hCG foi realizada 12 dias após a transferência dos embriões e o valor obtido foi de 153,94 mUI/ml, o primeiro ultrassom foi realizado com 5 semanas de gestação e mostrou a presença de 3 sacos gestacionais bem posicionados e regulares contendo uma vesícula vitelínica normal e um pólo embrionário em cada saco gestacional, os ovários estavam aumentados de tamanho (repletos de corpos lúteos) e havia também pequena quantidade de líquido livre na cavidade peritoneal, até essa data não havia nenhuma queixa da paciente quanto a dor abdominal ou sangramento vaginal. Agendou o retorno para a continuação do acompanhamento ultrassonográfico, mas nos procurou uma semana depois com dor abdominal intermitente

principalmente em fossa ilíaca esquerda e na palpação abdominal presença de massa em fossa ilíaca esquerda, feita a internação e ultrassom com Doppler que mostrou os três sacos gestacionais com um embrião vivo em cada, com CCN médio de 0,3 cm (normal para a idade gestacional) e aumento do volume ovariano bilateral (OD = 93,7 cm³ e OE = 487,7 cm³) mais pronunciado à esquerda e com imagens lúteas sub-capsulares de 2,0cm de diâmetros. Vascularização íntegra com preservação do fluxo sanguíneo de seu pedículo, houve aumento discreto na quantidade de líquido livre na cavidade peritoneal em relação ao exame anterior. A dor melhorava com o repouso e com a posição, mas pela manhã a dor retornou mais forte seguida de vômitos, temperatura de 37°C, pressão arterial de 130 x 80 mmHg e o hemograma mostrou (Hb= 12,0/ Ht= 36%, Leucócitos= 21.200/ml, Segmentados= 85% e 60% dos neutrófilos apresentando granações tóxicas finas), diante desse quadro de leucocitose e piora da sintomatologia decidimos então intervir e durante a laparoscopia foi observada a torção da trompa esquerda, já em sofrimento vascular e início de alteração vascular do pedículo ovariano esquerdo por uma torção parcial do mesmo, devido ao aumento do volume ovariano, do risco de nova torção, a liberação de algum êmbolo ou qualquer uma dessas complicações que pudessem afetar a continuidade da gestação optamos pela anexectomia esquerda. A paciente evoluiu muito bem após a cirurgia e a gravidez trigemelar evoluiu até 35 semanas e após cesariana nasceram 2 meninos e 1 menina, sem intercorrências, inclusive sem necessidade de UTI pediátrica.

DISCUSSÃO

Com o aumento do uso das gonadotrofinas no tratamento da infertilidade, o aumento

ovariano pela hiperestimulação é comum. Kemmann et al. (1990) revisou 1303 mulheres que tiveram um total de 6.919 ciclos induzidos por gonadotrofinas. Quatro mulheres desenvolveram torção anexial, todas essas estavam grávidas, representando uma incidência de 1 em 162 gravidezes e 1 em 1730 ciclos induzidos por gonadotrofina. Os sinais e sintomas das gestantes com torção anexial não são diferentes quando comparadas com os de mulheres não gestantes. A maioria das pacientes apresentam dor abdominal (hipogástrica ou em uma ou em ambas fossas ilíacas), juntamente com uma massa palpável, náuseas e vômitos são comuns, acompanhado de uma febrícula e uma leucocitose. Então, os sintomas e sinais são muito mais sugestivos de uma pielonefrite.

O diagnóstico clínico de torção é especialmente difícil em casos de SHO por causa da distensão abdominal e a formação de cistos, o crescimento ovariano é muito comum nesses casos e uma mobilidade muito grande dos ovários durante a aspiração dos oócitos deverá nos deixar alertas para uma possível torção ovariana (Pinto, 2001). O ultrassom não somente ajuda na observação e evolução da massa pélvica, mas também na evolução do nível de sangue livre na cavidade abdominal. Além de delimitar a massa palpável, o ultrassom com Doppler pode mostrar uma diminuição do fluxo de sangue para o ovário (Fleischer, 1991). Tipicamente, o retorno venoso é comprometido primeiro resultante do aumento do tamanho ovariano. A pressão venosa é comprometida mais cedo que a pressão arterial nos casos de torção incompleta, levando ao edema, distensão e a ruptura dos cistos a hemorragia intraperitoneal, mas os sinais e sintomas sugestivos de peritonite nem sempre estão presentes nesses casos.

A distorção do pedículo nos casos de torção anexial pode ter como complicação a liberação de um êmbolo e trombose venosa. No entanto, com o diagnóstico precoce e o uso da laparoscopia, os casos de embolização após distorção são raros.

Este caso reportado descreve a evolução de uma torção total da trompa esquerda e parcial do ovário esquerdo e por isso o diagnóstico foi demorado e feito durante a laparoscopia, realizada por piora da queixa de dor abdominal, já que a ultrassom com doppler mostrava fluxo sanguíneo ovariano normal. Foi realizada a anexectomia esquerda devido a necrose tubária, início da isquemia ovariana e grande volume ovariano, no intuito de preservar a gravidez e se evitar recorrência.

RESUMO

Os autores relataram um caso de torção ovariana unilateral em paciente com seis semanas de gestação trigemelar, após fertilização in vitro (FIV) utilizando-se a injeção intracito-

plasmática de espermatozóide (ICSI) e a hiperestimulação ovariana.

Unitermos: Torção ovariana, FIV, ICSI, gestação trigemelar.

REFERÊNCIAS

- Fleischer A.C.- Ultrasound imaging-2000: assessment of utero-ovarian blood flow with transvaginal color Doppler sonography; potential clinical applications in infertility. *Fertil Steril*, 55:684-691, 1991.
- Hibbard L. T.- Adnexal torsion. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 152:456-461, 1985.
- Kemmann E. et al.- Adnexal torsion in menotropin-induced pregnancies. *Obstet. Gynecol.*, 76:403-406, 1990.
- Pinto AB. et al.- Reduction of ovarian torsion 1 week after embryo transfer in a patient with bilateral hyperstimulated ovaries. *Fertil Steril*, 76(2):403-6, 2001.
- Vancaille T. and Schmidt E.- Recovery of ovarian function after laparoscopic treatment of acute adnexal torsion: a case report. *J. Reprod. Med.*, 32:561-562, 1987.

2005

61st Annual Meeting of the ASRM

15 a 21 de outubro de 2005
Montreal Convention Center, Montreal, Quebec, Canadá
Contact: ASRM
Telefone: 205-978-5000
Fax : 205-978-5005
e-mail: asrm@asrm.org
<http://www.asrm.org>

2006

ESHRE 2006

22nd Annual Meeting of the European Society
of Human Reproduction and Embryology – Prague
18 a 21 de Junho de 2006
<http://www.eshre.com>

X Congresso Brasileiro de Reprodução Assistida

27 a 29 de julho de 2006
Rio de Janeiro - RJ

XXII Congresso Brasileiro de Reprodução Humana

4 a 07 de outubro de 2006 - Curitiba - PR
Informações - Equipe de Eventos
Tel.: (41) 3022-1247
E-mail - ekipe@ekipedeeventos.com.br
<http://www.sbrh.med.br>

Evocanil® Progesterona natural micronizada. **APRESENTAÇÕES:** 100 mg. Embalagens com 30 e 60 cápsulas. **USO RESTRITO A PACIENTES DO SEXO FEMININO E ADULTAS. COMPOSIÇÃO:** Cada cápsula gelatinosa mole contém 100 mg de progesterona natural micronizada e excipientes: lecitina de soja, óleo de milho, óleo vegetal hidrogenado. **INDICAÇÕES:** Todas as insuficiências de progesterona, em particular síndrome pré-menstrual, irregularidades menstruais por problemas de ovulação, mastopatias benignas, mastodínias, esterilidade de causa hormonal por alterações na ovulação, pré-menopausa e menopausa. Ameaça de aborto ou aborto freqüente. De acordo com a posologia sugere-se a utilização da via de administração oral ou vaginal. **CONTRA-INDICAÇÕES:** Hipersensibilidade conhecida a qualquer dos componentes da formulação. Hemorragia genital de causa desconhecida. Porfíria. Otoesclerose. Alterações graves da função hepática. Quadros depressivos. Herpes gestacional. Aborto incompleto. Retenção de feto morto. Tromboflebite. Hemorragia cerebral. **PRECAUÇÕES:** O medicamento deve ser utilizado com cuidado em pacientes cujas condições possam ser agravadas pela retenção de líquidos (por exemplo, hipertensão, distúrbios cardíacos ou renais, epilepsia) e naquelas com histórico de depressão, diabetes, disfunção hepática ou enxaquecas. **Gravidez e Lactação:** A utilização de progesterona não está indicada durante a lactação. **Efeito sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas:** Deve-se tomar cuidado com o risco de sonolência e/ou sensação de vertigem relacionada ao uso da progesterona. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** O efeito da progesterona pode ser diminuído pelo uso concomitante de barbitúricos, carbamazepina, hidantoína ou rifampicina. O uso deste medicamento pode aumentar os efeitos dos betabloqueadores, teofilina ou ciclosporina. **REAÇÕES ADVERSAS:** A administração de progesterona é raramente seguida de reações adversas ou efeitos colaterais, que são, normalmente, leves. **Via oral:** Sonolência ou vertigem passageiras 1 a 3 horas após a ingestão. Nestes casos, recomenda-se diminuir a dose ou modificar o ritmo de administração: 2 cápsulas à noite ao deitar-se durante 12 a 14 dias por ciclo, ou alterar para a via vaginal. Em caso de encurtamento do ciclo menstrual ou sangramento intercorrente, atrasar o início do tratamento (por exemplo: iniciar no 19º dia do ciclo em vez do 17º dia). Estes efeitos são causados, geralmente, por superdosagem. **Via vaginal:** Não foi observada intolerância local durante os estudos clínicos. Nenhum efeito secundário geral foi relatado nos estudos clínicos na posologia recomendada. **POSOLOGIA:** Respeitar estritamente as posologias preconizadas. **CONDUTA NA SUPERDOSAGEM:** Em algumas pacientes, a posologia média pode ser excessiva, seja pela persistência ou reaparição de uma secreção endógena instável de progesterona ou por uma sensibilidade particular ao produto. Nestes casos, deve reduzir-se a posologia em quantidade e em duração. Se for observada sonolência ou sensação de vertigem passageira, deve-se reduzir a dose. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

Reg. MS - 1.2214.0056 Fabricado por R. P. Scherer – EUA. 2725 Scherer Drive North, St. Petersburg – Flórida. Importado e embalado por: ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS S/A., subsidiária de Tecnofarma Internacional. Sede: Rua Suíça, 3.400 - Pindamonhangaba – SP. C.N.P.J. 55.980.684/0001-27 - Indústria Brasileira. SAC: 0800-166575