

Volume 13
Number 4
Oct-Nov-Dez 2009
ISSN 1517-5693

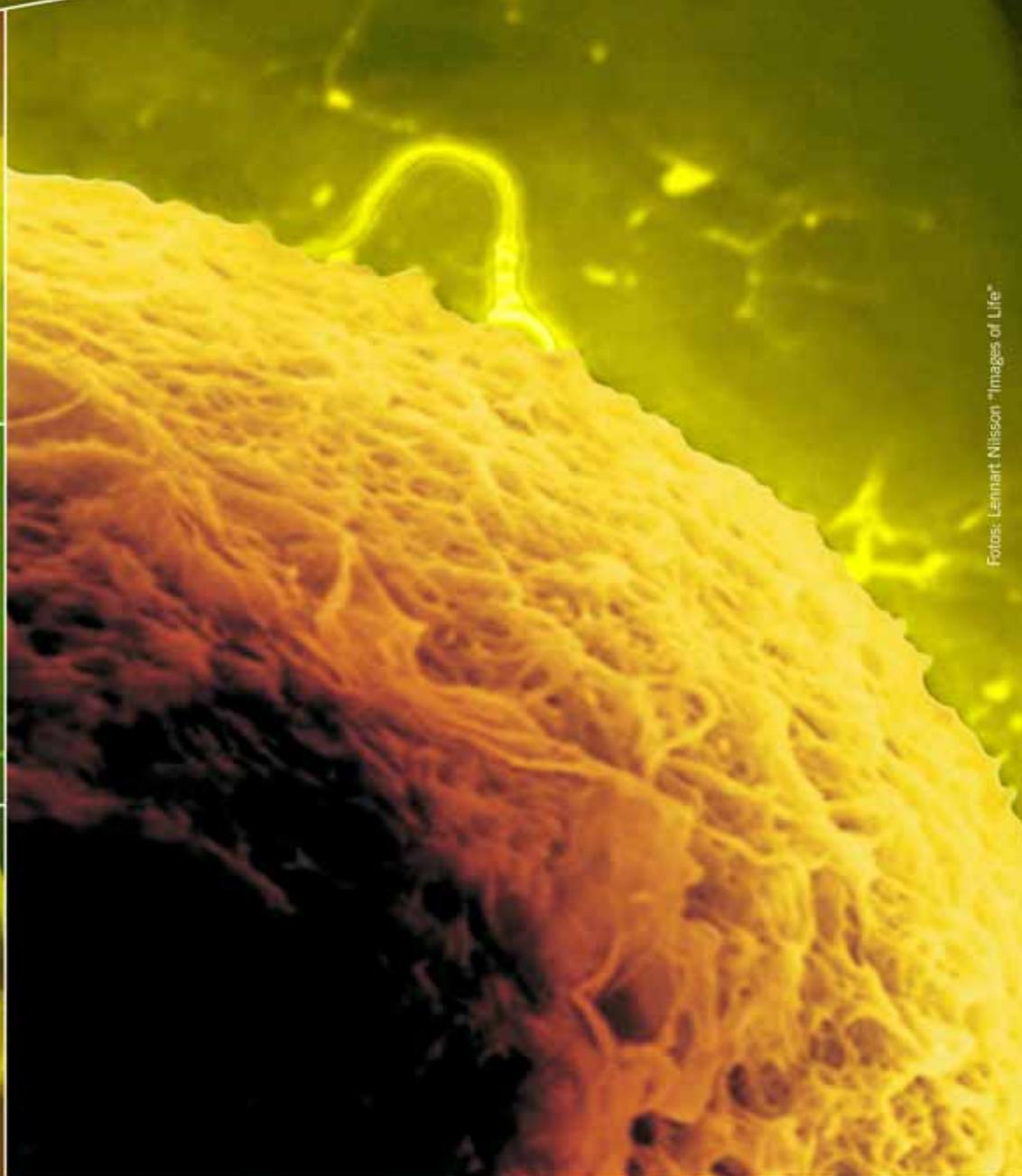
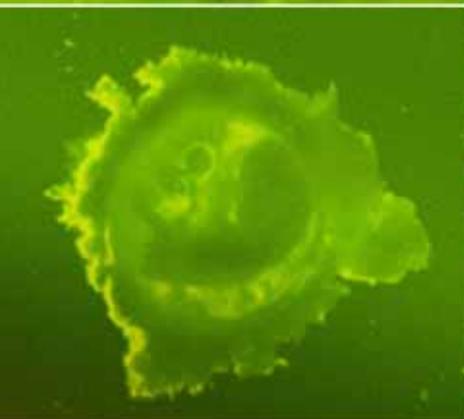
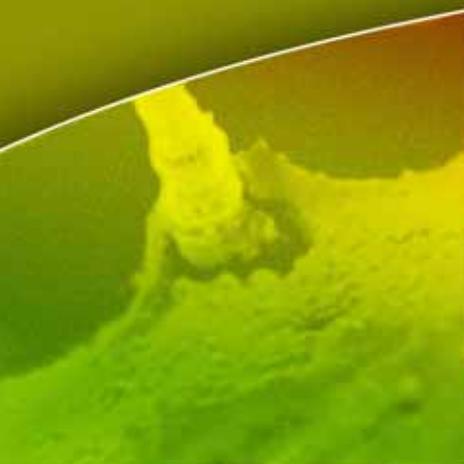
JBRA

Assisted Reproduction

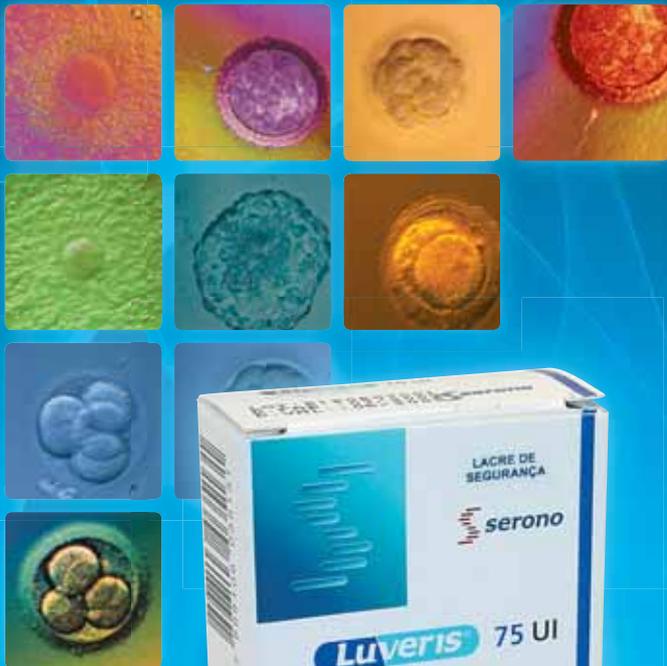
JORNAL BRASILEIRO DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA

SBRA
Sociedade Brasileira de
Reprodução Assistida

*Revista Brasileira de
Reprodução Assistida*



Fotos: Lennart Nilsson "Images of Life"



Luveris®

alfalutropina

A suplementação com r-hLH pode determinar benefícios sobre a evolução do tratamento para mulheres acima de 35 anos de idade¹

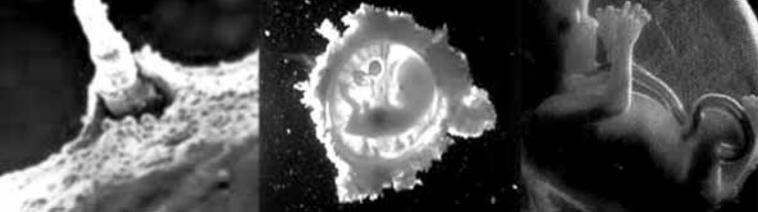
Possibilita a individualização do tratamento²



LUVERIS® 75 UI (alfalutropina) - USO ADULTO - Para uso subcutâneo. **Indicação:** Luveris® em associação com uma preparação de hormônio folículo estimulante (FSH), é recomendado para a estimulação do desenvolvimento folicular em mulheres com insuficiência grave de LH e FSH. Luveris® deve ser administrado segundo um esquema de injeções diárias, simultaneamente ao FSH. Dado que estas pacientes são amenorréicas e têm uma reduzida secreção de estrogênicos endógenos, o tratamento pode ser iniciado a qualquer momento. **Contraindicações:** 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 de etiologia desconhecida; hemorragias ginecológicas de etiologia desconhecida. **Precauções e advertências:** Não deve ser utilizado quando não é possível a obtenção de uma resposta efetiva, tais como, falência ovariana, má formação dos órgãos sexuais ou tumores fibróides do útero incompatíveis com a gravidez. As pacientes devem ser examinadas em relação a hipotireoidismo, 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. Em pacientes submetidas à indução de ovulação, a incidência de gravidez e nascimentos múltiplos é maior, em comparação à concepção natural. Luveris® não deve ser administrado durante a gravidez e a amamentação, em idosos, crianças e outros grupos de risco. Não se conhecem os efeitos da superdosagem com alfalutropina, no entanto, pode-se admitir a ocorrência da síndrome da hiperestimulação ovariana. **Reações adversas:** A alfalutropina é utilizada em associação com alfafolitropina, sendo difícil atribuir efeitos indesejáveis a qualquer das substâncias utilizadas. 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 pacientes tratadas com Luveris®. Não foi relatada síndrome de hiperestimulação ovariana grave. Podem ocorrer tromboembolia, torsão dos anexos (uma complicação do aumento do volume ovariano) e hemoperitônio. Pode também ocorrer gravidez ectópica, especialmente em mulheres com história de doença tubária anterior. Reações mais comuns: reações no local da injeção, cefaléia, sonolência, náuseas, dor abdominal, dor pélvica, síndrome de hiperestimulação ovariana, cistos ovarianos, dor nas mamas. **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 estrogênicos. Inicia-se com a administração diária de 75 UI de alfalutropina, por até 3 semanas, 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 Gonal-F® 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 36 meses. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SAC Merck Serono: 0800-113320. Reg MS 1.0089.0354

Referência: 1. Humaidan P, Bungum M, Bungum L, Yding Andersen C. Effects of recombinant LH supplementation in women undergoing assisted reproduction with GnRH agonist down-regulation and stimulation with recombinant FSH. RBM On-line 2004; p.1204. 2. Shoham Z, Balen A, Patel A et al. Results of ovulation induction using human menopausal gonadotropin or purified follicle-stimulating hormone in hypogonadotrophic hypogonadism patients. Fertil Steril 1991; 56: 1048-1053.

Contraindicação: pacientes com carcinoma do útero, ovário ou mama. **Interação medicamentosa:** Luveris® não deve ser coadministrado a outros medicamentos na mesma seringa, exceto Gonal-f® na apresentação monodose. A PERSISTIREM OS SINTOMAS O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.



JBRA

Assisted Reproduction

CORPO EDITORIAL

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

Editor Adjunto

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

Consultor Editorial

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

Assistente Editorial

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

Editores Associados

Edson Borges Jr	Fertility / Inst Sapientiae	SP Brasil
-----------------	--------------------------------	-----------

João Batista A Oliveira	CRH	SP Brasil
-------------------------	-----	-----------

Selmo Geber	Origen / UFMG	MG Brasil
-------------	---------------	-----------

Weydson Barros Leal	UFPE	PE Brasil
---------------------	------	-----------

CONSELHO EDITORIAL

Adelino Amaral Silva	Gênesis	DF Brasil
----------------------	---------	-----------

Alessandro Schuffner	Conceber	PR Brasil
----------------------	----------	-----------

Álvaro Petracco	Fertilitat/ PUC RS	RS Brasil
-----------------	--------------------	-----------

Ana Cristina Allemand Mancebo	G&O Barra	RJ Brasil
-------------------------------	-----------	-----------

Anne R Greenlee	OHSB	EUA
-----------------	------	-----

Aroldo Camargos	UFMG	MG Brasil
-----------------	------	-----------

Bela Zausner	Gênese	BA Brasil
--------------	--------	-----------

Bruno Scheffer	IBRRA	BH Brasil
----------------	-------	-----------

Carlos André Henriques	G&O Barra	RJ Brasil
------------------------	-----------	-----------

César Calfatti	Clin Los Dominicos	Chile
----------------	--------------------	-------

Claudia Borrero	Conceptum	Colombia
-----------------	-----------	----------

Claudia G Petersen	CRH	SP Brasil
--------------------	-----	-----------

Cláudio Chillik	CEGYR	Argentina
-----------------	-------	-----------

Condesmar Marcondes Filho	Nucl Santista RH	SP Brasil
---------------------------	------------------	-----------

David Vantman	CER	Chile
---------------	-----	-------

Dirceu H Mendes Pereira		SP Brasil
-------------------------	--	-----------

Eduardo Pandolfi Passos	SEGIR / UFRGS	RS Brasil
-------------------------	---------------	-----------

Ernesto Gallardo Lozano	IMER	México
-------------------------	------	--------

Fabio Firmbach Pasqualotto	Conception	RS Brasil
----------------------------	------------	-----------

Fernando Zeghers-Hochschild	Clin Las Condes	Chile
-----------------------------	-----------------	-------

Francisco Risquez	Clin La Trinidad	Venezuela
-------------------	------------------	-----------

Humberto Ikuo Shibasaki	UFMT	MT Brasil
-------------------------	------	-----------

Jorge Blaquier	Fertilab	Argentina
----------------	----------	-----------

João Pedro Junqueira Caetano	Pró-Criar/Mater Dei	MG Brasil
------------------------------	---------------------	-----------

Joaquim Roberto C Lopes	Cenafert	BA Brasil
-------------------------	----------	-----------

Jonathas Borges Soares	Projeto Alfa	SP Brasil
------------------------	--------------	-----------

Jorge Hallak	Androscience	SP Brasil
--------------	--------------	-----------

Juan Manuel Montoya	Conceptum	Colombia
---------------------	-----------	----------

Ívan Valencia Madera	CEMEFES	Equador
----------------------	---------	---------

Karen Sermon	VUB	Bélgica
--------------	-----	---------

Leila Montenegro S Farah	Fertility	SP Brasil
--------------------------	-----------	-----------

Leticia Urdapilleta	Cegyr	Argentina
---------------------	-------	-----------

Lídio Jair Ribas Centa	Androlab/ UFPR	PR Brasil
------------------------	----------------	-----------

Luiz Fernando Dale	C Medicina da Reprodução	RJ Brasil
--------------------	-----------------------------	-----------

Madalena Caldas	GERAR	PE Brasil
-----------------	-------	-----------

Marcos Sampaio	Origen	MG Brasil
----------------	--------	-----------

Mariângela Badalotti	Fertilitat	RS Brasil
----------------------	------------	-----------

Marilena Correa	UERJ	RJ Brasil
-----------------	------	-----------

Mario Cavagna	H Perola B/ I Sapientiae	SP Brasil
---------------	-----------------------------	-----------

Marisa Decat de Moura	IBBRA/Mater Dei	BH Brasil
-----------------------	-----------------	-----------

Newton E Busso	Unifert	SP Brasil
----------------	---------	-----------

Paulo Serafini	Huntington/ USP	SP Brasil
----------------	-----------------	-----------

Renzo Antonini Filho	I Saude da Mulher	MG Brasil
----------------------	-------------------	-----------

Ricardo Melo Marinho	Mater Dei	MG Brasil
----------------------	-----------	-----------

Roberta Wonchockier	Projeto Alfa	SP Brasil
---------------------	--------------	-----------

Roberto Coco	Fecunditas	Argentina
--------------	------------	-----------

Rose Marie M Melamed	Fertility	SP Brasil
----------------------	-----------	-----------

Sidney Glina	Hosp Albert Einstein	SP Brasil
--------------	----------------------	-----------

Silvana Chedid	Chedid-Grieco	SP Brasil
----------------	---------------	-----------

Renato Fanchin		França
----------------	--	--------

Diretoria da SBRA - 2009/2010

Presidente: Adelino Amaral Silva
www.sbra.com.br

Departamento de Publicações

Editora: Maria do Carmo Borges de Souza
Editor Adjunto: Paulo Franco Taitson
e-mail: jornalsbra@cmb.com.br

Presidente: Adelino Amaral Silva

1º Vice Presidente: Bela Zausner

2º Vice Presidente: Condesmar Marcondes de Oliveira

1º Secretário: Newton Eduardo Busso

2º Secretário: Lidio Jair Ribas Centa

1º Tesoureiro: Hitomi Miura Nakagava

2º Tesoureiro: Marcelo de Pontes Rocha

Editora do JBRA: Maria do Carmo Borges de Souza

Diretor de Comunicação: Dr. Paulo Taitson

Comissão de Atividades Internacionais:

Marcos Sampaio
Ricardo Baruffi

Departamento Científico:

Mario Cavagna
Fabio Pasqualotto
Eduardo Motta

Comissão de Ética e Defesa de Prerrogativa:**Efetivos:**

José Gonçalves Franco Junior
Edson Borges Junior
Selmo Geber

Suplentes:

Maria do Carmo Borges de Souza
Eduardo Pandolfi Passos
Alvaro Pigato Ceschin

Comissão de Educação Continuada:

Antonio Helio Oliani
Álvaro Petracco
Roberta Wonchockier
Maria Cecilia R.M. Albuquerque

Conselho Fiscal:**Efetivos:**

Luiz Fernando Dale
Joaquim Roberto Costa Lopes
Edilberto de Araújo Filho

Suplentes:

Mylena Naves de Castro da Rocha
Assumpto Iaconelli
Pedro Paulo Roque Monteleone

Conselho Consultivo:

José Gonçalves Franco Júnior
Selmo Geber
Edson Borges
Maria do Carmo Borges de Souza

Comissão de Comunicação:

Paulo Franco Taitson
Lia Ferragut
César Cornel

Relações Governamentais:

Rosaly Rulli Costa
Hitomi Miura Nakagava

PGD:

Coordenador: Selmo Geber
Assumpto Iaconelli Junior
Leila Farah
Mariana Faller

DST:

Caio Parente Barbosa
Waldemar Diniz de Carvalho
Paulo Naud

Endoscopia:

Coordenador: Maria Cecilia Erthal
Paulo Beltrame
Sergio Galbinsky

Endometriose:

Coordenador: Vilmon de Freitas
Elvio Tognotti
João Pedro Junqueira

Enfermagem:

Coordenadora: Suzana Zachia
Renata Trigo
Jacqueline Aranki

Psicologia:

Coordenadora: Ana Rosa

Andrologia:

Coordenador: Edson Borges

Projetos Multicentricos:

Franco Junior

Comissão de Normatização - ANVISA e SELO SBRA

Maria do Carmo Borges de Souza
Jonathas Borges
Isabel Cristina Amaral de Almeida
Claudia Petersen
Condesmar Marcondes Filho
Gilberto Almodin

Endocrinologia:

Coordenador: Rui Ferriani
Helena Corletta
Paulo Spinola
Polimara Spritzer
Ricardo Marinho

PRESIDENTES DA SBRA

José Gonçalves Franco Junior **1996-1998 e 1999-2000**
Edson Borges Junior **2001-2002**
Selmo Geber **2003-2004**
Maria do Carmo Borges de Souza **2005-2006**
Eduardo Pandolfi Passos **2007-2008**
Adelino Amaral Silva **2009-2010**

INFORMAÇÕES GERAIS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

TIPOS DE ARTIGOS PUBLICADOS

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

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

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

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

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

PREPARAÇÃO DOS ORIGINAIS

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

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

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

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

PÁGINA DE ROSTO

A página de rosto deve conter:

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

RESUMO E ABSTRACT

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

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

AGRADECIMENTOS

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

REFERÊNCIAS

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

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

1. Artigo de periódico

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

2. Livro

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

3. Capítulo de livro

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

4. Artigo de revista eletrônica

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

5. Artigo publicado na Internet:

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

6. Site

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

7. Software

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

TABELAS E FIGURAS

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

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

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

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

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

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

ENVIO/SUBMISSÃO DE ARTIGOS

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

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

Editorial
O desejo de ter filhos: um questionamento em aberto

Tonia Costa, Egleubia Andrade de Oliveira, Maria do Carmo Borges de Souza
 8

Artigo Original
Estudo comparativo entre dois cateteres diferentes usados para transferência de embriões

Carlos Gilberto Almodina, Vania Cibele Minguetti Câmara, Priscila Gonçalves Cardoso Pereira, Cássia Lopes Paixão, Raul Nakano
 9

Estudo prospectivo avaliando níveis de ansiedade em mulheres submetidas à fertilização *in vitro*

Cássia Cançado Avelar, Bernadette Veado, Marco Melo, Rívia Mara Lamaita, Sandro Magnavita Sabino, Ricardo Mello Marinho, João Pedro Junqueira Caetano
 12

Uso do corante Azul de Bromofenol na avaliação da fertilidade masculina

Tatyane Bandeira Barros, Darlete Lima Matos, Juliana Vieira Luz, Adriana Fracasso, André Luiz Eigenheer da Costa, Raimundo César Pinheiro, Elmar Pequeno
 17

Endometrial thickness assessment at embryo transfer in ICSI cycles using GnRH antagonists

Fernanda Freitas Oliveira Cardoso, Maria do Carmo Borges de Souza, Ana Cristina Allemand Mancebo, Carlos André Henriques, Haydee Castro Neves Santos, Marcelo Marinho de Souza
 20

Artigo de Revisão
Reverendo a síndrome do folículo vazio

Bruno Ramalho de Carvalho, MD, MSc
 25

Recepção de óvulos doados: a alternativa para a maternidade tardia.

Claudia Egypto Machado, Christina Sutter, André Luiz Eigenheer da Costa
 31

Artigo de Opinião
Aspectos legais na utilização de doação de gametas e embriões nas técnicas de reprodução humana assistida

Deborah Ciocci, Rui Geraldo Camargo Viana, Edson Borges Júnior
 35

Eventos

..... 36

O desejo de ter filhos: um questionamento em aberto

A infertilidade, hoje, é reconhecida pela OMS como doença, um problema de saúde pública. Embora não comprometa a integridade física, nem ameace a vida dos indivíduos, pode produzir impacto negativo, gerando frustração e debilitando a personalidade,

O desejo configura-se, então, como marco na busca por resolução de um problema – a ausência de filhos, ou infertilidade. Em acréscimo, as tecnologias reprodutivas, ao acenarem com possibilidades de resolução, instituíram a possibilidade de organizar, controlar o desejo. Assim, a reprodução passa a ser regulada pela decisão consciente de um filho programado.

Ao se afastar da esfera privada da intimidade do casal e se apoiar no instrumental tecnocientífico, a fecundidade e infecundidade assumem uma face técnica, que muitas vezes substitui (e até exclui) o sujeito subjetivo. Neste contexto, aponta-se um descompasso entre o desejo – consciente e inconsciente – de ter filhos.

Eis o desafio e a importância do trabalho multiprofissional integrado em saúde reprodutiva: se o paciente fala o seu desejo consciente, cabe à equipe permitir aflorar o desejo inconsciente, pois a infertilidade pode estar relacionada à sua impossibilidade de expressão. Além disso, há que se considerar que a temática da reprodução humana traz em si imbricados aspectos de diferentes domínios: biológicos, sociais e culturais. Cabe-nos questionar o quanto este desejo expressa representações, crenças, tabus e mitos construídos socialmente. Por que ter filhos é tão importante? O que leva uma pessoa a buscar tratamento por tantos anos ou a tentar ter um filho por 10, 20 anos? Se a função social da mulher extrapola o âmbito privado da casa, por que a maternidade parece ser ainda tão importante? A maternidade permanece como condicionante da identidade feminina, sua atribuição biológica “natural”? O desejo é então uma imposição social?

Tonia Costa

Egleubia Andrade de Oliveira

Maria do Carmo Borges de Souza

*Instituto de Ginecologia da UFRJ

Divisão de Reprodução Humana

Estudo comparativo entre dois cateteres diferentes usados para transferência de embriões

Comparative study between different catheters for embryo transfer

Carlos Gilberto Almodina^b, Vania Cibele Minguetti Câmara^a, Priscila Gonçalves Cardoso Pereira^a, Cássia Lopes Paixão^a, Raul Nakano^c

^a Materbaby – Reprodução Humana e Genética, Maringá, Paraná.

^b Departamento de Obstetrícia, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo.

^c Fertilclin – São Paulo, São Paulo.

Local do Trabalho: Materbaby – Reprodução Humana e Genética

Apresentado no XII Congresso Brasileiro de Reprodução Assistida de 2008 em São Paulo

Órgão financiador: FAPESP/Proc.: 02/02705-7

RESUMO

Objetivo: O objetivo deste estudo foi comparar o desempenho de um novo cateter flexível (Ingamed®) com o cateter de Sydney IVF®, muito utilizado em reprodução humana e com eficácia já comprovada.

Métodos: Estudo prospectivo e randomizado realizado em 93 pacientes submetidas à fertilização *in-vitro* convencional ou injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). As pacientes foram divididas em dois grupos quanto ao tipo de cateter utilizado na transferência embrionária: grupo 1 (n=46) as transferências foram realizadas com cateter Sydney e grupo 2 (n=47), pacientes tiveram seus embriões transferidos com cateter Ingamed. O desempenho dos dois cateteres foi avaliado através dos resultados das taxas de gravidez e implantação.

Resultados: Quando a transferência foi realizada com o cateter Ingamed a taxa de gravidez foi 42,55% e de implantação foi 20%. Com o uso do cateter Sydney obteve-se 45,65% e 21 % de gravidez e implantação, respectivamente.

Conclusões: Nossos resultados demonstram que não houve diferenças significativas nas taxas de gravidez ou implantação entre os dois grupos.

Palavras chaves: fertilização *in-vitro*, transferência embrionária, cateter.

ABSTRACT

Objective: The objective of this work was to compare the performance of a new flexible catheter (Ingamed®) with another catheter already widely used in human reproduction with proven efficacy (Sydney IVF®).

Methods: Prospective and randomized study performed in 93 patients undergoing *in-vitro* fertilization. The patients were divided in two groups according to the catheter used for embryo transfer: group 1 (n=46), transfers were made using Sydney's catheter, and group 2 (n=47), patients had their embryos transferred using Ingamed's catheter. The catheters' performance was assessed by the analysis of pregnancy and implantation rates.

Results: When transfer was carried out using Ingamed's catheter, pregnancy rate was 42.55% and implantation

rate was 20%. Sydney' catheter yielded pregnancy and implantation rates of 45.65% and 21%, respectively.

Conclusions: Our results show that there were no significant differences in pregnancy and implantation rates between the two groups tested.

Keywords: *in-vitro* fertilization, embryo transfer, catheter.

INTRODUÇÃO

Após três décadas do nascimento da reprodução humana, houve muitas mudanças, entretanto, as taxas de gravidez ainda são consideradas insatisfatórias. Atualmente, para conseguir aumento nas taxas de sucesso de um ciclo de fertilização *in-vitro* e transferência de embriões (FIVETE) aposta-se na melhoria da qualidade dos embriões transferidos, na técnica e facilidade de transferência dos embriões e na receptividade endometrial adequada para a implantação embrionária. Apesar de a transferência dos embriões para o interior da cavidade endometrial representar a etapa mais rápida de um ciclo de FIVETE, recentes publicações apontam para o fato de que seja um dos passos críticos para maximizar as chances de gravidez (Kovacs, 1999; Salha *et al.*, 2001; Schoolcraft *et al.*, 2001; Mansour & Aboulghar, 2002; Pasqualini & Quitans, 2002; Sallan, 2005).

Numerosos fatores como a experiência individual do médico (Karande *et al.*, 1999; Hearn-Stokes *et al.*, 2000), o tipo de cateter (Buckett, 2006), uso do ultrassom (Tang *et al.*, 2001), e a presença de sangue ou muco no cateter (Goudas *et al.*, 1998), tem sido reconhecidos como importantes para o sucesso da implantação do embrião.

Dois meta-análises recentes confirmam que a transferência de embriões guiada pelo ultrassom significativamente aumentam as taxas de gravidez clínica e implantação embrionária comparadas com o método sem ultrassom (Buckett, 2003; Sallan & Sadek, 2003). Em adição, uma revisão sistemática recente avaliou a firmeza do cateter como uma única variável em relação ao sucesso da transferência e concluiu que o uso do cateter de transferência flexível (soft) resulta em taxas de gravidez significativamente maiores quando comparadas com cateteres rígidos (Abou-Setta *et al.*, 2005).

Tabela 1 - Estudo comparativo entre cateter Sydney *versus* cateter Ingamed

	Cateter Sidney Grupo 1	Cateter Ingamed Grupo 2
Ciclos	46	47
Idade *	34,53 ± 4,54	33,44 ± 5,01
Oócitos submetidos a ICSI + FIV	260	229
Oócitos Fertilizados	209 (80,38%)	190 (82,96%)
Embriões Grau I e II	125 (59,80%)	112 (58,94%)
Embriões Transferidos *	3,63 ± 1,12	3,51 ± 0,96
Taxa de implantação	19,88 %	19,25
Gravidez/ transferência	21 (45,65%)	20 (42,55%)

Valores expressos em média ± desvio padrão

Baseado nos achados de que melhores resultados são obtidos quando se usa cateter ecogênico e flexível, foi desenvolvido um cateter a ser fabricado no Brasil, o cateter Ingamed® (Ingamed, Perobal- Brasil). Nossos estudos comparam esse cateter com outro flexível e ecogênico, o cateter Sydney IVF® (Cook Urological-EUA). O cateter Sydney é um cateter muito utilizado pelas clínicas de reprodução assistida, e há relatos que garantem sua eficácia (McIlveen *et al.*, 2005; Buckett, 2006). O cateter é um dos materiais mais caros em FIVETE, sendo assim, a sua fabricação em território nacional contribuiria para diminuir os custos do tratamento.

MATERIAIS E MÉTODO

Pacientes

Este estudo envolveu 93 pacientes com idade entre 25 a 39 anos, durante o período de maio de 2008 a maio de 2009, que procuraram o serviço de reprodução assistida da Materbaby- Reprodução e Genética, e após avaliação tiveram indicação de tratamento com fertilização *in-vitro* convencional ou injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). As pacientes que concordaram em participar do estudo assinaram termo de consentimento esclarecido e informado, e foram randomizadas em dois grupos: as pacientes do grupo 1 tiveram seus embriões transferidos com cateter Sydney IVF, e as pacientes do grupo 2 tiveram seus embriões transferidos com cateter Ingamed, ambos os cateteres com registro na ANVISA.

A hiperestimulação ovariana das pacientes foi iniciada com o bloqueio hipofisário com acetato de leuprolide (Lupron; TAP Pharmaceutical, Abbot Laboratories, Chicago, U.S.A.), como agonista de GnRH (0,15 ml/dia), iniciado entre o vigésimo primeiro ao vigésimo terceiro dia do ciclo menstrual até o início da menstruação seguinte. No segundo dia da menstruação o acetato de leuprolide era reduzido para 0,05 ml/dia, e iniciava-se o FSH recombinante (Gonal®, Serono) em dose que variou de 150 a 300UI/dia, a critério clínico, por no mínimo sete dias. O crescimento folicular foi monitorado pelo ultrassom endovaginal e gonadotrofina coriônica humana (HCG; 10.000 IU; Choriomon; Meizler-São Paulo) foi administrada quando pelo menos três folículos com ≥ 20 mm de diâmetro foram observados.

Fertilização *in-vitro* e cultivo embrionário

Os oócitos foram aspirados 34-36 horas após a injeção de HCG usando punção ovariana transvaginal guiada por ultra-som. Os oócitos colhidos foram lavados em D-PBS (GIBCO Laboratories, Grand Island, NY, U.S.A.) e transferidos para placas contendo meio de cultura destinados a cada grupo e mantidos em incubadora (Forma modelo 3159) a 37°C, com atmosfera contendo 5,5% de CO₂ e umidade de 97%.

O sêmen foi preparado através da técnica de gradiente descontínuo em camadas de 55% e 90% (SpermGrad™, Vitrolife, Kungsbacka, Sweden). Nos casos de infertilidade por fator masculino os oócitos foram submetidos à injeção intra-citoplasmática de espermatozoides (ICSI). Tal procedimento foi realizado 3 a 6 horas após a coleta dos oócitos, quando estes eram desnudados com o auxílio de hialuronidase (Irvine Scientific, USA). Nos casos onde os parâmetros do sêmen eram considerados normais, de acordo com a Organização Mundial de Saúde, foi realizada a inseminação dos oócitos com 100.000 espermatozoides/ml. Após 24 horas avaliava-se a fecundação e os pré-embriões eram transferidos para gotas de 50 µl de meio de cultivo sob óleo mineral.

Para a ICSI foi utilizado microscópio invertido Diaphot 300 (Nikon, Japan), equipado com contraste de fase Hoffman, sob aumento de 400X. O microscópio foi equipado com micromanipuladores hidráulicos MMO-204D e injetores IM6 (Narishige, Tokyo, Japan). O procedimento iniciava-se com a identificação, imobilização e aspiração de um único espermatozóide em uma gota de polivinilpirrolidona a 10% (Irvine Scientific, U.S.A.). O espermatozóide era, então, injetado no oócito, mantido preso por uma pipeta de sustentação. Depois da micromanipulação os oócitos injetados foram colocados em gotas de 50 µl de meio de cultivo GV (Ingamed – Perobal, Brasil) sob óleo mineral.

Em todos os ciclos onde mais que seis oócitos foram obtidos, apenas seis foram fertilizados, sendo o restante criopreservado pelo método de vitrificação (Fachini *et al.*, 2008).

Transferência dos embriões

As transferências embrionárias foram realizadas com a paciente em posição ginecológica, em área física próxima ao laboratório onde se encontravam os embriões. Os embriões foram transferidos para o útero através do cateter Ingamed ou Sydney com monitoramento ultra-sonográfico transabdominal para seu correto posicionamento. Todas as transferências embrionárias foram realizadas no terceiro dia pós-fertilização, sendo realizadas sempre pelo mesmo médico. Os cateteres de transferência foram conectados à seringa de insulina e eram preenchidos com um número máximo de quatro embriões por paciente em 10 µL de meio de cultura. Antes de preencher o cateter com o meio de cultura contendo os embriões colocava-se 50 µl de ar para ajudar na expulsão dos embriões. O preenchimento dos cateteres obedeceu sempre a mesma metodologia em ambos os grupos.

A fase lútea foi suplementada com 50 mg/dia de progesterona injetável, iniciando no dia da captação oocitária. A dosagem do β-hCG (gonadotrofina coriônica subunidade beta) foi realizada no 14º dia após a transferência dos embriões. A taxa de implantação foi definida somente

após batimento cardíaco presentes após a 13ª semana pós-transferência.

A significância estatística foi estimada usando o teste do χ^2 . Adotou-se o nível de significância de 0,05% ($\alpha = 5\%$). Níveis descritivos (P) inferiores a esse valor foram considerados significantes.

RESULTADOS

No grupo 1 o número médio de embriões transferidos foi 3,63 com um desvio padrão de 1,12. As taxas de gravidez/ transferência e implantação foram 45,65% e 19,88% respectivamente. No grupo 2 o número médio de embriões transferidos foi 3,51 com desvio de 0,96. As taxas de gravidez/transferência e implantação foram 42,55% e 19,25% respectivamente (Tabela 1).

DISCUSSÃO

Apesar de ainda haver opiniões conflitantes quanto às características do cateter, em teoria os cateteres flexíveis causam menos dano ao endométrio e conseqüentemente facilitariam a implantação, com menos sangue e contrações (Van Weering *et al.*, 2002). Entretanto, a principal desvantagem do cateter flexível parece ser um aumento no tempo usado para transferência se houver dificuldade para acertar o ângulo da junção cervical-uterina (Buckett, 2006). Gonen *et al.* (1991) mostraram que os cateteres rígidos passam com menor dificuldade durante a transferência devido a sua habilidade de manter sua forma quando guiados através de cervix mais difícil e estenótico. Levando ambas as teorias em consideração, muitos cateteres flexíveis têm uma guia ou cânula externa mais rígida, que facilita a passagem pelo cervix.

O cateter Ingamed apresenta, como o cateter Sydney, uma guia que facilita a transposição do canal cervical, evitando assim, a exposição dos embriões a efeitos ambientais adversos ou à necessidade de recolocar os embriões em um cateter mais rígido. Não houve diferenças nos resultados entre os 2 cateteres, quanto à dificuldade em atingir o útero (dados não mostrados). Foram avaliados: o tempo usado para transferência após o preenchimento do cateter e a presença de sangue após a retirada do cateter.

O uso de um cateter eco-denso facilita a identificação do cateter sob o ultrassom, assim, a duração do procedimento de transferência do embrião é significativamente reduzida com este tipo de cateter (Coroleu *et al.*, 2006). Por esse motivo foi escolhido este tipo de material para a fabricação do cateter Ingamed, pois o local da cavidade uterina onde os embriões são depositados, e a velocidade da transferência dos embriões são fatores determinantes do potencial da implantação embrionária (Eytan *et al.*, 2007).

Nossos resultados demonstram que não houve diferenças significativas nas taxas de gravidez ou implantação entre os dois grupos (Tabela 1). Apesar de o número de casos ainda ser pequeno, parece que o cateter Ingamed tem resultados comparáveis ao cateter Sydney, talvez pela similaridade dos produtos. Em nenhum dos casos do estudo, com ambos os cateteres, foi necessária uma segunda transferência devido à não permanência dos embriões no útero.

O tratamento para casais inférteis pela fertilização *in-vitro* é de custo muito elevado. Isto se deve ao fato de os equipamentos e produtos utilizados serem em sua grande maioria, importados. Um dos produtos onerosos nos procedimentos laboratoriais é o cateter. Um produto nacional, com possibilidade de preço menor e de mais fácil acesso pode contribuir muito para a popularização do tratamento, possibilitando que outras classes menos abastadas tenham acesso ao tratamento.

Correspondência:

Carlos Gilberto Almodin
Materbaby – Reprodução Humana
Av. XV de Novembro, 1232
CEP: 97 013 230 - Maringá – Pr.
e-mail: almodin@materbaby.com.br

BIBLIOGRAFIA

- Abou-Setta A M, Al-Inany HG, Mansour R, Serour GI and Abooghar MA. Soft versus firm embryo transfer catheters for assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2005; 20: 3114-21.
- Buckett WM. A meta-analysis of ultrasound-guided versus clinical touch embryo transfer. *Fertil Steril.* 2003; 80: 1037-41.
- Buckett WM. A review and meta-analysis of prospective trials comparing different catheters used for embryo transfer. *Fertil Steril.* 2006;85:728-34.
- Coroleu B, Barri PN, Carreras O, Belil I, Buxaderas R, Veiga A, Balasch J. Effect of using na echogenic catheter for ultrasound-guided embryo transfer in na IVF programme: a prospective, randomized, controlled study. *Hum Reprod.* 2006; 21:1809-14.
- Eytan O, Elad D, Jaffa AJ. Evaluation of the embryo transfer protocol by laboratory modelo f the uterus. *Fertil Steril.* 2007; 88: 485-93.
- Fachini FC, Ingamed CG, Minguetti-Câmara VC, Moron AF, Nakano R, Shimabukuru L. Vitri-ingá: um novo protocolo de vitrificação. *J Bras Reprod. Assist.* 2008; 12: 16-19.
- Gardner DK, Vella P, Lane M, Wagley L, Schlenker T, Schoolcraft WB. Culture and transfer of human blastocysts increases implantation rates and reduces the need for multiple embryo transfer. *Fertil Steril.* 1998; 69: 84-8.
- Gonen Y, Dirnfeld M, Goldman S, Koifman M, Abramovici H. Does the choice of catheter for embryo transfer influence the success rate of *in-vitro* fertilization? *Hum Reprod.* 1991; 6:1092-4.
- Goudas VT, Hammit DG, Damaro MA, Session DR, Singh AP, Dumesic DA. Blood on the embryo transfer catheter is associated with decreased rates of embryo implantation and clinical pregnancy with the use of *in-vitro* fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril.* 1998; 70: 878-82.
- Hearn-Stokes RM, Miller BT, Scott L, Creuss D, Chakraborty PK, Segars JH. Pregnancy rates after embryo transfer depend on the provider at embryo transfer. *Fertil Steril.* 2000; 74:80-6.
- Karande VC, Morris R, Chapman C, Rinehart J, Gleicher N. Impact of the "physician factor" on pregnancy rates in the large assisted reproductive technology program: do too many cooks spoil the broth? *Fertil Steril.* 1999; 71: 1001-9.
- Kovacs GT. What factors are important for successful embryo transfer after *in-vitro* fertilization? *Hum Reprod.* 1999; 14:590-2.
- Mansour RT, Abooghar MA. Optimizing the embryo transfer technique. *Hum Reprod.* 2002; 17:1149-53.
- McIlveen M, Lok FD, Pritchard J, Lashen H. Modern embryo transfer catheters and pregnancy outcome; a prospective trial. *Fertil Steril.* 2005; 84:996-1000.
- Pasqualini RS, Quitans S. Clinical practice of embryo transfer. *Reprod Biomed Online.* 2002; 4:83-92.
- Salha OH, Lamb VK, Balen AH. A postal survey of embryo transfer practice in the UK. *Hum Reprod.* 2001; 16:686-90.
- Sallam Hn, Sadek SS. Ultrasound-guided embryo transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril.* 2003; 80: 1042-46.
- Sallam HN. Embryo transfer: factors involved in optimizing the success. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2005; 17: 289-98.
- Schoolcraft WB, Surrey ES, Gardner DK. Embryo transfer: techniques and variables affecting success. *Fertil Steril.* 2001; 76:863-70.
- Tang OS, Ng EH, So WW, Ho PC. Ultrasound-guided embryo transfer: a prospective randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2001; 16:2310-15.
- Van Weering HGI, Schats R, McDonnell J, Vink JM, Vermeiden JPW, Hompes PGA. The impact of the embryo transfer catheter on the pregnancy rate in IVF. *Hum Reprod.* 2002; 17:666-70.

Estudo prospectivo avaliando níveis de ansiedade em mulheres submetidas à fertilização *in vitro*

Prospective study assessing levels of anxiety in women undergoing *in vitro* fertilization

Cássia Caçado Avelar ¹, Bernadette Veado ², Marco Melo ³, Rívia Mara Lamaita ⁴, Sandro Magnavita Sabino ⁵, Ricardo Mello Marinho ⁶, João Pedro Junqueira Caetano ⁷

¹ Psicóloga da Clínica Pró-Criar Medicina Reprodutiva, Belo Horizonte

² Embrióloga/Estatística da Clínica Pró-Criar Medicina Reprodutiva, Belo Horizonte

³ Coordenador Científico/Pesquisa da Clínica Pró-Criar Medicina Reprodutiva, Belo Horizonte

⁴ Diretora-Clínica da Clínica Pró-Criar Medicina Reprodutiva, Belo Horizonte

⁵ Coordenador Médico-Laboratório de Reprodução Assistida da Clínica Pró-Criar, Belo Horizonte

⁶ Diretor-Científico da Clínica Pró-Criar Medicina Reprodutiva, Belo Horizonte

⁷ Diretor-Presidente da Clínica Pró-Criar Medicina Reprodutiva, Belo Horizonte

RESUMO

Objetivo: correlacionar traço e estado ansiedade; avaliar o estado de ansiedade em pacientes após a transferência embrionária em um ciclo de fertilização *in vitro*; objetivos secundários: estudar a frequência e respectivas correlações, caracterizando a população em termos demográficos e de variáveis relacionadas à infertilidade; avaliar possível correlação entre traço/estado ansiedade e taxa de gravidez.

Método: foram estudadas 100 mulheres em tratamento de fertilização *in vitro*, no período de outubro de 2007 a março de 2008, na Clínica Pró-Criar- Medicina Reprodutiva, em Belo Horizonte/MG. Para avaliar as variáveis do traço e do estado de ansiedade, foi utilizado o instrumento "Stai - State Trait Anxiety Inventory".

Resultados: não foram encontradas diferenças significativas correlacionadas ao estado de ansiedade após transferência embrionária com os termos demográficos e as variáveis relacionadas à infertilidade, assim como não foi encontrada correlação entre traço e estado de ansiedade e taxa de gravidez. A análise do inventário estado de ansiedade mostrou que 22,9% das pacientes apresentaram altos níveis de ansiedade; 71,4% moderado nível de ansiedade e 5,7% apresentaram baixos níveis de ansiedade. Com relação à análise do inventário traço de ansiedade, 64,3% das pacientes consideravam-se muito ansiosas; 20% de ansiedade média e 15,7% de baixa ansiedade.

Conclusões: a regressão entre os escores traço e estado ansiedade mostrou que ambos correlacionam-se positivamente, sendo que o estado de ansiedade da paciente aumenta em decorrência do traço de ansiedade natural da mesma, porém não observamos correlação entre estes parâmetros e a taxa de gravidez.

Palavras- Chave: Ansiedade, Fertilização *In Vitro*

ABSTRACT

Objective: to correlate the trace and state anxiety and evaluate the state of anxiety in patients after embryo transfer in an *in vitro* fertilization cycle; secondary objectives: to study the frequency and respective correlations, characterizing the population in demographic aspects and

variable related to infertility; to evaluate possible correlation between trace/state anxiety and pregnancy rate.

Methods: we studied 100 women undergoing *in vitro* fertilization treatment in the Clínica Pró-Criar, Belo Horizonte / MG, between October of 2007 and March of 2008. To evaluate the variable of the trace and the state of anxiety, the instrument Stai - State Trait Anxiety Inventory was used.

Results: significant differences correlated to the anxiety state had not been found after embryo transfer with the demographic aspects and the variable related to the infertility, as well as correlation was not found between trace and state of anxiety and tax of pregnancy. The analysis of the inventory anxiety state showed that 22.9% of the patients had presented high anxiety; 71.4% moderate anxiety and 5.7% had presented low anxiety. With regard to the analysis of the inventory anxiety trace, 64.3% of the patients were considered very anxious; 20% of moderate anxiety and 15.7% of low anxiety.

Conclusions: the regression between trace and state anxiety showed that both are correlated positively, being that the state of anxiety of the patient increases in result of the trace of natural anxiety of the same one, but we did not observe correlation between these parameters and the pregnancy rate.

Key words: Anxiety, In Vitro Fertilization

INTRODUÇÃO

O termo ansiedade é utilizado para descrever no mínimo dois conceitos diferentes. Empiricamente, o termo pode ser utilizado para descrever um estado ou condição emocional de desprazer e/ou para descrever diferenças individuais relativamente estáveis como traços na personalidade. De forma geral, estados da personalidade correspondem aos momentos da vida do indivíduo e às suas reações emocionais. O estado emocional existe em um dado momento e com um nível particular de intensidade, sendo caracterizados como sentimentos de tensão subjetiva, apreensão, nervosismo, aborrecimento e ainda pela ativação autônoma do sistema nervoso. Em contraste com a natureza transitória dos estados emocionais, os

traços da personalidade são definidos como diferenças relativamente duradouras entre pessoas com tendências específicas de agir e reagir, com regularidade. Traços de personalidade têm a característica de uma classe de construto denominado "motivos" ou disposições adquiridas na infância que permanecem latentes até serem ativadas por uma situação. O traço de ansiedade se refere às diferenças relativamente estáveis entre pessoas nas suas tendências em classificar uma situação de estresse, como perigo ou ameaça, e a responder a tais situações apresentando níveis elevados nos estados momentâneos de ansiedade (Fioravanti et al., 2006).

Muitos estudos afirmam que a ansiedade tem um grande predomínio no campo da infertilidade, principalmente feminina (Reading et al., 1989; Golombok, 1992; Sanders & Bruce, 1997; Fassino et al., 2002). Esses sintomas têm sido indicados como causa e/ou como consequência da infertilidade (Greil, 1997).

Estudo recente relata que 30,8% das mulheres em tratamento de reprodução assistida possuíam algum tipo de desordem psiquiátrica. Dentre as mais frequentes, encontravam-se as de cunho depressivo-10,9% e as de ansiedade-14,8% (Volgsten et al., 2008). Esses achados confirmam estudos anteriores (Anderson et al., 2003, Chen et al., 2004, Williams et al., 2007).

Segundo Milad et al., a experiência clínica diz que muitos médicos e pacientes acreditam que basta relaxar para que a gravidez aconteça, deixando implícito que o estresse e a ansiedade psicológica podem impedir que a gravidez ocorra (Milad et al., 1998).

Moreira et al., avaliando o estresse e ansiedade em mulheres inférteis e saudáveis, afirmaram que as mulheres inférteis são mais vulneráveis ao estresse, principalmente aquelas que nunca tiveram filhos, apresentando maior tendência de reagir a situações ameaçadoras com intensidade mais elevada de ansiedade. Segundo estes autores, a reação endócrina ao estresse é dependente do traço de ansiedade, sendo observado respostas hormonais mais intensas em indivíduos portadores de maiores níveis de ansiedade (Moreira et al., 2006). Freeman et al. relataram que 49% das pacientes consideraram a infertilidade a experiência mais perturbadora nas suas vidas, quando comparada com outras sérias perdas como a morte ou estressores interpessoais como o divórcio (Freeman et al., 1985).

Há cerca de quarenta anos, um casal infértil dispunha de duas opções: continuar sem filhos ou adotar. Atualmente, estes casais estão cada vez mais expostos a uma grande quantidade de informações, a diversos tipos de intervenções e novos tratamentos médicos, através da Reprodução Assistida (Leiblum et al., 1998). Apesar da disponibilidade destas opções, as escolhas podem significar sofrimento psíquico, estresse prolongado, resoluções adiadas, continuação do estigma e perda de identidade, sentidas nos muitos indivíduos inférteis (Avelar et al., 1999). Além disso, a pressão social e parental para a propagação do nome da família coloca um grande peso sobre os casais inférteis (Monga et al., 2004), sendo que mulheres submetidas a tratamentos de reprodução assistida reportam que o estresse vivenciado no decorrer do tratamento reflete na vida pessoal, social e na sexualidade do casal (Anderson et al., 2003).

Assim, ao procurarem um especialista em infertilidade, muitos casais geralmente já vivenciaram uma ampla variedade de emoções conflitantes. Também as demandas médicas dos tratamentos podem desencadear sentimentos de ansiedade, angústia e frustração no decorrer do processo do tratamento (Avelar et al., 2000). A ansiedade está relacionada à natureza estressante dos processos de tratamento e ao temor de que fracassem

(Golombok, 1992). Algumas pacientes consideram que o tempo de maior ansiedade está entre a transferência do embrião e a confirmação da gravidez, quando toda a técnica já foi realizada, restando ao casal somente aguardar o resultado (Freeman et al., 1985; Mahlstedt et al., 1987; Golombok, 1992; Yong et al., 2000; Lancaster & Boivin, 2008).

Existe uma relação significativa entre ansiedade e função reprodutiva, mas por outro lado os procedimentos envolvidos no tratamento da infertilidade podem exacerbar problemas psicológicos. Assim, esta pesquisa tem como objetivo primário correlacionar o traço/estado ansiedade e avaliar o estado de ansiedade em pacientes após a transferência embrionária em um ciclo de fertilização *in vitro* (FIV) e como objetivos secundários estudar a frequência e respectivas correlações, caracterizando a população em termos demográficos e de variáveis relacionadas à infertilidade; avaliar possível correlação entre traço/estado ansiedade e taxa de gravidez.

PACIENTES E MÉTODOS

Estudo prospectivo incluindo 100 mulheres submetidas a um ciclo de FIV, na Clínica Pró-Criar, em Belo Horizonte/MG, no período de outubro de 2007 a março de 2008, contando com a análise e aprovação do Comitê de Ética do Hospital Mater Dei.

O consentimento de cada participante foi oficializado após a leitura, esclarecimento, preenchimento e assinatura do "Termo de Consentimento Pós-Informação".

Foi utilizada uma ficha de avaliação médica para avaliar o diagnóstico do fator infertilidade. Esta ficha foi preenchida junto aos médicos da Clínica Pró-Criar, onde constava o fator da infertilidade: masculino; feminino; misto ou sem causa aparente.

O caderno de questionário contou com: ficha de identificação da paciente; o questionário *Stai-Trait* (traço de ansiedade) e o questionário *Stai-State* (estado de ansiedade). Os questionários foram preenchidos pela paciente durante o período compreendido entre a transferência embrionária e o resultado de gravidez.

A ficha de identificação incluiu questões sobre idade, sexo, nacionalidade, naturalidade, profissão, ocupação, religião, grau de instrução, estado civil, tempo de casada, tempo de infertilidade, filhos naturais ou adotivos, tratamento psiquiátrico ou terapêutico, profissionais implicados no tratamento, tentativas anteriores de reprodução assistida.

Para avaliar as variáveis do traço e do estado de ansiedade, foi utilizado o instrumento *Stai - State Trait Anxiety Inventory (STAI)*, elaborado por Spielberger et al., na Universidade de Vanderbilt (Spielberg et al., 1970). Esta escala foi validada para a população brasileira e revelou-se como tendo alta confiabilidade e um bom construto de validade. A validação e tradução brasileira foi realizada por Biaggio & Natalício (1979) e é conhecido como Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE). A escala mede dois elementos que compõem a ansiedade: Ansiedade-Estado, que se refere a um estado emocional transitório, caracterizado por sentimentos subjetivos de tensão que podem variar de intensidade de acordo com o contexto; Ansiedade-Traço, que se refere a diferenças individuais relativamente estáveis na tendência a reagir a situações percebidas como ameaçadoras com elevações de intensidade no estado de ansiedade. Ambas as escalas constituem de 20 afirmações cada, sendo que as instruções da escala de ansiedade-estado solicitam ao indivíduo que indique como se sente "nesse momento de sua vida", sendo medida assinalando: Não=1; Um pouco=2; Bastante=3; Totalmente=4. Já as instruções da escala ansiedade-traço solicitam que indique "como se sente de modo geral", sendo medida assim: Nunca = 1 ; Às vezes=

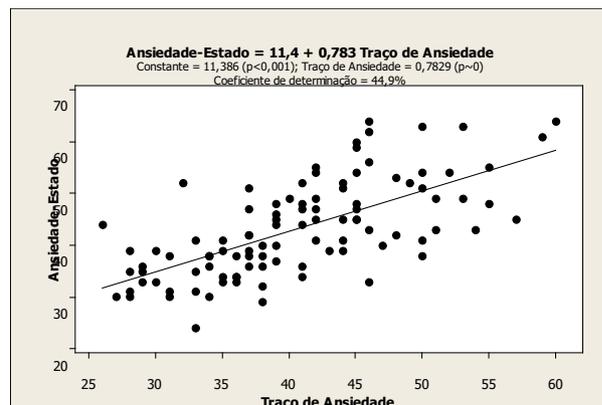
Tabela 1 - Taxa de gravidez por estado de ansiedade da paciente pós-transferência embrionária

	Beta HCG Negativo	Beta HCG Positivo	Total
Stai State Leve	9 (60%)	6 (40%)	15
Stai State Médio	35 (56,5%) ^a	27 (43,6%) ^a	62
Stai State Alto	15 (65,2%)	8 (34,8%)	23
Total	59	41	100

^a Pearson Chi-Square = 0,540; DF = 2; P-Value = 0,763

Tabela 2 - Correlação entre o estado de ansiedade da paciente pós-transferência embrionária e seu traço de ansiedade

	Stai State Leve	Stai State Médio	Stai State Alto	Total
Stai Trait Leve	9 (47,4%)	9 (47,4%)	1 (5,3%)	19
Stai Trait Médio	6 (9,2%)	45 (69,2%)	14 (21,5%)	65
Stai Trait Alto	0 (0%)	8 (50%)	8 (50%)	16
Total	15	62	23	100

Gráfico 1 - Relação entre o estado de ansiedade pós-transferência e traço de ansiedade da paciente

2; Frequentemente=3 e Quase sempre=4. (Biaggio & Natalício, 1979). A amplitude do escore para ambas as escalas varia de 20 a 80 pontos.

Análise Estatística

As comparações extraídas das tabelas de contingência foram feitas utilizando o teste Qui-quadrado com correção de continuidade de Yates, adotando o nível de significância de 5%.

As tendências entre idade, traço ansiedade e estado ansiedade foram analisadas através de Regressão Linear Simples, adotando o nível de significância de 5%. O ajuste dos modelos foi avaliado utilizando-se teste de Anderson-Darling para Normalidade dos resíduos.

Todos os cálculos foram desenvolvidos nos software Excel e Minitab 15.0.

RESULTADOS

Os resultados obtidos quanto as variáveis demográficas pesquisadas, indicaram que a idade média das pacientes que se submeteram a FIV foi de 35,6 anos (+/- 6,7 anos), sendo que 99% eram casadas, 45% tinham de 1 a 5 anos de casadas. 47% das pacientes estavam realizando um primeiro ciclo de FIV, 35% já tinham se submetido

a outros ciclos de FIV e 18% a ciclos de inseminação artificial e/ou indução da ovulação com coito programado. Com relação aos termos demográficos, não foram encontradas diferenças significativas correlacionadas ao estado de ansiedade segundo idade, prática religiosa, grau de instrução, pacientes em tratamento psiquiátrico ou terapêutico, tempo de casamento, pacientes que já tinham realizado algum tratamento de reprodução assistida anteriormente, fator de infertilidade e pacientes que realizaram tratamento com seus próprios óvulos e receptoras de óvulos doados.

Na avaliação dos termos de variáveis relacionados à infertilidade, não foram encontradas diferenças significativas correlacionadas com ao estado de ansiedade segundo tempo de casadas, tratamento de reprodução assistida anterior, fator de infertilidade feminino ou masculino, pacientes receptoras de óvulos doados.

Neste estudo, ao correlacionar a ansiedade e gravidez, apesar de não encontrarmos diferenças significativas entre as chances de gravidez da paciente quanto ao estado de ansiedade, observamos que a taxa de gravidez no grupo das pacientes que apresentaram alta ansiedade foi sutilmente inferior à porcentagem geral (tabela 1).

A análise do inventário estado de ansiedade mostrou que, enquanto aguardavam o resultado do tratamento, 23% das pacientes apresentaram alta ansiedade; 62% ansiedade média e 15% apresentaram baixa ansiedade. Com relação à análise do inventário do traço de ansiedade, 16% das pacientes consideravam muito ansiosas; 65% de ansiedade média e 19% pouco ansiosas.

Na correlação entre traço e estado de ansiedade, observamos que o traço de ansiedade da paciente ao longo da vida afeta seu estado de ansiedade durante o tratamento (Correção de Yates - 26,03 p-valor < 0,001) (tabela 2). A análise de regressão entre os dois escores, mostra que o estado de ansiedade da paciente pós-transferência aumenta em decorrência do traço de ansiedade natural da mesma. Cada vez que o escore ansiedade-traço aumenta em uma unidade, o escore ansiedade-estado aumenta 0,78 mais um valor constante de 11,4 (Resíduos aleatórios e normais Anderson-Darling; p-valor = 0,642) (gráfico 1).

DISCUSSÃO

Com relação aos termos demográficos e as variáveis relacionadas à infertilidade, em nosso estudo não foram encontradas diferenças significativas correlacionada ao estado de ansiedade. Kee et al., ao avaliarem 138 mulheres coreanas, relataram que fatores demográficos, como religião e a cooperação do marido, não tiveram correlação com o estresse, mas que o estado de ansiedade foi moderadamente elevado nos primeiros anos de infertilidade, com uma tendência da diminuição do estresse psicológico nos casos de infertilidade com uma duração avançada (Kee et al., 2000). Panagopoulou et al., avaliando 342 mulheres num ciclo de FIV, relatam que mulheres que expressam seus sentimentos tiveram uma associação significativa com o sucesso da gravidez (Panagopoulou et al., 2006).

No presente estudo, ao correlacionarmos o estado de ansiedade e gravidez observamos que a taxa de gravidez no grupo das pacientes que apresentaram alta ansiedade enquanto aguardavam o resultado foi sutilmente inferior à porcentagem geral, entretanto sem significância estatística. Em função dessa experiência estressante, a questão que se coloca é: em qual medida este fator pode influenciar os resultados do tratamento? A correlação entre estresse/ansiedade e sucesso nos procedimentos de FIV tem sido igualmente objeto de investigação e controvérsia.

Estudo recente, realizado na Holanda, com 783 mulheres num primeiro tratamento de FIV/ICSI, reporta que a ansiedade e a depressão, antes e durante o tratamento, não tiveram influência significativa no cancelamento do tratamento, nem nos índices de gravidez (Lintsen et al., 2009). Ao avaliar se o estresse psicológico pode afetar o sucesso do resultado de uma FIV, Anderheim et al., reportaram que não foram encontradas evidências significativas no estudo de 166 mulheres num primeiro ciclo de FIV (Anderheim et al., 2005). Milad et al. concluíram em seu estudo que a ansiedade e o estresse não interferiram no resultado do tratamento (Milad et al., 1998). Harlow et al. também acharam que altos níveis no estado ansiedade não tiveram nenhuma correlação com o resultado após um tratamento de FIV (Harlow et al., 1996). Corroborando esta afirmativa, uma série de trabalhos indica que não há uma correlação significativa entre o estresse/ansiedade e o sucesso do tratamento, expresso pelo resultado positivo de gravidez (Boivin & Takefman, 1996; Lovely et al., 2003; De Klerk et al., 2008).

Entretanto, outros estudos sobre a influência do estresse/ansiedade no resultado do tratamento, mostram que mulheres cujo tratamento falhou apresentaram maior grau de ansiedade e depressão quando comparadas a mulheres que engravidaram com o mesmo tratamento (Kee et al., 2000; Gallinelli et al., 2001). Estudos semelhantes apresentam correlação significativa entre fatores psicológicos e menores taxas de gravidez (Smeenk et al., 2001; Verhaak et al., 2001; Boivin & Schmidt, 2005; Lancaster & Boivin, 2005; Panagopoulou et al., 2006;).

Estudo realizado na Califórnia, por meio de um trabalho prospectivo com 151 mulheres submetidas a tratamento de reprodução assistida, de sete clínicas, verificou que quanto mais negativamente a mulher "olha" sua vida e quanto maior o estresse verificado, menor a taxa de sucesso nesses procedimentos. Os pesquisadores referem que o estresse e a ansiedade diminuem as taxas de sucesso, possivelmente pela alteração ocasionada por ele sobre uma série de mecanismos neuroendócrinos (Klonoff-Cohen et al., 2001). Moreira et al. relatam que quanto maior o nível de ansiedade, menor a chance de gravidez em mulheres submetidas à FIV (Moreira et al., 2005). Confirmando estes achados, um estudo dinamarquês, ao acompanhar 809 mulheres num ciclo de FIV, concluiu que o estresse pode reduzir as chances de um resultado positivo após FIV, possivelmente através de mecanismos psicobiológicos que afetam parâmetros médicos, tais como o resultado da coleta ovular (Ebbesen et al., 2009). Campagne afirma que é importante reduzir o estresse antes de iniciar o tratamento, que isto pode refletir numa diminuição do número de ciclos de tratamento, além de preparar o casal para o resultado negativo e as demandas técnicas do tratamento (Campagne, 2006).

Os resultados de pesquisas sobre os fatores psicológicos e sua relação com a infertilidade ainda não são conclusivos. Mazure & Greenfeld reforçam a importância de novas pesquisas direcionadas para investigações sobre o impacto psicológico nos resultados de um tratamento de reprodução assistida (Mazure & Greenfeld, 1989). Existe muita discussão a respeito do assunto, no entanto, não tem como passar por essa vivência negando qualquer tipo de ansiedade e outros distúrbios psicológicos, o que evidencia a importância de um suporte adequado a estes casais no decorrer de um tratamento de reprodução assistida (Kee et al., 2000; Yong et al., 2000; Anderheim et al., 2005; Campagne, 2006).

CONCLUSÃO

Diante de nossos resultados, podemos concluir que o estado de ansiedade da paciente, após a transferência embrionária em um ciclo de FIV, aumenta em decorrência do traço de ansiedade natural da mesma sem, entretanto, influenciar o resultado do tratamento.

Endereço para correspondência:

Clínica Pró-Criar – Medicina Reprodutiva
Rua Alvarenga Peixoto, 1379 - Santo Agostinho – Belo Horizonte - MG - CEP: 30180-121
Fone/Fax: (31) 3292.5299
atendimentopsicologia@procriar.com.br

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Anderson KM, Sharpe M, Rattray A, Irvine DS. Distress and concerns in couples referred to a specialist infertility clinic. *J Psychosom Res.* 2003; 54 (4): 353-5.

Anderheim L, Holter H, Bergh C, Möller A. Does psychological stress affect the outcome of *in vitro* fertilization? *Hum Reprod.* 2005; 20(10):2969-75.

Avelar CC, Moraes LM, Marinho RM, Caetano JPJ. Acompanhamento psicológico dos casais submetidos a programas de reprodução assistida. *Femina.* 1999; 27(10): 815-16

Avelar CC, Moraes LM, Marinho RM, Caetano JPJ. Infertilidade e Emoção. *Reprodução & Climatério.* 2000; 15(4): 203-05.

Biaggio AMB, Natalício L. Inventário de Ansiedade Traço-Estado-IDATE. Manual, Rio de Janeiro: Ed. CEPA, 1979.

Boivin J, Takefman JE. The impact of in-vitro fertilization embryo transfer process on emotional, physical and relational variables. *Hum Reprod.* 1996; 11(4): 903-07.

Boivin J, Schmidt L. Infertility-related stress in men and women predicts treatment outcome 1 year later. *Fertil Steril.* 2005; 83(6):1745-52.

Campagne D. Should fertilization treatment start with reducing stress? *Hum Reprod.* 2006; 21(7): 1651-8

Chen TH, Chang SP, Tesai CF, Juang KD. Prevalence of depressive and anxiety disorders in an assisted reproductive technique clinic. *Hum Reprod.* 2004; 19(10):2313-18.

De Klerk C, Hunfeldt JAM, Heijnen EMEW, Eijkemans MJC, Fauser BCJM, Passchier J, Macklon NS. Low negative affect prior to treatment is associated with decreased chance of birth from a first IVF cycle. *Hum Reprod.* 2008; 23(1): 112-6

Ebbesen SMS, Zachariae R, Mehlsen MY, Thomsen D, Hojgaard A, Ottosen L, Petersen T, Ingerslev HJ. Stressful life events are associated with poor in-vitro fertilization (IVF) outcome: a prospective study. *Hum. Reprod. Advance Access published online on May 22, 2009.* Disponível em: <http://humrep.oxfordjournals.org/cgi/content/dep/185>.

Fassino S, Pieró A, Boggio S, Piccioni V, Garzaro L. Anxiety, depression and anger suppression in couples: a controlled study. *Hum Reprod.* 2002; 17(11): 2986-94.

Fioravanti ACM, Santos LF, Maissonette S, Cruz APM, Fernandes JL. Avaliação da estrutura factorial da escala de ansiedade-traço do IDATE. *Avaliação Psicológica.* 2006; 5(2): 217-24.

Freeman EW, Boxer AS, Rickels K, Turek R, Mastroianni L. Psychological evaluation and support in a program of in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril.* 1985; 43(1): 48-53.

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.* 2001; 76(1): 85-91.

Golombok, S. Psychological functioning in infertility patients. *Hum Reprod.* 1992; 7 (2): 208-12.

Greil AL. Infertility and psychological distress: a critical review of literature. *Soc Sci Med.* 1997; 45 (11): 1679- 704.

Harlow CR, Fahy UM, Talbot WM. Stress and stress-related

- hormones during in-vitro fertilization treatment. *Hum Reprod.* 1996; 11:274-9
- Kee BS, Jung BJ, Lee SH. A study on psychological strain in IVF patients. *J Assist Reprod Genet.* 2000; 17(8):445-8.
- 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.* 2001; 76(4):675-87.
- Lancastle D, Boivin J. Dispositional optimism, trait anxiety and coping: unique or shared effects on biological response to fertility treatment? *Health Psych.* 2005; 24(2): 171-8
- Lancastle D, Boivin J. A feasibility study of a brief coping intervention (PRCI) for the waiting period before a pregnancy test during fertility treatment. *Hum Reprod.* 2008; 23(10): 2295-2307
- Leiblum SR, Aviv A, Hamer R. Life after infertility: a long term investigation of marital and sexual function. *Hum Reprod.* 1999; 13 (12): 3569-74.
- Lintsen AME, Verhaak CM, Eijkemans MJC, Smeenk MJM, Braat DDM. Anxiety and depression have no influence on the cancellation and pregnancy rates of a first IVF or ICSI treatment. *Hum Reprod.* 2009; 24(5): 1092-98.
- Lovely LP, Meyer WR, Ekstrom RD, Golden RN. Effect of stress on pregnancy outcome among women undergoing assisted reproduction procedures. *South Med J.* 2003; 96(6): 548-51
- Mahlstedt PP, Macduff S, Bernstein J. Emotional factors and the in vitro Fertilization and embryo transfer process. *J In Vitro Fert Embryo Transf.* 1987; 4(4): 232-6.
- Mazure CM, Greenfeld PA. Psychological studies of in vitro fertilization. Embryo transfer participants. *J In Vitro Fert Embryo Transf.* 1989; 6 (4): 242-56.
- Milad MP, Klock SC, Moses S, Chatterton R. Stress and anxiety do not result in pregnancy wastage. *Hum Reprod.* 1998; 13(8):2296-300.
- Monga M, Alexandrescu B, Katz SB. Impact of infertility on quality of life, marital adjustment and sexual function. *Urology.* 2004; 63(1): 126-30.
- Moreira SNT, Lima JG, Sousa MBC, Azevedo GD. Estresse e função reprodutiva feminina. *Rev Bras Saúde Mater Infant.* 2005; 5(1):119-25.
- Moreira S, Melo C, Tomaz G, Azevedo G. Estresse e ansiedade em mulheres inférteis. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2006; 28(6): 358-64.
- Panagopoulou E, Vedhara K, Gaintarzi C, Tarlatzis B. Emotionally expressive coping reduces pregnancy rates in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2006; 86(3): 672-7.
- Reading AE, Chang LC, Kerin JF. Attitudes and anxiety levels in women conceiving through in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer. *Fertil Steril.* 1989; 52 (3): 95-9.
- Sanders KA, Bruce NW. A Prospective study of psychosocial stress and fertility in women. *Hum Reprod.* 1997; 12 (10): 2324-9.
- Smeenk MJM, Verhaak CM, Eugster A, van Minnen A, Zielhuis GA, Braat DDM. The effect of anxiety and depression on the outcome of in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 2001; 16(7):1420-3.
- Spielberg CD, Gorsuch RL, Lushene RE. State-Trait Anxiety Inventory Manual, Palo Alto, Consulting Psychologists Press, 1970.
- Verhaak CM, Smeenk JM, Eugster A, van Minnen A, Kremer JA, Kraaijaak FW. Stress and marital satisfaction among women before and after their first cycle of *in vitro* fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 2001; 76(3): 525-31.
- Volgsten H, Skoog Svanberg A, Ekselius L, Lundkvist Ö, Sundström Poromaa I. Prevalence of psychiatric disorders in infertile women and men undergoing in vitro fertilization treatment. *Hum Reprod.* 2008; 23(9): 2056-63.
- Yong P, Martin C, Thong J. A comparison of psychological functioning in women at different stages of *in vitro* fertilization treatment using the mean affect adjective check list. *J Assist Reprod Genet.* 2000; 17(10):553-56.
- Williams KE, Marsh WK, Rasgon NL. Mood disorders and fertility in women: a critical review of the literature and implications for future research. *Hum Reprod.* 2007; 13(6): 607-16.

Uso do corante Azul de Bromofenol na avaliação da fertilidade masculina

Use of Bromophenol Blue dye in the evaluation of male fertility

Tatyane Bandeira Barros, Darlete Lima Matos, Juliana Vieira Luz, Adriana Fracasso, André Luiz Eigenheer da Costa, Raimundo César Pinheiro, Elmar Pequeno

Centro de Reprodução e Genética – FERTVIDA, Fortaleza/CE.

Tatyane Bandeira Barros – Rua Atilano de Moura, 530, Edson Queiroz, Fortaleza/CE.

Telefones: (85) 8816 8266. E-mail: tatybiobandeira@yahoo.com.br

RESUMO

A morfologia e vitalidade espermática são duas das características avaliadas em espermogramas que melhor se correlacionam com a fertilidade. Esse trabalho objetivou comparar o corante Azul de Bromofenol com os corantes eosina para a avaliação da vitalidade e Panótico de Hemograma para a avaliação da morfologia espermática na espécie humana. As 26 amostras de sêmen foram colhidas por masturbação. Para cada amostra foram confeccionadas duas lâminas com 5 μ l de sêmen em cada. À primeira adicionou-se 5 μ l de eosina e à segunda 5 μ l de Azul de Bromofenol. As lâminas preparadas foram deixadas ao ar livre sobre uma placa aquecida a 35°C por alguns minutos e então levadas ao microscópio óptico. Foram contados 200 espermatozoides de cada lâmina e estes foram classificados quanto à vitalidade. Para a análise morfológica 10 μ l de sêmen foi fixado e corado por meio da técnica Panótico de Hemograma. Para verificar se houve diferença estatística entre os tratamentos empregados utilizou-se o teste *t* de student. Os percentuais de células viáveis foram semelhantes, 82,4 \pm 81,68 para a Eosina e 83,76 \pm 83,06 para o Azul de Bromofenol, não apresentando diferença estatística. Quando o corante Azul de Bromofenol foi comparado ao Panótico de Hemograma para a análise morfológica, também não foi vista diferença estatística entre as células espermáticas normais. Assim, pode-se concluir que o corante Azul de Bromofenol é eficiente para avaliação da vitalidade e morfologia espermática humano, podendo ser utilizado em laboratórios de Reprodução Humana.

Palavras-chave: Azul de bromofenol, vitalidade espermática, morfologia espermática, espermograma.

ABSTRACT

The morphology and sperm vitality are two of the characteristics evaluated in espermograms that best correlated with fertility. This study aimed to compare the Bromophenol blue dye with the dye eosin for evaluation of vitality and Panótico of Blood for the evaluation of sperm morphology in humans. Twenty six samples of semen were collected by masturbation. For each sample two slides were prepared with 5 μ l of sperm in each. At first it added 5 μ l of eosin and the second 5 μ l of bromphenol blue. The prepared slides were left outdoors on a plate heated to 35 ° C for several minutes and then brought to the optical microscope. 200 sperm were counted for each slide and these were classified as to the vitality. For analysis

of sperm morphology 10 μ l was fixed and stained by the technique of Panótico of Blood. To check whether there was statistical difference between treatments employed using the Student *t* test. The percentage of viable cells were similar, 82.4 \pm 81.68 to 83.76 \pm 83.06 and Eosin for Bromophenol blue, showed no statistical difference. When the Bromophenol blue dye was compared to Panótico of Blood to the morphological analysis, no statistical difference was seen between the normal sperm cells. Thus we can conclude that the Bromophenol blue dye is effective for assessment of human sperm morphology and vitality, can be used in laboratories in Human Reproduction.

Keywords: Bromophenol blue, sperm vitality, sperm morphology, espermograma.

INTRODUÇÃO

A infertilidade humana constitui um problema de saúde pública reconhecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS). No mundo este problema atinge de 15% a 20% dos casais. A causa em 50% dos casos é por fator masculino (Castro et al., 2008).

O objetivo principal de uma análise seminal é avaliar os parâmetros descritivos de um ejaculado produzido por masturbação (Remohi et al., 2008). A partir de seus resultados não é possível afirmar que um homem pode tornar-se pai biológico ou não. Entretanto, esta análise fornece informações sobre problemas no órgão genital, podendo ser utilizada como foco na investigação da infertilidade masculina (Kvist & Bjorndahl, 2002).

A morfologia e vitalidade espermática são duas das características seminais que melhor se correlacionam com a fertilidade (Viero et al., 2006).

A proporção de espermatozoides vivos nem sempre coincide com os que apresentam motilidade (Remohi et al., 2008). Assim, é importante determinar a vitalidade espermática para não fornecer um falso resultado.

A proporção de espermatozoides vivos pode ser determinada usando técnicas de coloração que são baseadas no princípio que células mortas apresentam danos na membrana plasmática, o que permite a entrada dos corantes (WHO, 1999). Dentre os corantes vitais, a eosina e a prova hiposmótica (Remohi et al., 2008) são bastante utilizadas para a avaliação dos espermatozoides humanos.

Embora os espermatozoides humanos mostrem uma grande variação em sua morfologia, observações da célula espermática obtida a partir do muco cervical pós-coito tem ajudado a definir a morfologia ideal de um esperma-

tozói (Kvist & Bjorndahl, 2002). Para a avaliação da morfologia podem ser utilizadas técnicas como o teste do Papanicolaou e o sistema computadorizado de análise seminal (CASA) (Remohi et al., 2008).

Porém, muitos desses métodos são caros ou laboriosos, não sendo aconselháveis quando se necessita de uma avaliação rápida. Além disso, ainda não existe uma técnica que seja utilizada para análise da vitalidade e morfologia simultaneamente, o que seria mais eficiente.

O corante Azul de Bromofenol foi utilizado para a avaliação da morfologia espermática do sêmen ovino (Medeiros et al., 2006). Porém, apesar dos bons resultados apresentados em estudos com outra espécie, não há estudo com esse corante para a espécie humana.

Assim, esse trabalho objetivou comparar os corantes Azul de Bromofenol com a Eosina para a avaliação da vitalidade e com o Panótico de Hemograma para a avaliação da morfologia espermática na espécie humana.

MATERIAIS E MÉTODOS

Pacientes

Todos os 26 pacientes que foram avaliados no Centro de Reprodução e Genética Humana – FERTVIDA assinaram um termo de consentimento permitindo a utilização das amostras de sêmen doadas em exames convencionais e nos experimentos propostos por este estudo.

Os pacientes foram submetidos a uma abstinência sexual de 3 à 5 dias. As amostras de sêmen foram colhidas em potes plásticos estéreis via masturbação, e só então levadas ao laboratório, onde permaneceram em banho-maria até liquefação (30 minutos). Apenas amostras com pH em torno de 7,0 e coloração de branco a amarelo, os quais indicam normalidade, foram utilizadas para este experimento.

Preparação do corante Azul de Bromofenol

A solução corante foi constituída por 0,1g de Azul de Bromofenol adicionado de 0,4 g de citrato de sódio e 10 ml de água destilada. A osmolaridade da solução foi medida e quando necessário, ajustada com água destilada para valores entre 300 e 310 mOsm.

Avaliação da vitalidade espermática

Para cada amostra foram confeccionadas duas lâminas com 5µl de sêmen cada. À primeira adicionou-se 5µl de eosina e à segunda 5µl de Azul de Bromofenol. Esse volume foi homogeneizado com auxílio de uma pipeta automática. Para a eosina o volume foi coberto com uma lamínula, já para o Azul de Bromofenol foi realizada a técnica do esfregaço.

As lâminas preparadas foram deixadas ao ar livre sobre uma placa aquecida a 35°C por 2 a 3 minutos e então levadas ao microscópio óptico (aumento 20x). Foram contados 100 espermatozoides de cada lâmina (em duplicata), e estes foram classificadas em não corados (vivos) e corados (mortos). Os resultados foram expressos em porcentagem média.

Avaliação da morfologia espermática

Para a análise da morfologia foi feito um esfregaço com 10µl de sêmen. A lâmina foi então fixada e corada com o kit Instant-Prov® (corante para coloração diferencial rápida em hematologia) segundo recomendações do fornecedor. A morfologia foi avaliada apenas no dia seguinte.

A lâmina de Azul de Bromofenol foi utilizada para avaliação da vitalidade e também para análise da morfologia espermática. De cada lâmina foram contados 100 espermatozoides em duplicata, e estes foram classificados em normais ou anormais conforme o manual WHO (1999).

Tabela I - Comparação da vitalidade espermática no sêmen humano utilizando os corantes Eosina e Azul de Bromofenol

	Eosina	Azul de Bromofenol
Células viáveis	82,4 ± 81,68a	83,76 ± 83,06a

Letras diferentes na mesma linha implicam diferença estatística significativa ($p < 0,05$).

Tabela II - Comparação da morfologia espermática no sêmen humano utilizando os corantes Panótico de Hemograma e Azul de Bromofenol.

	Panótico de Hemograma	Azul de Bromofenol
Formas normais	17,46 ± 18,35a	16,57 ± 18,35a

Letras diferentes na mesma linha implicam diferença estatística significativa ($p < 0,05$).

Análise estatística

Para o tratamento estatístico das médias utilizou o teste de normalidade e para verificar se houve diferença estatística entre os tratamentos empregados utilizou-se o teste *t* de student com correção Welch ($p > 0,05$).

Resultados

Um total de 26 amostras seminais foram avaliadas neste estudo. Nem todas as amostras encontravam-se dentro dos parâmetros de normalidade de concentração e morfologia indicado pelo manual WHO (1999). Tal fato não teve influência nos resultados da pesquisa.

Para a análise da vitalidade, com o corante Eosina os espermatozoides mortos apresentaram-se com a região da cabeça corada em rosa, enquanto que os vivos não apresentaram coloração. Com o Azul de Bromofenol observou-se também uma diferenciação dos espermatozoides vivos e mortos, sendo estes corados em azul, enquanto os vivos, assim como na Eosina, não foram corados.

O Azul de Bromofenol apresentou como desvantagem o fato de deixar, em algumas lâminas, resíduos de corante na lâmina, o que dificultou a visualização dos espermatozoides. Este fator pode ter sido ocasionado devido a quantidade de Azul de Bromofenol aplicado ao sêmen.

Os percentuais de células viáveis foram semelhantes (Tabela I), 82,4 ± 81,68 para a Eosina e 83,76 ± 83,06 para o Azul de Bromofenol, não apresentando diferença estatística entre os corantes utilizados.

Quando o corante Azul de Bromofenol foi comparado ao Panótico de Hemograma para a análise morfológica, também não foi vista diferença estatística entre as células espermáticas normais de ambos os corantes (Tabela II). O percentual de células ovais para o Panótico de Hemograma foi de 17,46 ± 18,35, enquanto que para o Azul de Bromofenol foi de 16,57 ± 18,35.

Além disso, o Azul de Bromofenol apresentou uma maior praticidade quando comparado ao Panótico de Hemograma quanto a realização da técnica.

DISCUSSÃO

Mensurações feitas em uma população de espermatozoides de um ejaculado não podem definir a capacidade fertilizante daqueles que atingem o local da fertilização. Apesar disso, a análise seminal provê informações essenciais do estado clínico de um indivíduo (WHO, 1999). Assim é essencial que os procedimentos como este sejam padronizados e eficientes.

A observação pura e simples da motilidade não é suficiente para apreciar a qualidade potencial de um sêmen (Einarson & Viring, 1973). Porém a análise da porcentagem de espermatozoides vivos e mortos é um importante parâmetro para prever o potencial fecundante (Chemineau et al., 1991). Estudos demonstram uma alta correlação entre esta avaliação e a fertilidade (Colas, 1980). A eficiência do Azul de Bromofenol como corante para análise da vitalidade espermática é pouco conhecida, porém Medeiros et al. (2006) ao comparar esse corante com a Eosina-Nigrosina, já amplamente utilizada para análise da vitalidade na espécie ovina, não observaram diferença significativamente entre os tratamentos testados. Tais resultados também foram observados no presente estudo quando o corante Azul de Bromofenol foi comparado a Eosina, utilizada em Centros de Reprodução Assistida com a mesma finalidade.

O Azul de Bromofenol e o Panótico de Hemograma na análise morfológica não apresentando diferença significativa entre os tratamentos analisados. Conforme Oehninger (2004) e Windt & Kruger (2004), a avaliação da morfologia espermática permite uma previsão dos resultados de procedimentos de Fertilização *in vitro*, uma diminuição de espermatozoides normais tem mostrado ser de valor significativo para prever taxas de fertilização e gravidez.

A avaliação da morfologia espermática está correlacionada com o potencial de fertilização durante estudos *in vitro* e *in vivo*. Além do seu papel como indicador da fertilidade humana, a avaliação da morfologia espermática pode também ser útil em estudos que envolvem a saúde reprodutiva, endocrinologia e toxicologia ambiental. (Franken, 2004). Apesar das características morfológicas dos espermatozoides, utilizando microscopia de campo claro, ser uma questão subjetiva, onde a precisão dos resultados depende do técnico, do nível de conhecimento técnico, experiência e principalmente, da qualidade da lâmina produzida, para que seus resultados sejam confiáveis é necessário que o método de avaliação, preparação e coloração da lâmina sejam eficientes, além de possibilitar a visualização dos contornos da célula espermática, permitindo identificar alterações em sua morfologia, que foi conseguido com o Azul de Bromofenol.

Além da sua eficiência o corante Azul de Bromofenol apresenta outras vantagens em relação aos outros corantes testados, é um produto de baixo custo, de simples preparação e pode ser utilizado simultaneamente para análises da vitalidade e morfologia espermática.

CONCLUSÕES

Esse estudo permitiu concluir que o corante Azul de Bromofenol é eficiente para avaliação da vitalidade e morfologia espermática, podendo ser utilizado em laboratórios de Reprodução Humana.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CASTRO WR, CASTRO GR, QUEIROZ AB. Infertilidade humana masculina: uma revisão bibliográfica. J Bras Rep Assist. 2008; 12 (1): 31
- CHEMINEAU P, COGNIE Y, GUÉRIN Y, ORGEU P, VALLET JC. Training manual on artificial insemination in sheep and goats. Rome:FAO; 1991.
- COLAS G. Variations saisonnières de la qualité du sperme chez le belier Ile-de-France.I. Étude de la morphologie cellulaire et de la motilité massale. Reproduction Nutrition and Développement, 1980; 20:1789-99.
- EINARSON S & VIRING S. Distribution of frozen-thawed spermatozoa in the reproductive tract of gilts at different intervals after insemination. J. Reprod. Fert. 1973; 32:117-20.
- FRANKEN DR. Quality assurance for sperm morphology assessment. In: Kruger TF & Franken DR. Atlas of human sperm morphology evaluation. Republic of South Africa: Taylor & Francis; 2004. p.27-34
- KVIST U, BJÖRNDAHL L. ESHRE Monographs: Manual on basic semen analysis. OXFORD University Press, 2002.
- MEDEIROS AA, ARAÚJO AA, MOURA AA, CAVALCANTE JM, FIGUEIRÊDO EL, RODRIGUES LF. Utilização do azul de bromofenol conservado a 4°C e 29°C, como método de coloração vital para avaliação do espermatozoide ovino. Rev. Ciênc. Agrár.2006; 46:287-297.
- OEHNINGER SC. Relationship between sperm morphology and binding. In: Kruger TF & Franken DR. Atlas of human sperm morphology evaluation. Republic of South Africa: Taylor & Francis; 2004. p.27-34.
- REMOHÍ J, COBO A, ROMERO J, de los SANTOS MS, PELLICER A. Manual práctico de esterilidad y reproducción humana: laboratorio de reproducción asistida. 3ª ed. McGraw Hill, 2008.
- VIEIRO CC, LARA LV, PASQUALOTTO EB, PASQUALOTTO FF. Morfologia do espermatozoide segundo o critério estrito. J Bras Rep Assist. 2006; 10: 41-43.
- WHO. WHO Laboratory Manual for Examination of Human Semen and Semen-Cervical Mucus Interaction, 4th edn. Cambridge University Press, Cambridge, UK, 1999.
- WINDT ML & KRUGER TF. The role of sperm cell morphology and binding. In: Kruger TF & Franken DR. Atlas of human sperm morphology evaluation. Republic of South Africa: Taylor & Francis; 2004. p.19-26.

Endometrial thickness assessment at embryo transfer in ICSI cycles using GnRH antagonists

Avaliação da espessura endometrial no momento da transferência embrionária em ciclos de ICSI utilizando antagonista de GnRH

Fernanda Freitas Oliveira Cardoso, Maria do Carmo Borges de Souza, Ana Cristina Allemand Mancebo, Carlos André Henriques, Haydee Castro Neves Santos, Marcelo Marinho de Souza

G&O Barra – Ginecologia e Obstetrícia da Barra – Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Local de realização do trabalho: G&O Barra – Ginecologia e Obstetrícia da Barra – Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Não foram recebidos auxílios/financiamentos para execução deste trabalho.

Trabalho apresentado no 9º Taller General – Red Latinoamericana de Reproducción Asistida – abril 2009, Cancún, México.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the prognostic value of the endometrial thickness assessment on the day of embryo transfer (ET) on pregnancy outcome. The main outcome measures are pregnancy rates and live births.

Methods: Fifty-one patients, ≤ 37 years of age, undergoing their first cycle of ICSI, were prospectively studied from May 2004 to May 2005. They were prescribed to the same protocol for ovarian stimulation with recombinant-follicular stimulating hormone (r-FSH) and GnRH antagonist. During ET, the endometrial thickness was evaluated by abdominal ultrasonography (US).

Results: There were no statistically significant differences in age, duration of stimulation, total dose of follicular stimulating hormone (FSH), number of metaphase II (MII) oocytes retrieved, and number of good quality embryos transferred among pregnant (39%) and non-pregnant (61%) patients. Also, no statistically significant difference in endometrial thickness on the day of ET was observed. Similar results were observed for the comparison of patients who had a live birth (25%) with the rest (75%) showing no statistically significant difference in age, duration of stimulation, total dose of FSH, number of MII oocytes retrieved, and number of good quality embryos transferred. Furthermore, no statistically significant difference in endometrial thickness on the day of ET was observed.

Conclusions: The prognostic question of uterine receptivity has not yet been solved through the use of ultrasound technology. Our results did not show statistically significant relationship between the endometrial thickness on the day of ET and pregnancy rates or live births in patients using GnRH antagonists.

Keywords: ultrasonography, endometrial receptivity, endometrial thickness, embryo transfer, ICSI cycles, pregnancy rates.

RESUMO

Objetivos: Avaliar o valor prognóstico da aferição da espessura endometrial no dia da transferência embrionária (TE) no resultado gestacional. Os principais desfechos foram taxas de gestação e nascidos vivos.

Métodos: Cinquenta e uma pacientes, com idade ≤ 37 anos, em seu primeiro ciclo de ICSI, foram prospectivamente estudadas no período de Maio 2004 a Maio 2005. Todas foram submetidas ao mesmo protocolo para estimulação ovariana com FSH recombinante (r-FSH) e antagonista de GnRH. Durante a TE, a espessura endometrial foi avaliada por ultra-sonografia abdominal (US).

Resultados: Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à idade, duração da estimulação, dose total de FSH, número de oócitos em metáfase II (MII) recuperados e número de embriões de boa qualidade transferidos entre pacientes grávidas (39%) e não-grávidas (61%). Também não foi observada diferença estatisticamente significativa na espessura endometrial no dia da TE. Resultados semelhantes foram encontrados na comparação de pacientes que tiveram um nascido vivo (25%) com as demais (75%), não havendo diferença estatisticamente significativa quanto à idade, duração da estimulação, dose total de FSH, número de oócitos MII recuperados e número de embriões de boa qualidade transferidos. Além disso, não foi observada diferença estatisticamente significativa na espessura endometrial no dia da TE.

Conclusões: A questão prognóstica da receptividade uterina ainda não foi totalmente esclarecida através da tecnologia da ultra-sonografia. Nossos resultados não demonstraram relação estatisticamente significativa entre a espessura endometrial no dia da TE e as taxas de gestação ou nascidos vivos em pacientes utilizando antagonistas de GnRH.

Palavras-chave: ultra-sonografia, receptividade endometrial, espessura endometrial, transferência embrionária, ciclos de ICSI, taxas de gestação.

INTRODUCTION

The endometrial ultrasonographic evaluation, both in terms of thickness and its pattern of echogenicity, has been studied for more than 20 years, aiming to correlate it to the endometrial receptivity and pregnancy rates, in ART cycles (Barbieri & Hornstein, 2004; Passos, 2004; Lass, 2003).

Oliveira et al. (1997) evaluated the endometrial thickness and its echographic pattern on the hCG day by transvaginal ultrasonography (TVUS), in 150 IVF patients. They concluded that the endometrial US, in terms of pattern and thickness, do not present prognostic value in IVF cycles on the hCG day. However, it became evident that a minimum thickness should be reached to achieve pregnancy (7.0 mm), and that the endometrial trilaminar pattern favors pregnancy. Serafini et al. (1994) also observed the prevulatory endometrium of trilaminar aspect as a pregnancy predictor.

Khalifa et al. (1992) studied the predictive value of endometrial thickness through the patterns on the hCG day. Weissman et al. (1999) tried to determine a maximum value for the endometrial thickness on the day of hCG, after which there would not be implantation.

Amir et al. (2007) evaluated the factors that contribute to endometrial thickness as well as the impact of this thickness on pregnancy rates in IVF/ICSI cycles, through TVUS on the day of hCG administration. Patients who became pregnant had a thicker endometrium, when compared with the rest (10.8±2.4 mm vs. 10.5±2.4 mm). However, this datum was only significant in patients above 35 years of age. The infertility etiology also influenced the endometrial thickness: women with infertility due to male factors had thicker endometrium, when compared with the other infertility causes.

Richter et al. (2007) retrospectively evaluated 1294 IVF cycles with blastocyst transfer. A gradual increase in pregnancy rates was observed as the endometrial thickness increased, suggesting that this may be a good uterine receptivity indicator. All cycles were evaluated under TVUS on the hCG day. The relationship observed was regardless of the patients' age or quality of the embryo. First, the study aims to correlate the prognostic value of the endometrial thickness assessment on the day of ET with pregnancy outcome, in ICSI cycles that use GnRH antagonists. Second, to analyze the interference of other variables that could classically influence the pregnancy outcome following high complexity assisted reproduction, such as patients' age, number of MII oocytes retrieved, number and quality of embryos transferred, and type of transfer.

MATERIALS AND METHODS

In this prospective cohort study, 55 patients who started ICSI cycles from May 2004 to May 2005 were included. The inclusion criteria were: age ≤ 37 and first ICSI cycle. The protocol was approved by The Ethical Committee of Centro Médico Barrashopping.

The ovulation induction protocol with recombinant-follicular stimulating hormone (r-FSH) (Gonal F®, Serono) began on the second day of the cycle, with a daily dose of 150–300 IU. On the sixth day of the cycle, there was a TVUS, evaluating the endometrial thickness and aspect, as well as the follicular response. The GnRH antagonist (Cetrorelix Acetate, Cetrotide®, Serono), 0.25 mg daily, subcutaneously, was administered in the presence of at least 1 follicle of ≥ 14 mm. After achieving at least 1 follicle ≥ 18 mm and 2 follicles ≥ 16 mm, ovulation was triggered with 250µg of r-hCG (Ovidrel®, Serono). Oocyte was retrieved 34–36 h after, using a Wallace needle, guided by transvaginal US (GE Logiq 400 Pro Series

equipment with an endocavitary transducer E721, in the frequency of 6 MHz).

The semen was collected by masturbation, by percutaneous epididymal aspiration or by testicular biopsy.

The embryos that presented 6–8 cells, of grades 1 or 2, were considered as good quality embryos (morphological criteria) by Redlara (Red Latinoamericana de Reproducción Asistida, 1998).

The transfers took place on day 3, guided by abdominal US, led by the same ultrasonographer. The measurement of endometrial thickness was taken in a longitudinal section of the uterus, positioning the calipers in the interfaces between the endometrium and the myometrium, in the portion of greater anteroposterior distance from the endometrial cavity.

For the embryo transfer, a Wallace catheter was located at a distance of 15–20 mm from the fundus of the endometrial cavity (Coroleu et al., 2002).

The transfers were classified into four categories: very easy (type 1) – when the catheter smoothly passed by the cervix, without any resistance; easy (type 2) – when the use of a stylet was necessary; difficult (type 3) – when the use of a stylet and a Pozzi holder was necessary; very difficult (type 4) – with cervical dilation with hysteroscope or metallic cannula.

The supplementation of the luteal phase consisted of the daily use of vaginal progesterone.

The biochemical pregnancy was confirmed by detecting increasing serum β-hCG concentrations 14 days after ET. Statistical analysis: The Student's *t*-test was used for comparison of numerical variables and the chi-square (χ^2) for qualitative data. The difference was considered statistically significant at *p*-value < 0.05.

RESULTS

The causes for infertility in couples were distributed as: 49% for male factors (25/51), 29% for female causes (15/51), 15.6% for unexplained infertility (8/51), and 6% for mixed causes (3/51).

Table 1 aims to outline a general profile of the 51 patients in the study.

With respect to the type of transfer, the distribution of patients showed 56.9% of type 1 (29/51), 15.7% of type 2 (8/51), 19.6% of type 3 (10/51), and 7.8% of type 4 (4/51).

It was observed that 20 (39.2%) out of the 51 women were tested positive for pregnancy. After characterizing the groups as positive and negative, the next step was to check the significant difference among the patients with respect to mean age, number of stimulus days, total dose of gonadotrophin used, number of aspirated MII oocytes, the measure of the endometrial thickness on the day of ET, and the number of good quality embryos transferred. There was no significant difference in the mean age (*p* = 0.46), duration of stimulation (*p* = 0.15), total dose of FSH (*p* = 0.31), number of MII oocytes retrieved (*p* = 0.68), number of good quality embryos transferred (*p* = 0.96), and endometrial thickness on the day of ET (*p* = 0.55) among the pregnant and non-pregnant patients (Table 2).

The types of transfer were grouped into 1 or 2 (*n* = 37), and 3 or 4 (*n* = 14), owing to the small number of cases observed in some categories. The subgroup of women under type 1 or 2 proportionally presented a significantly higher pregnancy rate (48.7%) than the subgroup type 3 or 4 (14.3%), with *p* = 0.025 (Fig. 1).

There is no significant relationship between the endometrial thickness on the day of ET and the pregnancy rate.

The comparison of patients who had a live birth (13/51=25%) with the rest of the patients (38/51=75%) showed no statistically significant difference in

Table 1. Descriptive analysis of the variables in study.

Variable	#	Average	S.D.	Median	Minimum	Maximum
Age (years)	51	32.1	3.4	32	21	37
Duration of stimulation (days)	51	10.5	2.3	10	6	23
Number of oocytes MII	51	7.0	4.8	7	0	24
Good quality embryo transfer	51	1.5	1.1	2	0	4
Endometrial thickness (mm)	51	10.3	1.9	10	7	15.8

SD: Standard Deviation

Table 2. Statistical analysis of variables according to pregnancy per transfer.

Variable	Pregnancy	#	Average	SD	Median	Minimum	Maximum	p value
Age (years)	positive	20	31.7	3.6	32	21	37	0.46
	negative	31	32.4	3.3	32	26	37	
Duration of stimulation (days)	positive	20	10.1	1.5	10	8	14	0.15
	negative	31	10.8	2.7	10	6	23	
Total Dose of FSH (IU)	positive	20	2092.5	569.6	2025	1200	3600	0.31
	negative	31	2170.2	454.7	2225	1350	3600	
Number of oocytes MII	positive	20	7.3	5.0	7	2	18	0.68
	negative	31	6.9	4.8	7	0	24	
Endometrial Thickness(mm)	positive	20	10.2	2.3	10	7	15.8	0.55
	negative	31	10.4	1.6	10	7	14.1	
Good quality embryo transfer	positive	20	1.6	1.2	1.5	0	3	0.96
	negative	31	1.5	1.0	2	0	4	

SD: Standard Deviation

age (31.4±3.9; 32.3±3.2), duration of stimulation (9.7±1.4; 10.7±2.5), total dose of FSH (2076.9±448.3; 2161.1±518.8), number of MII oocytes retrieved (7.6±5.0; 6.8±4.8), and number of good quality embryos transferred (1.7±1.3; 1.5±1.0). Also, no statistically significant difference in endometrial thickness on the day of ET (10.2±1.9 mm; 10.3±1.9 mm) was observed.

A section point was proposed for the endometrial thickness ≥10 mm, taking into consideration the median of this measure in women who became pregnant. Out of the 51 women studied, 29 (56.9%) presented thickness ≥10 mm, while 22 (23.1%) presented a thickness <10 mm. There was no significant difference in the proportion of pregnancy between the subgroup of women with endometrial thickness ≥10 mm (31%) and those with thickness <10 mm (50%) (Fig. 2).

Out of the 20 pregnant women, there were 4 biochemical pregnancies and 3 losses in the first trimester (2 anembryonic eggs and 1 molar pregnancy). The take-home baby rate was 25.49% (13 patients had 14 babies, 13 born alive with only 1 gemelar case, besides the loss of a 32-week malformed stillborn).

DISCUSSION

To date, the importance to assess the endometrial thickness around the moment of ET is discriminatory, assuring the presence of a minimum thickness to allow implantation. The assessment of the endometrial pattern, trilaminar, or nontrilaminar, complements this evaluation.

An initial questioning involved the choice of methodology for the estimation of the endometrium before ET. When comparing the ways of evaluating the endometrium (Magalhães, 1993), the one through the vagina was

considered superior, due to its greater proximity, absence of interposition of tissues, better quality and resolution of the image, besides discarding the discomfort of vesical repletion. Using TVUS, the assessed thickness was numerically superior than the abdominal assessment. However, the endometrial pattern evaluation proved to be concurrent in both the methods.

Although a TVUS may be better for the evaluation of the endometrium with respect to pathology detection, its use at the moment of ET would represent the introduction of a new variable. The abdominal US was, however, a part of the ET procedure in our protocol, confirmed by many earlier studies (Coroleu et al, 2002; Franco et al., 2004; Martins, 2007; Martins, 2004). Thus, with all the measurements being assessed through the abdomen, there was a uniform relationship among the conclusions. Amir et al. (2007) studied the predictors for endometrial thickness in 4518 fresco cycles with ET. The mean age was 33.5, and 35% of the patients were aged over 35. The endometrial thickness >14 mm on hCG day was correlated to better pregnancy rates in women aged over 35. Besides having three different nonrandomized protocols under agonist and antagonist analogs, it certainly included ovodonation cycles (ages from 19 to 56). In our study, 8 patients were over 35 years (15.6%), and patients with ovodonation were not included.

The several results regarding the importance of the endometrial thickness in assisted reproduction treatments considered different patients' selection criterion, which can cause confusion in the analysis of the findings (Friedler et al., 1996). Our study, the prospective design previously established assured the homogeneity of the parameters and data, reducing the possibilities of bias as long as all

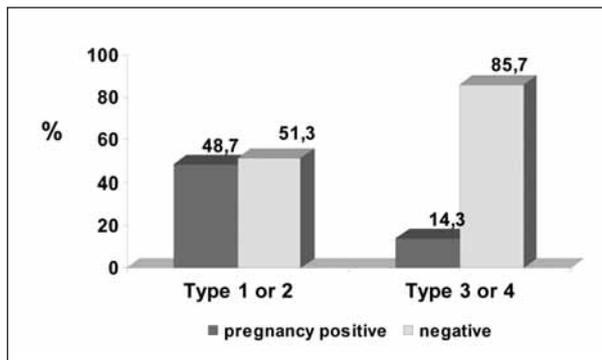


Figure 1. Pregnancy according to the type of transfer.

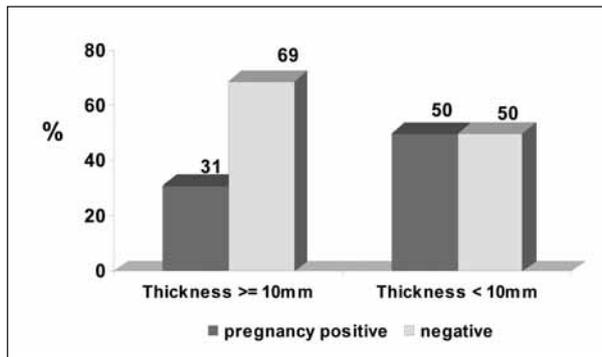


Figure 2. Pregnancy according to endometrial thickness.

the patients included strictly used the same protocol.

We have not found a significant correlation between the endometrial thickness and pregnancy rate. Possible explanations for this diverging conclusion may be the difficulties in having a standard sagittal section of the uterus in the different ultrasonographic approaches (vaginal and abdominal), besides the different stimulation protocols used. There may also be differences in the frequencies of the probes used as well as the manufacturers of the available equipment.

The mean age was of 32.1 and the duration of stimulation was on average of 10.5, comparable with the literature data in cycles with antagonists (Kolibianakis et al., 2006, Tarlatzis et al., 2006, Kolibianakis et al., 2006). This choice of GnRH antagonist reflects the option that translates into fewer stimulus days, smaller quantity of gonadotrophin (costing less though), not to mention the diminishing of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). There was no OHSS in this casuistic.

This population presented the number of MII oocytes on an average of 7 per puncture, transferring an average of 1.5 good quality embryos per patient.

The pregnancy rate per transfer was 39.2% (20 in 51 patients), which is adequate in relation to results in the Latin-American (33.1% in 2003 Red Lara), American (39.5%) (Gleicher et al., 2007) and European (28.7%) (Andersen et al., 2007) records. There was no significant difference in the correlation of variables studied, when comparing the pregnant with the non-pregnant women, especially with respect to endometrial thickness, mentioned earlier (Table 2). The take-home baby rate was of 25.49%.

Most studies conclude that the endometrial thickness on the hCG day only has prognostic value when extreme thicknesses are observed.

Thus, we tried to relate the type of transfer to the positive or negative pregnancy disclosure. The significant differ-

ence found ($p=0.025$) reveals a higher number of pregnancies (48.7%) in the transfer type 1 or 2 (Fig. 2).

The easy transfers correspond to 72.6% of the procedures and in these subgroups, the pregnancy proportion was of 48.7%, significantly greater than the transfers, involving greater manipulation (Fig. 2). It is important to emphasize the use of abdominal US as a guide in ET, as a facilitator factor (Coroleu et al, 2002; Franco et al., 2004; Martins, 2007; Martins, 2004).

As we did not find any association between the endometrial thickness on the day of ET and the outcome of pregnancy, we evaluated whether it would be possible to identify a better prognostic section point in the patients who became pregnant that was not conclusive.

Hartman et al. (2005) randomly evaluated the endometrium via transvaginal on the day of ET and established groups with thickness <8 mm, 8–12 mm, and >12 mm. They observed greater pregnancy rates in the endometrium >12 mm and considered canceling ET and cryopreserving the embryos, when the endometrium was <7 mm.

CONCLUSION

The prognostic question of uterine receptivity using ultrasound technology has not yet been solved. Our study did not detect any difference between the endometrial thickness values on the day of ET, with an interval from 7 to 15.8 mm, and the final result for pregnancy, neither for the pregnancy rates nor for live births.

Correspondência:

Fernanda Freitas Oliveira Cardoso.

G&O Barra - Avenida das Américas 4666, salas 312-313, Barra da Tijuca, Rio de Janeiro, RJ, Brazil. CEP 22649-900. Tel: (21) 2430-9060.

E-mail: ginecologia@cmb.com.br

REFERENCES

- Amir W, Micha B, Ariel H, Lerner-Geva L, Jehoshua D, Adrian S. Predicting factors for endometrial thickness during treatment with assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 2007;87:799-804.
- Andersen AN, Goossens V, Gianaroli L, Felberbaum R, Mouzon J, Nygren KG. Assisted reproductive technology in Europe, 2003. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2007;22:1513-1525.
- Barbieri RL, Hornstein MD. Chapter 27: Assisted Reproduction. In: Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology - Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. 5th edition; Pennsylvania: Elsevier Saunders, 2004, p.839-873.
- Coroleu B, Barri PN, Carreras O, Martínez F, Parriego M, Hereter L et al. The influence of the depth of embryo replacement into the uterine cavity on implantation rates after IVF: a controlled, ultrasound-guided study. *Hum Reprod* 2002;17:341-346.
- Franco JG, Martins AMVC, Baruffi RLR, Mauri AL, Petersen CG, Felipe V et al. Best site for embryo transfer: the upper or lower half of endometrial cavity? *Hum Reprod* 2004;17:1785-1790.
- Friedler S, Schenker JG, Herman A, Lewin A. The role of ultrasonography in the evaluation of endometrial receptivity following assisted reproductive treatments: a critical review. *Hum Reprod Update* 1996;2:323-335.
- Gleicher N, Weghofer A, Barad D. Update on the comparison of assisted reproduction outcomes between Europe and the USA: the 2002 data. *Fertil Steril* 2007;87:1301-1305.
- Hartman A, Spasojevic B, Lyn V, Hartman M, Hartman J, Tur-Kaspa I. Low "endometrial" responder and ART outcome: a prospective study of endometrial volume and thickness at the time of ET of 353 women. *Hum Reprod* 2005, Abstracts of the 21st Annual Meeting of the ESHRE.

- Khalifa E, Brzyski RG, Oehninger S, Acosta AA, Muasher SJ. Sonographic appearance of the endometrium: the predictive value for the outcome of in-vitro fertilization in stimulated cycles. *Hum Reprod* 1992;7:677-680.
- Kolibianakis EM, Collins J, Tarlatzis B, Papanikolaou E, Devroey P. Are endogenous LH levels during ovarian stimulation for IVF using GnRH analogues associated with the probability of ongoing pregnancy? A systematic review. *Hum Reprod Update* 2006;12:3-12.
- Kolibianakis EM, Collins J, Tarlatzis BC, Devroey P, Diedrich K, Griesinger G. Among patients treated for IVF with gonadotrophins and GnRH analogues, is the probability of live birth dependent on the type of analogue used? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2006;12:651-671.
- Lass A. Monitoring of in vitro fertilization-embryo transfer cycles by ultrasound versus by ultrasound and hormonal levels: a prospective, multicenter, randomized study. *Fertil Steril* 2003;80:80-85.
- Magalhães JAA. Estudo comparativo entre a ultra-sonografia transvaginal e transabdominal na avaliação do endométrio de mulheres com ciclos menstruais espontâneos e induzidos [dissertação – doutorado]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina, UNIFESP, 1993.
- Martins AMVC. Análise da ultra-sonografia abdominal como método auxiliar do processo da transferência embrionária. [dissertação – mestrado]. São Paulo: Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, 2004.
- Martins, APM. O papel da técnica de transferência embrionária no resultado dos ciclos de fertilização in vitro [dissertação – mestrado]. Rio de Janeiro: Instituto Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, 2007.
- Oliveira JBA, Baruffi RLR, Mauri AL, Petersen CG, Borges MC, Franco Jr JG. Endometrial ultrasonography as a predictor of pregnancy in an in-vitro fertilization programme after ovarian stimulation and gonadotrophin-releasing hormone and gonadotrophins. *Hum Reprod* 1997;12:2515-2518.
- Passos EP. History of assisted reproduction: lessons learnt and future challenges. *Rev Gynaecol Pract* 4,2004;199-202.
- Red Latinoamericana de Reproducción Asistida. Manual de Procedimientos – Laboratorio de Reproducción Asistida, 1998.
- Richter KS, Bugge KR, Bromer JG, Levy MJ. Relationship between endometrial thickness and embryo implantation, based on 1,294 cycles of in vitro fertilization with transfer of two blastocyst-stage embryos. *Fertil Steril* 2007;87:53-59.
- Serafini P, Batzofin J, Nelson J, Olive D. Sonographic uterine predictors of pregnancy in women undergoing ovulation induction for assisted reproductive treatments. *Fertil Steril* 1994;62:815-822.
- Tarlatzis BC, Fauser BC, Kolibianakis EM, Diedrich K, Devroey P. GnRH antagonists in ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod Update* 2006;12:333-340.
- Weissman A, Gotlieb L, Casper RF. The detrimental effect of increased endometrial thickness on implantation and pregnancy rates and outcome in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1999;71:147-149.

Reverendo a síndrome do folículo vazio

Revisiting the empty follicle syndrome

Bruno Ramalho de Carvalho, MD, MSc

Genesis – Centro de Assistência em Reprodução Humana, Brasília, Distrito Federal.

Não houve conflitos de interesse.

RESUMO

A síndrome do folículo vazio é caracterizada pela ausência de oócitos no aspirado folicular em pacientes supostamente normorespondedoras em reprodução assistida. Embora não seja evento raro, os fatores etiopatogênicos não estão bem estabelecidos, indo desde a foliculogênese disfuncional à baixa biodisponibilidade da gonadotrofina coriônica utilizada. As dúvidas sobre como conduzir o enigma definitivamente desafiam a medicina reprodutiva e o protocolo de resgate com segunda dose da gonadotrofina coriônica é o tratamento com mais respaldo pela literatura, embora sejam escassas as evidências. Esta revisão se propõe a expor as diversas teorias existentes, fornecendo subsídios para o aconselhamento adequado e discutindo as estratégias possíveis para a sua profilaxia.

Palavras-chave: Síndrome do Folículo Vazio, Infertilidade, Reprodução Assistida, Indução da ovulação.

ABSTRACT

The empty follicle syndrome is characterized by the absence of oocytes yielded from follicular fluid in patients deemed to have good response in assisted reproduction cycles. In spite of not being such a rare event, etiopathogenic factors are not well established; attributions go from dysfunctional folliculogenesis to poor bioavailability of administered doses of human chorionic gonadotropin. Doubts on how to conduct such enigma definitely challenge reproductive medicine knowledge and rescue protocols with a second human chorionic gonadotropin dose is the most accepted, in spite of scarce evidence. This review aims to expose diverse theories on the topic, providing knowledge to an adequate counseling procedure and discussing possible strategies on its prophylaxis.

Keywords: Empty Follicle Syndrome, Infertility, Assisted Reproduction, Ovulation Induction.

1. INTRODUÇÃO

A síndrome do folículo vazio (SFV) é caracterizada pela ausência de oócitos no fluido aspirado de folículos ovarianos aparentemente maduros após a estimulação gonadotrófica exógena, em ciclos de reprodução assistida (RA) (Coulam et al., 1986). Resguardadas as controvérsias inerentes a um processo pouco frequente e ainda enigmático, estimam-se incidências de 0,2% a 7% em ciclos primários de RA (Ben-Scholomo et al., 1991; Zegers-

Hochschild et al., 1995; Meniru et al., 1997; Hassan et al., 1998; Awonuga et al., 1998; Quintans et al., 1998; Khalaf et al., 1999), com recorrência de 20% em pacientes com idade entre 35 e 39 anos, e superior a 50% em maiores de 40 anos (Zreik et al., 2000).

Apesar de ser mais freqüente em mulheres cuja resposta ovariana ao estímulo foi aquém da esperada (Aktas et al., 2005), o problema também é descrito em pacientes com captações oocitárias prévias bem sucedidas e cerca de 40% dos eventos ocorrem em mulheres sem qualquer fator de infertilidade que não o masculino (Stevenson & Lashen, 2008). Por isso, ainda que tendamos a associar a SFV à redução da capacidade reprodutiva, não se pode considerar sua ocorrência como um marcador de baixa reserva ovariana ou associá-la a qualquer um dos marcadores existentes.

Sendo assim, conquanto tenha sido descrita há mais de duas décadas e não sejam raros os relatos na literatura, a SFV mantém-se como desafio à medicina reprodutiva, já que, infelizmente, ainda não é possível pelos métodos propedêuticos disponíveis prever sua ocorrência, esclarecer sua controversa etiopatogenia ou tornar consensuais as medidas profiláticas e/ou terapêuticas (Carvalho et al., 2007). Este artigo de revisão se propõe a expor as diversas teorias sobre a SFV descritas, fornecendo subsídios para o aconselhamento do casal infértil e discutindo, sem a intenção de esgotar o assunto, as estratégias possíveis para a sua profilaxia/tratamento.

2. ETIOPATOGENIA

São marcantes as controvérsias e inúmeras as teorias existentes acerca da etiopatogenia da SFV; elas podem ser didaticamente agrupadas em dois conjuntos de teorias: (a) distúrbios da foliculogênese e do mecanismo ovulatório; e (b) inadequada biodisponibilidade/bioatividade da gonadotrofina coriônica (HCG) utilizada para indução da ovulação.

2.1. Distúrbios da foliculogênese e do mecanismo ovulatório

Os defeitos da foliculogênese têm sido freqüentemente associados à ocorrência da SFV, mesmo na ausência de distúrbios hormonais evidentes. Postula-se que possam ocorrer atresia precoce ou prejuízos outros à saúde do oócito (Tsuiki et al., 1988; Ben-Sclomo et al., 1991; Zegers-Hochschild et al., 1995; Khalaf & Braude, 1997; Zreik et al., 2000), ou a intensificação da apoptose folicular, mantendo-se alguma função das células da

granulosa, com resposta débil ao estímulo gonadotrófico exógeno, simulando o que ocorreria durante perimenopausa (Awonuga et al., 1998). Também a expressão deficitária ou ausente de receptores do hormônio luteinizante (LH) nas superfícies das células foliculares já foi aventada na etiopatogenia do problema (Ubaldi et al., 1997).

Entretanto, como a maioria dos relatos da SFV nos remete a pacientes com níveis de estradiol (E2) normais e idade média de 33 anos (Stevenson & Lashen, 2008), a hipótese da foliculogênese deficiente torna-se fragilizada, ainda que o declínio funcional folicular possa ser iniciado pela queda na produção de inibina-B e não do E2 (Evers et al., 1998). E, ainda, como predominam os relatos da SFV entre pacientes supostamente normorrespondedoras ao tratamento com gonadotrofinas exógenas, o julgamento da SFV como um resultado de expressão patológica de receptores celulares no folículo, assim como um simulacro perimenopausal, tange o improvável.

Os relatos de associação de "folículos vazios" à surdez neurosensorial em irmãs, questionou a existência de mutações gênicas potencialmente capazes de levar à disfunção das células da granulosa e desordem dos eventos peri-ovulatórios (Önalán et al., 2003), reerguendo a questão da foliculogênese patológica na etiopatogenia da SFV. Tal determinismo genético chegou a ser reforçado em relato mais recente da inversão pericêntrica do cromossomo 2 em paciente com SFV prévia, já que os genes desse cromossomo estão estreitamente envolvidos na regulação menstrual e na ocorrência de falência ovariana precoce, e as inversões pericêntricas sabidamente podem provocar distúrbios da meiose (Vujisic et al., 2005). A possibilidade do acaso e a falta de outros estudos apontando resultados semelhantes, contudo, não permitem embasar conclusões.

2.2. Biodisponibilidade e bioatividade da gonadotrofina coriônica (HCG) utilizada

Não havendo, até então, justificativa para a crença no folículo genuinamente vazio, a busca pela chave etiopatogênica/fisiopatológica da SFV desvia o foco para a ação da gonadotrofina coriônica (HCG) exógena utilizada, questionando sua efetividade, não por defeitos foliculares, mas da droga administrada. Alguns autores sugerem que a baixa biodisponibilidade/bioatividade da HCG pode constituir o principal fator etiopatogênico envolvido na SFV, seja por esquecimento (Snaifer et al., 2008) ou uso incorreto da medicação pela paciente, anormalidades de alguns lotes comercializados ou idiossincrasias na metabolização hepática (Zegers-Hochschild et al., 1995; Meniru & Craft, 1997; Ubaldi et al., 1997; Awonuga et al., 1998; Peñarrubia et al., 1999).

É a suposta ação da HCG na etapa de destacamento do complexo *cumulus-oophorus* (CCO) da parede folicular, simulando o papel do hormônio luteinizante (LH) no ciclo menstrual fisiológico (Zreik et al., 2000), que embasa a suspeita da baixa biodisponibilidade/bioatividade da gonadotrofina exógena como fator para a SFV. No processo fisiológico, a separação do CCO ocorreria não apenas em razão do crescimento e da ruptura do folículo, mas também a partir de eventos moleculares secundários à modulação local de eicosanóides e interleucinas pelo LH, concorrendo para o enfraquecimento do tecido conectivo que o une à parede do folículo (Tsafriri, 1995), a mucificação das células do *cumulus* e a reativação da meiose no oócito (Abdalla et al., 1987). Seria, assim, a falta dessa etapa em ovulações estimuladas pelo HCG exógeno a explicação para a ausência de oócitos no aspirado folicular de pacientes cujo perfil hormonal sugere integridade funcional do folículo (Meniru & Craft, 1997).

É preciso deixar claro, entretanto, que a partir da demonstração recente de que parâmetros como os níveis séricos de E2, P e HCG, o número de oócitos aspirados de folículos dominantes e de oócitos maduros, as taxas de fertilização e gestação são semelhantes entre as usuárias de HCG urinária e recombinante, assim como são comparáveis seus níveis no fluido folicular (Kovacs et al., 2008), o tipo de HCG escolhido para indução de ovulação não deve interferir no resultado final. O uso indevido da medicação prescrita e a possibilidade de lotes da HCG mal controlados pelo fabricante são, portanto, os nortes para a crença nesta explicação etiopatogênica.

3. PROPEDEÚTICA

A concentração sanguínea da fração β -HCG 36 horas após sua administração presumida tem sido frequentemente realizada na tentativa de se inferir a atividade biológica da HCG exógena administrada, sendo sua aferição considerada mandatória por alguns autores (Snaifer et al., 2008). Níveis inferiores a 10 mUI/mL no dia da captação oocitária têm sido fortemente associados à atividade insuficiente da HCG administrada e à ocorrência da SFV (Zegers-Hochschild et al., 1995; Ndukwe et al., 1997). Snaifer et al. defenderam, ainda, que a aferição dos níveis sanguíneos de progesterona e LH poderiam auxiliar na documentação de erros na administração e na definição do melhor momento para nova aspiração folicular, isto nos casos em que um pico endógeno de LH tenha ocorrido e deflagrado a ovulação propriamente dita (Snaifer et al., 2008).

Pouco se pode concluir sobre as respostas em RA a partir dos marcadores de reserva ovariana disponíveis até o momento (Broekmans et al., 2006; Carvalho et al., 2008). O fato da SFV ser predominante em mulheres jovens, com níveis normais de E2 e outros marcadores habituais da reserva (Stevenson & Lashen, 2008), sugere que o aconselhamento pautado na história reprodutiva prévia e na avaliação de tais marcadores pode ser um ponto de partida, principalmente quando há histórico de SFV prévia.

Deve-se chamar atenção para o hormônio anti-mülleriano (AMH) e a contagem de folículos antrais (CFA), que detêm grandes expectativas na propedêutica em RA. O AMH tem sido referenciado na literatura recente como marcador indireto da quantidade e da qualidade do patrimônio folicular ovariano (Fiçicioglu et al., 2006; La Marca et al., 2007; Elgindy et al., 2008) e mesmo da ocorrência das disfunções ovarianas em graus diversos (Massin et al., 2008), devido a sua produção por folículos em estágios precoces (Durlinger et al., 1999; Fanchin et al., 2003) e seu papel no desenvolvimento folicular normal (Durlinger et al., 2001). Da mesma forma, a CFA apresenta resultados promissores e estudos recentes têm apontado sua capacidade de predizer até mesmo a ocorrência de gestação e nascimentos de crianças saudáveis (Maseelall et al., 2008). Conquanto ainda não se tenha feito qualquer associação entre esses testes e a ocorrência da SFV, é possível que venham a auxiliar a equipe assistencial na elaboração do fluxograma profilático/terapêutico em populações específicas de casais inférteis. Mesmo no momento atual talvez já possam servir como ferramentas propedêuticas em novos ciclos de mulheres com SFV prévia.

4. ABORDAGEM PRÁTICA

Por ser um diagnóstico retrospectivo, a abordagem da SFV foca principalmente a recorrência. As principais medidas profiláticas/terapêuticas são factíveis em ciclos de pacientes com histórico prévio de SFV, sendo incipien-

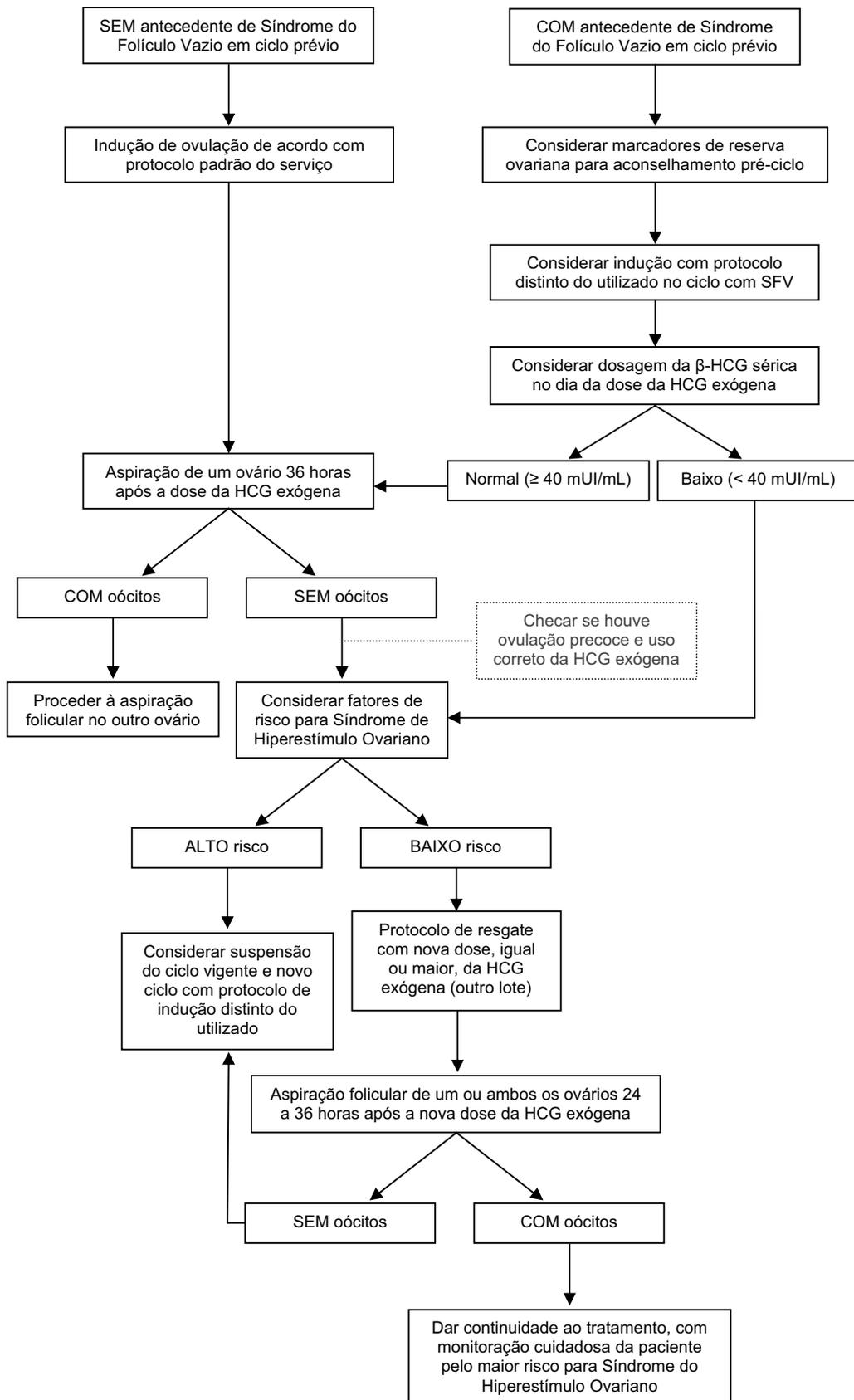


Figura 1. Estratégia sugerida para profilaxia/tratamento da Síndrome do Folículo Vazio.

tes na prevenção primária do problema e, em ambas as situações, meramente especulativas. De forma geral, envolvem a escolha e a posologia das gonadotrofinas utilizadas para indução ovulatória. As estratégias sugeridas para profilaxia/tratamento da SFV estão esquematizadas na Figura 1.

A utilização de moléculas recombinantes das gonadotrofinas hipofisárias para o estímulo do crescimento folicular é sugerida na literatura, pela maior uniformidade das concentrações oferecidas quando comparadas às gonadotrofinas urinárias (Gurgan & Demiroglu, 2005). Da mesma forma, a utilização da HCG recombinante, na tentativa de se evitar diferenças entre lotes e, novamente, garantir biodisponibilidade uniforme é sugerida, associando-a (Littman & Milki, 2003) ou não (Peñarrubia et al., 1999) à HCG urinária. Embora pareçam interessantes, não consideramos ser necessária a substituição de protocolos padronizados e classicamente bem sucedidos utilizando gonadotrofinas urinárias purificadas, ou os habitualmente utilizados. As modalidades recombinantes de gonadotrofinas tornam-se importantes, contudo, quando existe histórico de SFV e também os protocolos curtos poderiam se encaixar nessa mesma premissa.

A adoção de protocolos com análogo antagonista do hormônio liberador de gonadotrofinas para dessensibilização hipofisária e agonista na indução de ovulação propriamente dita (efeito *flare up*) também foi sugerida para evitar a ocorrência da SFV (Lok et al., 2003). Contudo, a literatura não é consensual quanto à superioridade de protocolos com antagonistas em relação aos clássicos esquemas com agonista (Reh et al., 2008). Novamente, julgamos ser aquela estratégia especialmente destinada a pacientes com histórico prévio de SFV e, portanto, risco elevado para recorrência.

A adoção do protocolo de resgate com nova dose, igual ou maior, de HCG exógena e nova aspiração folicular após 24 a 36 horas (Hassan et al., 1998; Awonuga et al., 1998; Stevenson & Lashen, 2008), preferencialmente de um lote distinto do previamente administrado (Ubaldi et al., 1997; Ndukwe et al., 1997; Stevenson & Lashen, 2008), é a principal estratégia profilática/terapêutica para SFV apontada na literatura e a única adequadamente suportada pelas evidências atuais (Stevenson & Lashen, 2008). Ainda que se apresente como opção restrita para tratamento de pacientes com a SFV dita "falsa" (nível sérico de β -HCG < 40 mUI/mL no dia da captação) (Stevenson & Lashen, 2008), e contrariando preceitos fisiológicos consolidados, Hassan et al. obtiveram bons resultados com o protocolo de resgate também em paciente com resposta folicular ultrassonográfica aparentemente adequada e níveis esperados de E_2 , progesterona e β -HCG (Hassan et al., 1998). Outros relatos de sucesso na recuperação oocitária 24 a 36 horas após adoção do protocolo de resgate com nova dose de HCG em mulheres cujos níveis séricos de β -HCG e progesterona no dia da falha na aspiração folicular eram normais (Ubaldi et al., 1997; Awonuga et al., 1998) nos dão motivos para crer que o protocolo de resgate possa ser utilizado sempre que exista a probabilidade de ocorrência da SFV: (a) quando não se obteve oócitos pela aspiração do primeiro ovário; (b) quando β -HCG < 40 mUI/mL; ou (c) quando não se obteve oócitos pela aspiração de ambos os ovários, com β -HCG \geq 40 mUI/mL (SFV dita "genuína").

Os riscos da administração de uma segunda dose de HCG, como a ocorrência inadvertida de ovulação durante a espera pela segunda aspiração folicular (Ubaldi et al., 1997) ou a síndrome da hiperestimulação ovariana (SHO), devem ser considerados. Para pacientes com elevado risco de SHO, como as portadoras da síndrome

dos ovários policísticos (Rizk & Smits, 1992) e as hiperinsulinêmicas (Fulghesu et al., 1997), a suspensão do ciclo vigente e o uso de protocolos de indução alternativos num ciclo consecutivo (como esquemas curtos, com antagonista do GnRH ou doses e moléculas distintas de gonadotrofinas) devem ser consideradas. Optando-se pelo protocolo de resgate, a nova dose de HCG deve ser semelhante ou superior à previamente administrada, o que deve ser decidido a depender da identificação de erro da paciente, antecipação inadvertida da aspiração folicular, suspeita de ineficácia do lote da droga utilizada ou de *clearance* aumentado (Stevenson & Lashen, 2008).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Frente a toda especulação encontrada na literatura, é frustrante concluir que a SFV permanece controversa e, mesmo se fazendo a distinção entre as modalidades "falsa" e "genuína", não seria impertinente questionar a real existência de folículos ovarianos sem oócitos. Os relatos de gestação ectópica intrafolicular em ciclos estimulados para RA (Bontis et al., 1997) ou dias após o diagnóstico de SFV (Qublan et al., 2008), bem como as possibilidades de uso indevido da medicação prescrita, lotes mal controlados pelo fabricante, ovulações precoces não identificadas ou idiosincrasias no processo ovulatório, reforçam a improbabilidade da real dissociação foliculo-oocitária e, de fato, o uso da expressão "foliculo vazio" deveria ser revisto.

É preciso frisar, contudo, que a documentação de novos modelos e eventos da fisiologia ovariana abre possibilidades para futuras descobertas sobre a etiopatogenia da SFV. Considerando-se, por exemplo, o fenômeno das ondas de desenvolvimento folicular descrito por Baerwald et al. (Baerwald et al., 2003; Baerwald et al., 2003a), é possível que a etiologia da SFV encontre respaldo simplesmente na escolha equivocada pelo momento do ciclo a se iniciar a estimulação gonadotrófica ou realizar a captação oocitária. Indo mais a fundo, a recém-descrita ação local ovariana de mediadores bioquímicos, como as kisspeptinas, com interferência sobre o processo ovulatório (Castellano et al., 2006), oferece um novo campo de estudo e possibilidade de identificação de vias defeituosas que possam justificar ausência do destacamento do CCO da parede folicular.

Com o termo síndrome do foliculo vazio adequado ou não e a SFV verdadeira ou falsa, é genuíno o desafio que impõe à medicina reprodutiva, pela falta de dados sólidos na literatura e pela grande carga emocional que imputa ao casal acometido, já sensibilizado pelo diagnóstico da infertilidade e pelas dificuldades de seu tratamento. Espera-se de estudos futuros subsídios para a elaboração de opções terapêuticas/ profiláticas verdadeiramente eficazes, considerando detalhes como aspectos demográficos, diferenças entre protocolos de estimulação, níveis basais de novos marcadores de reserva ovariana e β -HCG.

Correspondência:

Bruno Ramalho de Carvalho
Genesis – Centro de Assistência em Reprodução Humana
SHLS 716, Conjunto L, Centro Clínico Sul, Ala Leste, Salas 328/331
Asa Sul, Brasília, Distrito Federal, Brasil
Telefone: (61) 3345-8030 Fax: (61) 3245-6315
E-mail:bruno@genesis.med.br

REFERÊNCIAS

Abdalla IH, Ah-Moye M, Brisden P, Howe DL, Okonofus F, Craft I. The effect of the dose of human chorionic gonadotropin and the type of gonadotropin stimulation on oocyte recovery rates in an

- in vitro fertilization program. *Fertil Steril*. 1987;48:958-63.
- Aktas M, Beckers NG, van Inzen WG et al. oocytes in the empty follicle: a controversial syndrome. *Fertil Steril*. 2005; 84:1643-8.
- Awonuga A, Govindbhai J, Zierke S, Schnauffer K. Continuing the debate on empty follicle syndrome: can it be associated with normal bioavailability of β -human chorionic gonadotrophin on the day of oocyte recovery? *Hum Reprod*. 1998;13:1281-4.
- Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. A new model for ovarian follicular development during the human menstrual cycle. *Fertil Steril*. 2003;80:116-22.
- Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. Characterization of follicular wave dynamics in women. *Biol Reprod*. 2003a;69:1023-31.
- Ben-Shlomo I, Schiff E, Levran D, Ben Rafael Z, Mashiach S, Dor J. Failure of oocyte retrieval during in vitro fertilisation: a sporadic event rather than a syndrome. *Fertil Steril*. 1991;53:324-7.
- Bontis J, Grimbizis G, Tarlatzis BC, Miliaras D, Bili H. Intrafollicular ovarian pregnancy after ovulation induction/intrauterine insemination: pathophysiological aspects and diagnostic problems. *Hum Reprod*. 1997;12:376-8.
- Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*. 2006;12:685-718.
- Carvalho BR, Rosa e Silva ACJS, Reis RM, Ferriani RA. Empty follicle syndrome. *Femina* 2007;35:631-4.
- Carvalho BR, Rosa e Silva ACJS, Rosa e Silva JC, Reis RM, Ferriani RA, Silva de Sá MF. Ovarian Reserve Evaluation: State of the art. *J Assist Reprod Gen*. 2008;25:311-22.
- Castellano JM, Gaytan M, Roa J, Vigo E, Navarro VM, Bellido C, Dieguez C, Aguilar E, Sánchez-Criado JE, Pellicer A, Pinilla L, Gaytan F, Tena-Sempere M. Expression of KiSS-1 in Rat Ovary: Putative Local Regulator of Ovulation? *Endocrinol*. 2006;147:4852-62.
- Coulam CB, Bustillo M, Schullman JD. Empty follicle syndrome. *Fertil Steril*. 1986;46:1153-5.
- Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, Karels B, Kumar TR, Matzuk MM, Rose UM, de Jong FH, Uilenbroek JT, Grootegoed JA, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary. *Endocrinology*. 2001;142:4891-9.
- Durlinger AL, Kramer P, Karels B, de long EH, Uilenbroek JT, Grootegoed JA, Themmen AP. Control of primordial follicle recruitment by anti-Müllerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology*. 1999;140:5789-96.
- Durlinger AL, Kramer P, Karels B, de long EH, Uilenbroek JT, Grootegoed JA, Themmen AP. Control of primordial follicle recruitment by anti-Müllerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology*. 1999;140:5789-96.
- Elgindy EA, El-Haieg DO, El-Sebaey A. Anti-Müllerian hormone: correlation of early follicular, ovulatory and midluteal levels with ovarian response and cycle outcome in intracytoplasmic sperm injection patients. *Fertil Steril*. 2008;89:1670-6.
- Evbuomwan IO, Fenwick JD, Shiels R, Herbert M, Murdoch AP. Severe ovarian hyperstimulation syndrome following salvage of empty follicle syndrome. *Hum Reprod*. 1999;14:1707-9.
- Evers JL, Slaats P, Land JA, Dumoulin JC, Dunselman GA. Elevated levels of basal estradiol-17 β predict poor response in patients with normal basal levels of follicle-stimulating hormone undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1998;69:1010-4.
- Fanchin R, Schonäuer LM, Righini C, Guibourdenche J, Frydman R, Taieb J. Serum anti-Müllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod*. 2003;18:323-7.
- Figicioglu C, Kutlu T, Baglam E, Bakacak Z. Early follicular anti-Müllerian hormone as an indicator of ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2006;85:592-6.
- Fulghesu AM, Villa P, Pavone V, Guido M, Apa R, Caruso A, Lanzone A, Rossodivita A, Mancuso S. The impact of insulin secretion on the ovarian response to exogenous gonadotrophins in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:644-8.
- Gurgan T, Demirel A. Recombinant luteinizing hormone in assisted reproductive technology. *Rev Gynaecol Pract*. 2005;5:45-50.
- Hassan HA, Saleh HA, Khalil O et al. Double oocyte aspiration may be a solution for empty follicle syndrome: case report. *Fertil Steril*. 1998;69:138-9.
- Hassan HA, Saleh HA, Khalil O, Baghdady I, Ismaiel I. Double oocyte aspiration may be a solution for empty follicle syndrome: case report. *Fertil Steril*. 1998;69:138-9.
- Khalaf Y, Amin Y, Anderson H. Inappropriate timing of HCG administration: an avoidable cause of empty follicle syndrome in in-vitro fertilization. *Middle East Fertil Soc J*. 1999;4:254-6.
- Khalaf Y, Braude P. Curing empty follicle syndrome. *Hum Reprod*. 1997;12:1601.
- Kourtis A, Rousso D, Panidis D. The empty follicle syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2004; 27: 187-91.
- Kovacs P, Kovacs T, Bernard A, Zadori J, Szmatona G, Kaali SG. Comparison of serum and follicular fluid hormone levels with recombinant and urinary human chorionic gonadotropin during in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2008;90:2133-7.
- La Marca A, Giulini S, Tirelli A, Bertucci E, Marsella T, Xella S, Volpe A. Anti-Müllerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology. *Hum Reprod*. 2007;22:766-71.
- Littman ED, Milki AA. The combination of urinary and recombinant HCG improves outcome in patients with decreased oocyte/follicle ratio in previous cycles. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol*. 2003;109:60-2.
- Lok F, Pritchard J, Lashen H. Successful treatment of empty follicle syndrome by triggering endogenous LH surge using GnRH agonist in an antagonist down-regulated IVF cycle. *Hum Reprod*. 2003;18:2079-81.
- Lorusso F, Depalo R, Tsadilas S et al. Is the recurrence of the empty follicle syndrome a predictor that a subsequent stimulated cycle will be an unfavorable one? *Reprod Biomed*. 2005;10:571-4.
- Maseelall PB, Hernandez-Rey AE, Oh C, Maagdenberg T, McCulloh DH, McGovern PG. Antral follicle count is a significant predictor of livebirth in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*. 2008;[Epub ahead of print].
- Massin N, Méduri G, Bachelot A, Mishrafi M, Kuttann F, Touraine P. Evaluation of different markers of the ovarian reserve in patients presenting with premature ovarian failure. *Mol Cell Endocrinol*. 2008;282:95-100.
- Meniru GI, Craft IL. Evidence from a salvaged treatment cycle supports an aetiology for the empty follicle syndrome that is related to terminal follicular developmental events. *Hum Reprod*. 1997;12:2385-7.
- Meniru GI, Craft IL. Evidence from a salvaged treatment cycle supports an aetiology for the empty follicle syndrome that is related to terminal follicular developmental events. *Hum Reprod*. 1997;12:2385-7.
- Ndukwe G, Thornton S, Fishel S et al. 'Curing' empty follicle syndrome. *Hum Reprod*. 1997; 12:21-3.
- Önal G, Pabuçcu R, Önal R et al. Empty follicle syndrome in two sisters with three cycles: case report. *Hum Reprod*. 2003;18:1864-7.
- Peñarrubia J, Balasch J, Fábregues F et al. Recurrent empty follicle syndrome successfully treated with recombinant human chorionic gonadotrophin. *Hum Reprod*. 1999;14:1703-6.
- Qublan H, Tahat Y, Al-Masri A. Primary ovarian pregnancy after the empty follicle syndrome: a case report. *J Obstet Gynaecol Res*. 2008;34:422-4.
- Quintans CJ, Donaldson MJ, Blanco LA, Pasqualini RS. Empty follicle syndrome due to human errors: its occurrence in a in-vitro fertilization programme. *Hum Reprod*. 1998;13:2703-5.

- Reh A, Krey L, Noyes N. Are gonadotropin-releasing hormone agonists losing popularity? Current trends at a large fertility center. *Fertil Steril*. 2008;[Epub ahead of print].
- Rizk B, Smitz J. Ovarian hyperstimulation syndrome after superovulation using GnRH agonists and related procedures. *Hum Reprod* 1992;7:320-7.
- Snaifer E, Hugues JN, Poncelet C, Sifer C, Pasquier M, Cedrin-Durnerin I. "Empty follicle syndrome" after human error: pregnancy obtained after repeated oocyte retrieval in a gonadotropin-releasing hormone antagonist cycle. *Fertil Steril*. 2008;90:850.e13-e15.
- Stevenson TL, Lashen H. Empty follicle syndrome: the reality of a controversial syndrome, a systematic review. *Fertil Steril*. 2008;90:691-8.
- Tsafirri A. Ovulation as a tissue remodeling process. Proteolysis and cumulus expansion. *Adv Exp Med Biol*. 1995;377:121-40.
- Tsuiki A, Rose B, Hung T. Steroid profiles of follicular fluids from a patient with the empty follicle syndrome. *Fertil Steril*. 1988;49:104-7.
- Ubaldi F, Nagy Z, Janssenwillen C et al. Ovulation by repeated human chorionic gonadotrophin in 'empty follicle syndrome' yields a twin clinical pregnancy. *Hum Reprod*. 1997;12:454-6.
- Uygur D, Alkan RN, Batuoglu S. Recurrent Empty Follicle Syndrome. *J Assit Reprod Genet*. 2003;20:390-2.
- Vujisic S, Stipoljev F, Bauman R et al. Pericentric inversion of chromosome 2 in a patient with the empty follicle syndrome: case report. *Hum Reprod*. 2005;20:2552-5.
- Zegers-Hochschild F, Fernandez E, Machenna A, Fabres C, Alteiri E, Lopez T. The empty follicle syndrome (EFS). A pharmaceutical industry syndrome. *Hum Reprod*. 1995;10:2262-5.
- Zreik TG, Garcia-Velasco JA, Vergara TM et al. Empty follicle syndrome: evidence for recurrence. *Hum Reprod*. 2000;15:999-1002.

Recepção de óvulos doados: a alternativa para a maternidade tardia.

Donated ovule reception: the dream of maternity late is held.

Claudia Egypto Machado¹, Christina Sutter², André Luiz Eigenheer da Costa³

¹Psicóloga, Professora na Universidade de Fortaleza (UNIFOR) e Psicóloga chefe do serviço de apoio ao casal infértil da Fertvida – unidade Fortaleza.

²Psicóloga, Professora Orientadora do Curso de Especialização em Família da UNIFOR

³Médico da Fertvida – Centro de Reprodução e Genética Humana, nas unidades Fortaleza, Teresina e São Luis

RESUMO

Este trabalho tem como objeto de estudo a infertilidade conjugal, realidade enfrentada por muitas mulheres que escolheram adiar a maternidade em prol da estabilização profissional. Diante da limitação imposta pelo corpo, a tecnologia tem oferecido uma alternativa por meio da recepção de óvulos doados. Procura-se refletir sobre essa prática, pela análise da sua repercussão tanto para o casal quanto para a própria concepção de família da sociedade contemporânea.

Palavras-chave: Infertilidade Conjugal, Gravidez Tardia, Recepção de Óvulos.

ABSTRACT

This work has as objective of study the conjugal infertility, the reality faced by many women who have chosen to postpone maternity in favor of professional stability. In front of the limits imposed by the body, technology offers an alternative through the reception of ovules. We reflect about this practice by analyzing its repercussion both for the couple and for the conception of the family itself in the contemporary society.

Key-words: Conjugal infertility, Late pregnancy, Ovule reception.

INTRODUÇÃO

A força de trabalho feminino tem aumentado de forma bastante significativa nas últimas décadas em todo o mundo. Especificamente no Brasil, o comportamento desse contingente profissional tem chamado a atenção pela intensidade e constância de seu crescimento. De acordo com pesquisa realizada por Bruschini (2000), as mulheres desempenharam um papel muito mais relevante que os homens no crescimento da população economicamente ativa nos anos de 1985 a 1995, com um acréscimo de cerca de 12 milhões e uma ampliação da ordem de 63%. Segundo a autora, no ano de 1995, 40,4% da força de trabalho brasileira era feminina.

Essa ampliação do contingente de trabalho feminino pode ser considerada uma das mais importantes transformações ocorridas no Brasil nas últimas décadas. Entretanto, Bruschini (2000) aponta a existência de uma série de mudanças sociais que foram fundamentais para que a mulher passasse a ocupar um lugar mais ativo no mercado de trabalho. Entre esses fatores, pode-se citar:

expansão da escolaridade (com o conseqüente aumento das credenciais necessárias para enfrentar o mercado de trabalho); mudanças culturais (valorização do exercício de uma atividade profissional pelas mulheres); necessidades geradas pela diversificação das pautas de consumo; necessidade de arcar com custos mais elevados com educação e saúde de filhos e familiares (em decorrência da precariedade dos sistemas públicos) e mudanças demográficas, especificamente, a diminuição do número de filhos, fato que liberou a mulher para o mercado de trabalho.

Apesar dessa realidade, constata-se que as novas responsabilidades das mulheres trabalhadoras não as eximiram das antigas obrigações familiares e maternas. Qualquer que seja a situação laboral da mulher, ela segue sendo a responsável pelas múltiplas tarefas associadas à casa, aos filhos e à família em geral. Como aponta Bruschini (2000), essa sobreposição de afazeres domésticos e atividade econômica têm trazido enorme sobrecarga para a mulher de hoje.

Essa sobrecarga tem se agravado ainda mais em virtude da intensa expectativa social em torno do papel de mãe. Forna (1999) aponta a existência de um verdadeiro mito da maternidade, que é o mito da "Mãe Perfeita". Essa mãe deve ser inteiramente devotada aos filhos e ao seu papel de mãe. "Deve ser a mãe que compreende os filhos, que dá amor total e, o que é mais importante, que se entrega totalmente". Essa mãe coloca sempre os filhos e a família em primeiro lugar e está plenamente satisfeita com sua vida doméstica, pois é para ser esposa e mãe que a mulher existe.

Essa expectativa social tem trazido enorme sofrimento para a mulher moderna, que se vê diante de seu maior desafio: conciliar profissão e maternidade. Trata-se de um conflito inerente à condição de mulher emancipada, vivido atualmente por milhões de mulheres em todo o mundo. Ao mesmo tempo em que a mulher tenta se engajar no mundo político, profissional e social, que era propriedade dos homens, se vê diante do desejo ou até da obrigatoriedade de ter filhos.

De acordo com Trindade (2002), historicamente, a maternidade foi construída como o ideal da mulher, o único caminho para alcançar a plenitude, cabal realização da feminilidade, no entanto, observa-se que a mulher moderna encontra-se diante de dois projetos extremamente desafiadores e que exigem um grau de comprometimento e investimento assustadoramente elevados. Como conciliar projetos tão importantes? Algumas mulheres optam por

escolher um deles e esquecer o outro, mas muitas têm procurado saídas para conciliar vida profissional e familiar. Uma das alternativas encontradas é a diminuição do número de filhos. Assiste-se hoje a uma queda crescente na taxa de fecundidade, principalmente nas regiões mais desenvolvidas do país.

Outra saída possível consiste em adiar a maternidade para um momento em que a carreira profissional já esteja consolidada. Trata-se da tentativa de lidar com uma coisa de cada vez, maximizando o tempo e o investimento em cada um dos projetos de vida. Essa alternativa tem sido escolhida por um número considerável de casais, cerca de 20% das mulheres esperam para constituir suas famílias após os 35 anos. Entretanto, poucos conhecem as repercussões que essa escolha pode acarretar. Observa-se atualmente que um crescente número de casais está enfrentando o risco de ter que lidar com a infertilidade conjugal, em virtude da demora na decisão de ter filhos. Procuraremos nos deter, neste estudo, na realidade enfrentada por essas mulheres que escolheram adiar a maternidade em prol da vida profissional. Como será que elas e seus parceiros lidam com a dificuldade de ter filhos? O que significa infertilidade conjugal? Que alternativas podem ser empregadas na tentativa de conseguir engravidar? Como as modernas técnicas da medicina podem contribuir para se obter a desejada gravidez?

Em decorrência do crescente número de casais que vivem essa realidade em todo o mundo, torna-se fundamental conhecer e discutir o tema, procurando contribuir para a diminuição das incertezas oriundas de um campo do conhecimento que ainda permanece obscuro e inacessível para a maior parte da população.

GRAVIDEZ TARDIA E INFERTILIDADE

De acordo com Franco Junior (1997), a infertilidade consiste na incapacidade de chegar à gravidez após um ano de relações sexuais sem o uso de métodos contraceptivos.

Estima-se que, entre as causas de infertilidade, 90% dos casos têm causas físicas: 35% estão associadas a fatores masculinos, 35% a fatores femininos, 20% são decorrentes da interação entre eles e 10% não podem ser explicados (Scharf & Weinschel, 2002). Entre os fatores femininos, a gravidez tardia é a razão mais freqüente de infertilidade, em virtude de uma série de fatores: aumento das chances de contrair enfermidades que agrdam o potencial reprodutivo (endometriose, miomatose uterina, doença inflamatória pélvica); quantidade e qualidade dos gametas disponíveis; diminuição do índice de implantação e aumento da chance de abortamento espontâneo. Nesse sentido, a idade da mulher está diretamente relacionada com o sucesso em alcançar a gravidez por ciclo, segundo Frederickson (1992), a faixa etária da máxima fertilidade em mulheres é aproximadamente dos 20 aos 24 anos. Nesta idade apenas 15% das mulheres permanecem inférteis após um ano. Em contraste, este índice aumenta para 77% nas mulheres de 30 à 35 anos, para 48% nas de 35 à 39 anos e acima de 95% para as mulheres acima dos 45 anos. Isso se deve ao fato de que, diferentemente dos homens, que produzem espermatozoides novos a cada 90 dias, as mulheres já nascem com todos os seus óvulos. Diante disso, com a idade, os óvulos remanescentes nos ovários também envelhecem, tornando-se menos capazes de ser fertilizados pelos espermatozoides e mais propensos a apresentar alterações genéticas.

Já no homem, os efeitos da idade não são tão evidentes e prejudiciais quanto na mulher, podendo desencadear as seguintes alterações: testículos maiores e mais fláci-

dos; declínio da morfologia e motilidade espermática; diminuição dos níveis de testosterona, com a conseqüente diminuição da libido e dificuldade em atingir e manter as ereções.

Infelizmente, na grande maioria das vezes, essa relação direta entre fertilidade e idade cronológica só é apresentada às mulheres quando estas se vêem vivenciando a dificuldade de engravidar na prática, uma vez que passam grande parte de suas vidas acreditando no que Scharf & Weinschel (2002) denominaram de "o mito da eterna fertilidade feminina". Trata-se do mito de que as mulheres podem ter seus filhos biológicos na idade que quiserem. A dura e triste realidade é que poucas estão familiarizadas com o fato de que a fertilidade diminui à medida que a idade aumenta.

Caetano (2000) esclarece que como a idade da mulher exerce uma influência fundamental na taxa de fertilidade espontânea, é esperado que haja também uma influência nos resultados de todas as formas de tratamento da infertilidade com a utilização dos óvulos dessa mulher.

Relembrando a escolha realizada de priorizar a carreira profissional durante os primeiros anos de idade adulta, as mulheres se deparam com a constatação de que o momento crítico para obtenção do sucesso profissional coincide com a idade em que a fertilidade está no auge. Essa descoberta é vivenciada com profundos sentimentos de abalo, desnorsteio e fúria, como mostra o desabafo citado por Scharf & Weinschel (2002).

"É duro ter 40 anos sendo mulher. A gente se sente menos feminina e não tão sensual; descobrir então que é mais difícil engravidar é de fato um golpe. Estou tão furiosa com meu médico, eu gosto dele - ele é meu amigo. Estou furiosa também com o movimento feminista; estou furiosa com a sociedade. Estou furiosa com todas aquelas pessoas que me fizeram acreditar que podia engravidar na idade que quisesse. Por que meu médico não me avisou que, se quisesse ter um bebê, deveria começar a fazer algo a respeito imediatamente? Eu pensava que tinha tempo demais e agora não tenho mais. Meu tempo já passou; estou velha demais (p. 120-121)".

Os autores citados afirmam que a infertilidade é vivida como uma crise traumática que pode ter efeito desmoralizante para o casal infértil, chegando a abalar a visão que o casal tem de si mesmo. Isso porque o casal que recebe diagnóstico de infertilidade passa a vivenciar uma série de perdas: perda da experiência e da alegria de ser capaz de facilmente conceber; perda da privacidade da concepção (que passa a precisar de uma intervenção médica para acontecer); possibilidade de perda da experiência de compartilhar um filho biológico; perda da esperança de dar continuidade à linhagem familiar, dentre outras.

O sentimento de desespero e desamparo se agrava também pela enorme diferença com que homens e mulheres vivenciam os acontecimentos. Enquanto as mulheres sentem necessidade de falar sobre o assunto e sofrem com o diagnóstico, independentemente de ser ela ou o marido o responsável pela dificuldade de engravidar, os homens evitam falar sobre o assunto e procuram ir direto à ação. O sofrimento só acontece de forma muito intensa quando ele é o responsável pela infertilidade, podendo levar até ao questionamento de sua própria identidade.

Scharf & Weinschel (2002) destacam que as mulheres parecem sofrer mais com o problema da infertilidade. Em pesquisa realizada, constatou-se que 50% de mulheres, contra 15% de homens, dizem ter sido a experiência da infertilidade a que mais abalou sua vida. Outras pesquisas demonstram que mulheres inférteis apresentam os mesmos níveis de depressão que aquelas que têm câncer, doenças cardíacas e HIV.

Atualmente, uma série de inovações tecnológicas na área da embriologia tem contribuído para apresentar alternativas para os casais inférteis, mudando radicalmente a concepção de idade máxima em que as mulheres podem ter filhos, no entanto, o emprego dessas técnicas pode levar a multiparidade e a um aumento do risco da depressão materna (Ellison. MA. et al, 2005), daí nos vemos diante de outra polêmica, agora médica, no sentido de quantos embriões transferir, mas essa discussão não cabe aqui, neste trabalho.

RECEPÇÃO DE ÓVULOS

Diante da baixa expectativa de gravidez em mulheres de idade mais "avançada", assistiu-se ao advento da recepção de óvulos doados, prática que mudou radicalmente a idade máxima em que as mulheres podem ter filhos. Segundo Scharf & Weinschel (2002), a receptora de óvulos mais idosa até o momento foi uma mulher de 63 anos, em 1997.

Essa capacidade técnica de uso dos óvulos de outras mulheres está à disposição desde meados da década de 80, mas o número de bebês nascidos a partir de ovodação cresceu de 112 bebês, em 1989, para 1.240, em 1994 (CDC et al apud Scharf & Weinschel, 2002).

Nesses casos, as doadoras são mulheres jovens que apresentam óvulos saudáveis, o que contribui para um aumento da taxa de sucesso nas tentativas de fertilização. Diante desse fato, um número significativo de mulheres acima dos 35 anos que procuram tratamento para engravidar tem se valido do uso da ovorecepção, em alguns casos, com idades abaixo disso, como na menopausa precoce e naquelas jovens (menos de 35 anos), mas que têm a qualidade e número de óvulos reduzidos, como por exemplo, as portadoras de endometriose em estágio avançado.

Normalmente as doadoras também são mulheres que estão se submetendo às técnicas de reprodução assistida, em que o fator principal é o masculino, e que, por serem jovens, produzem um número elevado de óvulos a partir da estimulação ovariana. Dessa forma, os óvulos excedentes e de qualidade, que não seriam fertilizados são doados para outras mulheres, com o consentimento assinado do casal doador.

A fertilização dos óvulos doados é feita com os espermatozoides do marido da receptora, o útero é preparado para receber os embriões, essa preparação é feita com o uso do estrogênio e da progesterona.

Apesar da aparente facilidade com que a ciência tem resolvido as limitações biológicas do ser humano, não podemos deixar de refletir sobre o impacto emocional da prática de doação de óvulos. Como afirma Scharf & Weinschel (2002), "*o conceito de 'óvulo de doadora' é capaz de espantar a imaginação*". Até alguns anos atrás, nossa capacidade de pensar nos adventos da tecnologia médica não considerava a possibilidade de criação de vidas dentro de laboratórios. Esse era um campo de domínio exclusivo da religião.

Pensar, então que além de terem sido gerados em laboratório, esses bebês poderiam ter "mães" diferentes (uma que gera e outra que gesta) era completamente inimaginável.

Diante dessa realidade, observa-se que a reação dos casais não acompanhou o ritmo de avanço da tecnologia médica. Inicialmente, a grande maioria, pelo menos num primeiro momento, rejeita completamente essa possibilidade.

Entretanto, depois de repetidas tentativas de fertilização sem sucesso e da repetição de discursos da quase impossibilidade de gravidez com os óvulos considerados

"velhos", os casais começam a considerar essa possibilidade como interessante. Entre não ter filhos e poder passar, pelo menos, pela experiência de gerar uma criança em seu ventre, a grande maioria das mulheres escolhe a segunda opção. Isso sem falar que os maridos poderão ter filhos geneticamente seus.

Essa escolha é influenciada também pela comunidade médica, que acaba alegando que, "*uma vez atingida a gravidez, não há diferença entre gametas de doação e os não-doados, no que diz respeito ao processo de gravidez e paternidade*" (Scharf & Weinschel, 2002).

Infelizmente, essa sensação de não ter alternativa leva muitos casais a fazer essa escolha sem parar para refletir sobre o real impacto dessa decisão para a mulher, para o marido, para a futura criança, além da família e da sociedade como um todo.

Diante desse contexto, vivemos hoje um período de mudança nos paradigmas que regem a nossa sociedade, inclusive nas questões mais profundas abordadas pelo homem, como as que se relacionam com os conceitos de vida e de morte. Escolhemos muitas vezes não debater tais questões, talvez porque nossas ciências humanas não estejam acompanhando o ritmo de evolução da tecnologia, ou talvez porque ainda não estejamos preparados para lidar com tantas mudanças de perspectiva.

O fato de nossa sociedade não estar preparada para discutir essas questões não significa que elas não estejam a cada dia se tornando mais e mais presentes em nosso cotidiano. A reprodução assistida tem transformado a realidade de uma estrutura secular que já foi alvo de muita controvérsia: a família. Convém questionar se não estaríamos vivendo um momento de mudança no padrão de estrutura familiar, como aquele vivido quando da passagem do modelo de família extensa (patriarcal) para o modelo de família nuclear. De fato, vivemos hoje um período em que a família dita nuclear, composta por pai, mãe e filhos (todos naturais), tem sofrido intensas transformações, resultando em novas e múltiplas configurações de família.

NOVAS FORMAS DE FAMÍLIAS

Como afirma Bucher (1999), a literatura acerca do casal e da família tem apontado para a crescente desintegração das estruturas familiares tradicionais. As estatísticas apontam para um crescente número de mães solteiras, de divórcios, de famílias chefiadas por mulheres, para a diminuição do número de filhos na família, para a criação de filhos pelo pai, dentre outras novas configurações.

A própria idéia defendida pelas instituições religiosas de casamento para sempre foi substituída pela idéia de casamento enquanto houver felicidade e até pela idéia de união de corpos sem a necessidade de formalização dessa união. Nossa sociedade foi ainda mais além. Assistimos hoje a um crescente número de famílias advindas da união de casais homossexuais.

Diante desse contexto de intensas transformações sociais, é que a função de procriação também apresenta modificações. Além da ampliação da possibilidade de procriação para casais heterossexuais, como apresentado no início do texto, as técnicas de reprodução assistida têm possibilitado ainda o advento das chamadas produções independentes, e a criação de filhos por casais homossexuais.

O advento da doação e recepção de óvulos nos coloca diante de questões éticas sérias e que merecem uma discussão teórica e prática consistente. As normas do Conselho Federal de Medicina (CFM), não permitem a doação de gametas por familiares da mulher receptora. A doação é anônima e responsabilidade da clínica de infertilidade que acompanha o processo.

Por ser uma técnica nova, ainda não nos deparamos realmente com as implicações que essa técnica pode provocar em termos de estrutura familiar. O fato de a mãe ter gestado o filho em seu útero faz com que ela, muitas vezes, defenda a não-necessidade de contar a verdade para a criança, uma vez que esse fato "diminui" as chances de que essa criança possa vir a descobrir o segredo no futuro. Esse fato levanta uma discussão sobre o próprio processo de adoção dos gametas de uma mulher. Por que adotar um óvulo de outra mulher? Qual é realmente a necessidade de uma mulher? Ter um filho? Sentir o crescimento de uma criança em seu ventre? Esses questionamentos precisam ser debatidos em profundidade, assim como é urgente a discussão sobre o impacto psicológico da ovorecepção para essa nova família, formada a partir da tecnologia médica.

Isso sem falar nas repercussões que essa mudança na função da procriação pode gerar na própria identidade da mulher. Identidade essa que, desde os anos 60, vem sofrendo mudanças significativas, com a entrada da mulher no mercado de trabalho e a aquisição de funções eminentemente masculinas.

Percebe-se que a identidade feminina tem se construído a partir de transformações nos vários campos de inserção da mulher nos dias de hoje: conjugal, profissional, econômico e, até mesmo, no campo da procriação, aquele que historicamente tem sido vivido quase que como uma "propriedade" da mulher.

A retirada da função de locus de surgimento de um novo ser dessa mulher não pode ser realizada sem a consequente presença de profundas repercussões, tanto para essa identidade feminina, quanto para a função materna e, ainda, para a própria definição de família.

Apesar das profundas repercussões da prática da ovodação, sua aceitação pela realidade social denuncia o surgimento de uma outra concepção de família ou, mais especificamente, a construção de um outro imaginário em torno da família.

Parece-nos claro que as bases da família deixam de ser a consangüinidade, ou seja, o desejo de perpetuação genética por intermédio de um prolongamento narcísico de si. Na verdade, permanece o desejo de perpetuação da espécie, só que o capital genético deixa de ser o de uma família específica e passa a ser o da humanidade como um todo.

No meio de tantas discussões e controvérsias, a tecnologia tem nos ajudado a compreender que o verdadeiro impulso de ter filhos transforma as bases do que conhecemos como família, na medida em que substitui a consangüinidade pela afetividade, pelo desejo de ser mãe/pai e de vivenciar uma relação verdadeira e inteira em si mesma...

Endereço para correspondência:

A/C Cláudia Egypto Machado
Rua Israel Bezerra no. 985 apt. 401
Fortaleza - Ceará
Fones: (85) 3258.0051 e (85) 8887.0063
E-mail: cem@unifor.br

REFERÊNCIAS

Bucher JSNF. O casal e a família sob novas formas de interação. In: Feres-Carneiro T. Casal e Família: entre a tradição e a transformação. Rio de Janeiro: NAU; 1999. p. 82-95.

Brandi, MC, Pina H, Lopes JRC. Epidemiologia da Infertilidade Conjugal. In: Donadio N, Lopes JRC, Melo NR. Reprodução Humana II – infertilidade, anticoncepção e reprodução assistida. São Paulo: Organon; 1997. p. 01-09.

Bruschini C. Gênero e Trabalho no Brasil: novas conquistas ou persistência da discriminação. In: Rocha, M. I. B. Trabalho e Gênero: mudanças, permanências e desafios. Campinas: ABEP, NEPO/UNICAMP e CEDEPLAR/UFMG/ São Paulo: ed. 34; 2000. p. 13-58.

Caetano JPJ. Aspectos atuais da Reprodução Assistida. *Femina* 2000; 28: 77-80.

Ellison MA. et al. Psychosocial risks associated with multiple births resulting from assisted reproduction. *Fertil Steril* 2005; 83 (Issue 6): 1422-1428.

Forna A. Mãe de Todos os Mitos: como a sociedade modela e reprime as mães. Rio de Janeiro: Ediouro; 1999.

Franco Junior JG et al. Reprodução Assistida. Rio de Janeiro: Revinter; 1997.

Frederickson HL. Segredos em ginecologia e obstetrícia: respostas para o dia a dia. Porto Alegre: Artes Médicas; 1992.

Scharf CN, Weinschel M. Infertilidade e gravidez tardia. In: Papp P. Casais em Perigo: novas diretrizes para terapeutas. Porto Alegre: Artmed Editora; 2002. p. 119-144.

Aspectos legais na utilização de doação de gametas e embriões nas técnicas de reprodução humana assistida

Deborah Ciocci¹ Rui Geraldo Camargo Viana², Edson Borges Júnior³

¹ Doutora em Direito pela Faculdade de Direito da Universidade de São Paulo; Juíza de Direito Titular da 2ª. Vara de Família e Sucessões do Foro Regional de Santana, São Paulo, S.P.

² Professor Titular de Direito Civil da Faculdade de Direito da Universidade de São Paulo; Desembargador do Tribunal de Justiça

³ FERTILITY – Centro de Fertilização Assistida, São Paulo, S.P.

A ciência recorre à doação de gametas e pré-embriões para assegurar a descendência, recurso legítimo, admitido de há muito em nossa sociedade. Dentro dos parâmetros legais de hoje, a doação de gametas é importante ferramenta para os tratamentos de Reprodução Humana Assistida.

As possibilidades são diversas e provocam infundáveis questionamentos, especialmente diante da paternidade sem vínculo genético. Por isso, deve-se destacar que gametas, pré-embriões e o útero para gestação de substituição encontram-se, por questões de Moral, Ética e Direito, fora do comércio.

Aqui não se trata de dar braço-forte à moral, tampouco desvirtuar o caráter laico do Direito, mas compatibilizar tais técnicas médicas com a Constituição Federal e assim garantir seu uso de forma legal e válida.

A gratuidade em torno desses bens, que inequivocamente compõem a personalidade, é pressuposto da dignidade humana, sendo possível seu ingresso na circulação jurídica, tal qual o sangue e o leite maternos, somente para fins humanitários.

A proibição de qualquer forma de comercialização, estreita-se com os princípios da Bioética. Com **justiça**, para não haver negócio lucrativo. Com **beneficência**, para impedir a degradação humana de venda de óvulos, ou aluguel de ventre para entrega do filho por dinheiro. Com **autonomia**, para garantir o livre decidir, que a transação impediria.

Esta é também a orientação do Conselho Federal de Medicina. Evidente que a transação comercial impede o livre decidir e afronta a dignidade. O desejo de buscar a prole motiva muitas vezes qualquer sacrifício financeiro.

Os valores de nossa sociedade não admitem disposições lucrativas do próprio corpo e nosso Direito adota regra constitucional no sentido de que “A lei disporá sobre as condições e os requisitos que facilitem a remoção de órgãos, tecidos e substâncias humanas para fins de transplante, pesquisa e tratamento, bem como a coleta, processamento e transfusão de sangue e seus derivados, sendo vedado todo o tipo de comercialização...”

Bem por isso que a lei civil considera o corpo humano objeto fora do comércio e torna, portanto, ilícito qualquer contrato oneroso a respeito de óvulos, espermatozoides, pré-embriões e empréstimo de útero.

O temor da exploração física do próprio corpo impõe restrição ao que se conhece como **doação relacionada ou compartilhada**, ilícita, que o Direito deve proteger em todas as suas esferas.

Alguns especialistas admitem que uma paciente que objetiva ter seu próprio filho com tratamento de Reprodução Humana Assistida doe parte de seus óvulos para aquela que o custeará, ou seja, a que se beneficiará com os óvulos pagará o tratamento daquela que os doará.

Tal prática para o Direito é inaceitável, contrária ao disposto na Constituição, bem como na Resolução do Conselho Federal de Medicina, pois implica comercialização e permite desvios inaceitáveis, em razão da figura de um intermediário, o médico, que seguramente se beneficia com a transação. Além disso, gera incontáveis consequências, às vezes impensáveis.

Ainda que o intermediário assuma os riscos do insucesso do tratamento da que doou os óvulos ou custeou o tratamento da outra e não se beneficie com um dos tratamentos, beneficia-se certamente com o outro.

Os tratamentos levados a efeito desta forma podem **invalidar os termos de consentimento** e, em tese, configurar, dentre outras consequências, crime de constrangimento ilegal ou lesão corporal.

Troca ou escambo sempre foi atividade comercial e lucrativa. A doação relacionada ou compartilhada não se enquadra em outra definição.

O consentimento para qualquer tratamento exige, para sua validade, agente capaz e objeto lícito, dentre outros requisitos. Não sendo lícito o objeto quando há comércio (troca ou escambo), por vedação constitucional, a nulidade do consentimento da doação de óvulos em troca de remédios e tratamento é inquestionável.

O consentimento é essencial em todo e qualquer procedimento de Reprodução Humana Assistida e sua falta afronta a autonomia individual, que é protegida pelo Direito Penal. Trata-se de requisito que não pode sequer ser substituído por autorização judicial, pois não se equipara a outorga marital, revestindo-se, isso sim, de verdadeira manifestação de vontade para a prática de intervenção médica com consequências para sua própria pessoa, daí a razão de ser indispensável.

O Código penal dispõe em seu artigo 146 que:

“Artigo 146 – Constranger alguém, mediante violência ou grave ameaça, ou depois de lhe haver reduzido, por qualquer outro meio, a capacidade de resistência, a não fazer o que a lei permite, ou a fazer o que ela não manda: Pena – detenção, de três meses a um ano, ou multa.

§ 1º. As penas aplicam-se cumulativamente e em dobro, quando, para a execução do crime, se reúnem mais de três pessoas, ou há emprego de armas.

§ 2º. Além das penas cominadas, aplicam-se as correspondentes à violência.

§ 3º. Não se compreendem na disposição deste artigo: I – a intervenção médica ou cirúrgica, sem o consentimento do paciente ou de seu representante legal, se justificada por iminente perigo de vida; ...

Não se admite que o médico use, por exemplo, por se adequar à descrição típica, “qualquer outro meio que impossibilite resistência”, manipulação psicológica para realizar o tratamento, o que se pode considerar quando há a troca ou oferta de tratamento sem custo.

A ilicitude dos tratamentos assim realizados pode gerar conseqüências no campo do direito civil, questionando-se quem dará o sustento à criança nascida do procedimento ilícito, além de influir na determinação da maternidade ou paternidade. Não se deve perder de vista que, nesses casos, não haverá vínculo genético e o consentimento que determinaria a paternidade social é viciado.

A necessidade de proibição de qualquer tipo de transação comercial com o corpo humano e seus elementos é orientação mundial, tanto que o genoma humano, em um sentido simbólico, é considerado patrimônio da humanidade. A Declaração Universal do Genoma Humano dispõe que: “O genoma humano em seu estado natural não deve ser objeto de transações financeiras”.

Há, ainda, diretrizes mundiais no sentido de que o corpo humano e elementos em estado natural não são considerados invenções patenteáveis, mas objetos absolutamente fora do comércio e dignos de proteção de todas as esferas do Direito.

A Lei da Biossegurança seguiu essa mesma orientação e, ao permitir a doação de embriões para pesquisa, tratou de criminalizar a possibilidade de comercialização de material biológico, fazendo referência ao já existente crime do artigo 15, da Lei nº 9.434/97, que estabelece *in verbis*:

“Art. 15. Comprar ou vender tecidos, órgãos ou partes do corpo humano:

Pena – reclusão, de 3 (três) a 8 (oito) anos, e multa, de 200 (duzentos) a 360 (trezentos e sessenta) dias-multa. Parágrafo único. Incorre na mesma pena quem promove, intermedeia, facilita ou aufera qualquer vantagem com a transação.”

Ainda que não se possa dizer que há crime nas doações relacionadas, por inexistir crime por analogia, tendo em

vista que o esperma e o óvulo estão excluídos do âmbito da referida lei, extrai-se a ilicitude dos procedimentos assim realizados consideradas a Constituição Federal e a proteção da dignidade humana.

Tal ilicitude, no campo do direito civil, poderá gerar inúmeras conseqüências indesejáveis, relacionados com a filiação e a paternidade, além da obrigação de indenizar aquele que se sentir prejudicado após o procedimento médico. O comércio em torno dos gametas, embriões e das gestações de substituição só aumentaria os conflitos, diante das pressões do mercado econômico e da “coisificação” do ser humano, absolutamente incompatíveis com a dignidade.

Contato:

Edson Borges Junior
Fertility - Centro de Fertilização Assistida
Av. Brigadeiro Luís Antônio, 4.545 – Jardim Paulista
São Paulo, SP – CEP: 01401-002
Fone: 11 38859858
e-mail: edson@fertility.com.br

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ESER, A. Genética humana- Aspectos jurídicos e sócio-políticos. RPCC 2, PP.45, Lisboa: Aequitas Editora Ltda., 1992. Trad. Pedro Caeiro.

FARIAS, P.J.L. Invalidez do negócio jurídico de comercialização de células germinativas. Jus Navigandi, Teresina, 2000; 4:45.

HABERMAS, J.. **O futuro da natureza humana: a caminho de uma eugenia liberal?** Trad. Karina Janini. São Paulo: Martins Fontes, 2004.

MARINEZ, S.M. **Manipulação genética e direito penal.** São Paulo: Instituto Brasileiro de Ciências Criminais, 1998.

ROMEO CASABONA, C.M. **Do gene ao direito: sobre as implicações jurídicas do conhecimento e da intervenção no genoma humano.** Trad. Fabrício Pinto Santos. São Paulo: IBCCrim, 1999.

SAMBRIZZI, E.A. La procreacion asistida y la manipulacion del embrion humano. Buenos Aires: Abeledo-Perrot Lexis-Nexis Argentina S.A., 2001.

SOUZA, P.V.S. Direito penal genético e a lei de biossegurança: Lei 11.105/2005: comentários sobre crimes envolvendo engenharia genética, clonagem, reprodução assistida, análise genômica e outras questões. Porto Alegre, Livraria do Advogado, 2007.

AGENDA DE EVENTOS PARA 2009

FEVEREIRO

11 a 15/02 - 2009 Annual Meeting of the International Society for the Study of Women's Sexual Health

MARÇO

11 a 14/03 - 2009 APGO/CREOG

ABRIL

04 a 07/04 - 2009 ASA 34th Annual Conference

25 a 30/04 - 2009 Annual Meeting American Urology Association

23 a 25/04 - 9º. Congresso Geral da Redlara - Cancun
informações: info@redlara.com



Conheça a Red-Lara www.redlara.com

MAIO

02/05 a 14/06 - Frontiers in Reproduction: Molecular & Cellular Concepts & Applications

JUNHO

5 a 6/06 - Joint Meeting ALMER (Ex-FLASEF) - ASRM - REDLARA Advances in Reproductive Medicine
Mercure Grand Hotel International - Foz do Iguaçu - PR

Plenarium Organização de Eventos

Rua Ramiro Barcelos, 820 - 90035-000 - Porto Alegre - RS

Tel.: (55) 3311-8969 / 3311-9456 / 3311-2578

www.plenariumcongressos.com.br / www.almerweb.com



21 a 25/06 - 2009 19th WAS World Congress for Sexual Health

28/06 a 01/07 - The 25th Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology

AGOSTO

Agosto - Congresso Brasileiro de Reprodução Assistida (SBRA)

SETEMBRO

24 - 26/09 - American Urogynecologic Society

OUTUBRO

17 a 21/10 - 65th Annual Meeting of the ASRM

NOVEMBRO

14 a 17/11 - Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetrícia

SBRA

**SOCIEDADE BRASILEIRA DE
REPRODUÇÃO ASSISTIDA**

Venha para a SBRA!

Para ser sócio da SBRA:

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

**2- depósito direto na conta da sociedade:
R\$ 190,00:O depósito identificado em conta corrente –
Banco do Brasil Ag 3478-9 conta 24886-X
– SOCIEDADE BRASILEIRA DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA.
Neste caso, notificar a Secretaria virtual pelo site,
preenchendo o re-cadastramento.**

Benefícios aos Associados:

**Recebimento do Jornal SBRA
Desconto na Inscrição para
as reuniões anuais da SBRA**



Luveris®

alfalutropina



Pacientes com idade reprodutiva mais avançada podem se beneficiar com a adição de r-hLH quando submetidas a ART¹



Possibilita a individualização do tratamento²

LUVERIS® 75 UI (alfalutropina) - USO ADULTO - Para uso subcutâneo. Indicação: Luveris® em associação com uma preparação de hormônio foliculo estimulante (FSH), é recomendado para a estimulação do desenvolvimento folicular em mulheres com insuficiência grave de LH e FSH. Luveris® deve ser administrado segundo um esquema de injeções diárias, simultaneamente ao FSH. Dado que estas pacientes são amenorréicas e têm uma reduzida secreção de estrogênios endógenos, o tratamento pode ser iniciado a qualquer momento. **Contraindicações:** 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 de etiologia desconhecida; hemorragias ginecológicas de etiologia desconhecida. **Precauções e advertências:** Não deve ser utilizado quando não é possível a obtenção de uma resposta efetiva, tais como, falência ovariana, má formação dos órgãos sexuais ou tumores fibróides do útero 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. Em pacientes submetidas à indução de ovulação, a incidência de gravidez e nascimentos múltiplos é maior, em comparação à concepção natural. Luveris® não deve ser administrado durante a gravidez e a amamentação, em idosos, crianças e outros grupos de risco. Não se conhecem os efeitos da superdosagem com alfalutropina, no entanto, pode-se admitir a ocorrência da síndrome da hiperestimulação ovariana. **Reações adversas:** A alfalutropina é utilizada em associação com alfafoliotropina, sendo difícil atribuir efeitos indesejáveis a qualquer das substâncias utilizadas. 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 pacientes tratadas com Luveris®. Não foi relatada síndrome de hiperestimulação ovariana grave. Podem ocorrer tromboembolia, torsão dos anexos (uma complicação do aumento do volume ovariano) e hemoperitônio. Pode também ocorrer gravidez ectópica, especialmente em mulheres com história de doença tubária anterior. Reações mais comuns: reações no local da injeção, cefaléia, sonolência, náuseas, dor abdominal, dor pélvica, síndrome de hiperestimulação ovariana, cistos ovarianos, dor nas mamas. **Posologia:** O tratamento deve ser adaptado à resposta individual da paciente, avaliada pela medição das dimensões do foliculo por meio de ecografia e do nível de estrogênios. Inicia-se com a administração diária de 75 UI de alfalutropina, por até 3 semanas, 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 Gonal-f® 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 alfafoliotropina. 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 36 meses. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SAC Merck Serono: 0800-113320. Reg MS 1.0089.0354

Referência: 1. Marrs R, Meldrum D, Muasher S, Schoolcraft W, Werlin L, Kelly E. Randomized trial to compare effect of recombinant human FSH (folitropin alfa) with or without recombinant human LH in women undergoing assisted reproduction treatment. RBM On-Line 2004, v. 8, n. 2, February. 2. Shoham Z, Balen A, Patel A et al. Results of ovulation induction using human menopausal gonadotropin or purified follicle-stimulating hormone in hypogonadotrophic hypogonadism patients. Fertil Steril 1991; 56: 1048-1053.

Contraindicação: pacientes com carcinoma do útero, ovário ou mama. **Interação medicamentosa:** Luveris® não deve ser coadministrado a outros medicamentos na mesma seringa, exceto Gonal-f® na apresentação monodose. **A PERSISTIREM OS SINTOMAS O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**