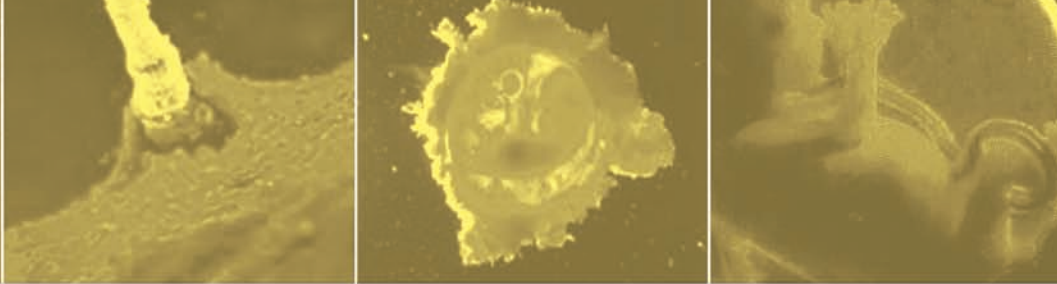
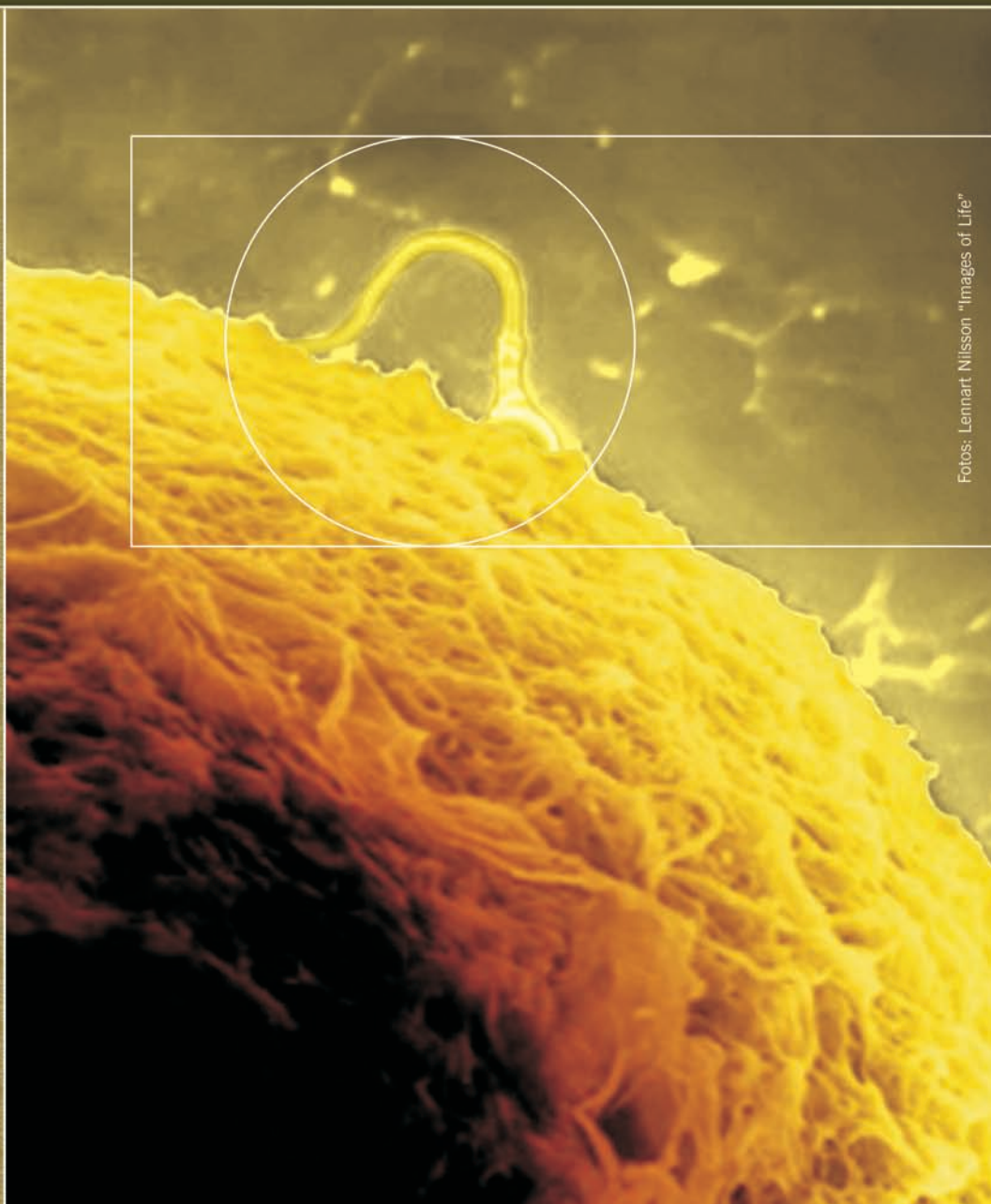


Volume 11
Número 1
Janeiro / Fevereiro / Março 2007
ISSN 1517-5693



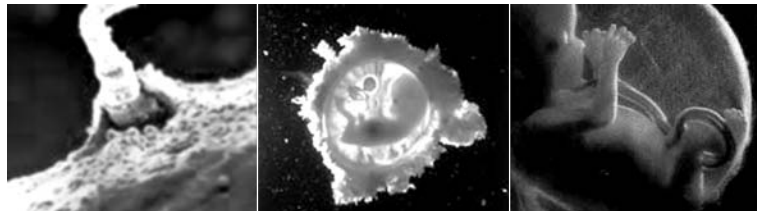
JBRA

JORNAL BRASILEIRO DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA



Fotos: Lennart Nilsson "Images of Life"

ÓRGÃO DA
SOCIEDADE BRASILEIRA
DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA



JORNAL BRASILEIRO DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA

CORPO EDITORIAL NACIONAL

Editor	Clínica	Região
Maria do Carmo Borges de Souza	G&O Barra / UFRJ	RJ

Consultor Editorial

José Gonçalves Franco Júnior	CRH	SP
------------------------------	-----	----

Assistente Editorial

Christina de Albuquerque da Rocha	G&O Barra	RJ
-----------------------------------	-----------	----

Editores Associados

Edson Borges Junior	FERTILITY	SP
João Batista Alcântara Oliveira	CRH - Ribeirão Preto	SP
Selmo Geber	ORIGEN	MG
Weydson Barros Leal		PE

Conselho editorial

Adelino Amaral Silva	GENESIS	DF
Alejandro Schuffner	CONCEBER	PR
Alvaro Petracco	FERTILITAT	RS
Ana Cristina Allemand Mancebo	G&O BARRA	RJ
Aroldo Camargos	UFMG	MG
Bela Zausner	GENESE	BA
Bruno Scheffer	IBRA	MG
Carlos André Henriques	G&O BARRA	RJ
Claudia G. Petersen	CRH - Ribeirão Preto	SP
Condesmar Marcondes Filho	NÚCLEO REPRODUÇÃO	SP
Dirceu Mendes Pereira	PROFERT	SP
Eduardo Pandolfi Passos	SEGIR - UFRGS	RS
Elvio Tognotti		SP
Humberto Ikuo Shibasaki		MT
João Pedro Junqueira Caetano	PRÓ-CRIAR / MATER DEI	MG
Joaquim Roberto Lopes	CENAFERT	BA
Jonathas Borges Soares	PROJETO ALPHA	SP
Jorge Hallak	REPROFERTY	SP

Leila Montenegro Silveira Farah	FERTILITY	SP
Lídio Jair Ribas Centa	ANDROLAB	PA
Luíz Fernando Dale	CENTRO DE MEDICINA DA REPRODUÇÃO	RJ
Marcos Sampaio	ORIGEN	MG
Mariangela Badalotti	FERTILITAT	RS
Marilza Vieira Rudge	UNESP Botucatu	SP
Mario Cavagna	Hospital Pérola Byington	SP
Newton Eduardo Busso	UNIFERT	SP
Paulo Franco Taitson	IRH	MG
Paulo Serafini	HUNTINGTON	SP
Paulo Spinola	CEPARH	BA
Renzo Antonini Filho	INSTITUTO DE SAÚDE DA MULHER	MG
Ricardo Melo Marinho	MATER DEI	MG
Roberta Wonchockier	PROJETO ALFA	SP
Roger Abdelmassih	Clinica e Centro de Reprodução Humana	SP
Rosana Maria dos Reis	Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto	SP
Sidney Glina	Hospital Israelita Albert Einstein	SP
Silvana Chedid	CEPERH	SP

CORPO EDITORIAL INTERNACIONAL

Anne R. Greenlee	EUA
Claudia Borrero	Colômbia
Claudio Chillik	Argentina
David L. Keefe	EUA
Esther Pollak de Fried	Argentina
Francisco Risquez	Venezuela
Iván Valencia Madera	Equador
Juan Manuel Montoya	Colômbia
Karen Sermon	Bélgica

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, e mais um suplemento 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 pelos autores, e serão encaminhados para avaliação por membros do Conselho Editorial, a serem designados 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: jornalsbra@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 por e-mail: jornalsbra@cmb.com.br e/ou disquete, 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 / Palavras-chave: ver <http://decs.bvs.br>

Terceira e demais páginas

Texto

Artigos originais: São trabalhos resultantes de pesquisa científica apresentando dados originais de descobertas com relação a aspectos experimentais ou observacionais de característica médica, bioquímica e social, e inclui análise descritiva e ou inferências de dados próprios. Sua estrutura é a convencional que traz os seguintes itens: Introdução, Material e Métodos, Resultados e Discussão, Resumo com unitermos e Referências. Os artigos originais que envolvem experimentação devem declarar aprovação prévia por Comitê de Ética.

Artigos de revisão: São trabalhos que têm por objetivo resumir, analisar, avaliar ou sintetizar trabalhos de investigação já publicados em revistas científicas. Apresenta síntese e análise crítica da literatura levantada e não deve ser confundido com artigo de atualização.

Artigos de atualização ou divulgação de autores convidados (opiniões) são trabalhos que relatam informações geralmente atuais sobre tema de interesse para determinadas especialidades, uma nova técnica ou método, por exemplo, e que tem características distintas de um artigo de revisão visto que não apresentam análise crítica da literatura.

Relatos de caso: São artigos que representam dados descritivos de um ou mais casos explorando um método ou problema através de exemplo. Apresenta as características do indivíduo estudado, com indicação de sexo, idade e pode ser realizado em humano ou animal. Devem obedecer a seqüência: Introdução, Descrição do caso, Discussão ou Conclusão, Resumo com unitermos e Referências.

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.365-377, 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 - 2007/2008

Presidente: Eduardo Pandolfi Passos
www.sbra.com.br

Departamento de Publicações

Editora: Maria do Carmo Borges de Souza
Assistente Editorial: Christina de Albuquerque da Rocha
e-mail: jornalsbra@cmb.com.br

EDITORIAL**Reprodução Humana
Desde Sempre “Assistida”**

Marisa Decat de Moura _____ 6

ARTIGO ORIGINAL**Questões e Desafios do Trabalho
Psicoterapêutico com os Casais Inférteis
num Hospital Público**

Helena Prado Lopes _____ 9

ARTIGO DE REVISÃO**Biossegurança Laboratorial e Controle de
Infecções em Reprodução Humana Assistida**Queiroz P., Locambo-Freitas C.V., Tanil C.T., Braga D., Iaconelli Jr A.,
Borges Jr E. _____ 12**Hormônio Anti-Mulleriano: Marcador
da Reserva Ovariana**

Juliano Augusto Brum Scheffer _____ 20

O Impacto do Tabagismo na Fertilidade

Juliano Augusto Brum Scheffer _____ 25

**Estresse, sua Influência nos Resultados
de Fecundação Assistida**

Cláudia Pazzini S. S. Scheffer e Juliano A. B. Scheffer _____ 32

RESUMO DE TESE**Estudo “In Vitro” da Ação de Estrogênios
Sobre o Endométrio Humano: Análise da
distribuição de condroitim sulfato e de
receptores de estrogênio**

Renato Ferrari _____ 35

EVENTOS

_____ 41

ERRATA

Jornal SBRA, vol 10 n. 4: Outubro / Novembro / Dezembro 2006

Página 5 (sumário): Acrescentar os nomes dos autores no trabalho: “Nossa experiência com hMG em protocolos de indução ovulatória após bloqueio com agonista”, Oliveira, Condesmar; Almodin, Gilberto; Ceschim, Alvaro; Campos, Marcia S.; Camara, Vania C. M. e Thomaz, Beatriz A.C.**Página 9:** correspondência com os autores: retirar o e-mail de selmogeber@origen.com.br**Página 17:** Acrescentar nos nomes dos autores no trabalho: “Nossa experiência com hMG em protocolos de indução ovulatória após bloqueio com agonista”, Oliveira, Condesmar; Almodin, Gilberto; Ceschim, Alvaro; Campos, Marcia S.; Camara, Vania C. M. e Thomaz, Beatriz A.C.**Página 34:** correspondência com os autores: retirar colagem de infertilidad, C/Guardia Civil nº23, 46020, Valencia. Teléfono: 34 963624399; FAX 34 96364765; e-mail: marcos.meseguer@ivi.es**Página 49:** correspondência com os autores: retirar o e-mail de selmogeber@origen.com.br

Reprodução Humana Desde Sempre “Assistida”

“A ciência pode classificar
e nomear os órgãos de um sabiá
mas não pode medir os seus encantos.
A ciência não pode calcular
quantos cavalos de força existem
nos encantos de um sabiá.
Quem acumular muita informação
perde o condão de adivinhar: divinare.
Os sabiás divinam”.

Manoel de Barros

Estamos no início do século XXI e mergulhados nas mudanças sociais que acontecem sob o abrigo da modernidade. Pensá-las se torna imperativo para que, ao “tomarmos uma certa distância”, possamos contribuir para o debate sobre a questão do campo social e sua relação com a subjetividade.

Testemunhamos os limites cada dia mais avançados do processo de medicalização do Ocidente, processo que teve seu início nos primórdios do século XIX quando a biomedicina passou a ocupar o lugar então ocupado pela religião. Dentre esses avanços, os no campo da Reprodução Assistida “revolucionaram” o mundo. Depois da contracepção, da inseminação artificial, da fecundação *in vitro*, já se interroga se o próximo passo será o útero artificial.

Os títulos nos quais a mídia apresenta questões relacionadas a essas mudanças nos apresentam uma realidade complexa que implica a subjetividade humana. Os embriões conservados por congelamento tornam-se “crianças vindas do frio”,

“embriões órfãos”; o recém-nascido cujas células podem salvar seu irmão doente torna-se o “bebê medicamento”; o ginecologista obstetra “bruxo da vida”, “Merlin, o fazedor de crianças”.

Para refletir sobre as mudanças em várias abordagens possíveis escolhi interrogar sobre “o pai” e seu lugar no mundo contemporâneo. Particularmente seu lugar nos Tratamentos de Reprodução Assistida cuja clínica evidencia, por seus tratamentos sofisticados do ponto de vista científico e tecnológico, a questão do lugar do sujeito no discurso da ciência. Essa escolha se faz a partir de um projeto necessário para pensar as grandes mudanças que vivenciamos, testemunhamos e das quais recebemos os seus efeitos nas nossas clínicas.

Para situar a interrogação sobre o “lugar do pai” precisamos pensar no corte epistemológico que a ciência moderna operou sobre o conhecimento como ele era até então, e com o imperativo da demonstração racional que sustenta a sua validade. Esse corte vai ter implicações sobre o lugar do sujeito nos tratamentos. Marcela Decourt, psicanalista, em sua tese de doutorado “Psicanálise e Família: A terceirização da função paterna na contemporaneidade” (UFRJ, 2003), situa as mudanças e os impasses da função paterna na cultura contemporânea, pelo não respaldo cultural necessário que asseguraria a sua operatividade.

Marisa Decat de Moura

Psicanalista do Hospital Mater Dei e do IBRRA, MG

Questões e Desafios do Trabalho Psicoterapêutico com os Casais Inférteis num Hospital Público

Questions, Demands on the Psychotherapeutic Work with Infertile Couples at a Public Hospital

Helena Prado Lopes

Psicóloga colaboradora do Instituto de Ginecologia da UFRJ, setor de Reprodução Humana, Hospital Moncorvo Filho, Rio de Janeiro.

Endereço para correspondência:

Rua Visconde de Pirajá, 547/409 CEP 23410-003
Rio de Janeiro - Brasil
e-mail: helenaprado@globom.com

RESUMO

Na busca pelo filho, casais inférteis embarcam numa jornada plena de expectativas e esperança. Casais em tratamento podem experimentar algum grau de estresse emocional se a gravidez não ocorre. A infertilidade frequentemente é percebida como um grande problema emocional. O casal se torna ansioso e constroi expectativas fantasiosas sobre o tratamento. Este trabalho mostra a experiência da autora como membro de uma equipe multidisciplinar em hospital público, no setor de Reprodução Humana, lidando com infertilidade.

Palavras-chave: infertilidade; aspectos psicológicos

ABSTRACT

In their quest for a child, infertile couples embark on a journey that is full of expectations and hopes. Couples undergoing treatment can experience some degree of emotional stress due to disappointment if pregnancy is not achieved. Infertility is frequently perceived by the couple as an enormous emotional strain. The infertile couple becomes anxious and builds expectations towards the Reproduction Treatment. This paper emerges from the experience of the author as a member of a multidisciplinary team operating in a public hospital based gynecology unit, in the Reproductive unit.

Key words: infertility; psychologic aspects

INTRODUÇÃO

A infertilidade é um acontecimento humano no qual estão comprometidas uma ou duas pessoas (um homem e/ou uma mulher) e algumas relações (dos parceiros com a equipe médica, dos parceiros entre si, dos parceiros com o contexto sócio-cultural no qual estão inseridos etc.). Nessa perspectiva de se reconhecer infértil, ou seja, de saber da impossibilidade de ter um filho com a mulher ou o homem desejado, emerge um sentimento de não poder cumprir com uma norma social cuja prescrição é de que todos devem ter filhos e formar uma família.

Essa representação social contribui para que o diagnóstico de infertilidade seja vivenciado como uma transgressão das normas socialmente impostas, tanto para a mulher quanto para o homem. Os casais inférteis expressam que sua infertilidade não somente os impede de formar uma família, mas também os exclui de uma integração social. Ter um filho não é apenas um fato da natureza. É igualmente um ato social, que muda o status do casal. O filho, ao nascer, evidencia a continuidade de uma cadeia geracional e de um grupo social.

Este artigo descreve o trabalho psicoterapêutico com mulheres e casais que se submetem ao tratamento no setor de reprodução humana do Instituto de Ginecologia da UFRJ, Hospital Moncorvo Filho. Os pacientes desse serviço público pertencem à classe popular, com um pequeno número das camadas inferiores da classe média. Nessa amostra estão incluídos os casos de infertilidade primária e secundária. Os casais pesquisados estão no relacionamento atual em média 8 anos.

Desde o início do tratamento da infertilidade, estabelece-se um vínculo entre o casal e a equipe médica. Os procedimentos médicos, durante todo o processo do tratamento,

Recebido em 01/01/07
Avaliado e aceito em 20/03/07

são prioritários e envolvem uma série de procedimentos: clínicos e/ou cirúrgicos ou diagnósticos de condição que necessita encaminhamento para outra instituição (casos de reprodução assistida).

Paralelamente, há que se considerar a existência de fantasias, inquietudes, expectativas e medos vivenciados pelo casal infértil durante as fases do tratamento. Portanto, dada à complexidade desse percurso, além da abordagem médica, é importante levar em consideração os fatores psicológicos, tanto no nível individual, quanto no relacional e no social.

Para ser atendido, o paciente deve se inscrever e aguardar a chamada, de acordo com uma lista de espera. Desse momento até o contato efetivo, podem contar alguns meses de espera. A todo tempo pode haver encaminhamento para exames específicos em outros hospitais, ou postos de saúde associados para a realização de exames complementares.

Desde a primeira consulta há a possibilidade de inserção de um trabalho psicológico, se o médico assim o indicar. Paralelamente, pacientes de primeira vez são escolhidas de forma aleatória; ressaltamos que, nem todos os que estão marcados para a consulta médica são entrevistados pelo psicólogo.

Tão logo iniciamos a realizar as entrevistas psicológicas, observamos um nível muito alto de ansiedade e uma idealização quanto à intervenção médica para alcançar o resultado esperado, que é o da gravidez. A partir desses dois aspectos, ansiedade e idealização, começamos a perceber uma diferença entre os que estão iniciando o processo e aqueles que já foram submetidos a alguma fase do tratamento. Os últimos apresentam maior nível de ansiedade e menor idealização.

METODOLOGIA

Como instrumento de pesquisa foi utilizada a entrevista semi-dirigida, com o objetivo de coletar informações que vão desde o histórico de vida do casal infértil, passando pela identificação dos aspectos emocionais ocasionados pela infertilidade nos diversos setores da vida sócio-familiar, até a avaliação do comprometimento de cada parceiro com o tratamento.

Baseamo-nos em um roteiro composto por questões específicas, deixando espaço para o surgimento de questões não previstas e de ordem emocional. Os itens que compõem o roteiro dizem respeito à decisão de procurar o atendimento e aos sentimentos provenientes dessa experiência. Vale lembrar ainda que, para avaliar sintomas e sentimentos que estão presentes no decorrer do tratamento de reprodução humana, foi elaborado um estudo qualitativo constituído de coleta de dados e atuação psicoterapêutica.

Em número expressivo, os entrevistados apresentam quadro clínico compatível com o encaminhamento para Reprodução Assistida (obstrução tubária bilateral por laqueadura ou prenhez ectópicas, oligospermia acentuada ou azospermia).

Nessas entrevistas, sendo a maioria com mulheres de idade entre 20 e 35 anos, priorizamos o enfoque da experiência individual e conjugal, a partir de uma abordagem sistêmica. Assim, compreendemos que todo sintoma está relacionado a um contexto interacional.

O estudo foi realizado com 240 pessoas (pacientes do ambulatório de Reprodução Humana) com diagnóstico de infertilidade, que buscavam esse serviço para gerarem e ter um filho. Durante as consultas, indagamos às pacientes e/ou aos casais a respeito da vivência individual da infertilidade e avaliamos as expectativas dessas pessoas procurando conhecer também as emoções vividas pelo casal e pela família durante o processo.

O relato dos pacientes possibilitou-nos a compreensão dos fatores emocionais que estão presentes nas diferentes fases do tratamento, assim como compreender os questionamentos éticos em relação ao mesmo.

Nas entrevistas psicológicas, observamos que as pessoas e/ou casais apresentaram ansiedade, insegurança, sentimento de menos-valia, isolamento familiar/ social, desinteresse pelo trabalho, além da angústia em relação ao receio de não conseguir realizar o sonho de ter um filho biológico.

Quanto aos aspectos observados durante a consulta psicológica, os conteúdos que aparecem com maior frequência associam-se à insegurança quanto ao comprometimento do parceiro/a no tratamento, ao receio do fracasso e ao surgimento de aspectos religiosos punitivos como forma de explicar a infertilidade.

Observamos que, em sua grande maioria, as mulheres assumem a responsabilidade frente ao resultado do tratamento ainda que a causa de infertilidade esteja relacionada ao homem. Observamos também que as pacientes sentem-se responsáveis pelo sofrimento do parceiro decorrente do adiamento da maternidade.

Apesar de a ansiedade estar presente em ambos os parceiros ao longo do processo a infertilidade conjugal parece ser mais sentida pela parte feminina. Entendemos esse aspecto pela pressão sócio-familiar exercida, sobretudo sobre a mulher.

Constatamos que o fato de essas mulheres priorizarem, anteriormente, a carreira profissional, adiando o momento da maternidade, muitas vezes reforça o sentimento de culpa, gerando a sensação de punição e repreensão divina.

Os casais pesquisados estão no relacionamento atual em média há 8 anos. A incapacidade de engravidar, com o passar do tempo, de acordo com os entrevistados, pode acirrar diversos tipos de sentimentos entre os quais, tensão, baixa auto-estima, vazio, culpa e insegurança. Com o longo tempo de espera pelo filho desejado, a relação conjugal pode se ver ameaçada diante dessa situação e consequentemente podem surgir questionamentos como “seguir em frente ou não com o tratamento”.

De acordo com os dados colhidos pudemos observar, ainda, que as pessoas/casais de nossa amostra apresentaram aspectos em comum, dentre eles anos de espera para se chegar à gravidez desejada.

DISCUSSÃO

O tratamento para alcançar a gravidez é a meta prioritária. Não sendo alcançada, o tema da adoção pode ser abordado, ainda que com reservas. O questionamento sobre a adoção faz aflorar a reflexão sobre reprodução e parentesco: “só vou pensar em adoção, depois de tentar de tudo para ter meu próprio filho”.

A constatação do diagnóstico de infertilidade feminina ou masculina pode vir acompanhada de um desejo intenso de superar esse diagnóstico e de buscar gerar um filho por qualquer meio científico, oferecido pelas novas tecnologias reprodutivas.

Ao longo do tempo, as mulheres desenvolvem o desejo de ser mãe, um marco diferencial que consagra de forma concreta a abrangência do papel feminino na sociedade. A dura realidade do diagnóstico de infertilidade não é aceita facilmente, razão pela qual as mulheres inférteis, em sua grande maioria, recorrem aos métodos de reprodução medicamente assistida para, enfim, realizar seu desejo de maternidade.

Numa sociedade em que a validação da identidade social é formada pela construção cultural de gênero, a questão

da reprodução ocupa um lugar significativo. Dessa forma, a infertilidade é associada pelas mulheres a sentimentos como vergonha, falha, inadequação, levando-as a se sentirem anormais, desvalorizadas, incompletas e incapazes de construir uma família.

Conforme já mencionamos, a construção de uma carreira profissional para a mulher e, conseqüentemente, a postergação da maternidade pode gerar, de um lado, uma frustração diante da impossibilidade de engravidar e, de outro, um aumento do nível de ansiedade; por conseguinte, provoca uma grande expectativa de resultados imediatos em relação ao tratamento.

De acordo com a população pesquisada, as mulheres relataram o medo de que existisse algo de “errado” com elas ao se saberem inférteis e, sem exceção, assumiram o comando na iniciação do tratamento médico.

Em relação aos sentimentos despertados pelos exames diagnósticos e suas causas, elas relatam tristeza, vergonha, responsabilidade, culpa, carência e medo do abandono: “Apesar do problema não ser comigo, me diz respeito totalmente”; “Choro muito, tenho medo que meu marido me deixe”; “A menstruação, quando chega, me deixa deprimida”; “Tanta criança sendo abandonada e eu não tenho a minha”; “Deus é quem sabe. Peço que ele não me abandone”.

Da parte masculina ocorre que muitos homens ainda relacionam virilidade ao diagnóstico de infertilidade e, diante do pedido médico do espermograma, ficam muito ameaçados em sua virilidade. Referem: vergonha, sentimento de auto-depreciação e incapacidade: “Fiquei com muita vergonha de fazer o exame do sêmen”; “O resultado do espermograma podia mostrar que eu sou pouco homem”.

A explicação deixa claro de que modo valores de gênero relacionados à masculinidade são explicados diante do pedido do exame. O papel masculino na reprodução assistida pode ser mais ameaçado pela doação de esperma do que o papel feminino com a doação de óvulo: “O meu marido ia ficar cismado de que o filho não é dele”. Na doação de óvulos a mulher não fica tão ameaçada, porque tem a vivência da gravidez.

Muitos homens associam, portanto, a incapacidade de engravidar uma mulher à masculinidade e à virilidade: “Não falo para ninguém que o problema é meu, todos os homens da minha família já fizeram filhos, só eu que ainda não consegui”.

O contexto psicológico é tão delicado que alguns homens, incapazes de tolerar essa frustração, buscam saídas para ela através de relações extraconjugais, no álcool e nas drogas.

Em algumas situações apresentam, também, problemas de ejaculação devido às pressões e às expectativas quanto a engravidar sua parceira. Em outras, apresentam impotência somente nos dias férteis: “Perdi a oportunidade de engravidar a minha mulher esse mês, não consegui ter ereção nos dias férteis, então, tem que ficar para o próximo mês”.

Em relação aos sentimentos despertados pelos exames de investigação da infertilidade e suas causas, os homens referem: “Sempre pensei que o problema era da minha mulher”; “Quando recebi o resultado do espermograma fiquei muito chateado e com vergonha”; “Não consigo aceitar essa situação de não conseguir engravidar minha mulher”; “Não quero que minha família e meus amigos saibam que o problema é meu”.

CONCLUSÃO

O trabalho do psicoterapeuta na equipe multidisciplinar da medicina reprodutiva tem como objetivo contribuir para a formulação de estratégias de intervenção nas quais se levem em consideração tanto os fatores médicos quanto os psicológicos.

Nesse sentido, o terapeuta que trabalha com os casais inférteis pode desempenhar um valioso papel de apoio no decorrer das várias etapas do percurso do tratamento de reprodução assistida, reconhecendo o estresse vivido pelo casal.

O trabalho psicoterapêutico no tratamento visa a investigar e trabalhar as histórias, emoções, desejos, expectativas e projetos tanto pessoais quanto conjugais. Visa também a entender a dinâmica do casal frente aos desafios e dilemas, fonte de estresse, relativos ao: diagnóstico, à decisão quanto à escolha do tratamento, ao custo financeiro, à perda da privacidade da vida íntima e sexual e às expectativas social e familiar.

Dada a complexidade de todo o processo, ainda mais quando chega à reprodução assistida, repetimos, é essencial considerar os fatores psicológicos nos níveis: individual, relacional e social. O trabalho conjunto do médico e do psicólogo possibilita aos casais em tratamento um espaço diferenciado em que homem e mulher podem expressar suas dúvidas, angústias, medos, ansiedade e raiva.

Como o tratamento, na maioria das vezes, é longo, cria-se um espaço fértil para sentimentos negativos e quadros depressivos. Os diferentes tratamentos remetem a valores e ideais que levam os pacientes a questionar sobre seu lugar no mundo, seus desejos, seus medos e a refletirem sobre seu próprio corpo.

Uma das questões é compreender as vivências de homens e mulheres que participam de procedimentos. A compreensão dessas questões e vivências permitirá desenvolver estratégias de apoio às pessoas e/ou casais em cada um dos momentos desse processo: desde o diagnóstico até o final do tratamento, qualquer que seja o resultado alcançado.

O trabalho psicoterapêutico tem a possibilidade de ajudar o casal a ressignificar o desejo pelo filho, gerar alternativas e abrir mais perspectivas no sentido de exercitarem o diálogo. O diálogo legitima desejos e amplia a perspectiva quanto às possibilidades e às impossibilidades.

REFERÊNCIAS

1. Cincunegui, S.; Kleiner, Y.; Woscoboinik, P. R.. *La Fertilidad en la Pareja. Cuerpo, Deseo y Enigma*. Buenos Aires: Lugar Editorial S.A., 2004.
2. Diamond, R.; Kelur, D.; Meyers, M., Scharf, C., N., Weinshel, M. *Couple Therapy for Infertility*. New York: The Guilford Press, 1999.
3. Gilberti, E., Barros, G. E Pachuk, C. *Los Hijos de la Fertilización Asistida*. Buenos Aires: Editorial Sudamericana, 2001.
4. Lopes, H.P.; Neviani, R.F. *Infertilidade e Reprodução Assistida*. Um Entendimento Sistêmico e Psicodinâmico. Trabalho apresentado no IV Congresso Brasileiro de Terapia de Família. Florianópolis, 2004.
5. _____. *La Infertilidad es Conjugal*. Trabalho apresentado no 30º Congreso Interamericano de psicología. Buenos Aires, 2005.
6. _____. *A Hard Path in the Search of a Desired Child*. Trabalho apresentado na AFTA (*American Family Therapy Academy*). Chicago. 2006.
7. Olmedo, S.B. *También es Asunto de Hombres: El por qué de la infertilidad masculina*. Buenos Aires: Editorial Atlantida, 2003.
8. Tubert, S. *Mujeres sin sombra: Maternidad y tecnología*. Madrid: Siglo XXI de España Editores S. A., 1991.

Biossegurança Laboratorial e Controle de Infecções em Reprodução Humana Assistida

Laboratory Safety and Infection Control in Human Assisted Reproduction

**Queiroz P., Locambo-Freitas C.V.,
Tanil C.T., Braga D., Iaconelli Jr A.,
Borges Jr E.**

Endereço para correspondência:
Fertility - Centro de Fertilização Assistida
Avenida Brigadeiro Luis Antonio, 4545.
São Paulo – SP
Fone: (11) 3885-9858
edson@fertility.com.br

RESUMO

Com a evolução das terapias antiretrovirais e desenvolvimento dos tratamentos de doenças oportunistas, a expectativa e qualidade de vida de pacientes com doenças infecto-contagiosas (DIC) aumentou, bem como a procura por técnicas seguras de reprodução para casais infectados ou soro-discordantes. Além disso, sabemos que a terapia antiretroviral durante a gravidez e parto é capaz de reduzir o risco de transmissão vertical de mais de 25% para menos de 2%.

A reprodução humana assistida (RHA) tem um impacto significativo na prevenção da transmissão do vírus, possibilitando planejamento familiar a estes casais, desta maneira os profissionais da área têm responsabilidade de garantir a saúde e segurança da mãe e da criança.

O tratamento de pacientes com DIC em centros de RHA traz o questionamento a respeito da segurança dos proce-

dimentos clínicos e laboratoriais realizados, já que guias e manuais são escassos.

A proposta deste artigo é abordar os procedimentos de segurança laboratorial durante a rotina de trabalho, manipulação e armazenamento de amostras contaminadas, a fim de garantir a segurança dos pacientes infectados e não-infectados, assim como dos profissionais envolvidos no tratamento.

Palavras-chave: doença infecto-contagiosa (DIC), biossegurança, infecção viral, doença sexualmente transmissível.

ABSTRACT

In the last years, there has been a substantial increase in the demand for assisted reproduction technology in patients with blood-borne viral (BBV) infections, such as human immunodeficiency virus (HIV). In fact, with the increase in HIV prevalence in the heterosexual population and the ready availability of effective antiretroviral medication, assisted conception became an important tool to achieve pregnancy in such patients. In addition, targeted antenatal and postnatal care has substantially reduced vertical transmission risk, from 25% to < 2%.

Recebido em 13/09/06
Avaliado e aceito em 16/03/07

Guidelines for assisted procreation impose a special responsibility upon physicians for the health of the expected child. Therefore, careful clinical diagnostics of both partners have to precede the use of these methods, considering all factors for a successful therapy.

The treatment of patients with BBV in assisted reproduction clinics highlights questions over the safety of clinical and laboratory procedures. Until now, published guidelines on the subject are limited.

In this paper we argue the current work practices within the ART laboratories for handling and storing high risk samples to ensure the safety of both infected and non-infected patients, as well as staff, in centres electing to treat patients with BBV.

Key words: blood-borne viral (BBV) infections, biosafety, virus infection, sexually transmitted diseases.

INTRODUÇÃO

Atualmente, cerca de 40 milhões de pessoas estão infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e desse total 37 milhões são adultos e 29% destes pacientes desejam ter filhos (UNAIDS, 2004). Com a evolução das terapias antiretrovirais e a melhora nos tratamentos de doenças oportunistas, a expectativa e a qualidade de vida de pacientes com alguma doença infecto-contagiosa (DIC) aumentou, bem como a procura por técnicas seguras de reprodução para casais soro-discordantes. Centenas de gestações têm sido descritas utilizando-se técnicas de RHA de baixa e alta complexidade. Nestes casos, realiza-se inseminação intra-uterina (IIU), fertilização *in vitro* (FIV) convencional ou injeção intracitoplasmática de espermatozóide (ICSI), após o preparo do sêmen de homens HIV positivos, sem que ocorra soro-conversão em suas parceiras (Semprini A *et al.* 1992; Marina S *et al.*, 1998). Assim, a (RHA) tem um impacto significativo na prevenção da transmissão do vírus, possibilitando planejamento familiar a estes casais.

Historicamente a comunidade médica considerava o HIV como uma grande barreira para a reprodução. Em 1985 o Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC - USA), aconselhou mulheres infectadas pelo HIV a adiar a gravidez, devido ao prognóstico ruim relacionado à infecção pelo vírus e o risco potencial de transmissão perinatal (CDC - USA 1985; Al-Khan *et al.*, 2003). Em 1987, o Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia (ACOG), adotou a mesma conduta, restringindo a possibilidade de concepção para mulheres HIV-positivas (Kass, 1994).

Uma auditoria no Reino Unido verificou que a demanda de pacientes infectados por HIV em clínicas especializadas em fertilidade foi de 16% para homens e 4% para mulheres. Esta auditoria constatou que apenas 30% dos centros estão aptos a atender homens HIV positivos e 26% a atender mulheres soro-positivas (Frodsham and Gilling-Smith, 2003). A ICSI pode auxiliar na diminuição do risco de contaminação da parceira e da criança, em caso de gestação positiva, em decorrência da redução no número de espermatozoides utilizados. A literatura científica relata a não correlação entre a detecção do vírus HIV no sangue e no sêmen de pacientes (Pasquier, *et al.*, 2000; Kiessling, *et al.*, 2000; Bujan, *et al.*, 2002). De fato, a excreção viral no líquido seminal de homens HIV positivos pode ocorrer de forma intermitente e, algumas

vezes, estar associada a infecções no trato genital (Dejucq, *et al.*, 2001). Além dos fatores prognósticos pré-estabelecidos para o sucesso de um ciclo de RHA tais como idade da mulher, protocolo de estimulação ovariana, número e qualidade dos embriões transferidos (Lens and Rijnders, 1996), outros fatores como contaminação e transmissão de doenças podem ser interferentes nesse processo.

O número de manuais e guias práticos em relação à manipulação e forma de tratamento das amostras contaminadas é escasso, tanto no que diz respeito à segurança das amostras não infectadas tratadas nos laboratórios, quanto aos profissionais (embriologistas e clínicos) que trabalham na área.

Os profissionais de saúde vêm sendo constantemente expostos aos riscos associados à sua atividade. Com o aparecimento do HIV, a preocupação com acidentes envolvendo material biológico aumentou consideravelmente havendo então, a necessidade de se elaborar recomendações para orientar e diminuir o risco de acidentes. O risco dos acidentes envolvendo sangue e fluido corpóreo está associado a vários fatores como o tipo de acidente, o paciente fonte, o material envolvido e as situações de ocorrência (Abreu, 2005).

Virtualmente, qualquer categoria profissional pode estar sob risco. Mesmo visitantes e outros profissionais que estejam ocasionalmente nos serviços de saúde também podem sofrer exposições ao material biológico. A maioria dos casos de contaminação pelo HIV em todo mundo é por acidente de trabalho. Mais de 70% dos casos comprovados e 43% dos prováveis envolveram a categoria de profissionais da área de laboratório (Rapparini, 2005).

A proposta desta revisão é abordar procedimentos de segurança laboratorial durante a manipulação de amostras contaminadas no laboratório de RHA, visando à segurança dos pacientes não infectados e dos profissionais da área.

MAPEAMENTO SOROLÓGICO

O mapeamento de todos os pacientes para DIC é obrigatório antes que seja iniciado qualquer procedimento. Esta estratégia reduz o risco de contaminação cruzada e tem sido implementada pelos serviços de criopreservação de células e tecidos (Tomlinson, 2005). A Sociedade Americana de Fertilidade (ASRM), Sociedade Européia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE) e a Sociedade Britânica de Andrologia recomendam a pesquisa de *C. trachomatis*, HIV 1 e 2, Hepatites A, B e C, HTLV, *Treponema pallidum* e citomegalovírus (CMV) para todos os pacientes que darão início a qualquer tratamento de RHA (Steyaert, 2000). Recentemente, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou em regulamento técnico, normas para o funcionamento dos bancos de células e tecidos germinativos, a RDC nº 33 de 17 de fevereiro de 2006 que determina a realização obrigatória de sorologias para sífilis, hepatite B, hepatite C, HIV 1 e 2, HTLV 1 e 2 e microbiologia para detecção de *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Neisseria gonorrhoeae* e bactérias aeróbias em pacientes de RHA.

No passado não existia qualquer manual direcionando a maneira de agir com pacientes soropositivos ou amostras contaminadas dentro dos centros especializados em reprodução humana. Conseqüentemente, as práticas adotadas a esses pacientes variavam. Alguns centros ofereciam o

mapeamento do HIV para aqueles pacientes considerados de risco, outros somente aceitavam tratar pacientes com sorologia negativa. Assim, a rotina para seleção de pacientes HIV positivos para tratamento de RHA tem sido muito discutida e por essa razão, muitos pacientes portadores de HIV ou outras DIC certamente foram tratados ao mesmo tempo em que eram tratados pacientes saudáveis, trazendo risco de contaminação durante os procedimentos de fertilização ou criopreservação de gametas (Doyle and Delany, 1991). Além disso, os pacientes portadores do vírus sofriam o risco de transmissão vertical (Balet *et al*, 1992).

O mapeamento sorológico em pacientes que apresentam riscos de saúde pessoal e riscos a outros pacientes deve ser realizado a fim de minimizar a possibilidade de transmissão no ambiente laboratorial (Gilling-Smith, 2005).

CUIDADOS DURANTE O TRATAMENTO DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA EM PACIENTES INFECTADOS

Os casais devem ser divididos em dois grupos. O primeiro formado por casais inférteis que necessitam do tratamento e o segundo grupo por pacientes que buscam técnicas específicas para redução do risco de transmissão viral quando um dos parceiros ou ambos possuem DIC (Gilling-Smith, 2005).

É importante que todos os profissionais envolvidos tenham conhecimento do tratamento e dos procedimentos realizados com os casais portadores de DIC. As amostras destes pacientes devem ser identificadas adequadamente de forma que o laboratório saiba do risco da manipulação destas amostras durante os procedimentos. A identificação poderá ser realizada através de uma identificação específica de conhecimento de todos do serviço. Durante a coleta de sangue, sêmen, exames de ultra-sonografia e punção folicular os profissionais deverão adotar as normas de precauções universais, medidas de precauções básicas utilizadas na assistência a todos os pacientes na manipulação de sangue, secreções e excreções e contato com mucosas e pele não-integra. Isso independe do diagnóstico definido ou presumido de doença infecciosa (HIV/AIDS, hepatites B e C). Essas medidas incluem a utilização de equipamentos de proteção individual (E.P.I.) como avental, luvas, óculos de proteção, máscara, toucas, com a finalidade de reduzir a exposição do profissional a sangue ou fluidos corpóreos, e os cuidados específicos recomendados para manipulação e descarte de materiais perfuro-cortantes contaminados por material orgânico (Fórum HIV & AIDS, 2005).

Após a coleta de materiais biológicos como sangue ou sêmen, as salas utilizadas deverão ser limpas e desinfetadas com hipoclorito a 10% e álcool 70%. Os recipientes utilizados para descarte dos materiais deverão ser vedados e identificados adequadamente. Após a realização de exames de ultra-som a sala e os equipamentos deverão ser limpos da mesma maneira que as salas de coleta. Entretanto, nos ambientes laboratoriais e centro cirúrgico onde não é permitida a utilização de hipoclorito a 10% e álcool 70%, a limpeza deve ser realizada com agentes de desinfecção adequados como Virkon® (peróxido tamponado com surfactante - A B. Braun) ou 7x® (MP Biomedicals, LLC – Ohio).

O protocolo comumente utilizado para casais soro-discordantes submetidos ao tratamento de RHA é a realização

de uma coleta seminal prévia a estimulação ovariana da parceira, onde também é realizado o processamento desta amostra. Uma parte deste material contendo a porção móvel de espermatozoides recuperada é criopreservada enquanto na outra parte é avaliada a carga viral. A análise por PCR, dos espermatozoides obtidos após preparo tem aumentado a capacidade de determinar a presença do vírus na amostra resultante, e mediante este resultado, deve-se optar por dar ou não continuidade ao tratamento (Semprini *et al.*, 1992; Marina *et al.*, 1998; Semprini *et al.*, 1998; Pasquier *et al.*, 2000). A criopreservação da amostra pós-processamento, associada à avaliação da carga viral por PCR, aumenta a segurança da utilização de um material já analisado.

ADAPTAÇÕES NA ROTINA LABORATORIAL

Um dos princípios estabelecidos em RHA durante a manipulação de amostras infecciosas é evitar a contaminação cruzada em pacientes não infectados. Entretanto, na maior parte das vezes uma clínica de reprodução não possui a estrutura adequada para o tratamento destes pacientes, como área específica para coleta e manipulação das amostras biológicas nestes casos. Uma alternativa para estes centros seria estabelecer uma rotina de atendimento em dias e horários alternativos para tais pacientes (Gilling-Smith *et al*, 2005).

No ambiente laboratorial, as amostras devem ser sempre manipuladas como contaminadas. Todos os instrumentos utilizados sempre que possível devem ser descartados. O descarte deve ser em sacos plásticos e recipientes especiais devidamente identificados para que sejam posteriormente incinerados. Qualquer outro equipamento que o descarte não seja possível deve ser desinfetado de forma adequada com a utilização de soluções de limpeza de uso específico em laboratórios como Virkon® ou 7X®. Em relação aos exames de ultra-som o recomendado é que o transdutor seja encapado adequadamente com um preservativo de qualidade e antes e após a realização de cada exame o mesmo seja desinfetado com um a solução desinfetante indicada pelo fabricante do aparelho a como, por exemplo, solução de Cidex ou Cidex Plus (USA) (Milki and Fisch, 1998).

Para que um centro de reprodução humana tenha condições seguras de tratar pacientes com DIC, deve ser realizada uma adaptação em relação à estrutura clínica e laboratorial. Torna-se necessário à existência de laboratórios independentes com procedimentos de segurança na entrada dos pacientes e manipulação das amostras. Os equipamentos deste laboratório devem ser de uso restrito aos procedimentos com amostras contaminadas e os profissionais devem receber treinamento adequado. O laboratório deve possuir facilidades de limpeza e desinfecção e cabine de fluxo laminar vertical classe II com 100% de recirculação de ar filtrado, conhecida como Cabine de Segurança Biológica de Fluxo Laminar de Ar. O princípio fundamental é a proteção do operador, do meio ambiente e da amostra. Esta cabine possui uma abertura frontal que permite o acesso à superfície de trabalho onde a altura de segurança da abertura do painel frontal é de 20 cm, podendo ter um alarme que previne contra a abertura excessiva do painel e possui filtro HEPA. A exaustão do ar é feita através de um duto de exaustão para o ambiente externo. A entrada no laboratório deve ser restrita à equipe de funcionários especializada, a qual deve estar paramentada adequadamente

com avental, óculos, máscara, propés, touca e luvas. Deve ser realizada descontaminação das mãos antes e após a manipulação das amostras. Antes da manipulação do material, o ideal é lavar as mãos somente com água e sabão neutro, a fim de que não haja interferência no sucesso das técnicas de reprodução assistida. Entretanto, na saída do laboratório, o profissional deverá lavar novamente as mãos com água e sabão ou um agente degermante como clorexidina 4% e em seguida realizar assepsia com álcool 70% (Englert *et al.*, 2002; Gilling-Smith and Almeida, 2003).

No laboratório, durante a manipulação de oócitos e embriões, em todos os procedimentos o embriologista deverá utilizar óculos de proteção. A pipetagem mecânica deve ser realizada manualmente e a cultura de oócitos e embriões devem ocorrer em incubadoras pequenas com compartimentos específicos separados para cada caso. Durante o preparo seminal, devem ser adotadas as medidas de precauções universais. É indispensável o uso de luvas, óculos, máscara e touca. O uso dos tubos bem fechados durante a centrifugação impede a liberação de aerossóis. Todos os materiais utilizados devem ser descartados, e o local de descarte deve ser identificado e vedado adequadamente para serem posteriormente incinerados. A bancada de trabalho e outros equipamentos não descartáveis como micropipetas e microscópios deverão ser limpos com hipoclorito 10% e álcool 70%. Todos os meios de cultura devem ser aliquotados anteriormente ao procedimento e após o uso descartados. O uso da incubadora deverá ser restrito a estas amostras durante a manipulação e deve ser limpa e desinfetada após o uso.

Protocolos detalhados e rigorosas normas de segurança além de treinamento dos profissionais de saúde expostos a estes riscos são essenciais ao laboratório de reprodução humana (Gilling-Smith, 2005).

CRIOPRESERVAÇÃO DE GAMETAS

A criopreservação de gametas humanos é um assunto de grande interesse e muito discutido, com inúmeros artigos científicos e médicos publicados na literatura. Entretanto, um fato que tem recebido pouca atenção é a contaminação entre amostras nos bancos de criopreservação de células e tecidos. Este assunto obviamente é do interesse dos proprietários dos bancos de células e tecidos que devem instituir normas de prevenção e redução dos riscos de contaminação. Uma das medidas necessárias é o mapeamento sorológico de todos os pacientes ou doadores para HIV 1 e 2, HTLV, hepatites B e C e sífilis antes da criopreservação seminal. Outra medida é a permanência das amostras em quarentena até o recebimento das sorologias. As amostras de pacientes com sorologias positivas devem ser transferidas para containers de armazenamento específicos. A ocorrência de contaminação entre amostras durante o armazenamento de material biológico em nitrogênio líquido e subsequente infecção de pacientes já foi relatado (Tedder *et al.*, 1995). Foi reportado, em um grupo de pacientes, infecção por hepatite B, descrita como contaminação secundária durante o armazenamento de medula óssea que utiliza análise de sucessão de nucleotídeos (Hawkins *et al.* 1996). Outros vírus sobreviveram após exposição direta ao nitrogênio líquido, incluindo os vírus de estomatite vesicular (Schafer *et al.*, 1976), herpes simples, adenovírus (Jones and Darville, 1989) e papillomavírus (Goodman, 1960; Charles and

Sire, 1971). Existem também evidências de contaminação do nitrogênio líquido por outros microorganismos, incluindo uma extensiva gama de bactérias e fungos (Fountain *et al.*, 1997). Neste mesmo artigo foi relatada a contaminação por espécies de *Aspergillus* no container de nitrogênio líquido. Os autores relataram que 1 a 2% das amostras provenientes de descongelamento de medula óssea foram contaminadas durante o processo de criopreservação, provavelmente no nitrogênio líquido. Assim, não há dúvidas que grande parte dos microorganismos, inclusive o vírus da hepatite B, possa sobreviver à exposição direta ao nitrogênio líquido e sob certas condições, este fato pode resultar em infecção cruzada. Dado a forte evidência de contaminação em nitrogênio líquido por micróbios e, em certas situações, infecção entre amostras, observou-se que a possibilidade de contaminação direta ou contaminação secundária durante criopreservação de sêmen deveria ser seriamente considerada.

Tradicionalmente, os protocolos de armazenamento de sêmen não envolviam técnicas estéreis. Em particular o preenchimento e esvaziamento das paletas (Russell *et al.*, 1997), ou o rompimento das mesmas durante o congelamento poderiam trazer um risco significativo de contaminação do nitrogênio. Paletas lacradas inadequadamente poderiam absorver o nitrogênio contaminado, levando a um episódio de infecção cruzada durante a utilização das amostras descongeladas. Existe ainda um risco adicional de contaminação secundária durante o processamento seminal anterior ao congelamento, nos laboratórios que usam recipientes de polivinilalcol (PVA). O pó de PVA pode acumular microorganismos, e os mesmos podem migrar para o interior das paletas de outros pacientes ou doadores. O armazenamento de sêmen em criotubos colocados diretamente no nitrogênio líquido representa um sério risco devido a grande proporção de criotubos que absorvem nitrogênio através de suas tampas quando estas não se mantêm seladas. Embora o fabricante recomende o uso de uma segunda capa mais resistente, chamada comercialmente de Cryoflex (Produto N°. 343958; Nunc Nalge International, Roskilde, Dinamarca) proporcionando um fechamento adequado, é comum a prática de armazenamento dos frascos sem proteção adequada. Recentes testes aplicados em um laboratório mostraram que em 45% dos Criotubos (Produto N°. 340711; Nunc Nalge International) sem um O-anel e 85% de Iwaki Criotubos (Iwaki, Japão) com um O-anel, houve absorção de nitrogênio durante 3 horas em que os criotubos estiveram em imersão. Entretanto, não houve evidências de nitrogênio líquido condensado dentro dos criotubos durante a fase de vapor por 16-24 horas. Em alguns casos, criotubos armazenados na fase líquida poderiam absorver até 1 ml de nitrogênio líquido potencialmente contaminado. Dependendo do tempo de armazenamento e do protocolo exato de descongelamento qualquer microorganismo presente no nitrogênio poderia ser absorvido e algumas doenças como hepatite exige pequenas frações de vírus para transmitir infecção.

Considerando-se a presente evidência de contaminação durante o armazenamento das amostras de sêmen criopreservadas, e o comum uso de criotubos que absorvem nitrogênio líquido, pode-se concluir que a contaminação cruzada através do uso clínico de amostras criopreservadas é uma real possibilidade. Assim como em qualquer outra área clínica da medicina, um risco significativo de contaminação cruzada

deve ser levado em consideração e devem ser adotados protocolos específicos a fim de se minimizar esta possibilidade (Clarke, 1999).

É adequado que todos os procedimentos de criopreservação de gametas de pacientes portadores de DIC sejam realizados de forma independente dos outros procedimentos. Aconselha-se que a fase de vapor e armazenamento destas amostras sejam realizados separadamente das amostras de outros pacientes tratados no centro de fertilização (Giilling-Smith, 2005).

O custo e o espaço necessários para um tanque e uma congeladora separados para cada infecção, na prática, não permite que todos os centros tenham condições de criopreservar amostras de pacientes sabidamente infectados. Sendo assim cabe ao serviço encontrar uma alternativa adequada a cada condição.

SAÚDE DOS PROFISSIONAIS

Os profissionais que trabalham com amostras de pacientes com alto potencial de contaminação com DIC graves devem ter um rígido controle dos cuidados preventivos a sua saúde. Pouco se sabe sobre o nível de conhecimento dos profissionais de saúde sobre o assunto, bem como o grau de adesão às normas de biossegurança. Em razão do grau de desconhecimento dessa realidade, nas instituições de saúde brasileiras, faz-se necessário estabelecer novas políticas de saúde e segurança para aqueles que cuidam da saúde da população (Caixeta e Barbosa-Branco, 2005). O conhecimento das doenças e seu risco epidemiológico, capacidade de contaminação e reais fatores de transmissão, combinados aos cuidados nas práticas de higiene, permite que os profissionais suscetíveis a infecções possam minimizar o risco. Na última década, os centros de controle e prevenção de doenças identificaram apenas 56 pessoas que documentaram contaminação por HIV por transmissão profissional e outras 134 pessoas com possível transmissão profissional (CDC-USA, 2000). A maioria destes profissionais eram enfermeiros e técnicos de laboratório que acidentalmente se contaminaram com o sangue de pacientes infectados através de acidentes com agulhas, respingos de fluídos com sangue ou exposição mucocutânea. Se as precauções universais padrões forem seguidas, na prevenção de transmissão de doenças infecciosas, o risco de transmissão de vírus será muito pequeno e desta maneira não será uma razão para que seja negado tratamento reprodutivo aos casais portadores de HIV, e outras DIC (Ethics Committee of the ASRM, 2002).

CUIDADOS APÓS CONTAMINAÇÃO

Após a exposição ocupacional ao material biológico, cuidados locais na área lesionada devem ser imediatamente iniciados. Recomenda-se lavagem excessiva com água e sabão em caso de exposição percutânea. O uso de solução antisséptica degermante (iodo -PVP ou clorexidina) pode também ser recomendado, embora não haja nenhuma evidência objetiva de vantagem em relação ao uso do sabão. Após exposição em mucosas, é recomendada também a lavagem com água ou solução fisiológica. Procedimentos que aumentam a área exposta (cortes, injeções locais) e a utilização de soluções irritantes como éter, hipoclorito ou glutaraldeído são contra-indicados. Depois de tomadas to-

das as providências de limpeza da área afetada pelo material biológico deve-se determinar a gravidade da exposição ao material contaminado a fim de que sejam tomadas as medidas necessárias para o tratamento profilático. Deve ser determinado o risco associado à exposição: tipo do fluido (sangue, fluido sanguíneo visível, outro fluido ou tecido com potencial infeccioso e concentração de vírus) e tipo de exposição. Deverá ser necessária confirmação da contaminação da amostra que causou a injúria e se a amostra não puder ser testada, devem ser recolhidas informações epidemiológicas a respeito da amostra (onde e sob quais condições houve a contaminação).

O risco médio de se adquirir o HIV é de, aproximadamente 0,3% após exposição percutânea e de 0,09% após exposição mucocutânea. Esse risco foi avaliado em situações de exposição a sangue; o risco de infecção associado a outros materiais biológicos é inferior, ainda que não seja definido. O risco de transmissão após exposição da pele íntegra a sangue infectado pelo HIV é estimado como menor que a exposição mucocutânea. Um estudo caso-controle, com o uso profilático do AZT (zidovudina), demonstrou associação entre o uso de quimioprofilaxia e a redução de 81% do risco de soro-conversão após exposição ocupacional. Atualmente, o uso combinado de anti-retrovirais é recomendado pela sua possibilidade de maior eficácia na redução do risco de transmissão ocupacional do HIV, embora isto ainda não tenha sido comprovado em estudos clínicos (Fórum HIV & AIDS, 2005). Costuma-se recomendar 4 semanas utilizando combinação de duas drogas (zidovudina-ZDV e lamivudina-3TC; 3TC e estavudina- d4T; ou didanosina-ddl e d4T), se o vírus for resistente, seleção da droga adequada (Updated US., 2001).

A probabilidade de infecção pelo vírus da hepatite B após exposição percutânea é significativamente maior do que a probabilidade de infecção pelo HIV, podendo atingir até 40% em exposições onde o paciente fonte apresente sorologia HBsAg reativa. Para o vírus da hepatite C, o risco é de 1,8%, dependendo do teste utilizado para o diagnóstico de hepatite C, o risco pode variar de 1 a 10%. No Brasil, a utilização da vacina para hepatite B é recomendada para todos os profissionais de saúde. Após a exposição ocupacional com material biológico, mesmo para profissionais não imunizados, o uso da vacina associado ou não a gamaglobulina hiperimune para hepatite B é uma medida que comprovadamente reduz o risco de infecção. É importante ressaltar que não existe intervenção específica para prevenir a transmissão do vírus da hepatite C após exposição ocupacional (Fórum HIV & AIDS, 2005).

No registro de acidentes de trabalho devem constar as condições do acidente (data, hora, tipo de exposição, área corporal atingida, material biológico envolvido, utilização ou não do equipamento de proteção individual pelo profissional de saúde, avaliação do risco-gravidade do acidente, local e causas do acidente), os dados do paciente fonte (identificação, ocupação, idade, data de coleta e os resultados de exames laboratoriais, uso ou não de medicamentos anti-retrovirais, uso ou não de hemoglobulina hiperimune e vacina para hepatite B, uso de medicação imunossupressora), a conduta indicada após o acidente, o planejamento assistencial e o nome do responsável pela conduta do caso (França, 1999).

SEGURANÇA DO LABORATÓRIO E CONTROLE DAS INFECÇÕES

Todos os procedimentos e políticas laboratoriais de segurança devem ser avaliados por todos os profissionais do laboratório e devem ser revisadas anualmente pelo diretor do laboratório. As seguintes regras são recomendadas:

1. Todas as amostras de fluidos orgânicos (sêmen, sangue, líquido folicular) devem ser manipuladas como se fossem amostras contaminadas;
2. A todos os profissionais do laboratório deve ser oferecida vacinação contra hepatite B e todos devem realizar exames sorológicos para doenças sexualmente transmissíveis; Uma cópia confidencial destes resultados deve ser incluída no cadastro do laboratório;
3. Precauções extraordinárias devem ser tomadas para se evitar ferimentos com instrumentos perfuro-cortantes contaminados com fluidos orgânicos;
4. Luvas descartáveis e atóxicas devem ser utilizadas durante a manipulação de fluidos orgânicos frescos ou congelados ou qualquer recipiente que tenha entrado em contato com fluidos orgânicos. As luvas devem ser removidas e descartadas quando o profissional deixar o laboratório ou quando atender ao telefone. As luvas nunca devem ser reutilizadas;
5. Deve ser utilizado um avental exclusivamente para o ambiente laboratorial;
6. É sugerido o uso de óculos ou proteção para os olhos;
7. As mãos devem ser lavadas após a remoção das luvas e do avental e imediatamente após a contaminação com fluidos corpóreos. A lavagem deve ser realizada com sabão desinfetante e água quente;
8. Os equipamentos do laboratório devem ser desinfetados e esterilizados após o uso. Todas as superfícies de trabalho devem ser desinfetadas após cada procedimento (diluição em água 1:10 de 5,25% de hipoclorito de sódio ou outros procedimentos aprovados pelo Centro de Controle de Doenças);
9. Dispositivos de pipetagem mecânica devem ser utilizados para a manipulação de líquidos no laboratório. A pipetagem com a boca nunca é permitida;
10. Todos os procedimentos de manipulação de fluidos corpóreos devem ser realizados com a mínima liberação de gotas e aerossóis. O uso de máscaras e toucas apropriadas é indicado quando houver procedimento com possível liberação de aerossóis. Centrifugação com os tubos abertos também é considerado um problema, os mesmos devem estar sempre fechados;
11. É proibido comer, beber, fumar, aplicar maquiagem ou colocar lentes de contato no ambiente de laboratório;
12. Todas as amostras e materiais devem ser descartados em um local especial que deve ser identificado com MATERIAL BIOLÓGICO PERIGOSO, devendo ser disposto adequadamente (ASRM, 1992).

CONCLUSÃO

Se um casal infectado ou soro-discordante busca auxílio nos centros de reprodução assistida, devem ser feitas con-

siderações relativas ao controle das infecções. Este controle inclui o progresso da infecção e o risco de transmissão do vírus para a parceira ou para a criança, devendo ser criadas estratégias de prevenção.

Após equilibrar aspectos médicos, éticos e legais, a conclusão depende do tipo de infecção e qual parceiro é afetado. Em casos de soro-discordância há uma indicação para reprodução assistida, através de técnicas de processamento seminal adequadas onde os espermatozoides móveis podem ser separados e utilizados para IUI, FIV ou ICSI após o teste com métodos ultra-sensíveis.

Nesse sentido, os centros de reprodução humana devem estar atentos a todos os riscos para tratar os pacientes portadores ou não de DIC. As medidas a serem adotadas são as normas de precauções universais, e desta forma minimizar qualquer tipo de risco de transmissão evitando problemas judiciais em relação aos pacientes. Do ponto de vista profissional é dever absoluto da equipe zelar pela aplicação de todas as normas relacionadas com as precauções universais, além de se manter atualizada nas técnicas praticadas mantendo sempre a segurança e eficácia do laboratório.

REFERÊNCIAS

- Abreu, ES; Moretti, ML. "Avaliação histórica e do seguimento dos profissionais da saúde com exposição acidental a materiais biológicos atendidos no Instituto de Infectologia Emilio Ribas no período de 1985 a 2001". Dissertação (mestrado)—Programa de Pós-Graduação em Ciências da Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, 2005.
- Al-Khan A, Colon J, Palta V, Badeguez A. "Assisted reproductive technology for men and women infected with human immunodeficiency virus type 1." Clin Infect Dis.; 36: 195-200, 2003.
- American Society for Reproductive Medicine (ASRM). "Guidelines for human embryology and andrology laboratories" - Fertility and Sterility,(Suppl 1), 58(4), 1992.
- Balet R, Lower A, Wilson C, Anderson J and Grudzinskas J. "Attitudes towards routine human immunodeficiency virus (HIV) screening and fertility treatment in HIV positive patents – a UK survey." Human Reproduction, 7, p.970-972, 1992.
- Bujan L, Daudin M, Alvarez M, Massip P, Puel J and Pasquier C. "Intermittent human immunodeficiency type 1 virus (HIV-1) shedding in semen and efficiency of sperm processing despite high seminal HIV-1 RNA levels." Fertil Steril, 78: 1321-1323, 2002.
- Caixeta, RB, Barbosa-Branco, A. "Work-related accidents in health care workers from public hospitals in Brasilia". Cad. Saúde Pública v.21 n.3 , 2005.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). "Current trends recommendations for assisting in the prevention of perinatal transmission of human T-lymphotropic virus

- type III/lymphadenopathy-associated virus and acquired immunodeficiency syndrome." *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*; 34: 721-6, 1985.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) - HIV/AIDS Surveillance Report, , National Center for HIV, STD and TB Prevention, Divisions of HIV/AIDS Prevention, 2000.
- Charles, C.R. and Sire, D.J. "Transmission of papillomavirus by cryotherapy application." *J. Am. Med. Assoc.*, 218, 1435, 1971.
- Clarke, GN. "Sperm cryopreservation: is there a significant risk of cross-contamination?" *Human Reproduction*, V14 (12): 2941-2943, 1999.
- Dejucq N; Jeou B. "Viruses in the Mamalian Male Genital Tract and their effects on the reproductive system." *Microbiol. Mol. Biol.*, 65: 208-231, 2001.
- Doyle, K. and Delany, L. "Infertility management in HIV positive couples: a dilemma. Legal analysis." *Br. Med. J.*, 302, 1447-1448, 1991.
- Englert Y, Lesage B, Liesnard C and Van den Bergh M. "Design of a high security assisted reproduction technology laboratory for hepatitis B, C and HIV-positive patients." *Human Reproduction*, 17 (Suppl), p. 398, 2002.
- Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM). "Human immunodeficiency virus and infertility treatment". *Fertil Steril*, 77: 218-222, 2002.
- Fountain, D., Ralston, M., Higgins, N. *et al.* "Liquid nitrogen freezers: a potential source of microbial contamination of hematopoietic stem cell components." *Transfusion*, 37, 585-591, 1997.
- Fórum HIV & AIDS. Disponível em: http://www.hiv.org.br/inter-nas_materia.asp?cod_secao=publicacaooutra&cod_materia=439, acesso em: 08/11/2005.
- França, GV. "Riscos ocupacionais da equipe de saúde – aspectos éticos e legais". Trabalho apresentado na Mesa Redonda "Riscos Ocupacionais da Equipe Médica", no XX Congresso da Associação Médica Fluminense, Niterói, 10 a 14 de agosto de 1999.
- Frodsham LCG and Gilling Smith C. "ART in HIV infected couples: UK provision of care." *Human Reproduction*, 18 (Suppl) 0-096:30, 2003.
- Gilling-Smith C and Almeida P. "HIV, Hepatitis B and Hepatitis C and Infertility: Reducing Risk Educational Bulletin, sponsored by the Practice and Policy Committee of the BFS." *Hum Fertil*, 6, p.106-112, 2003.
- Gilling-Smith C, Emiliani S, Almeida P, Liesnard C, Englert Y. "Laboratory safety during assisted reproduction in patients with blood-borne viruses." *Human Reproduction*, 20 (6), p. 1433-1438, 2005.
- Goodman, J. "Liquid nitrogen therapy of warts and other skin lesions." *Can. Med. Assoc. J.*, 82, 628-630, 1960.
- Hawkins, A.E., Zuckerman, M.A., Briggs, M. *et al.* "Hepatitis B nucleotide sequence analysis: linking an outbreak of acute hepatitis B to contamination of a cryopreservation tank." *J. Virol.*, Methods, 60, 81-88, 1996.
- Jones, S.K. and Darville, J.M. "Transmission of virus particles by cryotherapy and multi-use caustic pencils: a problem to dermatologists?" *Br. J. Dermatol.*, 121, 481-486, 1989.
- Kass NE. "Policy, ethics, and reproductive choice: pregnancy and child-bearing among HIV-infected women." *Acta Pediatr Suppl*; 400: 95-8, 1994.
- Kiessling AA, Eyre RC, Yin H -Z, Mullen E, Desmarias B. "The burden of human immunodeficiency virus in semen is highly variable and independent of antiviral therapy." *Fertil Steril*, 74, suppl. 1: 56, 2000.
- Lens JW and Rijnders PM. "The embryo." In Bras, M, Lens JW, Piederiet MH, Rijnders PM, Verveld M and Zeilmaker GH (eds), *Laboratory Aspects of in-vitro fertilization*. Organon, The Netherlands, pp. 177-203, 1996.
- Marina S, Marina F, Alcolea R, Exposito R, Huguet J, Nadal J, *et al.* "Human immunodeficiency virus type 1-serodiscordant couples can bear healthy children after undergoing intrauterine insemination". *Fertil Steril*, 70: 35-39, 1998.
- Milki AA and Fisch JD. "Vaginal ultrasound probe cover leakage: implications for patient care." *Fertility and Sterility*, 69: 409-411, 1998.
- Pasquier C, Daudin M, Righi L, Thauvin L, Izopet J, Bujan. "Sperm washing and virus nucleic acid detection to reduce HIV and HCV transmission in serodiscordant couples (male partner infected) wishing children." *Fertil Steril*, 74, suppl. 1: 68-69, 2000.
- Rapparini C.
URL: <http://www.riscobiologico.org/riscos/riscos.htm> , acesso em: 08/11/2005
- Russell, P.H., Lyaruu, V.H., Millar, J.D. "The potential transmission of infectious agents by semen packaging during storage for artificial insemination." *Animal Reprod. Sci.*, 47, 337-342, 1997.
- Schafer, T.W., Everett, J., Silver, G.H. *et al.* "Biohazard potential: recovery of infectious virus from liquid nitrogen of a virus repository." *Health Lab. Sci.*, 13, 23-24, 1976.
- Semprini AE, Levi-Setti P, Bozzo M, Ravizza M, Taglioretti A, Sulpizio P, *et al.* "Insemination of HIV-negative women with processed semen of HIV-positive partners." *Lancet*, 340: 1317-1379, 1992.
- Semprini AE, Levi-Setti P, Ravizza m, Pardi G. "Assisted conception to reduce the risk of male-to-female sexual transfer of HIV in serodiscordant couples: an update."

Apresentado no Simpósio sobre AIDS em mulheres, São Paulo, Brazil, 14-15 de setembro, 1998.

Steyaert, SR, Leroux-Roels, GG, Dhont, M. "Infections in IVF: review and guidelines." Human Reproduction Update, Vol6 (5), p.432-441, 2000.

Tedder, R.S., Zuckerman, M.A., Goldstone, A.H. *et al.* "Hepatitis B transmission from contaminated cryopreservation tank." Lancet, 346, 137-140, 1995.

The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS)

- report on the global HIV/AIDS epidemic : 4th global report, 2004.

Tomlinson M. "Managing risk associated with cryopreservation". Human Reproduction 20(7): 1751-1756, 2005.

Updated U.S. "Public Health Service Guidelines for Management of Occupational Exposures to HBV, HCV and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis." June 29, 2001 / 50(RR11); 1-42; Disponível em: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwehtml/ee5011a1.htm>

Sugestão para a Revista?

E-mail: jornalsbra@cmb.com.br

Hormônio Anti-Mulleriano: Marcador da Reserva Ovariana

Anti-Müllerian Hormone: Marker of Ovarian Reserve

Juliano Augusto Brum Scheffer

Membro do corpo clínico e de pesquisa científica do Serviço de Medicina da Reprodução do Hôpital Antoine Bécère, chefiado pelos Professores René Frydman e Renato Fanchin

Endereço para correspondência:

Juliano Scheffer, Departamento de Obstetrícia e Ginecologia e Medicina da Reprodução, Hôpital Antoine Bécère, 157, rue de la Porte de Trivaux, 92141, Clamart, France. Tel: 33 0 0145374465. Email: julianoscheffer@hotmail.com

RESUMO

Em contraste com os outros marcadores de reserva ovariana, o hormônio anti-mulleriano (AMH) é produzido exclusivamente pelas células da granulosa, é independente do hormônio folículo estimulante (FSH) e apresenta uma pequena variação durante o ciclo menstrual (Cook *et al.*, 2000., La Marca *et al.*, 2004., Hehenkamp *et al.*, 2006). A relação entre a quantidade de folículo antral e a concentração sérica do AMH no terceiro dia é significativa e melhor quando comparado com o FSH, inibina B e estradiol, além da grande reprodutibilidade entre ciclos menstruais do AMH. A concentração periférica do AMH declina durante a estimulação ovariana, confirmando que os folículos maduros perdem progressivamente a capacidade de produzir o AMH. De fato, a concentração do fluido folicular (FF) do AMH nos pequenos folículos antrais é 3x à dos folículos pré-ovulatórios. Observa-se que a produção de AMH medido no fluido folicular está aumentada em mulheres com quantidade folicular normal e boa resposta a estimulação ovariana. Concluindo, essas informações reforçam a importância da dosagem do AMH como marcador quantitativo e possivelmente qualitativo da atividade das células da granulosa.

Palavras chaves: hormônio anti-mulleriano, fluido folicular, reserva ovariana, células da granulosa.

ABSTRACT

In contrast with the other markers of ovarian reserve, the anti-mullerian hormone (AMH) is produced exclusively by the granulosa cells, it is independent of the follicle stimulating hormone (FSH) and it presents a small variation during the menstrual cycle (Cook et al., 2000., La Mark et al., 2004., Hehenkamp et al., 2006). The relationship between antral follicle counts and serum AMH concentrations on day 3 is significant and it is better compared with FSH, inhibin B and oestradiol and beyond the intercycle reproducibility between menstrual cycles of the AMH. The peripheral AMH concentrations decline during ovarian stimulation, thus confirming that maturing follicles lose progressively their ability to produce AMH. In fact, follicular fluid (FF) AMH concentrations in small antral follicles are 3-fold as high as AMH in preovulatory follicles. It is observed that AMH production measured in FF from individual follicles is increased in women having normal follicular counts and responsiveness to ovarian stimulation. In conclusion, these data reinforce the soundness of AMH measurements as a quantitative and possibly qualitative marker of granulosa cell activity and health.

Key-words: anti-mullerian hormone, follicular fluid, ovarian reserve, granulosa cells.

INTRODUÇÃO

O hormônio anti-mulleriano é uma glicoproteína que pertence à superfamília dos fatores β de crescimento (Cate *et al.*, 1986; Pepinsky *et al.*, 1988). Esta molécula é principal-

Recebido em 06/08/06
Avaliado e aceito em 12/03/07

mente expressada pelas células de Sertoli no testículo fetal, onde está envolvido na diferenciação do trato reprodutor dos mamíferos (Lee & Donahoe, 1993) e pelas células da granulosa dos folículos ovarianos (Vigier *et al.*, 1984). Até o momento, a função fisiológica precisa do AMH em mulheres adultas ainda é pobremente entendida. Estudos em roedores têm sugerido que o AMH esteja envolvido na inibição do crescimento folicular primordial a primário (Durlinger *et al.*, 2002) e na resposta folicular ao FSH (Durlinger *et al.*, 2001). Além disso, experimentos prévios conduzidos em animais têm sugerido que o AMH, provavelmente via receptor tipo II expressado pelas células da teca e da granulosa, reduz a atividade da aromatase e o número de receptores LH nas células da granulosa (di Clemente *et al.*, 1992; Josso *et al.*, 1998) e inibe a produção de testosterona pela célula da teca (Teixeira *et al.*, 2001).

O estágio de crescimento folicular é influenciado pela expressão do AMH com predomínio da produção durante os estágios pré-antral e antral precoce. De fato a expressão do AMH é detectada em folículos em diferentes estágios da foliogênese (Durlinger *et al.*, 2002; Weenen *et al.*, 2004), parece declinar durante o processo de maturação folicular e luteinização (Baarends *et al.*, 1995) e desaparece quando o folículo torna-se atresico (Grujters *et al.*, 2003).

O AMH apresenta três peculiaridades que a diferem dos outros marcadores hormonais de reserva ovariana. Primeiro, o AMH é expressa pelas células da granulosa de vários folículos (estágio primário à antral precoce: Baarends *et al.*, 1995; Durlinger *et al.*, 2002; Weenen *et al.*, 2004). Segundo, os folículos após o estágio antral precoce perdem progressivamente a capacidade de expressar o AMH (Baarends *et al.*, 1995). Terceiro, embora, o mecanismo envolvido pela promoção e inibição da produção AMH pelas células da granulosa seja indeterminada, recentes estudos sugerem a hipótese que a produção do AMH pelos folículos ovarianos é independente do FSH (Bath *et al.*, 2003; Eldar-Geva *et al.*, 2005). Então a dosagem periférica do AMH é um marcador importante e interessante da reserva ovariana.

O objetivo da dosagem do FSH, inibina B e estradiol no terceiro dia do ciclo é essencialmente baseado na habilidade do folículo antral precoce de produzir inibina B e estradiol em resposta à FSH. Esses marcadores apresentam variáveis de confusão ligadas ao status de crescimento folicular e discrepância do tamanho do folículo antral durante a fase folicular precoce (Klein *et al.*, 1996). Essas limitações podem explicar em parte a notável variabilidade dos resultados desses hormônios de um ciclo ao outro (Scott *et al.*, 1990; Brown *et al.*, 1995; Scheffer *et al.*, 1999; Hansen *et al.*, 2003; Jain *et al.*, 2003; Kwee *et al.*, 2004).

Recentes estudos sugerem que o AMH é um parâmetro ovariano mais sensível que os outros tradicionais. Muitos investigadores (de Vet *et al.*, 2002; van Rooij *et al.*, 2004) têm demonstrado que a concentração sérica do AMH no dia 3 diminui progressivamente ao longo da idade (te Velde *et al.*, 1998) e torna-se não detectável depois da menopausa (Lee *et al.*, 2003). Estudo de de Vet e colaboradores, 2002, mostrou que a alteração da concentração do AMH ocorre mais precocemente que a dos outros hormônios em relação ao avanço da idade da mulher e Burger e colaboradores, 1999, mostrou que a alteração substancial do FSH sérica ocorre somente depois dos ciclos menstruais já terem tornados

irregulares. Isto sugere que a dosagem periférica do AMH é um parâmetro valioso para monitorar a exaustão folicular. Dados clínicos têm indicado que a concentração sérica do AMH durante a fase folicular precoce do ciclo menstrual reflete o número de oócitos recrutados após ciclos estimulados (Seifer *et al.*, 2002; Penarrubia *et al.*, 2005; Ficioglu *et al.*, 2006). Trabalhos posteriores mostraram que a concentração sérica de AMH no terceiro dia foi positivamente relacionada com a taxa de gravidez em ciclos estimulados (Hazout *et al.*, 2004; Eldar-Geva *et al.*, 2005).

A concentração sérica do AMH e a quantidade de folículo antral no terceiro dia.

Fanchin e colaboradores, em 1998, demonstraram que a concentração do AMH apresentou uma relação inversa com a idade ($p < 0,04$) e a concentração da inibina B, estradiol, FSH e LH não apresentaram nenhuma relação com a mesma ($r = 0,06$, $r = 0,09$, $r = -0,13$ e $r = 0,02$ respectivamente). Em relação ao número de folículo antral no terceiro dia, observou-se uma relação significativa com o AMH ($p < 0,0001$), inibina B e FSH. Mas a relação entre a concentração sérica do AMH e o número de folículo antral foi mais significativa ($p < 0,0001$) que entre inibina B e FSH ($p < 0,001$; $p < 0,001$ respectivamente). A concentração sérica do AMH apresentou relação mais significativa com o volume ovariano ($p < 0,0001$) do que o FSH ($p < 0,02$) e não observou nenhuma relação entre o volume ovariano e inibina B, estradiol e LH. Casualmente, a concentração sérica de AMH foi relacionada com a inibina B ($p < 0,02$) e FSH ($p < 0,02$) não se relacionou com estradiol e LH. Este estudo como outros (de Vet *et al.*, 2002; Pigny *et al.*, 2003) confirmou a relação entre a concentração sérica do AMH e quantidade de folículo antral no terceiro dia, mas também mostrou a relação mais significativa que comparado com outros marcadores de reversa ovariana. Esses resultados também indicaram que os folículos antrais precoces (2-12 mm) são provavelmente os maiores produtores de AMH na mulher adulta (Eldar-Geva *et al.*, 2005; Muttukrishna *et al.*, 2005).

Alta reprodutibilidade da dosagem sérica do AMH

Fanchin e colaboradores, em 2005, analisaram a reprodutibilidade da dosagem do AMH e comparou com os outros marcadores de reserva ovariana, avaliando 3 ciclos menstruais consecutivos. Durante os três ciclos, a concentração sérica do AMH relacionou-se positivamente com a quantidade de folículo antral ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$; e $p < 0,0001$ respectivamente) e com a inibina B ($p < 0,03$; $p < 0,05$; e $p < 0,01$, respectivamente). Como esperado, a idade das pacientes relacionou-se negativamente com a concentração sérica do AMH nos três ciclos consecutivos ($p < 0,03$; $p < 0,02$; $p < 0,04$, respectivamente). Como mostrado neste estudo, o valor do "intra-class correlation coefficient" (ICC) do AMH foi significativamente maior que o da inibina B, estradiol, FSH e quantidade de folículo antral. Esses resultados indicam que a variabilidade entre ciclos menstruais do AMH é menor que comparado com os outros marcadores de reserva ovariana. Este fenômeno pode ser atribuído à reduzida susceptibilidade da produção do AMH em diferentes ciclos.

Estimulação Ovariana e a concentração sérica do AMH

Em 2003, Fanchin e colaboradores mostraram que a concentração sérica do AMH diminuiu gradualmente durante a estimulação ovariana com protocolo longo (dia 6: $0,91 \pm 0,09$ ng/ml; dia 8: $0,77 \pm 0,08$ ng/ml; dia do HCG: $0,53 \pm 0,06$ ng/ml) ($p < 0,001$). Esse fenômeno ocorre paralelamente à diminuição dos pequenos folículos antrais (dia basal: $16,6 \pm 0,6$; dia 8: $10,8 \pm 0,6$; e dia do HCG: $4,0 \pm 0,4$ folículos < 12 mm). Em contraste, nenhuma relação foi observada entre a concentração sérica do AMH e folículo ≥ 12 mm nos dias basal, 8 e HCG. Porém, como esperado, a concentração de estradiol, progesterona e testosterona aumentaram progressivamente e significativamente em respostas à administração de FSH exógeno correspondendo ao aumento do número de folículos ≥ 12 mm. Além disso, nenhuma influência teve entre a concentração sérica do AMH e a indicação clínica de FIV e transferência de embrião. Similar, a duração e a dose de FSH exógeno não relacionaram com a concentração do AMH. Em contraste, a concentração sérica de AMH no dia basal foi positivamente relacionada com o número total de oócitos recuperados ($p < 0,0001$). Logo, houve uma relação positiva entre a concentração do AMH e o número de oócitos maduros. Mas não houve relação entre a concentração de AMH e número de embriões viáveis e transferidos. Esses resultados indicam que a concentração sérica do AMH declina gradualmente durante a maturação folicular provavelmente refletindo a redução dramática do número de pequenos folículos antrais devido à estimulação ovariana e confirmando a pequena expressão do AMH pelos folículos pré-ovulatórios.

Concentração do AMH e folículo luteinizado e corpo lúteo

Pesquisas em roedores indicam que o corpo lúteo expressa muito menos AMH que os folículos antrais (Baarends *et al.*, 1995). Além disso, a concentração de AMH no fluido folicular de mulheres submetidas à estimulação ovariana fica detectável até 32-34 horas após administração de HCG (Seifer *et al.*, 1993; Fallat *et al.*, 1997). Fanchin e colaboradores, em 2005, avaliaram a concentração sérica do AMH no dia do HCG, no quarto (HCG4+) e no sétimo dia (HCG7+) do HCG. O autor observou que a concentração sérica do AMH e do estradiol diminuiu respectivamente $-64 \pm 3\%$ e $-58 \pm 2\%$ do dia do HCG ao HCG4+. Entretanto, a concentração de AMH e do estradiol aumentou respectivamente $82 \pm 28\%$ e $97 \pm 12\%$ do HCG4+ a HCG7+. Como esperado, a concentração de progesterona aumentou rapidamente após a administração do HCG. Não houve relação entre a concentração do AMH e da progesterona.

Secreção de AMH e qualitativamente o status folicular ovariano.

Não se sabe se o aumento sérico da concentração de AMH reflete exclusivamente o número de folículo antral precoce ou também é devido ao aumento da secreção de AMH por folículo. Fanchin e colaboradores, em 2005, mostraram que a concentração intra-folicular de AMH é 3 vezes maior no pequeno (8-12 mm) ($111,0$ ng/g) que no grande (16-20 mm) ($40,6$ ng/g) folículo ($p < 0,0001$) no dia da punção. Em

contrapartida, o pequeno folículo produz significativamente menos progesterona que o grande folículo ($p < 0,0001$). Foi observada uma relação entre a concentração sérica e fluido folicular do AMH em ambos os folículos, pequeno ($p < 0,0001$) e grande ($p < 0,003$); não observando o mesmo quanto à progesterona e estradiol. Tanto no pequeno como no grande folículo, a concentração de AMH no fluido folicular foi positivamente relacionada com o número de folículo antral precoce no dia 3 antes da estimulação ovariana ($p < 0,03$ e $p < 0,0001$ respectivamente); com o número de folículos ≥ 12 mm no dia do HCG ($p < 0,05$ e $p < 0,005$ respectivamente) e com o número de oócitos recuperados ($p < 0,05$ e $p < 0,0003$ respectivamente) e negativamente relacionados com a dose total de FSH administrado ($p < 0,05$ e $p < 0,003$ respectivamente). Em adição, foi observada uma relação positiva entre a concentração sérica do AMH no dia da punção e o número de folículos antrais no terceiro dia; com o número de folículos ≥ 12 mm no dia do HCG; e o número de oócito recuperado e uma relação negativa com a dose total de FSH.

Esses resultados confirmam a hipótese que a maturação folicular e a luteinização interferem na produção do AMH pelas células da granulosa e a possível associação entre o AMH e a qualidade folicular (Ebner T *et al.*, 2006)

DISCUSSÃO

O presente trabalho mostra através de vários estudos a importância da concentração sérica do AMH como marcador da reserva ovariana. Primeiro, foi observado a relação da concentração do AMH com a quantidade de folículo antral precoce, sendo esta relação mais significativa do que comparado com os outros marcadores como inibina B, estradiol, FSH e LH (Fanchin *et al.*, 2003; de Vet *et al.*, 2002; Seifer *et al.*, 2002). Segundo, a dosagem do AMH apresenta uma alta reprodutibilidade entre ciclos menstruais, sendo esta reprodutibilidade melhor que comparado com os outros hormônios (Fanchin *et al.*, 2005). Terceiro, o AMH é preferencialmente e constantemente secretado pelos folículos antrais precoces e que durante a fase de crescimento folicular as células da granulosa alteram a sua habilidade de expressar o AMH (Fanchin *et al.*, 2003; Baarends *et al.*, 1995). Porém, o mecanismo fisiológico implicado na expressão do AMH e sua alteração durante o crescimento e diferenciação folicular na fase folicular tardia são complexo e ainda não muito compreendido. Em adição, a produção do AMH parece ser independente do FSH, sendo assim, um bom marcador da reserva ovariana.

As razões para estes fenômenos podem ser relacionadas ao regulamento diferente do AMH em comparação a inibina B, E_2 e FSH. Durante a transição da fase folicular a luteal, a secreção de inibina B e E_2 pelos folículos antrais precoces modulam sua própria estimulação pelo FSH. Isto implica que os níveis de inibina B e E_2 dependem não somente do volume das células da granulosa, representado pelo número e pelo tamanho folicular, mas também da sua estimulação pelo FSH. Embora pouco se saiba sobre os efeitos de FSH na expressão do AMH durante a fase folicular precoce, pode-se presumir que o AMH é menos sensível ao FSH do que a inibina B e E_2 . Certamente, AMH é secretado pelos folículos que são menos sensíveis ao FSH, como os folículos pré-antrais. Conseqüentemente, AMH pode representar um marcador mais

independente e de confiança da atividade do folículo antral do que a inibina B e E_2 , e FSH no dia 3 do ciclo.

Fanchin e colaboradores, em 2005, mostraram que a concentração sérica do AMH relaciona-se não exclusivamente com o número de folículos, mas, também com a habilidade de cada folículo em produzir o AMH. Logo uma elevada concentração sérica de AMH indica não somente um grande número de folículos antrais, mas também que cada folículo provavelmente produz mais AMH individualmente, podendo assim refletir não só quantitativamente, mas qualitativamente a resposta ovariana à estimulação.

A literatura científica reforça a importância da medida do AMH como preditor da resposta ovariana a estimulação ovariana controlada e sua avaliação parece sugerir a qualidade embrionária e taxa de gravidez. Em mulheres regularmente ovulatórias, os níveis séricos do AMH medidos no dia 3 do ciclo menstrual foram associados positivamente à resposta ovariana a estimulação controlada (COH). A relação quantitativa entre AMH e a resposta ovariana à COH pode meramente resultar da correlação positiva que existe entre níveis periféricos de AMH e o número dos folículos antrais precoces no dia 3.

Do ponto de vista clínico, a possibilidade de previsão do AMH é melhor que a dos outros marcadores habituais (Fanchin *et al.*, 2003; Hazout *et al.*, 2004; van Rooij *et al.*, 2005) evitando assim tratamentos desnecessários, cancelamentos de ciclos estimulados e podendo informar até mesmo quem são as pacientes possivelmente má-responderas.

REFERÊNCIAS

- Baarends W. M., Uilenbroek J. T., Kramer P., Hoogerbrugge J. W., van Leeuwen E. C., Themmen A. P., Grootegoed J. A. - Anti-mullerian hormone and anti-mullerian hormone type II receptor messenger ribonucleic acid expression in rat ovaries during postnatal development, the estrous cycle, and gonadotropin-induced follicle growth. *Endocrinol.*, 136: 4951–4962, 1995.
- Baerwald A. R., Adams G. P., Pierson R. A. - A new model for ovarian follicular development during the human menstrual cycle. *Fertil. Steril.*, 80: 116–122, 2003.
- Baerwald A. R., Adams G. P., Pierson R. A. - Characterization of ovarian follicular wave dynamics in women. *Biol. Reprod.*, 69: 1023–1031, 2003.
- Bath L. E., Wallace W. H., Shaw M. P., Fitzpatrick C., Anderson R. A. - Depletion of ovarian reserve in young women after treatment for cancer in childhood: detection by anti-Mullerian hormone, inhibin B and ovarian ultrasound. *Hum. Reprod.*, 18: 2368–2374, 2003.
- Brown J. R., Liu H. C., Sewitch K. F., Rosenwaks Z., Berkeley A. S. - Variability of day 3 follicle-stimulating hormone concentrations in eumenorrheic women. *J. Reprod. Med.*, 40: 620–624, 1995.
- Burger H. G., Dudley E. C., Hopper J. L., Groome N., Guthrie J. R., Green A., Dennerstein L. - Prospectively measured levels of serum follicle-stimulating hormone, estradiol, and the dimeric inhibins during the menopausal transition in a population-based cohort of women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 84: 4025–4030, 1999.
- Cate R. L., Mattaliano R. J., Hession C., Tizard R., Farber N. M., Cheung A., Ninfa E. G., Frey A. Z., Gash D. J., Chow E. P. *et al.* - Isolation of the bovine and human genes for Mullerian inhibiting substance and expression of the human gene in animal cells. *Cell.*, 45: 685–698, 1986.
- Cook C. L., Siow Y., Taylor S., Fallat M. E. - Serum mullerian-inhibiting substance concentrations during normal menstrual cycles. *Fertil. Steril.*, 73: 859–861, 2000.
- de Vet A., Laven J. S., de Jong F. H., Themmen A. P., Fauser B. C. - Antimullerian hormone serum concentrations: a putative marker for ovarian aging. *Fertil. Steril.*, 77: 357–362, 2002.
- di Clemente N., Ghaffari S., Pepinsky R. B., Pieau C., Josso N., Cate R. L., Vigier B. - A quantitative and interspecific test for biological activity of anti-mullerian hormone: the fetal ovary aromatase assay. *Development.*, 114: 721–727, 1992.
- Durlinger A. L., Gruijters M. J., Kramer P., Karels B., Ingraham H. A., Nachtigal M. W., Uilenbroek J. T., Grootegoed J. A., Themmen A. P. - Anti-Mullerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. *Endocrinology.*, 143: 1076–1084, 2002.
- Durlinger A. L., Gruijters M. J., Kramer P., Karels B., Kumar T. R., Matzuk M. M., Rose U. M., de Jong F. H., Uilenbroek J. T., Grootegoed J. A., Themmen A. P. - Anti-Mullerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary. *Endocrinology.*, 142: 4891–4899, 2001.
- Ebner T., Sommergruber M., Moser M., Shebl O., Schreier-Lechner E., Tews G. - Basal level of anti-Müllerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles. *Hum. Reprod.*, 21: 2022 – 2026, 2006.
- Eldar-Geva T., Ben-Chetrit A., Spitz I. M., Rabinowitz R., Markowitz E., Mimoni T., Gal M., Zylber-Haran E., Margalioth E. J. - Dynamic assays of inhibin B, anti-Mullerian hormone and estradiol following FSH stimulation and ovarian ultrasonography as predictors of IVF outcome. *Hum. Reprod.*, 20: 3178–3183, 2005.
- Fanchin R., Taieb J., Lozano D. H., Ducot B., Frydman R., Bouyer J. - High reproducibility of serum anti-Mullerian hormone measurements suggests a multi-staged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status. *Hum. Reprod.*, 20: 923–927, 2005.
- Fanchin R., Mendez Lozano D. H., Louafi N., Achour-Frydman N., Frydman R., Taieb J. - Dynamics of serum anti-Mullerian hormone concentrations during the luteal phase of controlled ovarian hyperstimulation. *Hum. Reprod.*, 20: 747–751, 2005.

- Fanchin R., Louafi N., Mendez Lozano D. H., Frydman N., Frydman R., Taieb J - Per-follicle measurements indicate that anti-mullerian hormone secretion is modulated by the extent of follicular development and luteinization and may reflect qualitatively the ovarian follicular status. *Fertil. Steril.*, 84: 167–173, 2005.
- Fanchin R., Schonauer L. M. , Righini C., Guibourdenche J., Frydman R., Taieb J - Serum anti- Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum. Reprod.*, 18: 323–327, 2003.
- Fanchin R., Schonauer L. M. , Righini C., Frydman N., Frydman R., Taieb J. - Serum anti- Mullerian hormone dynamics during controlled ovarian hyperstimulation. *Hum. Reprod.*, 18: 328–332, 2003.
- Fallat M. E., Siow Y., Marra M., Cook C., Carrillo A. - Mullerian-inhibiting substance in follicular fluid and serum: a comparison of patients with tubal factor infertility, polycystic ovary syndrome, and endometriosis. *Fertil. Steril.*, 67: 962–965, 1997.
- Ficicioglu C., Kutlu T., Baglam E., Bakacak Z. - Early follicular antimüllerian hormone as an indicator of ovarian reserve. *Fertil. Steril.*, 85: 592–596, 2006
- Franchimont P., Hazee-Hagelstein M. T., Hazout A., Gysen P., Salat-Baroux J., Schatz B., Demerle F. - Correlation between follicular fluid content and the results of in vitro fertilization and embryo transfer. I. Sex steroids. *Fertil. Steril.*, 52: 1006–1011, 1989.
- Gruijters M. J., Visser J. A., Durlinger A. L., Themmen A. P. - Anti-Mullerian hormone and its role in ovarian function. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 211: 85–90, 2003.
- Hansen K. R., Morris J. L., Thyer A. C., Soules M. R. - Reproductive aging and variability in the ovarian antral follicle count: application in the clinical setting. *Fertil. Steril.*, 80: 577–583, 2003.
- Hazout A., Bouchard P., Seifer D. B., Aussage P., Junca A. M., Cohen-Bacrie P. - Serum antimullerian hormone/mullerian-inhibiting substance appears to be a more discriminatory marker of assisted reproductive technology outcome than follicle-stimulating hormone, inhibin B, or estradiol. *Fertil. Steril.*, 82: 1323–1329, 2004.
- Jain T., Klein N. A., Lee D. M., Sluss P. M., Soules M. R. - Endocrine assessment of relative reproductive age in normal eumenorrheic younger and older women across multiple cycles. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 189: 1080–1084, 2003.
- Josso N., Racine C., di Clemente N., Rey R., Xavier F. - The role of anti-Mullerian hormone in gonadal development. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 145, 3–7, 1998.
- Klein N. A., Battaglia D. E., Fujimoto V. Y., Davis G. S., Bremner W. J., Soules M. R. -Reproductive aging: accelerated ovarian follicular development associated with a monotropic follicle-stimulating hormone rise in normal older women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 81, 1038–1045, 1996.
- Kwee J., Schats R., McDonnell J., Lambalk C. B., Schoemaker J.- Intercycle variability of ovarian reserve tests: results of a prospective randomized study. *Hum. Reprod.*, 19: 590–595, 2004.
- La Marca A., Malmusi S., Giulini S., Tamaro L. F., Orvieto R., Levratti P., Volpe A.- Anti-Mullerian hormone plasma levels in spontaneous menstrual cycle and during treatment with FSH to induce ovulation. *Hum. Reprod.*, 19: 2738–2741, 2004.
- Lee M. M., Donahoe P. K. - Mullerian inhibiting substance: a gonadal hormone with multiple functions. *Endocr. Rev.*, 14: 152–164, 1993.
- Lee M. M., Misra M., Donahoe P. K., MacLaughlin D. T. - MIS/ AMH in the assessment of cryptorchidism and intersex conditions. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 211:91-98, 2003.
- Muttukrishna S., McGarrigle H., Wakim R., Khadum I., Ranieri D. M., Serhal P. - Antral follicle count, anti-mullerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? *B. J. O. G.*, 112: 1384–1390, 2005.
- Penarrubia J., Fabregues F., Manau D., Creus M., Casals G., Casamitjana R., Carmona F., Vanrell J. A., Balasch J. - Basal and stimulation day 5 anti-Mullerian hormone serum concentrations as predictors of ovarian response and pregnancy in assisted reproductive technology cycles stimulated with gonadotropin-releasing hormone agonist–gonadotropin treatment. *Hum. Reprod.*, 20: 915–922, 2005.
- Pepinsky R. B., Sinclair L. K., Chow E. P., Mattaliano R. J., Manganaro T. F., Donahoe P. K., Cate R.L. - Proteolytic processing of Mullerian inhibiting substance produces a transforming growth factor-beta-like fragment. *J. Biol. Chem.*, 263: 18961–18964, 1988.
- Pigny P., Merlen E., Robert Y., Cortet-Rudelli C., Decanter C., Jonard S., Dewailly D. -Elevated serum concentration of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 88: 5957–5962, 2003.
- Scheffer G. J., Broekmans F. J., Dorland M., Habbema J. D., Looman C. W., te Velde E. R. - Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility. *Fertil. Steril.*, 72: 845–851, 1999.
- Scott R. T. Jr., Hofmann G. E., Oehninger S., Muasher S. J. - Intercycle variability of day 3 follicle-stimulating hormone

- concentrations and its effect on stimulation quality in in vitro fertilization. *Fertil. Steril.*, 54: 297–302, 1990.
- Seifer D. B., MacLaughlin D. T., Christian B. P., Feng B., Shelden R. M. - Early follicular serum mullerian-inhibiting substance concentrations are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fertil. Steril.*, 77: 468–471, 2002.
- Seifer D. B., MacLaughlin D. T., Penzias A.S., Behrman H. R., Asmundson L., Donahoe P. K., Haning R. V. Jr., Flynn S. D. - Gonadotropin releasing hormone agonist-induced differences in granulosa cell cycle kinetics are associated with alterations in follicular fluid mullerian-inhibiting substance and androgen content. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 76: 711–714, 1993.
- Teixeira J., Maheswaran S., Donahoe P. K. - Mullerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. *Endocr. Rev.*, 22: 657–674, 2001.
- te Velde E. R., Scheffer G. J., Dorland M., Broekmans F. J., Fauser B. C. - Developmental and endocrine aspects of normal ovarian aging. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 145: 67–73, 1998.
- van Rooij I. A., Tonkelaar I., Broekmans F. J., Looman C. W., Scheffer G. J., de Jong F. H., Themmen A. P., te Velde E. R. - Anti-mullerian hormone is a promising predictor for the occurrence of the menopausal transition. *Menopause*, 11: 601–606, 2004.
- van Rooij I. A., Broekmans F. J., Scheffer G. J., Looman C. W., Habbema J. D., de Jong F. H., Themmen A. P., te Velde E. R. - Serum antimullerian hormone concentrations best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study. *Fertil. Steril.*, 83: 979–987, 2005.
- Vigier B., Picard J. Y., Tran D., Legeai L., Josso N. - Production of antimullerian hormone: another homology between Sertoli and granulosa cells. *Endocrinology*, 114: 1315–1320, 1984.
- Weenen C., Laven J. S., Von Bergh A. R., Cranfield M., Groome N. P., Visser J. A., Kramer P., Fauser B. C., Themmen A. P. - Anti-Mullerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol. Hum. Reprod.*, 10: 77–83, 2004.
- Hehenkamp W. J., Looman C. W., Themmen A. P., de Jong F. H., te Velde E. R., Broekmans F. J. - Anti-Müllerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 91: 4057–4063, 2006.

“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

O Impacto do Tabagismo na Fertilidade

The Impact of Cigarette Smoking on Fertility

Juliano Augusto Brum Scheffer

Membro do corpo clínico e de pesquisa científica do Serviço de Medicina da Reprodução do Hôpital Antoine Béchère, chefiado pelos Professores René Frydman e Renato Fanchin

Endereço para correspondência:

Juliano Scheffer, Departamento de Obstetrícia e Ginecologia e Medicina da Reprodução, Hôpital Antoine Béchère, 157, rue de la Porte de Trivaux, 92141, Clamart, France. Tel: 33 0 0145374465. Email: julianoscheffer@hotmail.com

RESUMO

O tabagismo é responsável por uma alta morbimortalidade. Apesar da incidência de homens fumantes ter diminuído, a incidência de mulheres fumantes entre 15-24 anos está aumentando. O cigarro contém agentes aneugênicos e mutagênicos que podem agir diretamente nas células germinativas, além de diminuir os níveis sanguíneos e espermático de antioxidantes e interferir na divisão meiótica. A prevalência de infertilidade e o tempo para conceber são maiores, a fecundidade e taxa de sucesso nos tratamentos de reprodução assistida são menores em fumantes que não fumantes. Em adição, o tabagismo acelera a depleção ovariana, adiantando de 1 a 4 anos a menopausa, diminui a duração dos ciclos menstruais (<24 dias) e afeta diretamente os espermatozoides por alteração no DNA. Aproximadamente 13% dos casos de infertilidade feminina se devem ao cigarro. Há evidência que a proporção de nascimentos de homem/mulher tem declinado nos países industrializados nas últimas décadas. Embora a razão dessa tendência ainda seja indeterminada, agentes tóxicos como o cigarro parece ser uma das possíveis causas. A alta prevalência de mulheres e homens fumantes em idade reprodutiva é um

problema de grande preocupação e as várias campanhas contra o cigarro ainda são necessárias.

Palavras-chave: tabagismo, infertilidade, reprodução assistida

ABSTRACTS

Cigarette smoking is responsible for a high morbidity and mortality. Although the incidence of smoking has decreased among men, the incidence of smoking among 15 to 24 year-old women has been increasing. Cigarettes contain aneugenic and mutagenic agents that can act directly on germ cells. They can also cause a decrease in the antioxidant levels in blood and semen, and interfere with the meiotic division. The prevalence of infertility and the conceiving time increase, and the fecundity and success rate in assisted reproduction treatments are lower in smokers than in non-smokers. Furthermore, cigarette smoking accelerates the ovarian follicular depletion, making menopause occur 1 to 4 years earlier. It causes shorter cycles of less than 24 days, and has a directly affects sperm DNA. Approximately 13% of female infertility is due to smoking. There is evidence that the proportion of male to female births has decreased in the last decades. Although the cause of this tendency is yet undetermined, toxic agents like those in cigarettes are one of the possible causes. The high prevalence of smoking among men and women in reproductive age is cause for

Recebido em 23/08/06
Avaliado e aceito em 12/03/07

great concern and media campaigns against smoking are still deemed necessary.

Key words: *cigarette smoking, infertility, assisted reproduction.*

INTRODUÇÃO

O tabagismo é responsável por uma alta morbimortalidade. 50% dos fumantes morrem devido aos efeitos adversos do cigarro. Apesar da incidência de homens fumantes ter diminuído, a incidência de mulheres fumantes entre 15-24 anos está aumentando. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, aproximadamente 1/3 da população mundial acima de 15 anos, 30% das mulheres e 35% dos homens em idade reprodutiva fumam.

A combustão do cigarro produz 4.000 diferentes componentes químicos como a nicotina, nitrosamina, monóxido de carbono, cádmio, hidrocarbonos aromáticos policíclicos que afetam negativamente os vários sistemas orgânicos. Os efeitos do cigarro no sistema reprodutivo são vários, entre eles, baixo peso ao nascer, placenta prévia, aborto espontâneo, gravidez ectópica, queda na fertilidade e diminuição na taxa de sucesso nos tratamentos de reprodução assistida.

Vários trabalhos comprovam o impacto negativo do cigarro na fertilidade. A prevalência de infertilidade é maior, a fecundidade é menor e o tempo para conceber é maior em fumantes que não fumantes (Hull *et al.*, 2000). Em adição, o tabagismo acelera a depleção ovariana, adiantando de 1 a 4 anos a menopausa (Baron *et al.*, 1990), diminui a duração dos ciclos menstruais (<24 dias) (Rowland *et al.*, 2002) e afeta diretamente os espermatozoides por alteração no DNA (Shen

et al., 1997; Aitken, 1999). Aproximadamente 13% dos casos de infertilidade feminina se devem ao cigarro.

Estudos epidemiológicos confirmam que 38% de mulheres não fumantes concebem no primeiro ciclo comparado com 28% de mulheres fumantes. A probabilidade de uma fumante demorar mais de um ano para engravidar é 3,4 vezes maior que a não fumante. Cada ano que a mulher fuma está associado com um aumento de 9% de risco de falha nos tratamentos de reprodução assistida (CI 1.02-1.15 $p < 0.01$) e comparativamente com as não fumantes, elas apresentam o dobro de risco de falha. (Klonoff-Cohen *et al.*, 2001).

Cotina é o principal produto de degradação da nicotina. Por causa de sua especificidade e concentração detectável nos fluidos corporais como no sangue, urina, saliva, líquido folicular e plasma seminal, ela é um válido biomarcador do tabagismo. Vários produtos do cigarro atingem o folículo ovariano e a presença de cotina tem sido associada com a redução da fertilização dos oócitos e de clivagem embrionária (El-Nemr *et al.*, 1998; Zitzmann *et al.*, 2003). Além disso, a nicotina apresenta efeito adverso na esteroidogênese das células da granulosa. (Bodis *et al.*, 1997). Em oócitos de ratos, alta dose de cádmio e nicotina bloqueiam o processo meiótico. (Racowsky *et al.*, 1989) e induzem apoptose nas células germinativas. (Xu *et al.*, 1996).

A Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva, em 2004, demonstrou claramente a falta de conhecimento da população em relação aos danos do cigarro na fertilidade. Figura 1

A alta prevalência de mulheres e homens fumantes em idade reprodutiva é um problema de grande preocupação e as várias campanhas contra o cigarro ainda são necessárias.

Figura 1 – Conhecimento público dos riscos do tabagismo

Public knowledge of the risks of smoking.

Smoking risk	Knowledge of risk
Lung cancer	99%
Respiratory disease	99%
Heart disease	96%
Miscarriage	39%
Osteoporosis	30%
Ectopic pregnancy	27%
Infertility	22%
Early menopause	17%

ASRM Practice Committee. Smoking and infertility. Fertil Steril 2004.

TABAGISMO E FERTILIDADE MASCULINA

O tabagismo tem sido associado à redução da densidade (-15.3%), alteração na concentração (-17.5%), na motilidade (-16.6%) e morfologia espermática (Vine *et al.*, 1994; Shen *et al.*, 1999; Kunzle *et al.*, 2003).

Fatores como o número de cigarro/dia, tempo de tabagismo, nível de nicotina nos fluidos corporais relacionam negativamente com a quantidade e qualidade dos espermatozóides.

Zavos *et al.*, 1998, avaliaram 29 pacientes fumantes (>20 cigarros/dia por pelo menos 10 anos) e 15 não fumantes e observou que os fumantes apresentavam maior alteração na estrutura flagelar ($p<0,05$) dos espermatozóides.

Zenzes *et al.*, 1999, mostraram que o nível de cotinina correlacionou positivamente com o número de cigarros fumados por dia ($r=0.775$, $p<0,0001$). A média do nível de cotinina foi maior em fumantes (252.9 ± 37 ng/ml) que não fumantes (4.2 ± 2.1 ng/ml) ($p<0,0001$). Mais recentemente, Sergerie *et al.*, 2000, também observaram que a concentração no sangue ($p<0,05$) e no plasma seminal ($p<0,0001$) de cotinina e de cádmio ($p<0,001$; $p<0,05$ respectivamente) são maiores em tabagista.

O mecanismo de modificação nos parâmetros espermáticos ainda não é totalmente esclarecido, mas parece envolver alteração hormonal na espermatogênese e/ou, diretamente, afetar as células germinativas (Sofikitis *et al.*, 1995). Além disso, o tabagismo está relacionado com aumento do dano oxidativo devido à produção de superóxidos, peróxidos e radicais livres no plasma e no sêmen. O stress oxidativo induz danos mitocondrial e nuclear (DNA) (Shen *et al.*, 1997; Potts *et al.*, 1999; Sakkas *et al.*, 2004; Tesarik *et al.*, 2004) em células somáticas humana, resultando em alteração cromossômica numérica como, por exemplo, o aumento da frequência de diplóides em oócitos e disomias em espermatozóides. Os fumantes apresentam elevada frequência de aneuploidia espermática (disomia Y $p<0,001$; disomia X, X-Y e 8 $p<0,01$; disomia 13), redução na motilidade ($p<0,02$), maior alteração morfológica principalmente de cabeça ($p<0,01$) e menor concentração de espermatozóide ($p<0,001$) (Rubes *et al.*, 1998; Shi *et al.*, 2001).

Em homens fumantes, a concentração de leucócitos no plasma seminal é 48% maior ($p<0,0001$) e o nível de espécie oxidativo é 107% maior ($p=0,001$). Uma explicação do alto nível de leucócito é que os metabólicos do cigarro podem induzir a uma reação inflamatória no trato genital ativando os mediadores de inflamação como as interleucinas IL-6 e IL-8 e consequentemente o recrutamento dos leucócitos. Outra explicação plausível é que os metabólicos do cigarro causam danos na espermatogênese resultando espermatozóides defeituosos que geram o infiltrado de leucócitos no trato reprodutor cujo objetivo é a fagocitose desses gametas danificados. (Saleh *et al.*, 2002; Trummer *et al.*, 2002).

O cigarro altera também o quadro espermático dos filhos de mulheres fumantes, observando uma queda entre 20 a 48% na concentração de espermatozóides. (Storgaard *et al.*, 2003; Jensen *et al.*, 2004). Mais recentemente, em 2005, Jensen *et al.* mostraram que o hábito de fumar durante a gravidez interfere na concentração de espermatozóides de seus descendentes e é dose dependente (mães que fumaram ≤ 10

cigarros/dia e >10 cigarros/dia apresentaram respectivamente OR=1,5 CI 0,9-2,8 e OR=2,6 CI 1,2-5,8 em relação às mães não fumantes).

Estudos observacionais têm relacionado também a diminuição da proporção de nascimento de homem/mulher com o tabagismo (Fukuda *et al.*, 2002). Viloria *et al.*, 2005 demonstraram que a razão de espermatozóide Y/espermatozóide X no ejaculado não apresenta diferença significativa entre não fumantes, fumantes moderados (<20 cigarros/dia) e fumantes “pesados” (≥ 20 cigarros/dia), mas houve uma diminuição da razão Y/X após a capacitação utilizando a técnica swim-up ($p=0,021$). Em relação aos embriões XY/XX, esta proporção diminuiu graças ao hábito de fumar dos homens ($p=0.0057$). Logo, o tabaco pode não afetar diretamente a produção de espermatozóide X e Y, mas parece afetar a qualidade dos espermatozóides Y.

Apesar dessas evidências entre o tabagismo e a infertilidade masculina, alguns trabalhos não mostraram alteração dos parâmetros espermáticos e da proporção Y/X dos espermatozóides com o hábito de fumar. (Lobel *et al.*, 1993; Samura *et al.*, 1997)

Tabagismo e Fertilidade Feminina

O impacto devastador do cigarro na taxa de sucesso de fertilização *in vitro* (FIV) é comparável ao aumento de 10 anos na idade da mulher (de 20 para 30 anos).

As mulheres fumantes apresentam uma queda de aproximadamente 80% na chance de conceber naturalmente (Hughes & Brennan, 1996) e uma queda de 66% na chance de conceber através das técnicas de reprodução assistida (Hassan & Killick, 2004), apesar de alguns autores não encontrarem essa associação (Wright *et al.*, 2006).

As mulheres fumantes tiveram altos níveis basais de hormônio folículo estimulante (FSH) ($p<0,0001$) principalmente com < 36 anos, requereram mais doses de gonadotrofinas na estimulação ovariana ($48.1\pm 15.6 \times 38.9\pm 13.6$ ampolas de 75UI, $p<0,0001$), menor número de oócitos recuperados ($6.2\pm 3.4 \times 11.1\pm 6.3$ oócitos, $p<0,0001$), maior taxa de ciclos cancelados (18,5% x 8,5%) e maior falha de fertilização (18,5% x 8,5%) (El-Nemr *et al.*, 1998). Além disso, apesar de não ter sido estatisticamente significativa, a taxa de gravidez clínica também foi menor em fumantes (16,9% x 21,3%). Cooper *et al.*, 1995, observaram que mulheres fumantes ativas entre 38 e 49 anos apresentaram concentração de FSH 66% maior e as passivas 39% maior.

Hammond *et al.*, 2003, compararam a resposta à estimulação entre ex-fumantes (há 3 meses) e não fumantes e mostrou que as ex-fumantes apresentaram menor quantidade de folículos antrais em dia 2 ($p=0,007$), menor nível de estradiol no dia do hormônio coriônico gonadotrófico (HCG) ($p=0,03$) e menor quantidade de oócitos recuperados ($p=0,015$). Embora o número de embriões obtidos fosse similar ($p=0,52$), o número de embriões de 8 células em dia 3 foi menor em ex-fumantes ($p=0,034$).

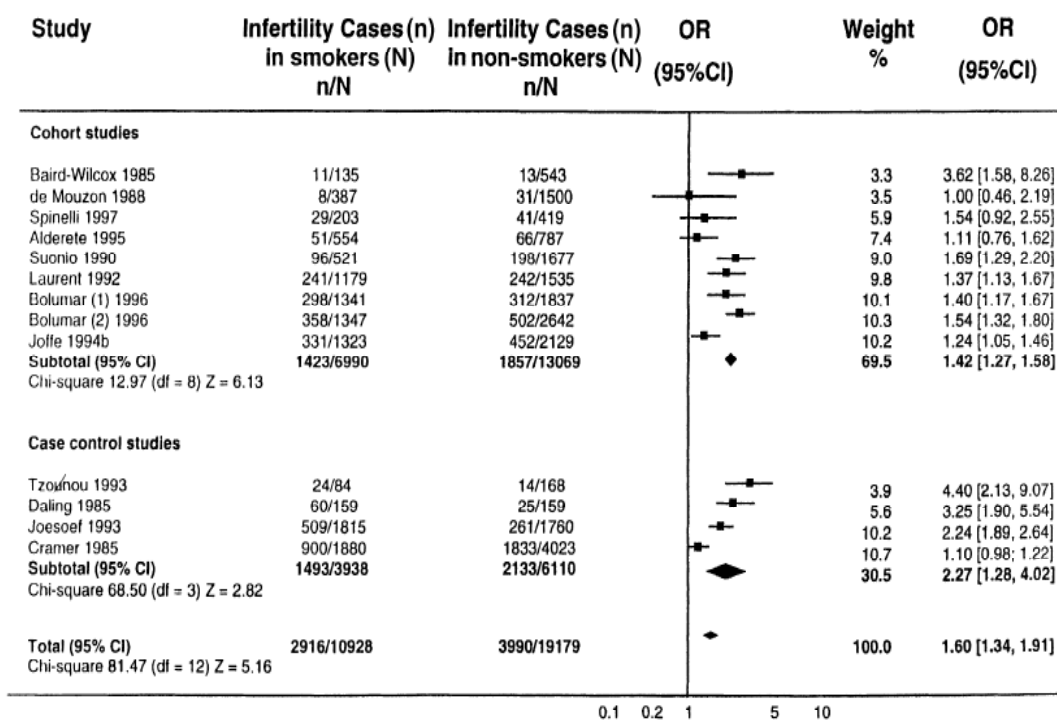
A taxa de implantação foi menor nas mulheres fumantes ativas (12%) e passivas (12,6%) que nas não fumantes (25%) ($p<0,01$), a taxa de gravidez também foi menor entre as fumantes ativas (19,4%) e passivas (20%) em relação às não fumantes (48,3%) por embrião transferido ($p<0,001$) (Neal *et al.*, 2005).

O atraso em conceber (>6 meses e >12 meses) foi associado com as mulheres fumantes ativas (OR=1.23 CI 0.98-1.49; OR=1.54 CI 1.19-2.01) e passivas (OR=1.17 CI 1.02-1.37; OR=1.14 CI 0.92-1.42), o mesmo acontecendo com os homens fumantes ativos ($p<0,05$) (Hull *et al.*, 2000). Os autores também observaram que esses efeitos são doses dependentes, ou seja, mais intensos de acordo com o número de cigarros /dia. A taxa de parto foi menor (OR=0.72 CI 0.61-

0.84) e a taxa de aborto foi maior (21.4% x 16.4% $p=0,02$) em fumantes (Lintsen *et al.*, 2005).

Augood *et al.*, em uma meta-análise, 1998, mostraram que mulheres fumantes têm um risco maior de infertilidade (OR= 1.60 CI 1.34-1.91), apresentam uma redução no número de gravidez por ciclo de tratamento (OR=0.66 CI 0.49-0.88), e atraso para conceber naturalmente (OR=1.42 CI 1.27-1.58) . Figura 2

Figura 2 – Meta-análise de 12 estudos sobre o tabagismo e infertilidade feminina. (Augood *et al.*, 1998)



O cigarro em mulheres grávidas está associado com aumento do risco de trisomia 21 nos descendentes devido à alteração meiótica e mulheres que fumam mais de 20 cigarros/dia apresentam maiores risco de gravidez ectópica (OR=3.5 CI 1.4-8.6) (Yang *et al.*, 1999), aumento de formação de radical livre ($p<0,001$) e uma diminuição de antioxidantes ($p=0,004$) no líquido folicular. (Paszowski *et al.*, 2002)

A concentração de cotinina aumenta com o número de cigarros/ dia ($r=0.69$, $p<0,001$), a taxa de fertilização é menor ($p<0.05$) e a chance de ter embriões poliplóides é 4x maior em fumantes ($p=0,022$) (Elenbogen *et al.*, 1991).

O mecanismo do tabagismo na fertilidade feminina é bastante complexo. Os componentes do cigarro inibem a aromatase nas células da granulosa e resultam em diminuição do estrogênio sanguíneo e maiores níveis de FSH. Outro efeito tóxico do cigarro é a depleção de células germinativas. Zenzes, 2000 observou alteração no DNA das células ovarianas e embriões

de fumantes, sugerindo o risco potencial de lesão nuclear, como alteração cromossômica numérica e estrutural, além do prejuízo na proliferação e a invasão trofoblástica (Charles *et al.*, 2000). Shiverick & Salafia, 1999, mostraram que o tabagismo interfere na função das células da granulosa luteinizadas resultando um corpo lúteo deficiente, explicando o provável mecanismo da maior taxa de aborto precoce em fumantes.

Maturação oocitária requer uma adequada vascularização nos ovários garantindo uma boa oxigenação e nutrição. O fator A de crescimento vascular endotelial (VEGF-A) é produzido pelas células da teca e granulosa, regularizando a vascularização durante o desenvolvimento folicular. Seu efeito é mediado por 2 receptores transmembrana, VEGFR-1 e VEGFR-2. Quando o VEGF-A está ligado à forma solúvel do receptor (sVEGFR-1), ocorre uma redução da bioatividade do VEGF-A, diminuindo o efeito de angiogênese e vascularização. Logo, o sVEGFR-1 age como um antagonista. Motejlek *et al.*, 2006, mostrou que

os fumantes apresentam significativamente maior quantidade de receptor 1 solúvel do fator de crescimento vascular endotelial no líquido folicular (499.6 pg/ml x 159.2 pg/ml $p < 0,05$) que não fumantes, resultando em diminuição da vascularização ovariana e redução da maturação oocitária. Em adição, a concentração de cotinina no líquido folicular em fumantes foi maior (83.9 ng/ml x 2.8 ng/ml $p < 0,05$).

CONCLUSÃO

A etiologia da infertilidade é multifatorial e o tabagismo parece ser um desses fatores. Diante do exposto, podemos concluir:

- 13% da infertilidade são atribuíveis ao tabagismo.
- O tabagismo acelera a depleção ovariana, adianta a idade da menopausa de 1 a 4 anos, dependendo do número de cigarro/dia.
- O tabagismo está associado com aumento do risco de aborto espontâneo e gravidez ectópica.
- Uma das prováveis explicações da queda de fertilidade em fumantes é alteração mutagênico nos gametas
- Os resultados dos tratamentos de reprodução assistida são prejudicados com o tabagismo
- Tanto os fumantes ativos como passivos apresentam queda na fertilidade.

A recomendação de deixar de fumar deve ser rotina nos consultórios médicos e incentivada ao máximo, incluindo até mesmo os casais que desejam engravidar e/ou que estejam em tratamentos de reprodução assistida. O tratamento do tabagismo é importante e requer uma equipe multidisciplinar, envolvendo aconselhamentos, programas educativos, consultas com especialista e outros métodos de intervenção.

Outros trabalhos são necessários para confirmar e validar os efeitos deletérios do cigarro na queda da fertilidade.

REFERÊNCIAS

- Aitken R. J. - The Amoroso Lecture. The human spermatozoon—a cell in crisis? *J. Reprod. Fertil.*, 115: 1–7, 1999.
- American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama. - Smoking and infertility. *Fertil. Steril.*, 82, Supplement 1: 62–67, 2004.
- American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama. - Smoking and infertility. *Fertil. Steril.*, 81: 1181–1186, 2004.
- Augood C., Duckitt K., Templeton A.A. - Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod.*, 13: 1532–1539, 1998.
- Baron J. A., La Vecchia C., Levi F. - The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 162: 502–514, 1990.
- Bodis J., Hanf V., Torok A., Tinneberg H. R., Borsay P., Szabo I. - Influence of nicotine on progesterone and estradiol production of cultured human granulosa cells. *Early Pregnancy*, 3: 34–37, 1997.
- Charles G. D., Bartels M. J., Zacharewski T. R., Gollapudi B. B., Freshour N. L., Carney E. W. - Activity of benzo[a]pyrene and its hydroxylated metabolites in a estrogen receptor-alpha reporter gene assay. *Toxicol. Sci.*, 55: 320–326, 2000.
- Cooper, G. S., Baird, D. D., Hulka, B. S., Weinberg C.R., Savitz D.A., Hughes C.L.JR. - Follicle stimulating hormone concentration in relation to active and passive smoking. *Obstet. Gynecol.*, 85: 407–411, 1995.
- El-Nemr A., Al-Shawaf T., Sabatini L., Wilson C., Lower A. M., Grudzinskas J.G. - Effect of smoking on ovarian reserve and ovarian stimulation in in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum. Reprod.*, 13: 2192–2198, 1998.
- Elenbogen A., Lipitz S., Mashiach S., Dor J., Levran D., Ben-Rafael Z. - The effect of male and female smoking on the outcome of in-vitro fertilization - embryo transfer program. *Hum. Reprod.*, 6: 242–244, 1991.
- Fukuda M., Fukuda K., Shimizu T., Andersen C. Y., Byskov A.G. - Parental periconceptional smoking and male: female ratio of newborn infants. *Lancet.*, 359: 1407–1408, 2002.
- Hammond K. R., Dharia S. P., Steinkampf M.P. - Does smoking cessation normalize ovarian response in women undergoing in vitro fertilization? *Fertil. Steril.*, 80: Supplement 3, 133, 2003.
- Hassan M., Killick S. - Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. *Fertil. Steril.*, 81: 384–392, 2004.
- Hughes E. G., Brennan B. G. - Does cigarette smoking impair natural or assisted fecundity? *Fertil. Steril.*, 66: 679–689, 1996.
- Hull M.G., North K., Taylor H., Farrow A., Ford W. C. - Delayed conception and active and passive smoking. The Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood Study Team. *Fertil. Steril.*, 74: 725–733, 2000.
- Jensen T. K., *et al.* - Association of in utero exposure to maternal smoking with reduced semen quality and testis size in adulthood: a cross-sectional study of 1,770 young men from the general population in five European countries. *Am. J. Epidemiol.*, 159: 49–58, 2004.
- Jensen M. S., Mabeck L. M., Toft G., Thulstrup A. M., Bonde J. P. - Lower sperm counts following prenatal tobacco exposure. *Hum. Reprod.*, 20: 2559–2566, 2005.
- Klonoff-Cohen H., Natarajan L., Marrs R., Yee B. - Effects of female and male smoking on success rates of IVF and gamete intra-Fallopian transfer. *Hum. Reprod.*, 16: 1382–1390, 2001.
- Künzle R., Mueller M. D., Hänggi W., Birkhäuser M. H., Drescher H., Bersinger N. A. - Semen quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples. *Fertil. Steril.*, 79: 287–291, 2003.
- Lintsen A. M., Pasker-de Jong P. C., de Bøer E. J., Burger C. W., Jansen C. A., van Leeuwen F. E. - Effects of subfertility cause, smoking and body weight on the success rate of IVF. *Hum. Reprod.*, 20: 1867–1875, 2005.
- Lobel S. M., Pomponio R. J., Mutter G. L. - The sex ratio of normal and manipulated human sperm quantitated by the polymerase chain reaction. *Fertil. Steril.*, 59: 387–392, 1993.
- Motejlek K., Palluch F., Neulen J., Grümmner R. - Smoking impairs angiogenesis during maturation of human oocytes. *Fertil. Steril.*, 86: 186–191, 2006.
- Neal M. S., Hughes E. G., Holloway A. C., Foster W. G. - Side-stream smoking is equally as damaging as mainstream

- smoking on IVF outcomes. *Hum. Reprod.*, 20: 2531–2535, 2005.
- Paszkowski T., Clarke R. N., Hornstein M. D. - Smoking induces oxidative stress inside the Graafian follicle. *Hum. Reprod.*, 17: 921 – 925, 2002.
- Potts R. J., Newbury C. J., Smith G., Notarianni L. J., Jefferies T. M. - Sperm chromatin damage associated with male smoking. *Mutation Res.*, 423: 103–111, 1999.
- Racowsky C., Hendricks R. C., Baldwin K. V. - Direct effects of nicotine on the meiotic maturation of hamster oocytes. *Reprod. Toxicol.*, 3: 13-21, 1989.
- Rowland A. S., Baird D. D., Long S., Wegienka G., Harlow S. D., Alavanja M., Sandler D. P. - Influence of medical conditions and lifestyle factors on the menstrual cycle. *Epidemiology*, 13: 668–674, 2002.
- Rubes J., Lowe X., Moore D., Perreault S., Slott V., Evenson D., Selevan S. G., Wyrobek A. J. - Smoking cigarettes is associated with increased sperm disomy in teenage men. *Fertil. Steril.*, 70: 715–723, 1998.
- Sakkas D., D'Arcy Y., Percival G., Sinclair L., Afnan M., Sharif K. - Use of the egg-share model to investigate the paternal influence on fertilization and embryo development after in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil. Steril.*, 82: 74–79, 2004.
- Saleh R. A., Agarwal A., Sharma R. K., Nelson D. R., Thomas A. J. Jr. - Effect of cigarette smoking on levels of seminal oxidative stress in infertile men: a prospective study. *Fertil. Steril.*, 78: 491-499, 2002.
- Samura O., Mihar N., He H., Okamoto E., Ohama K. - Assessment of sex chromosome ratio and aneuploidy rate in motile spermatozoa selected by three different methods. *Hum. Reprod.*, 12: 2437–2442, 1997.
- Sergerie M., Ouhilal S., Bissonnette F., Brodeur J., Bleau G. - Lack of association between smoking and DNA fragmentation in the spermatozoa of normal men. *Hum. Reprod.*, 15: 1314-1321, 2000.
- Shen H. M., Chia S. E., Ni Z. Y., New A. L., Lee B. L., Ong C. N. - Detection of oxidative DNA damage in human sperm and the association with cigarette smoking. *Reprod. Toxicol.*, 11: 675– 680, 1997.
- Shen H. M., Chia S. E. , Ong C. N. - Evaluation of oxidative DNA damage in human sperm and its association with male infertility. *J. Androl.*, 20: 718–723, 1999.
- Shi Q., Ko E., Barclay L., Hoang T., Rademaker A. and Martin R. - Cigarette smoking and aneuploidy in human sperm. *Mol. Reprod.*, 59: 417–421, 2001.
- Shiverick K. T., Salafia C. - Cigarette smoking and pregnancy I: ovarian, uterine and placental effects. *Placenta*, 20: 265–272, 1999.
- Sofikitis N., Miyagawa I., Dimitriadis D., Zavos P., Sikka S., Hellstrom W. - Effects of smoking on testicular function, semen quality and sperm fertilizing capacity. *J. Urol.*, 154: 1030–1034, 1995.
- Storgaard L., Bonde J. P., Ernst E., Spano M., Andersen C. Y., Frydenberg M., Olsen J. - Does smoking during pregnancy affect sons' sperm counts? *Epidemiology*, 14: 278–286, 2003.
- Tesarik J., Greco E., Mendoza C. - Late, but not early, paternal effect on human embryo development is related to sperm DNA fragmentation. *Hum. Reprod.*, 19: 611–615, 2004.
- Trummer H., Habermann H., Haas J., Pummer K. - The impact of cigarette smoking on human semen parameters and hormones. *Hum. Reprod.*, 17: 1554–1559, 2002.
- Viloria T., Rubio M. C., Rodrigo L., Calderon G., Mercader A., Mateu E., Mesequer M., Remohi J., Pellicer A. - Smoking habits of parents and male: female ratio in spermatozoa and preimplantation embryos. *Hum. Reprod.*, 20: 2517 – 2522, 2005.
- Vine M. F., Margolin B. H., Morrison H. I., Hulka B. S. - Cigarette smoking and sperm density: a meta-analysis. *Fertil. Steril.*, 61: 35–43, 1994.
- Xu C., Johnson J. E., Singh P. K., Jones M. M., Yan H., Carter C. E. - In vivo studies of cadmium-induced apoptosis in testicular tissue of the rat and its modulation by a chelating agent. *Toxicology*, 107: 1-8, 1996.
- Yang Q., Sherman S. L., Hassold T. J., Allran K., Taft L., Pet-tay D., Khoury M. J., Erickon J. D., Freeman S. B. - Risk factors for trisomy 21: maternal cigarette smoking and oral contraceptive use in a population-based case-control study. *Genet. Med.*, 1: 80–88, 1999.
- Zavos P. M., Correa J.R., Karagounis C. S., Ahparaki A., Phoroglou C., Hicks C. L., Zarmakoupis-Zavos P. N. - An electron microscope study of the axonemal ultrastructure in human spermatozoa from male smokers and nonsmokers. *Fertil. Steril.*, 69: 430-434, 1998.
- Zenzes M. T., Bielecki R., Reed T. E - Detection of benzo(a)pyrene diol epoxide - DNA adducts in sperm of men exposed to cigarette smoke. *Fertil. Steril.*, 72: 330 –335, 1999.
- Zenzes M. T. - Smoking and reproduction: gene damage to human gametes and embryos. *Hum. Reprod. Update.*, 6: 122–131, 2000.
- Zitzmann M., Rolf C., Nordhoff V., Schrader G., Rickert-Fohring M., Gassner P., Behre H. M., Greb R. R., Kiesel L., Nieschlag E. - Male smokers have decreased success rate for in vitro fertilisation and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil. Steril.*, 79: 1550–1554, 2003.
- Wright K. P., Trimarchi J. R., Allsworth J., Keefe D. - The effect of female tobacco smoking on IVF outcomes. *Hum. Reprod.*, 21: 2930-2934, 2006.

Estresse, sua Influência nos Resultados de Fecundação Assistida

Falta tit inglês

**Cláudia Pazzini S. S. Scheffer¹ e
Juliano A. B. Scheffer²**

¹Fellow do Serviço de Psicologia e Reprodução Assistida do
Hôpital Antoine Béchère. Clamart, França

²Fellow do Serviço de Medicina da Reprodução do Hôpital
Antoine Béchère. Clamart, França.

Endereço para correspondência:
e-mail: claudiapazzini@hotmail.com

RESUMO

A infertilidade é um trauma psicológico para muitos casais, interferindo diretamente em suas vidas e nos tratamentos. Em 3 anos alguns podem desenvolver mesmo um quadro de depressão na ausência de gravidez. São apontadas vantagens do atendimento psicológico nos procedimentos de reprodução assistida.

Palavras-chaves: estresse; reprodução assistida

ABSTRACT

Infertility is a psychological trauma for many couples. This interferes with their lives and with the treatments. In a 3 year interval some will present depression if pregnancy does not occur. The advantages of a psychological assistance is pointed during ART procedures.

Key words: stress; assisted reproduction results

INTRODUÇÃO

Infertilidade é um trauma psicológico para muitos casais sendo para alguns o diagnóstico o momento mais estressante em sua vida. Em 2000, aproximadamente 5,7 milhões de mulheres nos Estados Unidos eram inférteis e em 2025 o número aumentará para aproximadamente 6,5 milhões. Apesar das atuais técnicas de Reprodução Assistida, as intervenções são muitas vezes estressantes para o casal como as injeções diárias, exames de sangue e ultra-sonográficos, coleta de oó-

citos, número de embriões transferidos, além da possibilidade de falha do tratamento. O impacto do diagnóstico, tratamento e a pressão social sobre o casal infértil são, especialmente para a mulher, as possíveis fontes de estresse.

A infertilidade pode induzir distúrbios psicológicos (Moller e Fällström 1999; Lalos, 1999), igual aos do câncer (Domar, 1993) e está envolvida em mortes e divórcios entre parceiros. Alguns pesquisadores (Thierring, et al 1993; Oddens, et al 1999) têm relatado que as mulheres durante o tratamento de infertilidade apresentam altos níveis de angústia, ansiedade, depressão, dificuldade no relacionamento, inclusive sexual.

Muitos fatores podem influenciar as consequências dos tratamentos de reprodução assistida como a idade, o tipo de infertilidade, a duração da infertilidade e possivelmente as alterações psicológicas. Por exemplo, os quadros de ansiedade e de depressão. Os transtornos psicológicos em mulheres inférteis aumentam com o tempo, atingindo um grau elevado de depressão após 3 anos de infertilidade. Por isso, alguns citam que a intervenção psicológica deve ser oferecida o quanto mais rápido para esses casais.

Além disso, um estudo australiano mostrou que o principal motivo dos casais interromperem o tratamento de infertilidade é a alteração emocional: "não consigo enfrentar outro tratamento" (42%) e custo emocional (64%) (Hammarberg, 2001).

ESTRESSE X INFERTILIDADE

Há muitas evidências que mostram associação significativa entre "stress" e infertilidade (Kaufman, et al 2000; McEwen, 2005). Uma das evidências pioneira foi o trabalho de Selye (1950) que observou atrofia ovariana em ratos expostos a uma variedade de estímulos nocivos. Mais recentemente, estudos laboratoriais têm demonstrado uma interação entre o eixo hipotálamo-hipófise-ovário e o "stress" e a influência negativa sobre o tratamento de infertilidade (Gallinelli, et al 2001; Klonoff-Cohen e Natarajan 2004; Lancaster, 2005).

Recebido em 14/08/06
Avaliado e aceito 23/03/07

Tanto no homem quanto na mulher, afeta os resultados do tratamento da infertilidade (Boivin e Schmidt, L, 2005) resultando, por exemplo, em menor quantidade de oócitos obtidos ($p=0,04$) (Klonoff-Cohen, *et al* 2001), menor taxa de gravidez ($p<0,01$) (Domar, 2000) e alteração espermática ($p<0,05$) (Kentenich, 1992).

Uma associação entre o comportamento hostil das mulheres inférteis e a menor chance de engravidar foi averiguada por Sanders, 1999, que postulou que as mulheres inférteis com elevados traços de ansiedade podem apresentar menor chance de engravidar e são menos capazes de superar o estresse do próprio tratamento, prejudicando a taxa de sucesso.

A qualidade espermática também é afetada, alterando a concentração, a motilidade, a morfologia ($p<0,001$) (Eskioçak, *et al* 2005). A qualidade espermática alterada, por componentes do plasma seminal ($p<0,05$) e Klimek, *et al* 2005, demonstraram inibição da conversão de androstenediona em testosterona pelas células de Leydig.

LIGAÇÃO FISIOLÓGICA ENTRE O ESTRESSE E FERTILIDADE NA MULHER

O estresse psicológico pode diminuir a fertilidade possivelmente por vários mecanismos como disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, alterações de neurotransmissores, alteração de receptores hipotalâmicos, distúrbio na secreção de gonadotrofinas, efeito local das catecolaminas no útero e na nas tubas uterinas, processo imunológico de implantação e distúrbios comportamentais (Ragni e Caccamo, 1992).

Hormônios do estresse e o eixo hipotálamo-hipófise-ovário se interagem, influenciando diretamente a fertilidade através de hormônios como hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), prolactina, LH, FSH, cortisol, opióides endógenos e melatonina. O fato é que alguns neurotransmissores são comuns no controle da fertilidade e do estresse.

Em relação ao quadro imunológico, verificou-se uma ativação de células T no sangue periférico das mulheres estressadas submetidas à fertilização assistida, levando a uma redução da taxa de implantação ($p<0,05$). (Gallinelli, 2001; Palter, 2001; Dobson, 2003).

A alteração hormonal também ocorre a nível folicular. Pesquisadores mostraram diferenças no nível de alguns glicocorticóides folicular entre mulheres que engravidaram e não engravidaram (Lewicka, *et al* 2003).

A dosagem sérica e/ou urinária de alguns hormônios relacionados com o estresse, como adrenalina, noradrenalina e cortisol é muito questionada. Enquanto alguns relatam mudanças na dosagem de cortisol e catecolaminas (Frankenhauser, 1975; Biondi e Brunetti 1990), outros não observaram diferença entre pacientes com e sem sinais de estresse. Além disso, vários trabalhos mostraram que pacientes com sinais significativos de estresse apresentaram dosagens de catecolaminas normais.

BENEFÍCIO DO TRATAMENTO PSICOLÓGICO

Harrison, *et al* (1981) e Dunphy, *et al* (1990) demonstraram que casais inférteis atingiram a gravidez com tratamento de stress antes dos tratamentos clássicos de infertilidade.

Muitos autores mostraram o efeito benéfico do tratamento psicológico, seja em grupo ou individual durante o tratamento da infertilidade, melhorando a comunicação e a interação do casal e até mesmo a compreensão quando do tratamento de reprodução assistida (McNaughton-Cassill, *et al* 2000).

Recentemente, Celia, *et al* (2006), evidenciou que a terapia em grupo (utilizando *Eastern Body-Mind Spirit*) de casais submetidos a tratamento de infertilidade diminui significativamente a ansiedade do casal ($p<0,01$), com tendência a maior taxa de gravidez. Em contrapartida, os casais que submeteram a intervenção psicossocial de relaxamento, tratamento cognitivo comportamental e psico-educacional tiveram maior taxa de gravidez especialmente quando a causa da infertilidade era inexplicada.

Logo, a intervenção psicológica melhora o emocional e os resultados da fertilização *in-vitro* (FIV) (Domar, 2000; Facchinetti, *et al* 2004). Recente meta-análise mostrou que a psicoterapia acompanhando o tratamento de FIV é realmente eficaz (de Liz e Strauss, 2005).

A psicoterapia é importante no tratamento do casal infértil, atuando em vários níveis, reduzindo o sentimento de desamparo, mudando o comportamento sexual, melhorando a comunicação conjugal e a compreensão do tratamento de reprodução assistida. Prepara melhor o casal se houver falha no tratamento e possivelmente melhora os resultados do tratamento.

CONCLUSÃO

Apesar de vários trabalhos demonstrarem a melhora nos resultados de FIV com a psicoterapia, é difícil calcular o quanto de melhora na taxa de gravidez podemos esperar. Por isso, mais pesquisas são necessárias para quantificar e validar esta eficácia, elucidar quando e como deveríamos dosar os hormônios relacionados com o estresse e qual o nível de alteração desses hormônios deveria nos preocupar.

Para combater a associação estresse e infertilidade, é necessário um trabalho multidisciplinar envolvendo o ginecologista, o especialista em reprodução assistida, o biólogo e o psicólogo. As evidências indicam que no tratamento da infertilidade, o tratamento psicológico é imprescindível, além de ser não invasivo e relativamente barato.

REFERÊNCIAS

- Biondi, M., Brunetti, G. Emotional stress and neuroendocrine system: a review of studies, 1980–1988. *New Trends Exp. Clin. Psychiat.*, 6, 5–21, 1990.
- Celia H. Y., Ernest H. Y. *et al*. Effectiveness of psychosocial group intervention for reducing anxiety in women undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled study. *Fertil and Steril.*, 85, 339–46, 2006.
- Domar A, Zuttermeister P and Friedman R. The psychological impact of infertility: a comparison with patients with other medical conditions. *J Psychosom Obstet Gynaecol.*, 14, 45–52, 1993.
- Domar A., Clapp D., Slawsby E *et al*. Impact of group psychological interventions on pregnancy rates in infertile women. *Fertil and Steril.*, 73, 805–811, 2000.
- Dunphy, B.C., Kay, R., Robinson, J.N. e Cooke, I.D. The placebo response of subfertile couples to attending a tertiary referral centre. *Fertil. Steril.*, 54, 1072–1075, 1990.
- Eskioçak S, Gozen AS, Yapar SB, Tavas F, Kilic AS and Eskioçak M. Glutathione and free sulphhydryl content of seminal plasma in healthy medical students during and after exam stress. *Hum Reprod.*, 20, 2595–2600, 2005.
- Facchinetti F, Tarabusi M and Volpe A Cognitive-behavioral treatment decreases cardiovascular and neuroendocrine

- reaction to stress in women waiting for assisted reproduction. *Psychoneuroendocrinology*, 29, 162–173, 2004.
- Frankenhauser, M. Experimental approaches to the study of catecholamines and emotion. In Levi, L. (ed.), *Emotions—Their Parameters and Measurement*. Raven Press, New York, pp. 209–234, 1975.
- Gallinelli A, Roncaglia R, Matteo ML, Ciaccio I, Volpe A, Facchinetti F. Immunological changes and stress are associated with different implantation rates in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril*, 76, 85–91, 2001.
- Hammarberg K, Astbury J, Baker HWG. (2001) Women's experience of IVF: a follow-up study. *Hum Reprod*, 16, 374–83, 2001.
- Harrison, R.F., O'Moore, A.M., O'Moore, R.R. and McSweeney, J.R. Stress profiles in normal infertile couples: pharmacological and psychological approaches to therapy. In Insler, V. and Bettendorf, G. (eds), *Advances in Diagnosis and Treatment of Infertility*. Elsevier/North-Holland, pp. 143–157, 1981.
- Boivin, J. and Schmidt, L. Infertility-related stress in men and women predicts treatment outcome 1 year later. *Fertil and Steril*, 83, 1745–52, 2005.
- Kaufman J, Plotsky PM, Nemeroff CB and Chamey D. Effects of early adverse experiences on brain structure and function: clinical implications. *Biol Psychiatry*, 48, 778–790, 2000.
- Klimek M, Pabian W, Tomaszewska B and Kolodziejczyk J. Levels of plasma ACTH in men from infertile couples. *Neuro Endocrinol Lett*, 26, 347–350, 2005.
- Klonoff-Cohen H, Chu E, Natarajan L, Sieber W. A prospective study of stress among women undergoing in vitro fertilization or gamete intrafallopian transfer. *Fertil Steril*, 76, 675– 87, 2001.
- Klonoff-Cohen H, Natarajan L. The concerns during assisted reproductive technologies (CART) scale and pregnancy outcomes. *Fertil Steril*, 81, 982– 8, 2004.
- Lalos A Breaking bad news concerning infertility. *Hum Reprod*, 14, 581–585, 1999.
- Lancastle D, Boivin J. Dispositional optimism, trait anxiety, and coping: unique or shared effects of biological response to fertility treatment. *Health Psychol*, 24, 171– 8, 2005.
- Lewicka S, von Hagens C, Hetting U, Grunwald K, Vecsei P, Runnebaum B and Rabe T. Cortisol and cortisone in human follicular fluid and serum and the outcome of IVF treatment. *Hum Reprod*, 18, 1613–1617, 2003.
- de Liz TM and Strauss B. Differential efficacy of group and individual/ couple psychotherapy with infertile patients. *Hum Reprod*, 20, 1324–1332, 2005.
- McEwen BS. Stressed or stressed out: what is the difference? *J Psychiatry Neurosci*, 30, 315–318, 2005.
- McNaughton-Cassill. Development of brief stress management support groups for couples undergoing in vitro fertilization treatment. *Fertil and Steril*, 74, 87–93, 2000.
- Möller A and Fällström K. Psychological factors in the aetiology of infertility: a longitudinal study. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 12, 13–26, 1991.
- Oddens BJ, Tonkelaar I, Nieuwenhuyse H. Psychosocial experiences in women facing fertility problems: a comparative survey. *Hum Reprod*, 14, 255– 61, 1999.
- Palter SF, Tavares AAB, Hourvitz A, Veldhuis JD and Adashi EY. Are estrogens of import to primate/human ovarian folliculogenesis? *Endocr Rev*, 22, 389–424, 2001.
- Ragni G and Caccamo A Negative effect of stress of in vitro fertilization program on quality of semen. *Acta Eur Fertil*, 23, 21–23, 1992.
- Sanders K. A. and N.W.Bruce. Psychosocial stress and treatment outcome following assisted reproductive technology. *Hum Reprod*, 14, 1656–1662, 1999.
- Selye, H. *Stress. A Treatise Based on the Concepts of the General- Adaptation-Syndrome and the Diseases of Adaptation*. Acta Inc. Medical Publishers, Montreal, 1950.
- Thiering P, Beaurepaire J, Jones M, Saunders D, Tennant C. Mood state as a predictor of treatment outcome after in vitro fertilization/embryo transfer technology. *J Psychosom Res*, 37, 481–91, 1993.

Sugestão para a Revista?

E-mail: **journalsbra@cmb.com.br**

Estudo “In Vitro” da Ação de Estrogênios Sobre o Endométrio Humano: Análise da Distribuição de Condroitim Sulfato e de Receptores de Estrogênio

Renato Ferrari

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfológicas, Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos para obtenção do título Doutor em Ciências Morfológicas.

Orientador: Luiz Eurico Nasciutti

Co-orientador: Christina Maeda Takiya

Rio de Janeiro
2005

RESUMO

As bases celulares e moleculares da fisiologia endometrial ainda não estão completamente esclarecidas. O endométrio está sob a influência dos hormônios sexuais e fatores locais que determinam mudanças morfológicas cíclicas que preparam o tecido para a implantação do embrião. Não ocorrendo gravidez o endométrio descama na menstruação. O sangramento uterino abundante é um problema comum, sendo o Premarin® (Estrogênios conjugados) uma opção de tratamento, embora não seja conhecido o seu mecanismo de ação nessa situação. Nos anos 70 foi surgida sua atuação nas propriedades físicas da substância fundamental. Considerando que os proteoglicanos representam um dos constituintes da matriz extracelular (MEC) envolvidos com essas propriedades, neste estudo, através de uma abordagem *in vitro*, procuramos avaliar uma possível ação dos estrogênios conjugados sobre a MEC do endométrio humano, com especial ênfase na análise da distribuição de glicosaminoglicanos (GAGs) sulfatados e de receptores de estrogênio (RE), utilizando técnicas de histoquímica, de imunohistoquímica, e de bioquímica. Culturas organotípicas de endométrio foram tratadas com estrogênios conjugados em altas doses e com

17 β Estradiol em doses fisiológica e supra-fisiológica durante 2 e 4 horas. O resultado mais relevante e original obtido neste trabalho foi a predominância de condroitim sulfato (CS) em relação aos outros GAGs sulfatados (dermatam e heparam sulfato), estando distribuído de forma homogênea por todo o estroma, porém mais concentrado ao redor de glândulas e vasos sanguíneos e um pouco mais abundante na fase proliferativa. Uma diminuição na quantidade de CS foi evidenciada no endométrio secretor após o tratamento com dose elevada de estradiol e menos evidente com os estrogênios conjugados. Ocorreu um aumento na concentração dos RE na fase proliferativa com estradiol. Nossos resultados sugerem que a distribuição de CS no endométrio humano é modulada pelos estrogênios, de forma rápida e provavelmente se a participação dos receptores nucleares, e levantam a questão de sua participação no rearranjo de moléculas da MEC durante os processos de decidualização e implantação do embrião.

Palavras-chave: 1. Endométrio. 2. Cultura organotípica. 3. Estrogênios conjugados. 4. Premarin®. 4. Condroitim Sulfato. 5. Receptores de estrogênio.

ABSTRACT

The cellular and molecular bases of endometrial physiology are still not well established. The endometrium is under influence of sexual hormones and local factors, which determine morphological cyclic changes preparing the tissue for embryo implantation. If pregnancy doesn't happen, the menstruation occurs. Abundant uterine bleeding is a common problem, and Premarin® (conjugated estrogens) is a treatment option, but its mechanism of action is still unknown. In the 70's it was thought that it acted on physical properties of the ground substance. As the proteoglycans are one of the constituents of extracellular matrix (ECM) involved with these properties, in this study, by an in vitro approach, we analysed a possible action of conjugated estrogens on human endometrial ECM with special emphasis in sulfated glycosaminoglycans (GAGs) and also the estrogen receptors (ER), using histochemical, biochemical and immunohistochemical techniques. Organotypic culture of endometrium was treated with high doses of conjugated estrogens and physiological and supra-physiological doses of 17 β Estradiol for 2 and 4 hours.

The most relevant and original result obtained in this study was the predominance of chondroitin sulfate (CS) over the other sulfated GAGs (dermatan and heparan sulfate), which was distributed in a homogeneous form for all over the stroma, more concentrated around glands and blood vessels, and a little bit more abundant in the proliferative phase. A diminution in the concentration of CS staining was seen in secretory endometrium after treatment with high doses of estradiol, and less significant with conjugated estrogens. There was an increase of ER content in proliferative endometrium after treatment with estradiol. Our results suggest that human endometrium CS distribution is modulated by oestrogens, in a fast way and probably without the participation of nuclear receptors, and raise the question of its participation in the rearrangement in ECM molecules during decidualization and embryo implantation process.

Key words: 1. Endometrium. 2. Organotypic culture. 3. Conjugated estrogens. 4. Premarin®. 4. Chondroitin Sulfate. 5. Estrogen receptors.

Sugestão para a Revista?

E-mail: **jornalsbra@cmb.com.br**

Gonal-F® - alfafolitropina - hormônio folículo estimulante recombinante (r-hfsh) - para uso subcutâneo. Uso adulto. **Composição e apresentações:** Gonal-F® 900 ui/1,5 ml: 1 injetor contendo 1,5 ml de alfafolitropina e 14 agulhas; Gonal-F® 450 ui/0,75 ml: 1 injetor contendo 0,75 ml de alfafolitropina e 7 agulhas; Gonal-F® 300 ui/0,5 ml: 1 injetor contendo 0,5 ml de alfafolitropina e 5 agulhas. **Indicações:** (i) anovulação (incluindo a síndrome do ovário policístico) em mulheres que não responderam ao tratamento com citrato de clomifeno, (ii) para o estímulo do desenvolvimento multifolicular em pacientes submetidas à superovulação em técnicas de reprodução assistida (tra), (iii) em associação com hormônio luteinizante (lh) para a estimulação do desenvolvimento folicular em mulheres com insuficiência grave de lh e fsh, (iv) para estimular a produção de espermatozoides no homem com hipogonadismo hipogonadotrófico congênito ou adquirido, em associação com a gonadotropina coriônica humana (hcg). **Contra-indicações:** hipersensibilidade à follitropina, fsh ou a qualquer dos excipientes; tumores do hipotálamo ou da hipófise. Nas mulheres: hipertrofia ou cistos ovarianos não originários da síndrome do ovário policístico; hemorragias ginecológicas de etiologia desconhecida; carcinoma do útero, ovário ou mama; quando uma resposta efetiva não pode ser obtida por insuficiência ovariana primária ou malformações dos órgãos sexuais incompatíveis com a gravidez ou por tumores fibróides do útero incompatíveis com a gravidez. Em homens: insuficiência testicular primária. **Cuidados e precauções especiais:** as pacientes devem ser avaliadas quanto a hipotireoidismo, deficiência adrenocortical, hiperprolactinemia e tumores da pituitária ou hipotálamo, e fornecido tratamento específico adequado. A possibilidade de hiperestímulo e ovulação múltipla deve ser considerada. Esta síndrome pode se tornar um evento médico sério caracterizado por cistos ovarianos grandes que tendem a se romper. É portanto prudente retirar o hcg em tais casos e avisar a paciente para privar-se de relações sexuais durante, pelo menos 4 dias. O risco de gravidez múltipla, após técnica de reprodução assistida, está relacionado ao número de óocitos/embriões transferidos. Valores elevados de fsh endógeno, no homem, são indicativos de insuficiência testicular primária. Estes pacientes não respondem ao tratamento com Gonal-F®/hcg. **Reações adversas:** muito comuns: cistos ovarianos; reações no local da injeção; cefaleia. Comuns: ohss ligeira a moderada; dor abdominal e sintomas gastrointestinais, tais como náuseas, vômitos, diarreia, cólica e distensão abdominal. Pouco comuns: ohss grave. Raras: torção ovariana. Muito raras: tromboembolismo, geralmente associado com ohss grave; reações alérgicas sistêmicas moderadas (eritema, rash ou edema facial). No homem: comuns: ginecomastia, acne e incremento ponderal. **Posologia e modo de usar:** Gonal-F® 900 ui/1,5 ml, 450 ui/0,75 ml e 300 ui/0,5 ml devem ser aplicados por via subcutânea. **Mulheres com anovulação (incluindo sop):** o tratamento deve começar dentro dos primeiros 7 dias do ciclo menstrual e deve ser ajustado pela a resposta individual da paciente. Um regime comum inicia com 75-150 ui fsh por dia e é aumentado em 37,5 ui (até 75 ui) em intervalos de 7 ou 14 dias, se necessário. Se a paciente não responder após 4 semanas, o ciclo deve ser abandonado e recommençado com uma dose inicial mais alta. Quando é obtida uma resposta ótima, injeção única de hcg deve ser administrada 24-48 horas após a última injeção de Gonal-F®. Se for obtida uma resposta excessiva, o tratamento deve ser interrompido e a aplicação do hcg suspensa. O tratamento deve recommençar no próximo ciclo com dosagem menor. **Estimulação ovariana em técnicas de reprodução assistida:** um regime de superovulação envolve a administração de 150-225 ui de Gonal-F® por dia, começando no 2º ou 3º dia do ciclo, até que seja atingido desenvolvimento folicular adequado, com a dose ajustada de acordo com a resposta da paciente, geralmente não mais que 450 ui por dia. Uma única injeção de hcg é administrada 24-48 horas após a última injeção de Gonal-F® para induzir a maturação final do folículo. "Down-regulation" com agonista do hormônio liberador de gonadotropina (gnrh) é usado a fim de suprimir o aumento de lh endógeno. Geralmente Gonal-F® é administrado 2 semanas após o início do tratamento com o agonista. **Homem infértil com deficiência hormonal:** Gonal-F® é usualmente prescrito na dose de 150 ui, 3 vezes por semana em combinação com a gonadotropina coriônica humana (hcg) por, pelo menos, 4 meses. A experiência clínica atual indica que pode ser necessário um tratamento de pelo menos 18 meses para obter a espermato gênese. **Mulheres com anovulação por deficiência grave de lh e fsh:** Gonal-F® deve ser administrado em injeções diárias, simultaneamente com a alfafolitropina. O tratamento deve ser adaptado à resposta individual de cada paciente. Inicia-se com a administração diária de 75 ui de alfafolitropina e 75 ui a 150 ui de fsh. O ajuste da dose pode ser efetuado após intervalos de 7 a 14 dias com incrementos de 37,5 ui a 75 ui, até 5 semanas. Quando se obtém uma resposta ótima, deve ser administrada uma única injeção de hcg, de 24 a 48 horas após as últimas injeções de Gonal-F® e de alfafolitropina (Luveris®). Recomenda-se que a paciente tenha relações sexuais no dia da administração de hcg, bem como no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada uma inseminação intra-uterina. Pode ser necessário um suporte da fase lútea. Caso seja obtida uma resposta excessiva, o tratamento deve ser interrompido e o hcg não deve ser administrado. O tratamento deve ser reiniciado no ciclo seguinte, com dose de fsh inferior à do ciclo anterior. **Conservação:** Gonal-F® injetor deve ser mantido sob refrigeração entre 2 e 8°C, protegido da luz. Não congelar. Durante o período de validade, pode ser guardado abaixo de 25°C por até 28 dias e descartado após esse período. Qualquer quantidade restante de medicamento após passados 28 dias da primeira abertura deve ser desprezado. Não utilize o medicamento se existirem partículas na solução ou se a solução não estiver límpida. Mantenha o Gonal-F® em sua embalagem original. Nestas condições, o prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação. Venda sob prescrição médica. Sas- serviço de atendimento serono: 0800-113320. Reg ms 1.1124.0205.

Luveris® 75 UI - alfafolitropina - para uso subcutâneo - uso adulto. **Composição e apresentações:** cada frasco-ampola contém 75 ui de alfafolitropina na forma de pó liofilizado para injeção. Solvente: água para injeção. Caixa com 1 frasco-ampola de pó liofilizado e 1 frasco-ampola de solvente. **Indicação:** em mulheres com insuficiência de lh e fsh, o objetivo da terapêutica com Luveris®, em associação com o fsh, é o desenvolvimento de um único "folículo de graaf" maduro, a partir do qual será liberado o óvulo após a administração de gonadotropina coriônica humana (hcg). Luveris® deve ser administrado segundo um esquema de injeções diárias, simultaneamente ao fsh. Dado que estas pacientes são amenorreicas e têm uma reduzida secreção de estrogênios endógenos, o tratamento pode ser iniciado a qualquer momento. **Contra-indicações:** hipersensibilidade às gonadotrofinas ou a qualquer dos excipientes; carcinoma do útero, ovário ou mama; tumores ativos, não tratados, do hipotálamo e da hipófise; hipertrofia ou cistos ovarianos não originados pela doença do ovário policístico; hemorragias ginecológicas de etiologia desconhecida. **Precauções e advertências:** não deve ser utilizado em situações incompatíveis com a gravidez. As pacientes devem ser examinadas em relação a hipotiroidismo, insuficiência da supra-renal, hiperprolactinemia e tumores do hipotálamo ou hipófise. Risco aumentado de hiperestimulação, podendo conduzir a um grave quadro clínico, caracterizado por cistos ovarianos de grandes dimensões, que podem romper. Uma excessiva resposta ovariana raramente origina uma hiperestimulação significativa, exceto se houver administração de hcg para induzir a ovulação. Portanto, é prudente não administrar hcg nestes casos e recomendar à paciente a abstenção de relações sexuais, ou métodos anticoncepcionais de barreira, durante pelo menos 4 dias. Recomenda-se a monitorização com ecografia, bem como medições do estradiol. Incidência de gravidez e nascimentos múltiplos. **Reações adversas:** a alfafolitropina é utilizada em associação com alfafolitropina, sendo difícil atribuir efeitos indesejáveis a qualquer das substâncias utilizadas. Espera-se que o perfil de segurança do Luveris® seja muito similar ao do hllh de origem urinária, com exceção de reações de hipersensibilidade e reações no local da administração. Foram relatadas reações ligeiras e moderadas no local da injeção (equimose, dor, rubor, prurido ou edema). Não foram relatadas reações graves no local da injeção nem reações alérgicas sistêmicas após a administração de Luveris®. A síndrome de hiperestimulação ovariana foi observada em menos de 6% das doentes tratadas com Luveris®. Não foi relatada síndrome de hiperestimulação ovariana grave. Tromboembolia, torção dos anexos (uma complicação do aumento do volume ovariano) e hemoperitônio foram raramente associados com a terapêutica com gonadotrofinas menopausais humanas. Pode também ocorrer gravidez ectópica, especialmente em mulheres com história de doença tubária anterior. **Posologia:** o tratamento deve ser adaptado à resposta individual da paciente, avaliada pela medição das dimensões do folículo por meio de ecografia e do nível de estrogênios. Inicia-se com a administração diária de 75 ui de alfafolitropina, em associação com 75-150 ui de fsh. Se um aumento da dose de fsh for considerado apropriado, o ajuste da dose deve ser efetuado, de preferência, após intervalos de 7-14 dias e, de preferência, com incrementos de 37,5-75 ui. Pode ser aceitável prolongar a duração da estimulação em qualquer um dos ciclos até 5 semanas. Quando se obtém uma resposta ótima, deve ser administrada uma única injeção de hcg, 24-48 horas após as últimas injeções de Luveris® e de fsh. Recomenda-se que a paciente tenha relações sexuais no dia da administração de hcg, bem como no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada uma inseminação intra-uterina. Pode ser necessário um suporte da fase lútea, uma vez que a ausência de substâncias com atividade luteotrópica (lh / hcg) após a ovulação pode conduzir a uma falência prematura do corpo lúteo. Se for obtida uma resposta excessiva, o tratamento deve ser interrompido e o hcg não deve ser administrado. O tratamento deve ser reiniciado no ciclo seguinte, com uma dose de fsh inferior à do ciclo anterior. **Modo de usar:** para administração subcutânea única e imediata após abertura e reconstituição. Luveris® pode ser misturado com gonaf® monodose em 1 ml de solvente, e co-administrado numa injeção única. Neste caso Luveris®

deve ser reconstituído em primeiro lugar e depois utilizado para reconstituir o pó de alfafolitropina. Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser descartados. **Conservação:** conservar em temperatura abaixo de 25°C. Proteger da luz. Nessas condições o medicamento é estável por 24 meses. Venda sob prescrição médica. Sas- serviço de atendimento serono: 0800-113320. Reg ms 1.1124.0221.

Cetrotide® - acetato de cetrorrelx - para uso subcutâneo - uso adulto - **composição e apresentação:** Cetrotide® na forma de pó liofilizado para injetável 0,25 mg contém: acetato de cetrorrelx 0,26 - 0,30 mg (equivalente a 0,25 mg de cetrorrelx base). Cartucho contendo: 1 frasco-ampola de pó liofilizado; 1 seringa pré-enchida com 1 ml de diluente; 1 agulha para diluição; 1 agulha para injeção subcutânea; 2 lenços umedecidos em álcool. **Indicação:** Cetrotide® é indicado para a prevenção da ovulação prematura em pacientes submetidas à estimulação ovariana controlada. **Contra-indicações:** hipersensibilidade ao acetato de cetrorrelx, a hormônios peptídicos extrínsecos ou a qualquer outro componente da fórmula. Grávidas, lactantes ou pós-menopausa, disfunção renal e hepática moderada e grave ou qualquer condição patológica. **Precauções e advertências:** Cetrotide® só deve ser utilizado em ciclos repetidos após avaliação cuidadosa da relação risco/benefício. Não deve ser administrado durante a gravidez e lactação. Deve ser dado suporte à fase lútea, de acordo com a prática médica reprodutiva. **Reações adversas:** podem ocorrer reações leves e transitórias no local da injeção como eritema, prurido e edema local. Ocasionalmente foram relatados efeitos sistêmicos, como náusea e dor de cabeça. **Posologia e modo de usar:** Cetrotide® deve ser administrado por injeção subcutânea. Deve ser administrado em dose única diária, de manhã ou à noite: **à noite:** o tratamento com Cetrotide® 0,25 mg deve iniciar-se no dia 5 da estimulação ovariana (96 a 120 horas após o início da estimulação ovariana) com gonadotrofinas, devendo continuar por todo o período de tratamento, até a noite anterior à aplicação do hcg para a indução da ovulação. **Pela manhã:** o tratamento com Cetrotide® 0,25 mg deve iniciar-se no dia 5 ou 6 da estimulação ovariana (aproximadamente 96 a 120 horas após início da estimulação ovariana) com gonadotrofinas e deve ser continuado durante o período de tratamento, incluindo o dia da aplicação do hcg. **Perda de dose:** é ideal que Cetrotide® seja administrado em intervalos de 24 horas, mas se houver perda de administração de Cetrotide® 0,25 mg no tempo certo, não há problema em administrar esta dose em horário diferente no mesmo dia. **Conservação:** deve ser conservado em temperatura inferior a 25°C, ao abrigo da luz e umidade e mantido em sua embalagem original. Venda sob prescrição médica. Sas- serviço de atendimento serono: 0800-113320. Reg ms 1.1124.0220

Ovidrel® 250 µg (alfacoriogonadotropina hcg recombinante (r-hcg)) para uso subcutâneo - uso adulto - **composição e apresentação:** Ovidrel® 250 mg / 0,5 ml: 1 seringa pré-enchida pronta para uso contendo 250 microgramas de alfacoriogonadotropina em 0,5 ml de solução. Ovidrel® 250 mg: 1 frasco-ampola de pó liofilizado contendo alfacoriogonadotropina 285 µg e 1 frasco-ampola de solvente com 1 ml de água para injeção. **Indicações:** Ovidrel® é utilizado em mulheres submetidas às técnicas de reprodução assistida, após a administração de outros medicamentos para promover o crescimento e desenvolvimento folicular, para a maturação desses folículos e a luteinização. Ovidrel® também é utilizado em anovulação ou oligo-ovulação. **Contra-indicações:** Ovidrel® não é indicado nos casos de: tumores do hipotálamo e da hipófise; hipersensibilidade à substância ativa ou aos excipientes; hipertrofia ou cistos ovarianos sem origem de ohss; hemorragia ginecológica sem explicação; carcinoma ovariano, uterino ou de mama; gestação extra-uterina nos últimos 3 meses; alterações tromboembólicas ativas; ou em situações onde uma resposta efetiva não possa ser obtida (falência ovariana primária, malformação dos órgãos sexuais incompatíveis com a gravidez, pós menopausa). **Precauções e advertências:** antes de iniciar o tratamento, a paciente deve ser avaliada quanto a hipotireoidismo, insuficiência da supra-renal, hiperprolactinemia e tumores do hipotálamo ou hipófise. Precauções especiais devem ser tomadas para mulheres com doença sistêmica clinicamente significativa, em que uma gravidez possa levar a um agravamento da situação. O tratamento com Ovidrel® pode aumentar o risco de "síndrome de hiperestimulação ovariana (ohss)", sendo o sintoma mais comum a dor abdominal. A paciente não deve ter relações sexuais durante, no mínimo, 4 dias, ou utilizar um método contraceptivo de barreira. A frequência de gestações e nascimentos múltiplos é aumentada em pacientes submetidas a este tratamento. O risco de desenvolvimento de ohss ou de gestação múltipla é reduzido se for utilizada a dose recomendada de Ovidrel®, e houver cuidadoso monitoramento ecográfico e dos níveis de estradiol. **Reações adversas:** síndrome de hiperestimulação ovariana de natureza leve a moderada (observada em aproximadamente 4% das pacientes). Dor abdominal, náusea e vômito, cefaleia, astenia, dor e reação no local da injeção, depressão, irritabilidade, agitação, diarreia e mastalgia. Pode ocorrer gestação ectópica, torção ovariana e outras complicações decorrentes das técnicas de reprodução assistida. **Posologia e modo de usar:** o conteúdo de uma seringa pré-enchida ou de um frasco-ampola de Ovidrel® (250 microgramas) deve ser administrado 24 a 48 horas depois de se ter alcançado uma estimulação ótima do desenvolvimento folicular. **Estabilidade e conservação:** Ovidrel® 250 mg / 0,5ml – solução injetável em seringa pré-enchida – deve ser conservado sob refrigeração (2°C a 8°C). Mantenha o medicamento em sua embalagem original. A seringa com solução injetável pode ser armazenada a uma temperatura de 25°C ou inferior por, no máximo, 30 dias sem refrigeração. Caso o medicamento não seja usado dentro de 30 dias, a solução deverá ser descartada. Ovidrel® 250 mg - pó liofilizado injetável – conservar em temperatura abaixo de 25°C. Manter na embalagem original. Nestas condições a validade é de 24 meses. Após a reconstituição do Ovidrel® com o solvente, deve ser utilizado imediatamente e de uma só vez. Qualquer porção da solução não utilizada deve ser descartada. Venda sob prescrição médica. Sas- serviço de atendimento serono: 0800-113320. Reg ms 1.1124.0222.

Crinone® - progesterona – gel vaginal 8% - uso adulto - **composição e apresentações:** cada aplicador dosifica 1,125 g de gel vaginal com 90 mg de progesterona (8%). Caixas com 7 ou 15 aplicadores de 90 mg. **Indicação:** Crinone® (progesterona) é indicado para o tratamento de infertilidade devido à fase lútea inadequada. Para uso nos procedimentos de fertilização in vitro, onde a infertilidade é principalmente devida a problemas tubários, idiopáticos ou relativa a endometriose associada a ciclos ovulatórios normais. **Contra-indicações:** hipersensibilidade conhecida a progesterona ou a qualquer um dos componentes da formulação; hemorragia uterina anormal não diagnosticada; câncer de mama ou de órgãos genitais; porfiria aguda; tromboflebite, distúrbios tromboembólicos, embolia cerebral; aborto oculto ou incompleto. **Precauções e advertências:** atenção particular às mamas e órgãos pélvicos, devendo ser obtido esfregado de papanicolaou. Devido à possibilidade de retenção hídrica, qualquer condição que possa ser influenciada por este fator necessita observação cuidadosa. Em casos de sangramento vaginal irregular, avaliar se há doença orgânica presente. Crinone® deve ser interrompido se houver recidiva de depressão grave. Sintomas da pós-menopausa podem ser mascarados. Os progestágenos podem piorar as manifestações de porfiria pré-existente. Crinone® pode ser administrado durante o primeiro trimestre de gestação de um procedimento de tra, em caso de deficiência no corpo lúteo. Crinone® não é indicado para o uso em aborto habitual ou ameaça de aborto. A amamentação deve ser suspensa durante o tratamento com Crinone®. Não operar maquinário perigoso e/ou dirigir veículos motorizados. Crinone® não deve ser utilizado em crianças. Possibilidade de distúrbios tromboticos (incluindo tromboflebite, trombose retiniana, embolismo cerebral e pulmonar). Nestes casos o tratamento deve ser imediatamente interrompido. **Reações adversas:** dor abdominal, dor nas costas ou articulações das pernas e dor no perineo, flatulência, dor/tensão nas mamas, fadiga, ondas de calor, lactação e retenção de fluidos, constipação, diarreia, dispepsia, eructação, dor gástrica, náusea e vômitos, redução da libido, dismenorréia, desaparecimento, aumento da micção, leucorréia, noctúria, irritação/prurido vaginal, sangramento vaginal e secreção vaginal, tontura, depressão, labilidade emocional, cefaleia, insônia, irritabilidade, nervosismo e sonolência, acne, prurido genital. Não é conhecida a relação da terapia com Crinone® para todos os eventos acima citados. A maioria dos eventos são leves e transitórios e frequentemente são resolvidos sem a interrupção do tratamento. **Posologia e modo de usar:** a administração vaginal para induzir uma transformação secretória do endométrio está indicada somente em casos em que o endométrio tenha sido adequadamente suprido de estrógeno, endógeno ou exógeno. Nestes casos o sangramento por supressão usualmente ocorre dentro de 3 a 7 dias após a interrupção da terapia com Crinone®, a menos que tenha ocorrido gestação. **Variação usual de dosagem:** o esquema de dosagem assume o intervalo entre as menstruações ou ciclos estrógenos como sendo de 28 dias e o dia 1 como sendo o primeiro dia de sangramento ou da terapia estrógena cíclica. Complementação ou reposição de progesterona como parte do esquema das técnicas de reprodução assistida - para suporte endometrial como parte da tra, iniciando administrando Crinone® em uma ou duas aplicações diárias. A maioria das mulheres respondem com 90 mg diariamente. Entretanto, algumas mulheres podem precisar de 90 mg duas vezes ao dia. Se a gravidez for confirmada, continuar com Crinone® até 12 semanas. Crinone® deve ser administrado, diariamente, no mesmo horário. Doses menores podem ser usadas em mulheres ovulando normalmente, com suspeita de deficiência de progesterona, como deficiência da fase lútea. **Conservação:** conservar o medicamento em temperatura entre 15°C e 25°C. Venda sob prescrição médica. Sas- serviço de atendimento serono: 0800-113320. Reg ms 1.1124.0217

2007

JUNHO

5th Annual Meeting

International Society for Stem Cell Research

June 17-20

Cairns, Queensland

Australia

JULHO

23rd Annual Meeting of the ESHRE

July 1-4

Lyon, France

British International Congress of Obstetrics and Gynaecology

July 4-6

ExCeL, London

AGOSTO

XXII Congresso Brasileiro de Reprodução Humana - SBRA

23 a 25 de Agosto de 2007

Centro de Convenções de Brasília

www.aeceventos.com.br/sbra

Continua >

SETEMBRO

**5th World Congress on
Ovulation Induction**
September 13-15
Rome, Italy

OUTUBRO

**17th World Congress on Ultrasound
in Obstetrics and Gynecology**
October 7-11
Florence, Italy

63rd Annual Meeting of the ASRM
October 13-17
Washington, DC
USA

MENOPUR® - Menotropina altamente purificada - (75 UI de FSH + 75 UI de LH) - USO ADULTO - **FORMA FARMACÊUTICA:** Caixas com 1 ou 5 ampolas de diluente de 1 ml e 1 ou 5 frasco-ampolas com 75 UI de menotropina altamente purificada (FSH + 75 UI de LH) para injeção SC ou IM após preparo de solução. **INDICAÇÃO:** Esterilidade em mulheres com insuficiência hipo ou normogonadotróficas, para estimulação do crescimento folicular. Esterilidade em homens com hipogonadismo hipogonadotrófico, em combinação com hCG (gonadotrofina coriônica humana) para estimular a espermatogênese. **CONTRA-INDICAÇÕES:** Não deve ser utilizado em caso de hipersensibilidade às gonadotrofinas ou à lactose, e nos seguintes quadros: Em mulheres: Gravidez, mal formação de órgãos sexuais incompatíveis com uma gravidez; aumento dos ovários ou cistos que não tenham sido causados por síndrome de ovários policísticos; sangramento ginecológico com causa desconhecida; tumores do útero, ovários e mama. Em homens: Câncer de próstata ou testículos. As seguintes condições devem ser tratadas apropriadamente antes do início de aplicação de MENOPUR®: disfunções da glândula tireóide e do córtex da glândula supra-renal; aumento do nível sérico da prolactina com diferentes causas (hiperprolactinemia); tumores na glândula pituitária ou no diencéfalo (hipotálamo). **POSIOLOGIA:** Na mulher: A dosagem de MENOPUR® para a indução do crescimento folicular em mulheres normo ou hipogonadotróficas depende da reação ovariana, e deve ser verificada através de exames ultra-sonográficos dos ovários e mensuração dos níveis de estradiol. Caso a dosagem de MENOPUR® for muito alta, podem ocorrer crescimentos foliculares uni e bilaterais múltiplos. Em geral, a terapia é iniciada com uma dosagem diária correspondente a 75-150 U.I. de FSH. Se os ovários não respondem, a dosagem pode ser gradativamente aumentada até surgirem evidências de aumento da secreção de estradiol e de crescimento folicular. O tratamento com a mesma dosagem de MENOPUR® é continuado até atingir-se um nível sérico de estradiol pré-ovulatório. Se o nível aumentar muito rapidamente, a dosagem deve ser reduzida. Para induzir a ovulação, 5.000 ou 10.000 U.I. de hCG (Gonadotrofina Coriônica Humana) são injetados intramuscularmente, 1 a 2 dias após a última administração de MENOPUR®. Observação: Após a administração de uma dose muito alta de MENOPUR®, a administração subsequente de hCG pode causar uma hiperestimulação involuntária dos ovários. No homem: Inicialmente, 1.000 - 3.000 U.I. de hCG (Gonadotrofina Coriônica Humana) são administrados 3 vezes por semana. Até atingir-se um nível sérico de testosterona normal. Então, 75-150 U.I. de MENOPUR® são administrados 3 vezes por semana, por alguns meses. **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS:** O hCG (Gonadotrofina Coriônica Humana) não deve ser administrado para induzir a ovulação em mulheres cujos ovários foram involuntariamente hiperestimulados. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** A interação com outros medicamentos é desconhecida. **REAÇÕES ADVERSAS:** As seguintes reações podem ocorrer com a aplicação de gonadotrofinas recombinantes ou menotropinas em casos de síndrome de hiperestimulação ovariana grave: ascite, hidrotórax, oligúria, hipotensão e fenômenos tromboembólicos. Ocasionalmente, o tratamento é acompanhado por náusea e vômito. Em casos isolados, reações de hipersensibilidade e febre podem ocorrer. **EFEITOS COLATERAIS:** Os tratamentos com gonadotrofinas recombinantes ou menotropinas podem levar a uma hiperestimulação ovariana. Isto, contudo, torna-se geralmente clinicamente relevante apenas após a administração de hCG (Gonadotrofina Coriônica Humana) para induzir a ovulação. Levando à formação de grandes cistos ovarianos, que tendem a romper-se podendo também causar sangramento intra-abdominal. O tratamento deve ser imediatamente descontinuado quando os primeiros sinais de hiperestimulação forem detectados ultrasonograficamente e através de dores e distensão palpável no baixo abdômen. Com a gravidez, estes efeitos colaterais podem intensificar-se e continuar por um longo período de tempo, podendo tornar-se um risco de vida. A gravidez múltipla involuntária ocorre com maior frequência durante os tratamentos de reprodução assistida. **CONDUTA NA SUPERDOSAGEM:** a) Nenhuma terapia é necessária quando uma hiperestimulação leve está presente (Nível I), acompanhada por um ligeiro aumento dos ovários (tamanho dos ovários 5 - 7 cm), secreção de esteróides excessiva, e dor abdominal. Contudo, a paciente deve ser informada, e cuidadosamente observada; b) A supervisão clínica e o tratamento sintomático, e talvez uma reposição de volume intravenoso em caso de alta concentração de hemoglobina, são necessários caso haja a ocorrência de hiperestimulação moderada (Nível II) com presença de cistos ovarianos (tamanho do ovário 8 - 10 cm), acompanhada de sintomas abdominais, náusea e vômito; c) A hospitalização é imperativa quando ocorre a hiperestimulação séria (Nível III) com presença de grandes cistos ovarianos (tamanho do ovário maior que 10 cm), acompanhada de ascite, hidrotórax, abdômen distendido, dor abdominal, dispnéia, retenção de sais, aumento da concentração de hemoglobina e da viscosidade do sangue, agregação plaquetária com risco de tromboembolismos. **CUIDADOS DE ARMAGEMEN:** Manter o medicamento até 25°C. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - Laboratórios Ferring Ltda - SAC 0800 772 4656