

Compromisso com o tratamento da infertilidade



A **MSD**, uma nova empresa resultante da união de duas companhias farmacêuticas tradicionais, a Schering-Plough e a Merck Sharp & Dohme, é líder mundial em tratamentos para a Saúde da Mulher.

Os esforços em pesquisa de novos medicamentos na área da fertilidade reforçam nosso compromisso de ajudar as mulheres a realizar o sonho de ser mãe:

celebramos o nascimento de mais de 1.000.000 de crianças com os nossos produtos.



NOVIDADE!

Seu novo ambiente de Atualização,
Consulta e Debate Científico



Portal da
Fertilidade



- Artigos Científicos
- Artigos Comentados
- Aulas livres
- Casos Clínicos
- Entrevistas
- Eventos

Elaborados por renomados especialistas
em Reprodução Assistida.

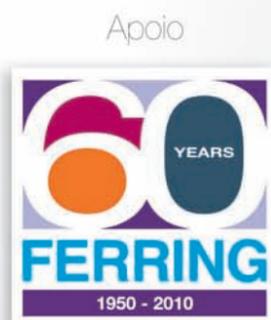
Um portal interativo onde você pode emitir sua opinião,
enviar materiais científicos e debater com os colegas.

Participe!

www.portaldafertilidade.com.br

FALE FERRING
0800 772 4656

Laboratórios Ferring - Brasil
Pça. São Marcos, 624 - 1º andar - 05455-050
São Paulo - Brasil - PABX - 55 11 3024.7500
70.060.021 - F/003/Dez/10



EDITORIAL

FINALMENTE UM NOVO AVANÇO NA REPRODUÇÃO ASSISTIDA (CGH). SERÁ ?

O 2º boletim da nossa gestão vem recheado de informações científicas e muitas atividades regionais da SBRH. Será que finalmente teremos uma técnica segura, confiável, acessível e ética de diagnóstico genético pré-implantacional (CGH)? Nosso colega, Ciro Dresch Martinhago, faz uma análise crítica do tema. Sandro Esteves e Débora Montagnini Spaine contam de forma prática e detalhada os novos parâmetros de espermograma pela OMS, incluindo o que de fato mudou e o que não mudou.

Inauguramos uma nova seção, "Laboratório em Foco", com a entrevista da embriologista Françoise Elia Mizrahi relatando as diferenças de um laboratório de fertilização in vitro para casais sorodiscordantes. Os delegados da SBRH (São Paulo - Interior, Mato Grosso, Amapá e Bahia) comentam artigos científicos de interesse. Além disso, contamos com o relato de sucesso dos seis primeiros congressos regionais da nossa sociedade ocorridos nas cidades de: Maceió, Goiânia, Campo Grande, Brasília, Cuiabá e Natal.

Finalizando, nosso conteúdo científico conta com quatro artigos: "Síndrome da Transfusão Feto-fetal", por Adolfo Liao, "A Endometriose Infiltrativa Profunda" - de Paulo Ayrosa, "Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) e Infertilidade" - de Carlos Roberto Izzo e "TRH e Risco Cardiovascular" - de Luciano de Melo Pompei.

Aproveitem o novo formato ampliado do boletim e boa leitura!

Artur Dzik



SOCIEDADE BRASILEIRA DE REPRODUÇÃO HUMANA
SBRH

Sociedade Brasileira de Reprodução Humana - SBRH

Fundada em 1947 pelo Prof. Dr. Arthur Campos da Paz
Av. Jandira, 257 - 14º andar, Cj. 146 - 04080-001 - São Paulo - SP
Tel./Fax (11) 5055.6494 / 5055.2438 - www.sbrh.org.br

Diretoria (Biênio 2011-2012) • Presidente: Artur Dzik
1º Vice-Presidente: Dirceu Henrique Mendes Pereira • 2º Vice-Presidente: Cláudio Barros Leal Ribeiro
Secretário Executivo: João Pedro Junqueira Caetano • Secretário Adjunto: Vinicius Medina Lopes
Tesoureiro: Gilberto da Costa Freitas • Tesoureiro Adjunto: Adriana Cristine Arent
Diretor Científico: Waldemar Naves do Amaral • Presidente do Conselho de Delegados: Luiz Augusto Antonio Batista

Boletim SBRH (Biênio 2011-2012)
Comissão Editorial: Nilka Fernandes Donadio (Presidente), Carlos Roberto Izzo,
Renato Fraietta, Fábio Roberto Cabar e Jefferson Drezett.

Jornalista Responsável - Tatiane Ribeiro MTB 56.030
Coordenação: e-made.com.br • Impressão: Zanzigraph • Tiragem: 3500 exemplares

Discussão clínica dos novos parâmetros de referência para análise seminal - OMS 2010

Sandro Esteves é urologista, com Mestrado pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) e Doutorado pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Fundou a Androfert em 1996, onde atua como Diretor Clínico.

Entrevista com Sandro Esteves



SBRH - O que levou a Organização Mundial de Saúde (OMS) a elaborar este novo manual?

Esteves - A OMS tem elaborado manuais periodicamente que são guias para análise do sêmen humano. Esta é a quinta edição, o primeiro é de 1980 e o anterior a este é de 1999.

SBRH - Como foi feito o estudo pela OMS?

Esteves - A grande novidade do manual de 2010 é que, pela primeira vez, a OMS apresentou valores de referência de normalidade para uma população de homens férteis baseados em métodos científicos mais rigorosos. Os valores de referência para formar o espectro de homens estudados foram mais criteriosos - o tempo que era permitido entre o indivíduo ser pai e colher a amostra seminal agora é de 12 meses; o sêmen é colhido em laboratórios certificados, com controle de qualidade e auditoria externa. O estudo foi feito com 2 mil homens de um mesmo perfil racial, com idades entre 18 e 53 anos, que resultou em uma curva com três percentis: 5% de valor mínimo; 50%, o valor da média da população, e 95%, o valor máximo. É importante essa leitura: quando a OMS define um valor mínimo de 5%, isso significa que 95% dos indivíduos estudados tinham qualidade seminal, mas 5% dos indivíduos com valores menores que esse percentil conseguiram engravidar suas esposas em menos de um ano. Além disso, os laboratórios agora tiram três amostras e fazem uma média.

SBRH - Houve flexibilização dos padrões?

Esteves - Na verdade, não houve uma flexibilização, os valores foram alterados porque os critérios de análise ficaram mais rigorosos.

SBRH - O sêmen humano está piorando?

Esteves - O debate sobre a queda de qualidade do sêmen humano acontece há uns 15 anos, e alguns estudos epidemiológicos afirmam que sim e atribuem essa queda a fatores como contaminantes ambientais químicos existentes nos pesticidas presentes nos alimentos, por exemplo. À primeira vista, parece que os valores do novo manual corroboram essa tese, porque os números caíram. Antes, por exemplo, na contagem, um indivíduo com mais de 20 milhões de espermatozoides/mL era considerado normal; esse parâmetro agora é de 15 milhões/mL. A mobilidade espermática passou de 50% para 32% e a análise do formato, que era de 14% de formas normais, caiu para 4%.

SBRH - O que mudou na prática clínica com os novos valores de referência da OMS?

Esteves - A prevalência da infertilidade masculina no mundo não mudou por causa do novo manual. Os resultados do espermograma não são prova de fertilidade, têm que ser analisados dentro do contexto clínico do homem, uma avaliação médica que leva em

conta se o paciente fuma, bebe, é obeso, tem doenças que comprometam a fertilidade, seu padrão alimentar. Passa também pela avaliação dos genitais e outros exames, como ultrassom e sanguíneo. Ou seja, a análise seminal é um dos aspectos a ser analisado. Um paciente que esteja próximo do percentil 5% dentro da curva de normalidade pelo novo manual não tem o mesmo potencial reprodutivo de um paciente que esteja próximo do percentil 50%, por exemplo. Os novos valores dão um certo norte, mas devem ser interpretados com ressalva.

SBRH - As indicações cirúrgicas ou para procedimentos de Reprodução Assistida mudaram?

Esteves - Os valores para indicações de cirurgias ou procedimento de fertilização não se alteram quase nada, porque os pacientes já têm os parâmetros do sêmen muito alterados; talvez haja alguma demora para indicação da inseminação artificial. O impacto maior é para portadores de varicocele, a doença que mais causa alteração na fertilidade masculina. O único tratamento curativo é o cirúrgico, e a indicação leva em conta dois fatores: exame clínico e os parâmetros de análise seminal indicados pela OMS. Uma série de homens que foram operados no passado seriam considerados normais com os novos valores de referência. As sociedades médicas vão precisar se posicionar em relação ao paciente com varicocele, que representa 35% dos homens com infertilidade masculina. Se o novo manual da OMS for adotado de forma universal, ele pode comprometer a indicação cirúrgica e até o posicionamento desses homens que poderiam ser tratados no sistema de saúde, já que o sistema vai seguir diretriz médica para liberar ou não o procedimento para o paciente. Essa é uma questão muito interessante que está em aberto.

SBRH - É fiel basear-se nesses novos valores de referência?

Esteves - O grande problema é que a população utilizada para o estudo foi de 2 mil homens, confinada a pouquíssimos países: Estados Unidos, Finlândia, França, Dinamarca, Noruega, Escócia, do hemisfério Norte, e Austrália, todos de população anglo-saxã. Não existe nenhum estudo envolvido nessa análise representativo de população de homens férteis da América do Sul, Ásia ou África, que é onde vive a maior parte da população mundial. A primeira crítica a esse manual é a utilização de uma população reduzida de indivíduos, de um mesmo perfil racial, propagando que isso representa a população mundial, e nós sabemos que essas diferenças raciais são importantes para definir parâmetros de normalidade. O senso dos especialistas, entre os quais me incluo, é que a OMS precipitou-se na liberação desses valores. Não houve debate com a comunidade científica e eles não representam os valores de referência da população mundial.

Discussão laboratorial dos novos parâmetros de referência para análise seminal - OMS 2010

Entrevista com a responsável pelo Laboratório de Andrologia da Unifesp, Deborah Montagnini Spaine, sobre a discussão laboratorial dos novos parâmetros de referência para análise seminal do novo manual da Organização Mundial da Saúde (OMS). Formada em farmácia e bioquímica, e professora de pós-graduação na área de urologia voltada para laboratório, Deborah explica o que mudou para pacientes e profissionais da área.



Entrevista com Deborah Montagnini Spaine

SBRH - Como era a análise seminal de acordo com o manual de 1999?

Deborah - Era mais simples em alguns parâmetros. Por exemplo, a análise da motilidade, que é o movimento do espermatozoide, era classificada em quatro categorias. Apesar de também ser lido na câmara de Neubauer, menos quadrantes eram lidos.

SBRH - O que mudou?

Deborah - As mudanças são na forma de avaliar o espermograma. A motilidade agora é classificada em três categorias (espermatozoides progressivos, não progressivos e imóveis). Com relação à concentração, há uma análise de leitura mais detalhada; embora seja lido na mesma câmara, agora é preciso avaliar mais quadrantes. Então, temos que fazer um trabalho mais detalhado se comparado com o do manual anterior. Os valores de referência também mudaram. Na morfologia, os critérios de leitura ficaram menos exigentes. Os valores de normalidade foram diminuídos.

SBRH - Como ficaram os resultados com os novos parâmetros?

Deborah - Os valores diminuíram. Por exemplo, na concentração, até o manual de 1999, como valor de referência mínima o homem deveria ter 20 milhões de espermatozoides por mL, agora este valor passou a ser de 15 milhões por mL. Na motilidade, era de 50%, atualmente é de 32%. Na morfologia, o que deveria ser acima de 14% pelo Kruger ou até acima de 30% pelo próprio manual anterior passou a ser apenas acima de 4%. Os valores diminuíram muito e clinicamente terão um efeito maior do que no laboratório. A grande maioria dos pacientes terá um exame com resultados considerados normais, e não alterados como acontecia, principalmente na morfologia.

SBRH - Qual o fundamento dessas mudanças?

Deborah - Eles analisaram 1.900 espermogramas de homens que tinham sido pais recentemente, ou seja, homens considerados férteis. As análises foram em oito países de três diferentes continentes. Por isso, este manual está sendo criticado por diversos centros, porque 1.900 é um número de espermogramas baixo para uma avaliação tão grande. Na nossa opinião, deveriam ser analisados mais casos, o universo representado é muito restrito.

Foram apenas oito centros de reprodução e existem muitos mais no mundo. A Unifesp realiza, anualmente, 1.900 exames. Então, em um só centro há quase todo o número de exames que recolheram para essa avaliação.

SBRH - Há alguma alteração a ser feita na logística da análise laboratorial?

Deborah - Para o profissional de laboratório houve mudança, porque vai ser um exame mais detalhado. O novo manual deixa claro que o espermograma tem que ser feito de forma manual. Os computadores de análise devem ser usados mais para pesquisas e não no dia-a-dia, por isso é preciso pessoas bem treinadas para fazer os exames. Na Unifesp, esse já é um procedimento comum.

SBRH - Quais as principais vantagens desse novo manual para o laboratório?

Deborah - O manual coloca algumas questões que antes não existiam, como congelamento seminal, que é uma matéria importante para os profissionais terem como referência. A parte de processamento está mais completa, com a descrição de todos os reagentes que usamos. Na análise seminal propriamente dita, há bastante detalhes sobre soluções de trabalho. Como fazer cada etapa, como devem ser calculados todos os parâmetros (motilidade, concentração etc) e até orientações sobre a interpretação dos resultados. Há indicações de diagnósticos quando os dados estiverem abaixo ou acima do normal. Para o profissional, esses tópicos são muito interessantes em termos de leitura. Tem também mais dois capítulos sobre os chamados testes opcionais, ou seja, testes que não são necessários para a rotina, mas podem ser de grande valia para fins de pesquisa e até para uma análise mais detalhada do diagnóstico, e sobre testes funcionais, para ver a função do espermatozoide. Assim, o profissional de laboratório tem todos os parâmetros de que precisa. O manual de 1999 tinha 130 páginas, neste há 270. É uma edição bem mais completa se comparada com a anterior e está metodologicamente bem descrita.

Diagnóstico Pré-Implantacional (PGD)

Ciro Dresch Martinhago é médico geneticista, com Doutorado em Diagnóstico Genético Pré-Implantacional pela Universidade Estadual de São Paulo (Unesp) e especialista em Genética Clínica pela SBGC. Atualmente, é Diretor de Medicina Genética da RDO.



SBRH - Qual a indicação e as técnicas utilizadas para a realização do Diagnóstico Pré-Implantacional (PGD)?

Ciro - O PGD representa uma ferramenta valiosa para a seleção de embriões saudáveis obtidos em programa de fertilização in vitro antes da transferência para o útero materno. Os embriões são biopsiados ao redor do terceiro dia de desenvolvimento, e o blastômero retirado é avaliado segundo a indicação por basicamente duas técnicas diferentes: o FISH, conhecido também por "hibridização in situ por sonda fluorescente", que analisa a parte cromossômica, em que é possível avaliar de 5 a 10 cromossomos - por exemplo, os cromossomos 13, 18, 21, X e Y, responsáveis por 95% das malformações congênitas cromossômicas ao nascimento -, e a PCR, ou "reação em cadeia da polimerase", que verifica a parte gênica.

SBRH - O que é o CGH?

Ciro - A Hibridização Genômica Comparativa (CGH) é uma técnica de PGD em que é possível analisar todos os 23 pares de cromossomos ao invés de somente cinco a 10 pares, como ocorria pela técnica de FISH. O CGH tem alto índice de sucesso quando bem indicado, ou seja, para casais que têm duas ou mais perdas gestacionais por fatores genéticos. Se a causa não for cromossômica, não há porque fazer o procedimento. O problema é que há clínicas fazendo propaganda do CGH para aplicação em qualquer casal que deseja avaliar geneticamente seus embriões, o que não é adequado. A indicação deve ser precisa e a avaliação feita de forma correta. O meu diferencial é ser médico geneticista, mas há indivíduos não habilitados que realizam o exame sem consciência clínica da indicação da técnica.

SBRH - O que muda? É uma arma mais potente?

Ciro - A técnica de CGH não é nova, foi aplicada pela primeira vez em 1992, mas só há pouco tempo é utilizada para o embrião humano. O grande divisor de águas foi o desenvolvimento da vitrificação, técnica de congelamento de embriões com melhores taxas de gestação após descongelamento, comparadas às técnicas antigas de criopreservação lenta. Hoje, é possível biopsiar o embrião no quinto dia, vitrificá-lo e transferi-lo no ciclo seguinte com o mesmo sucesso de um embrião transferido a fresco. É possível analisar os 23 pares cromossômicos, mas é fundamental que a biópsia seja feita no quinto dia, porque o embrião está em blastocisto e é possível retirar um número maior de células. No mínimo 50% dos embriões produzidos em laboratórios têm alterações cromossômicas, independente de raça e idade. Parece que uma ferramenta como o CGH se torna óbvia. Se a causa da infertilidade ou abortamento da mulher for cromossômica, ela se submete a uma fertilização in vitro,

seus embriões em estágio de blastocisto são biopsiados, avaliados por CGH, aqueles normais são transferidos para o útero, e a chance de gravidez para essa mulher chega a 70 a 80%, mas desde que a causa seja cromossômica, senão não vai adiantar, ela vai gastar dinheiro à toa.

SBRH - Qual a melhor fase do embrião para a realização do PDG/CGH?

Ciro - A retirada da célula no terceiro dia de desenvolvimento embrionário com posterior aplicação do CGH, como ainda é feito em muitas clínicas, apresenta diagnóstico impreciso, porque você analisa todos os cromossomos, mas as células do 3º dia só têm uma filosofia: divisão celular; há instabilidade cromossômica, que não reflete como o embrião vai se comportar. O CGH só tem resultado válido quando feito no quinto dia da cultura embrionária, quando os embriões chegam a blastocisto, porque as células já estão mais organizadas. O CGH feito com célula única requer a pré-amplificação do DNA, uma técnica que deixa artefatos, é muito difícil amplificar o DNA de forma igual, e a consequência é o resultado alterado do exame CGH. O consenso do último congresso europeu sobre o tema é que o terceiro dia não é o melhor para a biópsia, não importa a técnica utilizada. Utilizar o CGH no terceiro dia é pior ainda, porque gera um resultado falso-positivo: o embrião vai apresentar alterações, quando na verdade trata-se do mau uso da técnica.

SBRH - Quais doenças podem ser evitadas?

Ciro - É possível evitar aproximadamente 100 doenças genéticas, dependendo do tipo de CGH. Oitenta por cento das doenças genéticas não são herdadas, o homem ou a mulher só produz o gameta alterado. Detectado o problema, são transferidos só os embriões normais, os alterados são descartados ou enviados para pesquisa. A tendência mundial hoje é transferir o menor número de embriões, mas de qualidade, e o CGH é fundamental nesse processo.

SBRH - O sequenciamento de genes é uma realidade?

Ciro - O CGH não tem a ver com sequenciamento de genes, é uma técnica bem distinta, mas hoje é possível avaliar os embriões na busca de qualquer doença genética, desde que se saiba exatamente qual a alteração. O CGH não sequencia os genes do embrião, a técnica é comparativa. É óbvio que todos os recursos que temos hoje são oriundos do Projeto Genoma, de 2001. Conhecer as sequências do DNA tornou mais fácil descobrir o que está errado; o sequenciamento de genes é aplicado em casais que já têm filhos com doenças monogênicas. Encontramos o defeito no gene para procurar o mesmo defeito no embrião. Quando fazemos a análise do embrião, precisamos saber exatamente o que estamos procurando, este é o segredo.

promensil[®]
Trifolium pratense L.
Extrato seco

PROMOVE O ALÍVIO DOS SINTOMAS VASOMOTORES DO CLIMATÉRIO ²

O TRATAMENTO MEDICAMENTOSO NÃO HORMONAL É INDICADO PARA MULHERES: ¹

- COM RESPOSTA INSATISFATÓRIA NA TH
- COM REAÇÕES ADVERSAS NA TH
- QUE NÃO DESEJAM A TH
- COM CONTRAINDICAÇÃO A TH

Apresentação: embalagem contendo 30 comprimidos revestidos de 100 mg de *Trifolium pratense* L. (extrato seco a 40%) que fornece 40 mg de isoflavonas.



Posologia: 1 comprimido uma vez ao dia.

Promensil[®] (*Trifolium pratense* L.). **Apresentação:** comprimido revestido - embalagem contendo 30 comprimidos. **Indicação:** Promensil[®] é um fitomedicamento que atua no alívio dos sintomas vasomotores da menopausa. **Contraindicações:** uso em lactantes, grávidas e pacientes com hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula. **Interações medicamentosas:** o uso concomitante com tamoxifeno pode causar diminuição da eficácia do tamoxifeno e com anticoagulantes, agentes trombolíticos e heparina de baixo peso molecular pode causar aumento de sangramento. Além disso, a associação com contraceptivos, contendo estrogênio, pode alterar a eficácia contraceptiva, por inibição competitiva da isoflavona. **Reações adversas:** alterações gastrointestinais como dor de estômago, enjoos e diarreia; leve sangramento gengival ou nasal ou reações de hipersensibilidade, como erupção, urticária e coceira na pele. **Posologia:** tomar um comprimido de 100 mg (40 mg isoflavonas totais) uma vez ao dia, via oral. A dose pode ser ajustada de acordo com a avaliação médica dos sintomas clínicos. M.S.: 1.0390.0179 Farmoquímica S/A. CNPJ 33.349.473/0001-58. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SAC 08000 25 01 10. Para ver o texto de bula na íntegra, acesse o site www.fqm.com.br. **Referências Bibliográficas:** (1) BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Manual de atenção a mulher no climatério e menopausa. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. 192p. (2) Bula do produto.

CONTRAINDICAÇÕES: USO EM LACTANTES, GRÁVIDAS E PACIENTES COM HIPERSENSIBILIDADE A QUALQUER UM DOS COMPONENTES DA FÓRMULA. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** O USO CONCOMITANTE COM ANTICOAGULANTES, AGENTES TROMBOLÍTICOS E HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR PODE CAUSAR AUMENTO DE SANGRAMENTO, E COM TAMOXIFENO E CONTRACEPTIVOS COM ESTROGÊNIO PODE REDUZIR A EFICÁCIA.



SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.



Novas técnicas de inseminação para portadores de DST.

Para abrir a nova coluna sobre o trabalho realizado nos laboratórios, entrevistamos Françoise Elia Mizrahi, embriologista do Projeto Alfa, sobre as novas técnicas de inseminação artificial para portadores de doenças sexualmente transmissíveis. Nesses casos, o método é recomendando pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como a forma mais segura para engravidar.



SBRH - Quais são os risco de contaminação entre casais sorodiscordantes (HIV, Hep B e Hep C) quando tentam engravidar?

Françoise - Como 86 % dos infectados estão em idade reprodutiva, é muito importante utilizar meios seguros de viabilizar a reprodução. Quando um dos membros do casal está contaminado, o risco de contaminação do parceiro chega a aproximadamente 5% quando há relação sexual. A partir da década de 90, foram criados novos protocolos terapêuticos que aumentaram a qualidade e a expectativa de vida dos pacientes.

Com estes avanços, surgiram pacientes com expectativa de engravidar. Utilizando-se as técnicas de reprodução assistida, reduziu-se substancialmente - para menos de 1% - o risco de contaminação do parceiro e do feto.

SBRH - Qual a legislação da Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) para o tratamento de casais soropositivos e sorodiscordantes?

Françoise - Primeiro é preciso ressaltar que a Constituição Brasileira afirma que todo cidadão tem direito ao acesso à saúde e as técnicas terapêuticas disponíveis para o tratamento de qualquer doença sem discriminação de qualquer tipo ou natureza.

A portaria 388, de 6 de julho de 2005, da Anvisa, determina os critérios de credenciamento para centros de reprodução

humana que podem tratar soropositivos. De acordo com esta portaria, os laboratórios são classificados em quatro níveis de biossegurança, de forma crescente, denominados de NB1 a NB4. Para laboratórios que tratam soropositivos é exigida a classificação NB2 ou NB3. Isso indica que o acesso tem que ser limitado, as superfícies precisam ser descontaminadas ao final de cada procedimento, é necessário rigoroso controle do uso de EPI (Equipamento de Proteção Individual), além da necessidade de toda a equipe fazer exames sorológicos anualmente.

O laboratório deve ser projetado de modo a permitir uma fácil limpeza, utilizando materiais descartáveis, e equipamentos e estruturas impermeáveis. Os filtros de ar instalados devem ser trocados trimestralmente, entre outras determinações.

SBRH - Qual o protocolo específico do laboratório para infecções virais positivas?

Françoise - Os sêmens contaminados com HIV e/ou Hepatite C são submetidos a um processo de repetidas diluições e centrifugações com o objetivo de separar os espermatozoides do restante do líquido seminal e demais estruturas. O material resultante deste processo é dividido em duas partes, uma delas é criopreservada e a outra é enviada para análise de PCR (Reação de Cadeia de Polimerase), para detecção de eventual carga viral. Se não houver carga viral,

a parte criopreservada pode ser utilizada para fertilização In Vitro; em caso de haver carga viral positiva no exame do PCR, a amostra total é descartada e uma nova coleta de material é realizada. Vale ressaltar que é importante fazer esse procedimento com antecedência da data marcada para a coleta dos óvulos.

No caso de pacientes contaminados com Hepatite B, vale salientar que, além de todo o material usado ser exclusivo, a incubadora também deverá ser exclusiva.

SBRH - Qual é a casuística / experiência do Alfa neste laboratório de fertilização com sorologias positivas?

Françoise - Desde o início fizemos 44 procedimentos. Só neste ano, já tivemos 18 casais atendidos. Desse total, 43% das pacientes engravidaram independentemente da idade, uma taxa bastante expressiva. Geralmente, a média de sucesso para soropositivos tende a ser maior porque quem procura a clínica nestas condições nem sempre tem problemas de infertilidade.

SBRH - Quais os riscos de contaminação dos biólogos no tratamento de casais soropositivos? O que difere dos ciclos em casais com sorologias negativas?

Françoise - Os riscos de contaminação para os biólogos são baixos desde que sigam as condutas pré-estabelecidas. As normas de biossegurança determinam que os biólogos usem adicionalmente as normas de proteção EPI (Equipamentos de Proteção Individual)

Após cada coleta é feita uma limpeza terminal no laboratório pela equipe de higienização, que também segue um rigoroso protocolo.

SBRH - Quais os riscos de contaminação entre pacientes em ciclos de fivete (estufa, nitrogênio líquido).

Françoise - Os riscos de contaminação são nulos quando todos os protocolos são rigorosamente seguidos, não há comprovação científica na literatura mundial de contaminação através de incubadoras e containers de nitrogênio líquido. Adicionalmente a isso, a legislação brasileira recomenda a utilização de containers e incubadoras exclusivas para pacientes soropositivos.



Delegados da SBRH indicam e comentam artigos científicos atuais, voltados ao especialista em reprodução humana. Confira em cada edição a contribuição das regionais participantes.



Paula Andrea Navarro
São Paulo - Interior

Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence

BMJ 2011;342:d2616

Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J.

Há evidências de que a autoimunidade tireoidiana seja um fator de risco importante para abortamento e parto pré-termo. A presença de autoanticorpos tireoidianos é relativamente comum em mulheres em idade reprodutiva e é maior em mulheres com história de perda gestacional recorrente (17 a 33%) e com história de subfertilidade (10 a 31%). Alguns estudos têm mostrado que mesmo em mulheres com função tireoidiana normal por avaliação bioquímica, a presença de autoanticorpos, particularmente anticorpos antiperoxidase, tem sido associada a aborto e parto pré-termo. Desta forma, o presente estudo teve como objetivos avaliar a associação entre anticorpos antireoidianos e aborto e parto pré-termo em mulheres com função tireoidiana normal, assim como o efeito do tratamento com levotiroxina nos resultados gestacionais neste grupo de mulheres. Os autores realizaram uma revisão sistemática da literatura e metanálise dos dados coletados. Vinte e oito estudos mostraram uma associação positiva entre a presença de autoanticorpos tireoidianos com aborto e parto pré-termo. A taxa de abortos foi três vezes maior no grupo de mulheres deste grupo (OR: 3,9; IC 95%: 2,48 – 6,12; P<0,001). Houve um aumento significativo nas taxas de parto pré-termo na presença de autoanticorpos (2,07, 1,17 - 3,68; P=0,01). Dois estudos randomizados avaliaram o efeito do tratamento com levotiroxina nas taxas de aborto. Ambos evidenciaram uma queda nas taxas de aborto (redução de 52%) associada ao uso da levotiroxina (RR: 0,48; IC 95% 0,25 – 0,92; p=0,03). Os autores concluíram que a presença de autoanticorpos tireoidianos está fortemente associada a aborto e parto pré-termo e que há evidências de que o tratamento com levotiroxina atenuar estes riscos.

OPINIÃO:

O presente estudo traz evidências de que haja uma forte associação entre a presença destes autoanticorpos e os resultados gestacionais mencionados. Para se obter uma resposta mais definitiva do papel da levotiroxina na redução das taxas de abortamento e parto pré-termo em mulheres com função tireoidiana normal e presença de anticorpos antireoidianos um grande estudo randomizado controlado é necessário.



Genevieve Marina Coelho
Bahia

The future potential of cryopreservation for assisted reproduction.

Song Y, Sharp R, Lu F, Hassan M.

A criopreservação do óvulo sempre foi o grande desafio em medicina reprodutiva. Ele difere das células somáticas por possuir grande tamanho, elevado conteúdo de água e não apresentar o núcleo definido por membrana. O congelamento de células, como os espermatozoides, vem sendo realizado desde 1950, porém, somente depois de 50 anos, a técnica de congelamento de óvulos foi aprimorada e se tornou uma realidade. Quando o óvulo é congelado, a água forma cristais de gelo e a concentração intracelular de sais aumenta, causando a ruptura da membrana celular. A técnica de vitrificação foi desenvolvida pelo japonês Kuwayama, e consiste em um processo de congelamento ultra-rápido que, diferentemente do congelamento lento, evita a formação de cristais de gelo no interior do óvulo (que pode destruí-lo no descongelamento). A vantagem da técnica de vitrificação é que, devido à alta velocidade de resfriamento aliado a concentrações específicas de crioprotetores, evita-se a formação de cristais, mantendo a integridade da membrana do óvulo. No congelamento lento, a temperatura demorava entre 120 e 180 minutos para cair aos -196°C. Com o advento da vitrificação, o processo leva um segundo, evitando o efeito "chilling". Diversos estudos comprovam a eficácia da vitrificação, sendo que a maior casuística foi publicada em 2010 por Cobo et al. (Instituto Valenciano de Infertilidad – Espanha). Este trabalho, realizado com óvulos vitrificados de doadoras, demonstrou a sobrevivência de 97% dos óvulos e obteve taxas de gravidez de 47% nas receptoras. Os pré-embriões, diferentemente dos óvulos, apresentam células com núcleo definido, garantindo uma melhor taxa de sobrevivência. Com esta inovadora técnica, temos obtido 100% de taxa de sobrevivência, alcançando uma taxa de gestação de 58% em transferência de embriões criopreservados. Estes dados abrem uma nova perspectiva nas técnicas de Reprodução Assistida; com isso, conseguimos indicar com segurança a vitrificação embrionária em caso de pacientes que não podem realizar a transferência por motivo de Síndrome de Hiperestimulação Ovariana ou pacientes com alteração da receptividade endometrial. Esta técnica também garante uma segunda oportunidade para pacientes que não obtiveram sucesso na primeira transferência e possuem embriões excedentes vitrificados.



Carlos Glenny
Amapá

Optimizing the technique of embryo transfer

Fertil Steril, 2010; 94 (8): 785-790

Lindsay Mains e Bradley J. Van Voorhis

Apesar da transferência embrionária (TE) ser considerada um procedimento relativamente simples, ainda existem pontos conflituosos sobre a melhor maneira de executá-la e que a realização dos aspectos descritos a seguir estão associados a maiores taxas de gravidez (TG). A TE de sucesso seria capaz de depositar os embriões atraumaticamente no interior da cavidade uterina. Deseja-se uma transferência que não traumatize o endométrio e não ocasione contrações uterinas. Desta forma, uma TE de teste antes do estímulo ovariano ou imediatamente antes da TE real, sob orientação ultrassonográfica e com catéteres moles, está associada à fácil transferência e melhor resultado de implantação. Estudo randomizado e controlado de TE teste vs não TE teste com 335 pacientes mostrou que as taxas de gravidez e implantação foram maiores no grupo em que foi realizado o teste. A realização da TE sob visão ultrassonográfica necessita de um segundo operador, maior tempo de procedimento e gera desconforto da repleção vesical; entretanto, apresenta vantagens como: segurança para paciente (observação da colocação dos embriões), segurança para o clínico (não tocar o fundo uterino e depositar os embriões em local adequado) e maior chance de implantação. A TE realizada apenas com a sensibilidade do médico não oferece esta segurança, podendo levar a toque inadvertido da ponta do cateter no fundo uterino, bem como trauma endometrial, com complicações indesejáveis. Entretanto, revisão de 17 estudos controlados e randomizados comparando estes métodos concluiu que a utilização do ultrassom não aumentou a taxa de gravidez. Outro aspecto descrito é que a remoção do muco cervical estaria associada a maiores taxas de gravidez, pois o muco cervical pode interferir na entrega dos embriões para o interior da cavidade uterina, bem como causar deslocamento dos embriões no momento da retirada do cateter de transferência. O cateter macio seria o ideal para TE; deveria sê-lo suficientemente para evitar o trauma do endométrio, mas também maleável para ser direcionado. Cateteres firmes, apesar de facilitarem sua colocação, em especial nas transferências difíceis, podem estar associados a mais sangramentos, traumas e estímulo a contrações uterinas. Em duas recentes metanálises, o uso de cateteres moles foi associado com maiores taxas de gravidez. Para que se obtenha maiores taxas de gravidez em TE ultrassonograficamente guiadas, a ponta do cateter deve ficar a 15-20mm do fundo uterino. Embriões depositados a menos de 5mm do fundo apresentam menores taxas de implantação e aumento nas taxas de gravidez ectópica. Aparentemente, o repouso prolongado após TE não altera as taxas de gravidez.



José Aldair Kotecki
Mato Grosso

GnRH Agonist for Triggering of Final oocyte maturation: time for a change of practice?

Human Reproduction Update Advance Access published March 30, 2011
P. Humaidan, S Kol, and EG. Papanikolaou, on behalf of the "The Copenhagen GnRH Agonist Triggering Workshop Group"

O artigo traz uma revisão extensa e reveladora sobre o uso dos agonistas do GnRH para desencadear a ovulação.

Alguns pontos foram bem esclarecidos:

Há diferenças no pico hormonal do agonista em relação à ovulação natural. O pico de LH e FSH do agonista é tão intenso quanto, mas mais curto que o da ovulação natural e do hCG.

O uso do agonista produz mais óvulos maduros e de melhor qualidade do que com o hCG. Nos casos de ovulação, isto é especialmente importante e, nestes casos, o uso do antagonista e sem suplementação da fase lútea, permite uma luteólise intensa e menstruação depois de 4 a 6 dias, sendo considerado o protocolo de escolha neste caso. Pode ser também o protocolo de escolha nos casos de câncer de mama com estipulação para criopreservação de oócitos, por apresentar baixos níveis de estradiol na fase lútea. A taxa de hiperestimulação ovariana foi reduzida a zero com agonista, nos estudos comparativos com o hCG. Os agonistas usados para desencadear a ovulação já testados foram: Triptorelina 0,2mg; Buserelina 0,5 mg; Leuprolide 1 mg e 1,5 mg. O tempo adequado para aspiração folicular é o mesmo dos ciclos com hCG. Porém, o resultado nos trabalhos mais antigos, com agonista, mostrou baixa taxa de gravidez com alta taxa de abortamento, por defeito não tratável na fase lútea. Mais recentemente, foi instituída uma nova suplementação da fase lútea com hCG e novos trabalhos mostraram melhores taxas de gravidez e menores taxas de abortamento. Nestes novos trabalhos foi demonstrado que a suplementação da fase lútea com hCG, em baixas doses a partir do horário da coleta oocitária, permite o adequado desenvolvimento bioquímico e ativação genética do endométrio, fazendo com que fique adequado para implantação. As dosagens para suporte da fase lútea com hCG são de 1500 UI após a coleta oocitária e 500 UI de hCG ou 300 UI de LH recombinante, em três doses repetidas na fase lútea. Os novos trabalhos mostram taxas de gestação em curso e a termo muito similares nos dois protocolos, mas com uma diferença não significativa de 6% a favor do hCG para gestação a termo. Acredito que no futuro, com novos trabalhos e novos protocolos, possa ser demonstrado que o uso do agonista para desencadear a ovulação possa ser aplicado com vantagens em outros grupos, como o das pacientes normo-ovuladoras ou até em baixas respondedoras.

Educação Continuada em Reprodução Humana

A endometriose infiltrativa profunda

Paulo Ayrosa Ribeiro • Doutor em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

A endometriose infiltrativa profunda foi motivo de diversos estudos nas últimas décadas. Não obstante, muitos aspectos desta afecção ainda permanecem desconhecidos e dificultam não só a ampla compreensão dos mecanismos etiopatogênicos como a escolha das terapias mais adequadas para cada paciente.

Em nosso serviço, optamos por aprofundar os estudos acerca dos fenômenos biomoleculares da endometriose profunda e dos métodos diagnósticos desta afecção.

Observamos que, dentre as portadoras de endometriose profunda, há elevada frequência de lesões acometendo a região retrocervical uterina e também os ligamentos útero sacrais. Não obstante, deve-se sempre lembrar que outras afecções menos frequentes, como adenomiose, miomatose uterina, seqüela de DIPA, tumores de sacro, colites e outras também podem se apresentar com um quadro clínico semelhante.

Por esta razão, enfatizamos sempre a importância da utilização dos exames complementares de diagnóstico por imagem como forma de confirmar, ou afastar, o nosso diagnóstico presuntivo. Preferimos sempre associar ao menos dois métodos de diagnóstico por imagem que nos permitam rastrear toda a região pélvica, incluindo os órgãos genitais, vias urinárias e segmentos intestinais (íleo terminal, cólon e reto-sigmóide). Para tal, recomendamos a associação do ultrassom pélvico transvaginal com protocolo para mapeamento de endometriose (com preparo intestinal), a ressonância magnética pélvica e de vias urinárias, se necessário, e a ecoendoscopia baixa, esta última específica para a investigação intestinal. Estes exames

servem para mapear a doença e planejar o ato operatório. É importante enfatizar que a adequada investigação pré-operatória permitirá ao cirurgião orientar sua paciente adequadamente quanto aos procedimentos a serem realizados e também escolher precisamente os membros da equipe cirúrgica, que deverá ser multidisciplinar sempre que necessário.

Nossa primeira opção terapêutica, em mulheres com endometriose profunda sintomática, é sempre o tratamento cirúrgico. Isto porque esta modalidade terapêutica permite associar dois grande benefícios: grande melhora na qualidade de vida e alto índice de cura ou aumento do tempo livre da doença.

Nas pacientes assintomáticas, ou nas sintomáticas que não desejam tratamento cirúrgico no momento, habitualmente optamos pela indução de amenorréia com contraceptivos hormonais orais tomados de forma contínua ou com o dispositivo intra-uterino medicado. Estas duas terapias, apesar de não proporcionarem a cura da afecção, estão associadas à redução da dor e boa melhora na qualidade de vida das pacientes durante a terapia.

Os exames de ultrassom pélvico para mapeamento de endometriose, ressonância magnética e ecoendoscopia baixa permitem, com pequenas variações de acurácia, identificar com precisão a extensão, a profundidade e a circunferência da lesão de endometriose intestinal. Estes dados são utilizados para escolher a melhor conduta em cada situação. Apesar da literatura médica descrever diversas variantes de ressecções intestinais locais (nodulectomia, ressecção discóide, ressecção linear, ressecção circular transretal e "mucosal skinning") e ressecções segmentares, em nossa experiência utilizamos basicamente duas técnicas:

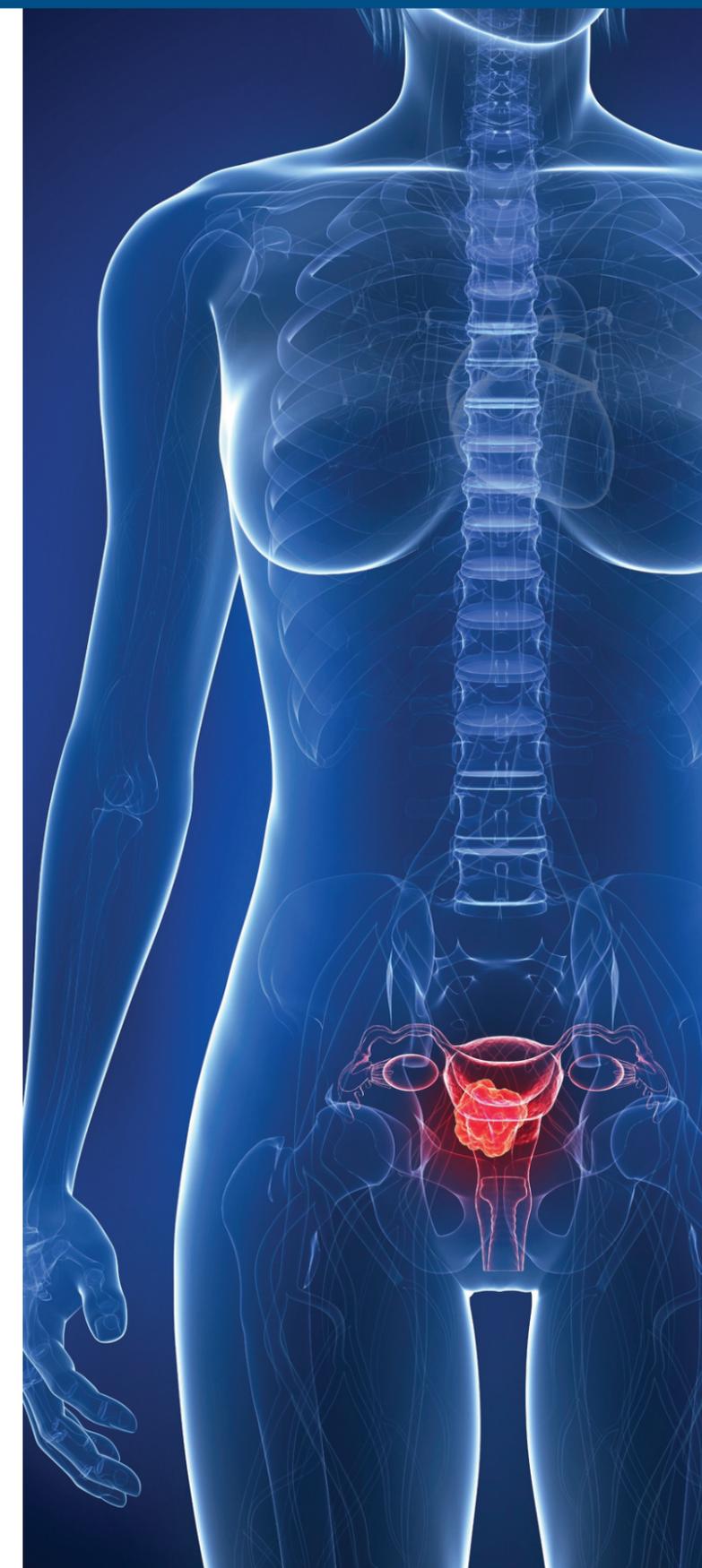
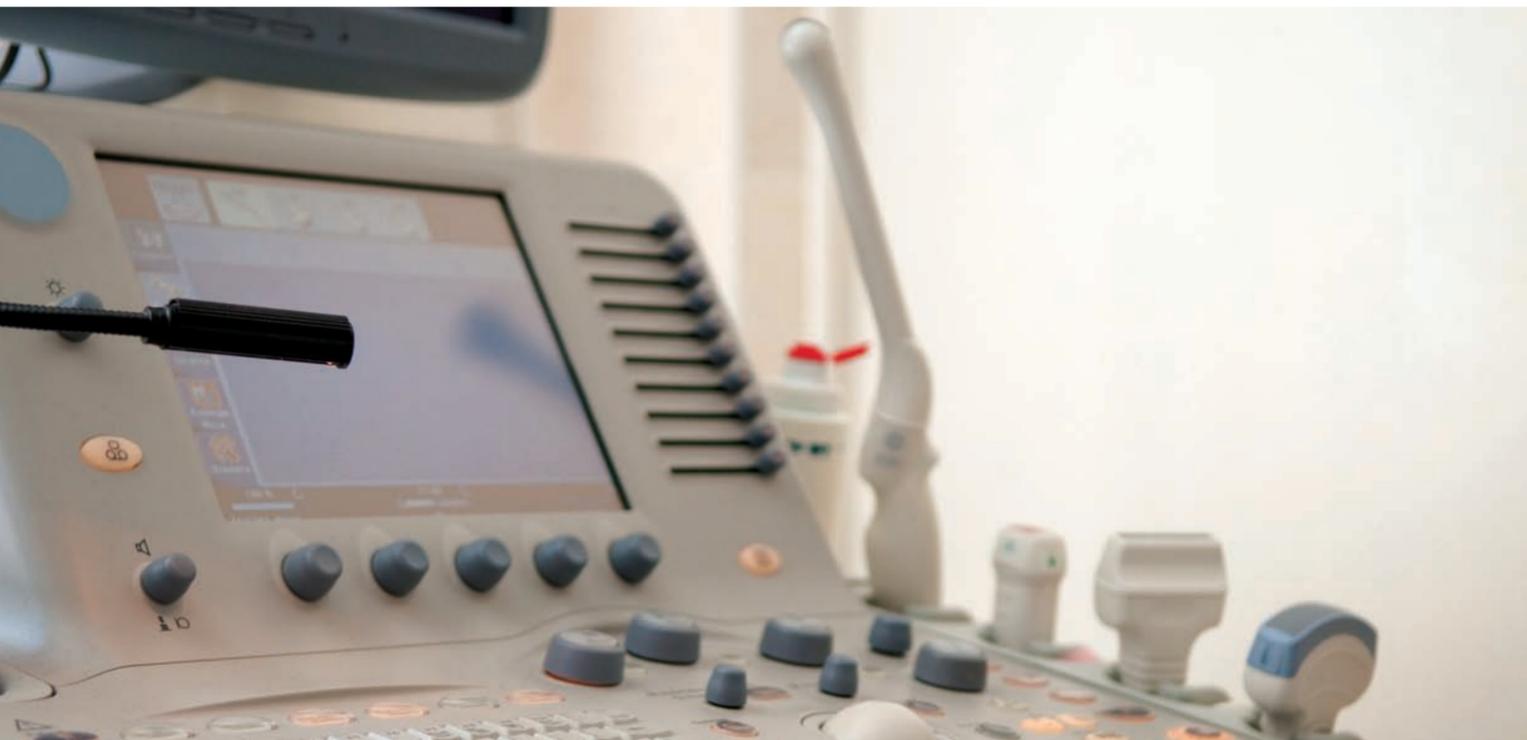
- **Ressecção linear** (com grameador linear endoscópico) para lesões menores que 2 cm de extensão, menores que 5 mm de espessura da camada muscular e acometendo menos de 25% da circunferência intestinal
- **Ressecção segmentar** (com anastomose término-terminal com grameador circular transretal) para lesões maiores que 2 cm de extensão, com espessura superior a 5 mm e que acometem mais que 25% da circunferência intestinal

As complicações, apesar de raras, giram sempre ao redor de dois pontos: radicalidade cirúrgica, com risco de denervação excessiva, e preservação da integridade da anastomose. Em nossa experiência, observamos 4% de complicações menores com hematomas de incisão ou infecção urinária e 6% de complicações maiores, sendo que a disfunção de bexiga ocorreu em 2,4% das pacientes e a fistula da anastomose intestinal ocorreu em 1,6% das pacientes. A escolha pela utilização de terapia hormonal complementar, após o tratamento de endometriose intestinal, é controversa. Em nosso serviço preferimos utilizar a complementação terapêutica com análogos do GnRH por 3 meses. Esta decisão tem como objetivo o tratamento global da enfermidade da dor associada à mesma.

Entendendo que Qualidade de Vida deve ser sempre o objetivo máximo de nossa escolha terapêutica, pedimos às pacientes que identifiquem em sua rotina diária todos os fatores que possam interferir de forma prejudicial em sua qualidade de vida e recomendamos que comecem, passo a passo, a excluí-los e buscar atividades que promovam melhora na qualidade de vida.

Referência Recomendadas:

- 1 - C.Chapron, H.Barakat, X.Fritel, J.-B.Dubuisson, G.Bre'art and A.Fauconnier Presurgical diagnosis of posterior deep infiltrating endometriosis based on a standardized questionnaire Human Reproduction Vol.20, No.2 pp. 507-513, 2005
- 2 - Paulo Augusto Ayroza Ribeiro, PhD, Francisco C. Rodrigues, PhD, Ivani P.A. Kehdi, MD, Lucio Rossini, MD, Helizabet S. Abdalla, MD, Nilson Donadio, PhD, and Tsutomu Aoki, PhD Laparoscopic resection of intestinal endometriosis: A 5-year experience Journal of Minimally Invasive Gynecology, Vol 13, No 5, September/October 2006: 442-446
- 3 - Liliana Mereu, MD, Giacomo Ruffo, MD, Stefano Landi, MD, Fabrizio Barbieri, MD, Riccardo Zaccoletti, MD, Andrea Fiaccavento, MD, Ania Stepniewska, MD, Giovanni Pontrelli, MD, and Luca Minelli, MD Laparoscopic treatment of deep endometriosis with segmental colorectal resection: Short-term morbidity Journal of Minimally Invasive Gynecology, Vol 14, No 4, July/August 2007: 463-469
- 4 - Mauricio Simoes Abrão, MD*, Sergio Podgaec, MD, João Antonio Dias Jr, MD, Marcelo Averbach, MD, Luis Fernando Ferraz Silva, MD, and Filomena Marino de Carvalho, MD Endometriosis Lesions That Compromise the Rectum Deeper Than the Inner Muscularis Layer Have More Than 40% of the Circumference of the Rectum Affected by the Disease Journal of Minimally Invasive Gynecology, Vol 15, No 3, May/June 2008 : 280-285
- 5 - Helizabet Salomão Abdalla Ayroza Ribeiro, MD*, Paulo Ayroza Ribeiro, MD, PhD, Lucio Rossini, MD, Francisco Cesar Rodrigues, MD, PhD, Nilson Donadio, MD, PhD, and Tsutomu Aoki, MD, PhD Double-Contrast Barium Enema and Transrectal Endoscopic Ultrasonography in the Diagnosis of Intestinal Deeply Infiltrating Endometriosis Journal of Minimally Invasive Gynecology, Vol 15, No 3, May/June 2008: 315-320
- 6 - Paulo H. M. Bianchi, MD*, Ricardo M. A. Pereira, MD, Alysson Zanatta, MD, Jose Roberto Alegretti, BSc, Eduardo L. A. Motta, PhD, and Paulo C. Serafini, PhD Extensive Excision of Deep Infiltrative Endometriosis before In Vitro Fertilization Significantly Improves Pregnancy Rates. Journal of Minimally Invasive Gynecology, Vol 16, No 2, March/April 2009: 174-180



Educação Continuada em Reprodução Humana

Síndrome da Transfusão Feto-fetal

Adolfo Liao • Professor Associado do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, USP

Marcelo Zugaib • Professor Titular do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, USP

A síndrome da transfusão feto-fetal é complicação exclusiva de gestações monocoriônicas, ocorrendo em cerca de 10 a 15% dessas. A fisiopatologia decorre da transferência, não balanceada, de sangue da circulação de um feto (doador) para o território do outro (receptor), por meio de anastomoses arteriovenosas placentárias.

São achados ultrassonográficos característicos:

- Gestação gemelar com confirmação ultrassonográfica da monocorionicidade no primeiro trimestre da gestação. Quando não há diagnóstico da corionicidade, o exame deve demonstrar massa placentária única e fetos do mesmo sexo e sem malformações estruturais
- Feto receptor apresenta polidrâmnio e bexiga urinária persistentemente distendida. Geralmente tem biometria compatível com a idade gestacional e, nos casos graves, pode apresentar sinais de comprometimento da função cardíaca, além de hidropisia fetal.
- Feto doador exibe oligoâmnio ou anidrâmnio (stuck twin). Outros achados incluem restrição do crescimento fetal e aumento dos índices de impedância nas artérias umbilicais, podendo chegar a diástole zero ou reversa.



Os casos graves são caracterizados por polidrâmnio agudo, entre 16 e 24 semanas de gestação. Se não tratados, ocorre elevada mortalidade perinatal (80-100%) decorrente de óbito fetal espontâneo, amniorrexe prematura e abortamento ou parto prematuro.

CLASSIFICAÇÃO

Estágio 1

Somente diferença na quantidade de líquido amniótico nas duas cavidades amnióticas.

Estágio 2

Diferença na quantidade de líquido amniótico associada à anúria do doador (não visualização da bexiga e oligoâmnio absoluto).

Estágio 3

Diferença de volume de líquido amniótico, anúria e alteração do Doppler do doador.

Estágio 4

Diferença de volume de líquido amniótico, anúria do doador, alteração do Doppler e hidropisia do receptor.

Estágio 5

Óbito de um dos fetos.

Tratamento por amniodrenagem

O polidrâmnio leva a importante desconforto materno e torna o útero tenso à palpação. Nesses casos, está indicada a amniocentese para esvaziamento do excesso de líquido amniótico. Procedimento de fácil execução e que não requer material de custo elevado. Tem por objetivo reduzir o risco de amniorrexe e trabalho de parto prematuro. É frequente ocorrer reacúmulo do líquido e ser necessária a repetição do procedimento. Complicações da punção ocorrem em cerca de 5 a 10% dos casos e incluem: óbito fetal, abortamento, amniorrexe e descolamento prematuro de placenta. Após o tratamento, as taxas de sobrevivência de pelo menos um, ou ambos os fetos, são de 40 e 20%, respectivamente. Cerca de 17 a 33% dos sobreviventes apresentam sequelas neurológicas.

Tratamento pela cirurgia endoscópica intrauterina com laser

É método que aborda diretamente a fisiopatologia da doença. Emprega a fetoscopia para exame da superfície placentária e coagulação, com laser, dos vasos que comunicam as duas circulações fetais. O procedimento é realizado em poucos centros especializados e requer material de elevado custo, além de treinamento apropriado da equipe. As complicações são as mesmas que as descritas para a amniodrenagem; entretanto, a morbidade materna parece ser maior. A casuística do HC-FMUSP demonstra ocorrência de amniorrexe prematura em 11% e prematuridade espontânea em 42% dos casos após procedimento endoscópico.

Um estudo randomizado francês demonstra que o tratamento com laser é superior à amniodrenagem, com maior proporção de sobreviventes (76 versus 56%) e menor risco de alterações neurológicas, quando os recém-nascidos são seguidos até o sexto mês de vida (31 versus 52%).

A síndrome da transfusão feto-fetal complica cerca de 15% das gestações monocoriônicas. Nas formas graves, há elevada mortalidade perinatal que pode ser efetivamente reduzida pelo tratamento com amniodrenagem, ou cirurgia endoscópica intrauterina com laser. O último método está associado a taxas significativamente menores de sequelas neurológicas nos sobreviventes. Contudo, o sucesso terapêutico está fundamentado no diagnóstico ultrassonográfico precoce da monocorionicidade (no primeiro trimestre da gestação), e seguimento quinzenal, no segundo trimestre, para identificação precoce dos casos graves.

Referências Bibliográficas:

1. Quintero RA et al. Staging of twin-twin transfusion syndrome. J Perinatol 1999;19:550-5.
2. Ruano R, Brizot ML, Liao AW, Zugaib M. Selective fetoscopic laser photocoagulation of superficial placental anastomoses for the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. Clinics 2009; 64(2):91-6.
3. Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. N Engl J Med 2004; 351(2):136-44.



Educação Continuada em Reprodução Humana

TRH e Risco Cardiovascular

Luciano de Melo Pompei • Doutor em Medicina pelo Departamento de Obstetria e Ginecologia da Faculdade de Medicina da USP. Assistente do Setor de Climatério e Ginecologia Endócrina da Faculdade de Medicina do ABC.

A terapêutica de reposição hormonal (TRH), ou apenas terapêutica hormonal (TH) da pós-menopausa, como querem alguns, sem dúvida é o tratamento mais eficaz para os sintomas climatérios, em especial para os vasomotores e os atroficos urogenitais, fato bem conhecido de todo tocoginecologista. Entretanto, quanto aos seus efeitos no risco cardiovascular, a TRH passou por grandes questionamentos nos últimos anos.

No seu auge, ao final dos anos 1990, considerava-se que a TRH diminuiria o risco de as mulheres na pós-menopausa desenvolverem doenças cardiovasculares, em especial o infarto agudo do miocárdio. Essa crença teve por base diversos estudos observacionais que mostraram que mulheres na pós-menopausa sob tal tratamento hormonal desenvolviam menos frequentemente esse tipo de doença. Além desse fato, estudos, p. ex. Framingham, mostraram que, após ajuste pela idade, a taxa de infartos era maior em mulheres na pós-menopausa do que na menacme.

Acrescentem-se estudos em modelos experimentais a mostrarem que o estrogênio apresenta diversos mecanismos para contribuir para a redução do risco cardiovascular, como promoção da vasodilatação por diversas vias de ação, melhora do perfil lipídico e lipoprotéico, aumento de prostaciclina, entre outros. Por esses motivos, a publicação do estudo Women's Health Initiative (WHI) surpreendeu a todos ao indicar que a TRH aumentou o risco de eventos cardiovasculares.

Convém recordar que o estudo WHI foi o primeiro estudo randomizado delineado para avaliar os efeitos da TRH no risco de câncer de mama e de doenças cardiovasculares. Este estudo foi composto de dois braços; em um, mulheres com útero eram randomizadas para receber TRH estroprogestativa composta por estrogênios conjugados e acetato de medroxiprogesterona ou placebo. No segundo braço, as mulheres sem útero eram aleatorizadas para receber terapêutica estrogênica (estrogênios conjugados) ou placebo.

O braço estroprogestativo foi interrompido precocemente, após cinco anos, em função do aumento da incidência de câncer de mama e revelou também aumento do risco de doença cardiovascular entre as usuárias de TRH.

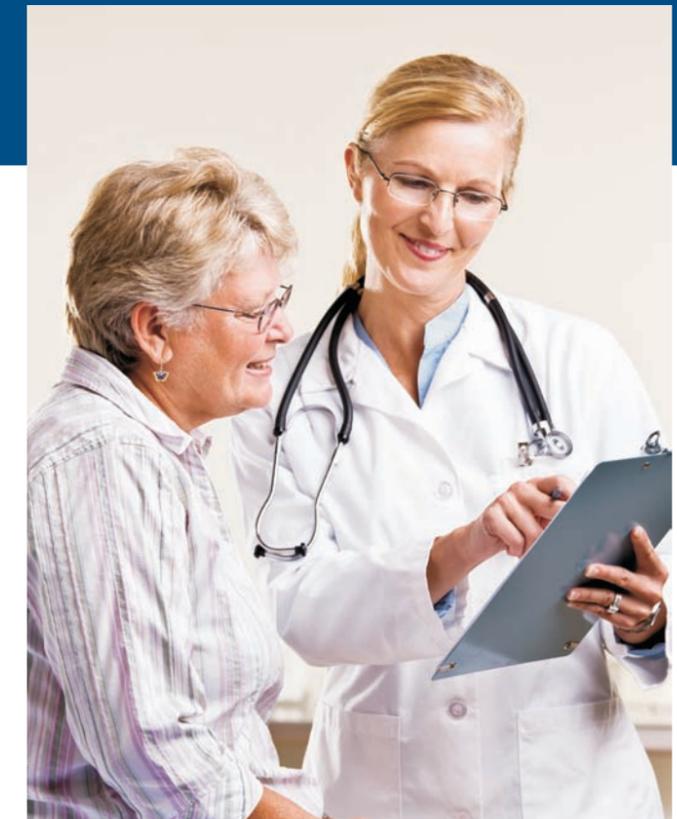
A partir de tais resultados contrariando o que se conhecia a partir dos estudos observacionais, iniciou-se a procura por explicações, trazendo à tona as diferenças entre as populações do estudo WHI e dos observacionais.

Dentre os estudos observacionais, um dos mais importantes é o estudo das enfermeiras (Nurses' Study). Neste, as mulheres incluídas eram mais jovens do que no WHI, que teve média etária de 63 anos, e cerca de dois terços das participantes tinham mais de 60 anos. Considerando-se que a média etária de menopausa é por volta de 50 anos, a grande maioria das participantes do estudo WHI apresentavam mais de 10 anos em fase de pós-menopausa, diferentemente do estudo das enfermeiras, no qual as mulheres iniciaram os hormônios logo após entrarem na fase de pós-menopausa. No WHI, apenas uma menor parte tinham sintomas climatérios, enquanto no das enfermeiras, a maioria apresentava. Reforçando a importância dessas diferenças, uma subanálise do estudo WHI, encontrou-se que o aumento de risco não aparecia na faixa etária entre 50 e 59 anos, se aproximando dos achados dos observacionais.

De fato, os estudos do grupo de Clarkson com macacas castradas revelaram que aquelas que iniciaram a TH logo após a castração desenvolviam menos aterosclerose do que aquelas que ficaram algum tempo hipoestrogênicas antes de iniciarem a TH, ou do que as que nunca receberam hormônios. Assim, ficou evidente que a grande diferença entre os resultados dos estudos clínicos citados se deveu ao tempo grande de hipoestrogenismo no WHI e curto no Nurses' Study. Isso deu apoio à teoria da "janela de oportunidade", ou seja, de que a TRH iniciada nos primeiros anos da pós-menopausa não aumentaria o risco cardiovascular, diferentemente do que ocorreria caso houvesse longo período de hipoestrogenismo antes da estrogenerioterapia.

É possível que os efeitos do estrogênio aumentando a atividade das enzimas da matriz extracelular na parede do vaso explique esse fenômeno. Havendo pouca aterosclerose, como na mulher saudável na transição menopausal, esse acréscimo pode ser benéfico, pois ajuda a renovar a parede do vaso, entretanto, na artéria muito comprometida pela doença aterosclerótica, a maior atividade enzimática poderia favorecer a ruptura da placa e suas consequências bem conhecidas.

A International Menopause Society (IMS) em seu posicionamento oficial informa evidência de que a TH possa ser cardioprotetora se iniciada na pós-menopausa recente e continuada por longo prazo, reiterando o conceito de "janela de oportunidade", e reafirma a necessidade de novos estudos com delineamento adequado e com



especificação do tempo de pós-menopausa decorrido antes do início da TH, além de avaliação de diferentes doses, vias de administração e diferentes progestagênios associados.

Apesar das evidências de que a TH possa ter um papel cardioprotetor se iniciada no momento propício, a sua indicação não é recomendada para prevenção cardiovascular por nenhuma associação médica relevante, nacional ou internacional, devendo-se respeitar as indicações aceitas na atualidade, por exemplo, para controle da sintomatologia climatérica.

Leitura recomendada:

- 1- Clarkson TB, Mehaffey MH. Coronary heart disease of females: lessons learned from nonhuman primates. *Am J Primatol.* 2009;71(9):785-93.
- 2- Fernandes CE, Pinho-Neto JSL, Gebara OCE et al. I Diretriz Brasileira sobre Prevenção de Doenças Cardiovasculares em Mulheres Climatéricas e a Influência da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Associação Brasileira do Climatério (SOBRAC). *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(1 supl.1):1-23.
- 3- Grodstein F, Manson JE, Colditz GA et al. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 2000;133(12):933-41.
- 4- Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC. The discrepancy between observational studies and randomized trials of menopausal hormone therapy. *Ann Intern Med.* 2004; 140(9):764-5 [letter].
- 5- International Menopause Society. IMS Updated Recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 2007; 10:181-194.
- 6- Lobo RA, Clarkson TB. Different mechanisms for benefit and risk of coronary heart disease and stroke in early postmenopausal women: a hypothetical explanation. *Menopause.* 2011;18(2):237-40.
- 7- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288(3):321-33.
- 8- Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA.* 2007;297(13):1465-77.

Educação Continuada em Reprodução Humana

Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) e Infertilidade

Carlos Roberto Izzo • Médico assistente do Centro de Reprodução Humana Mário Covas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Mestre e Doutor pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Introdução

A SOP é endocrinopatia comum, que acomete entre 5 a 10% das mulheres no menacme, sendo a mais frequente causa de infertilidade ovulatória (75% das mulheres com anovulação). Trata-se de síndrome heterogênea, tanto em relação à fisiopatologia quanto à variedade de manifestações clínicas e laboratoriais. Os principais distúrbios da SOP são a alteração da morfologia ovariana, esteroidogênese anormal, resistência à insulina (RI), sobretudo nas mulheres obesas, e secreção anormal das gonadotrofinas hipofisárias. A hiperinsulinemia pode causar o hiperandrogenismo através do aumento da produção ovariana e da diminuição da concentração sérica de SHBG. O hiperandrogenismo, por sua vez, interfere no eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, podendo causar elevação dos níveis séricos de LH, secreção inapropriada de FSH, anovulação, amenorréia e infertilidade.

Diagnóstico

Baseia-se em critérios diagnósticos como os estabelecidos no Consenso da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM) e Sociedade Européia de Reprodução Humana (ESHRE) em 2003, quando pelo menos dois dos seguintes achados estão presentes: (1) oligo ou anovulação crônica, (2) hiperandrogenismo e/ou hiperandrogenemia e (3) presença de ovários micropolicísticos à ultra-sonografia pélvica. Devem ser excluídas doenças como tumores produtores de androgênios, forma tardia da hiperplasia adrenal congênita e Síndrome de Cushing.

Tratamento

Hábitos de vida saudáveis e a perda de 5 a 10% do peso corporal podem restabelecer os ciclos ovulatórios em parte das mulheres obesas com SOP, corrigindo as alterações metabólicas e hormonais. O emprego do citrato de clomifeno (CC) é o tratamento de primeira linha na anovulação e pode ser utilizado por período de até 3 a 6 ciclos de indução ovulatória, com monitorização ultrassonográfica da resposta ovariana sempre que possível. O uso concomitante de agentes sensibilizadores da insulina (ex: metformina) deve ficar restrito às mulheres com comprovada intolerância à glicose. Apesar de inicialmente promissor, o uso da metformina isolada na indução da ovulação não se mostrou tão efetivo quanto o citrato de clomifeno, em tratamentos de baixa complexidade. Sua associação com o citrato de clomifeno também não se mostrou superior ao

clomifeno isoladamente. Ainda existem evidências insuficientes para a recomendação do uso dos inibidores da aromatase na indução ovulatória de mulheres com SOP, apesar dessas drogas apresentarem vantagens, como ausência de bloqueio dos receptores estrogênicos, meia-vida relativamente curta e menor efeito anti-estrogênico sobre o endométrio e a cérvix.

Em caso de falha (20 a 25% das mulheres), estão indicados tratamentos de segunda linha, como a indução ovulatória com baixas doses de gonadotrofina associada às técnicas de reprodução assistida de baixa complexidade ou a indução ovulatória cirúrgica através do “drilling” ovariano laparoscópico.

A fertilização in vitro (FIV) fica restrita às situações onde ocorreu falha em tratamentos menos complexos ou quando existem fatores associados que indiquem terapêutica mais avançada, como fator tubo-peritoneal e/ou masculino. Apesar do agonista de GnRH ser a medicação ainda mais utilizada no bloqueio hipofisário em mulheres submetidas a ciclos de FIV no mundo, o uso do antagonista do GnRH, cada vez mais frequente, pode apresentar vantagens: menor dose de gonadotrofina utilizada, menor duração da estimulação ovariana e menor risco da Síndrome do Hiperestímulo Ovariano (SHO). Além disso, o antagonista reduz a concentração sérica de estradiol no dia do hCG e permite o uso do agonista do GnRH para deflagar a maturação oocitária final. Este recurso está associado a risco praticamente nulo para o desenvolvimento da SHO.

Conclusão

Modificações no estilo de vida com redução do peso corporal são medidas terapêuticas iniciais. Nas técnicas de reprodução assistida, os cuidados envolvidos na indução da ovulação, como a escolha criteriosa do protocolo de indução ovulatória e a monitorização ultrassonográfica, são fundamentais. As evidências atuais não indicam o uso universal da metformina em mulheres com SOP, mas há evidências de efeitos benéficos em pacientes com RI, como melhora na resposta ovariana e redução do risco de SHO. O tratamento endoscópico deve ser considerado nas mulheres em que o tratamento medicamentoso falhou e/ou causou efeitos colaterais, tais como a SHO.

Em relação à hiperestimulação ovariana controlada, recomendamos o uso de FSH recombinante e bloqueio hipofisário com antagonista do GnRH em esquema flexível na alta complexidade. A transferência de embrião único, principalmente em mulheres jovens, evitando a chance de gestação múltipla, deve ser considerada. As diversas apresentações desta entidade nos obriga a individualizar o tratamento caso a caso.

Agenda SBRH

JULHO

• EUROPEAN SOCIETY OF HUMAN REPRODUCTION AND EMBRYOLOGY. 27 TH ANNUAL MEETING

Local: Estocolmo, Suécia • Data: 3 a 6 de julho.
<http://www.eshre.eu/home/page.aspx/2>

• 14TH WORLD CONGRESS OF CERVICAL PATHOLOGY AND COLPOSCOPY - IFCPC

Local: Hotel Windsor, Rio de Janeiro - RJ • Data: 4 a 7 de julho.
<http://www.colposcopy2011.com.br>

• V SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE GINECOLOGIA, OBSTETRÍCIA E MASTOLOGIA

Local: Serrano Resort, Gramado - RS • Data: 7 a 9 de julho.
<http://www.plenariumcongressos.com.br/congressos/gineco2011/>

AGOSTO

• EARLY PREGNANCY DISORDERS. INTEGRATING CLINICAL, IMMUNOLOGICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS

Local: Copenhagen, Dinamarca • Data: 23 a 26 de agosto.
<http://www.eshre.eu/ESHRE/English/Calendar/ESHRE-Campus-2011/Early-pregnancy-disorders/page.aspx/1304>

• ENCONTRO DE EDUCAÇÃO CONTINUADA DA SOCIEDADE DE OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA DE SANTA CATARINA

Local: Tubarão e Criciúma - SC • Data: 5 e 6 de agosto.
<http://www.sogisc.org.br/?op=itAgenda>

• VI ENCONTRO DE MEDICINA FETAL DO MERCOSUL E XII CURSO DE CARDIOLOGIA FETAL E PEDIÁTRICA.

Local: Anfiteatro do IC/FUC, Porto Alegre - RS • Data: 18 a 20 de agosto.
http://www.cardiologia.org.br/_uploads/userfiles/file/curso_inverno_Fetal_2009.pdf

SETEMBRO

• XVI CONGRESSO PAULISTA DE OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA

Local: Transamérica Expo Center, São Paulo - SP • Data: 1 a 3 de setembro.
<http://www.sogesp.org.br/>

• III CONGRESSO INTERNACIONAL DE SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

Local: Centro de Convenções Rebouças, São Paulo - SP • Data: 2 a 5 de setembro.
<http://www.congressocdh.com.br/>

• IV SIMPÓSIO NACIONAL DE REPRODUÇÃO HUMANA. XII CONGRESSO NORTE-NORDESTE DE REPRODUÇÃO HUMANA. I SIMPÓSIO BAIANO DE MEDICINA FETAL

Local: Associação Bahiana de Medicina, Salvador - BA • Data: 16 e 17 de setembro.
http://st-eventos.com.br/final/reproducao_2011/programacao.htm

OUTUBRO

• II CONGRESSO BRASILEIRO DE PREVENÇÃO DA TRANSMISSÃO VERTICAL DO HIV E OUTRAS DST

Local: Tropical Tambaú Hotel, João Pessoa - PB • Data: 1 a 3 de outubro
<http://www.transmissaovetical.com.br/>

• ACCREDITATION OF A PREIMPLANTATION GENETIC DIAGNOSIS LABORATORY

Local: Atenas, Grécia • Data: 3 e 4 de outubro
<http://www.eshre.eu/ESHRE/English/Calendar/ESHRE-Campus-2011/Accreditation-of-a-PGD-Lab/page.aspx/1235>

• XXVI CONGRESSO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA DE MATO GROSSO DO SUL

Local: Centro de Convenções Arquiteto Rubens Gil de Camillo, Campo Grande - MS • Data: 6 a 8 de outubro
<http://www.sogomat.org.br>



Willian Hurtado, Adelino Amaral, Artur Dzik, Marco Cavalcanti, Gilza Bulhões

ALAGOAS • Maceió

25 E 26 DE MARÇO

SIMPÓSIO ALAGOANO DE MEDICINA REPRODUTIVA 2011

DELEGADO: MARCO ANTONIO TORRES CAVALCANTI

PARTICIPANTES: 200

PALESTRANTES:

Newton Busso

Adelino Amaral

Artur Dzik

Antonio Carlos Morais

Gilza Bulhões

Glucia Palmeira

Telmo Henrique

Willian Hurtado

TEMAS ABORDADOS:

- Abordagem prática e atual: Mioma • Endometriose • Infertilidade Masculina.
- Cirurgia Aberta • Embolização • Alcoolização • Videolaparoscopia • Análogos do GnRH • Anticoncepcional Hormonal
- ICSI, FIV, IAU ou Cirurgia de Varicocele?
- Infertilidade? Para Abordar é Preciso Entender: Mecanismos Geradores da Fertilidade.
- Abordagem prática e atual: Ameaça de Abortamento • Indução da Ovulação para Coito Programado e Inseminação • Aborto de Repetição
- Suporte da Fase Lútea • Síndrome Fوسفolípides • Estrogenioterapia
- Tratar Endometriose previamente • Melhorar a Ovulação • Apoio Psicológico
- Cateterismo Tubário para Desobstrução Proximal • Alcoolização de Endometriomas: Será que funciona?

GOIÁS • Goiânia

2 DE ABRIL

10ª JORNADA DE REPRODUÇÃO DA SBRH - REGIONAL GOIÁS

EDUCAÇÃO CONTINUADA DA SGGO

DELEGADA: ZELMA BERNARDES COSTA

PARTICIPANTES: 150

PALESTRANTES:

Luiz Augusto A. Batista

Adelino Amaral

Artur Dzik



Adelino Amaral, Artur Dzik, Zelma Bernardes Costa, Eduardo Camelo

TEMAS ABORDADOS:

- Avaliação da reserva e da idade ovariana.
- Principais erros na avaliação e conduta do ginecologista diante de um casal sem filhos.
- Diagnóstico não invasivo e conduta em endometriose pélvica.
- Sistemática simplificada da indução da ovulação para o ginecologista.
- Preservação da fertilidade feminina na atualidade.

MATO GROSSO DO SUL • Campo Grande

8 e 9 DE ABRIL

JORNADA DE ATUALIZAÇÃO EM GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

DELEGADA: SUELY DE SOUZA RESENDE

PARTICIPANTES: 120

PALESTRANTES:

Waldemar Naves do Amaral

Rui Alberto Ferriani

Francisco Mauad Filho



TEMAS ABORDADOS:

- Endometriose, como diagnosticar e como tratar.
- Repercussão a longo prazo de pacientes com SOP.
- Gemelaridade, como conduzir.
- Anovulação Crônica.
- Doença Inflamatória Pélvica, como tratar no consultório.
- Infertilidade investigação mínima de consultório.
- Predição de parto pré-termo e Vitalidade Fetal.
- Indução da ovulação sob visão ecográfica do ginecologista.
- Vitalidade fetal. Quando interromper a gestação.



Artur Dzik, Frederico José Silva Correa, Adelino Amaral

DISTRITO FEDERAL • Brasília

28 A 30 DE ABRIL

3º SIMPÓSIO DE REPRODUÇÃO HUMANA DE BRASÍLIA

DELEGADO: FREDERICO JOSÉ SILVA CORREA

PARTICIPANTES: 178

Comissão Científica:

Antônio César Paes Barbosa

Adelino Amaral Silva

Carla Maria Martins da Silva

Carlos Portocarreiro Sanches

David Barreira Gomes Sobrinho

Frederico José Silva Correa

Hitomi Miura Nakagava

Jean Pierre B. Brasileiro

Vinícius Medina Lopes

Rosalay Rulli Costa

TEMAS ABORDADOS:

- O ginecologista e a qualidade de vida da mulher.
- Avaliação do casal infértil - Análise crítica.
- Como analisar um espermograma - Novos parâmetros da OMS.
- Como conduzir o coito programado e IUI no consultório.
- Por que a indução de ovulação não deu certo?
- Preservação da Fertilidade: O que está a nosso alcance?
- Abortamento de repetição. Investigação baseada em evidências.
- Como a genética ajuda no abortamento de repetição.
- Que medidas terapêuticas apresentam eficácia comprovada.
- Síndrome anti-fosfolípides em aborto de repetição.
- Infertilidade no consultório. Como diagnosticar e tratar?
- Endometriose: Cirurgia versus Reprodução Assistida.
- Terapia hormonal - opções terapêuticas atuais.
- Osteopenia e Osteoporose - novos enfoques terapêuticos.
- Repercussões da síndrome metabólica na mulher climatérica.
- Situações clínicas e a escolha do progestogênio.
- Avaliação e prevenção dos riscos cardiovasculares na mulher climatérica.
- Como escolher o progestagênio do contraceptivo hormonal?
- Estrogênio natural - uma solução para a contracepção hormonal?
- Vias alternativas à oral: quais e quando indicar?
- Avaliação crítica da nova resolução do CFM
- Miomas intramurais afetam a fertilidade?
- Miomectomia laparoscópica: qual o seu espaço?
- Endometriose pélvica - O que mudou no diagnóstico?
- Endometriose - A cirurgia é sempre necessária?
- Anticoncepção e intercorrências clínicas.
- Sangramento uterino anormal.
- Como melhorar a eficácia do tratamento clínico.
- Quando abrir mão da polipectomia?
- Por que a ablação endometrial falha?
- Endometriose Profunda infiltrativa. Quando e como abordar?



Manfred Bauerman, Sebastião Medeiros, José Aldair Kotecki, Gilberto Freitas, Rauce Aziz Idi, Mário Cavagna, Humberto Shibasaki

MATO GROSSO • Cuiabá

29 E 30 DE ABRIL

6º ATUALIZE / SOMAGO

DELEGADO: JOSÉ ALDAIR KOTECKI

PARTICIPANTES: 45

PALESTRANTES:

Gilberto Freitas

Sebastião Freitas de Medeiros

Manfred Bauerman

Mário Cavagna

TEMAS ABORDADOS:

- Endometriose na Mulher com Infertilidade
- Hirsutismo e Hiperandrogenismo.
- Citrato de Clomifeno - Indicações e limites.
- Trombofilias em Reprodução.
- Preservação da Fertilidade com diagnóstico de Câncer .

RIO GRANDE DO NORTE • Natal

5, 6 e 7 DE MAIO

VIII SIMPÓSIO FRANCO-BRASILEIRO DE ATUALIZAÇÃO EM GINECOLOGIA - PROGRAMA CIENTÍFICO

DELEGADO: KLEBER MORAIS

PARTICIPANTES: 400

Convidados Internacionais:

René Frydman (FRA)

Andrea Stampini (ITA)

Julio Diaz (PERU)

Fabrice Brum (FRA)

Comissão Científica:

Álvaro Petracco

Kleber Moraes

Iaperi Araújo

René Frydman



Altina Castelo Branco, Artur Dzik, Kleber Moraes, René Frydman, Paulo Gallo, Sonia Barreto

TEMAS ABORDADOS:

- Repercussões sobre a endocrinologia na mulher
- Ovários policísticos como síndrome metabólica: como conduzir?
- O papel do ginecologista no aconselhamento de quando a mulher deve engravidar.
- Alternativas terapêuticas na endometriose e miomatose
- Critério de escolha das técnicas do tratamento das cirurgias da Incontinência urinária
- Sangramento uterino anormal: Diagnóstico e tratamento
- INVO: uma nova alternativa econômica e efetiva de Reprodução Assistida
- Como conduzir a gravidez gemelar
- Experiência de um hospital público com reprodução assistida no Brasil
- Abortamento de repetição
- Hormonioterapia e Beleza Feminina: Da adolescência ao climatério
- Abordagem Clínica da Adenomiose
- Patologias ginecológicas na gestação
- Criocongelamento dos oócitos: Quando indicar?
- Anticoncepcionais inovadores quebrando os velhos tabus
- Cirurgia minimamente invasiva e Robótica
- Anticoncepção e intercorrências clínicas
- Concepção e nascimento no século XXI
- Como conduzir a queixa sexual no consultório
- Vacinação de HPV na França
- Abordagem atual do casal com HPV
- Ensaio clínico: IMMUNOGLUCAN
- Complicações do Parto
- Vaginite escamativa x erosiva
- Obesidade: repercussão na infertilidade e gestação
- Quando diferenciar : Dor mamária do risco de câncer
- Transexualidade
- Alternativas de contracepção no século XXI

Veja a obra de arte que fizemos juntos.



Você. Nós. Somos os pais da fertilidade

Fertilidade.

Merck Serono

SAC Merck Serono: 0800.113320

Anúncio veiculado em Janeiro de 2011.

Merck Serono é uma divisão da Merck.

