Boletim SBRH

Ano 9 • nº 4 • Outubro / Novembro / Dezembro 2011

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REPRODUÇÃO HUMANA
SBRH

NOVIDADE!

Seu novo ambiente de Atualização, Consulta e Debate Científico

Portal da Fertilidade

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

Apoio

60 YEARS FERRING 1950 - 2010

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

FALEFERRING
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

PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE EM PACIENTES JOVENS COM CÂNCER. UMA NOVA ABORDAGEM EM REPRODUÇÃO HUMANA.

Um ano à frente da SBRH. Juntamente com essa marca, apresentamos no quarto e último boletim de 2011 diversas realizações, além de uma publicação repleta de informações científicas e práticas para o dia-a-dia do ginecologista. Nossos colegas Mario Cavagna e Ricardo Marques, relatam de forma objetiva e prática o papel do esterileuta e do oncologista na preservação da fertilidade feminina em pacientes jovens que enfrentam principalmente o câncer de mama. Explorando o universo de preservação da fertilidade masculina, contamos com a participação do urologista Sidney Glina, que dá sua opinião sobre o assunto. Na coluna - Laboratório em Foco - o embriologista José Roberto Alegretti fala do papel atual da vitrificação dos óvulos na Reprodução Humana.

Ainda nessa edição, nossa equipe de delegados da SBRH continuam em destaque. Os representantes das regiões de Rondônia, Rio de Janeiro, Mato Grosso do Sul e Goiás, comentam artigos científicos de interesse. Os representantes de Tocantins, Bahia, Rio Grande do Norte, Rio Grande do Sul, Pernambuco e Paraná, repercutem o sucesso de mais seis Congressos Regionais da nossa sociedade ocorridos nas cidades de Palmas, Salvador, Natal, Porto Alegre, Recife e Curitiba.

Para Finalizar, nosso conteúdo científico, conta com 4 artigos sobre: "Reserva Ovariana - AMH" , "Anencefalia e o STF", "Variantes genéticas dos hormônios e seus receptores na fisiopatologia da endometriose" e "Disruptores Endócrinos como causa da Infertilidade Masculina".

Lembrete: Vale a pena planejar sua participação no 25º Congresso Brasileiro de Reprodução Humana da SBRH, que acontecerá em São Paulo entre 15 e 17 de novembro de 2012.

Boa leitura e Feliz 2012!

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
1° Vice-Presidente: Dirceu Henrique Mendes Pereira • 2° 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: Vanessa Mastro - Mtb. 45224/SP
Coordenação: e-made.com.br • Tiragem: 4000 exemplares

Ponto de Vista

Preservação da fertilidade feminina em mulheres com Câncer de Mama

Mario Cavagna, Professor Livre Docente de Ginecologia e Fisiopatologia da Reprodução pela UNESP, Diretor da Divisão de Reprodução Humana do Hospital Pérola Byington - São Paulo e Médico do Centro de Reprodução Humana Prof. Franco Júnior - São Paulo, fala sobre os casos de câncer de mama em mulheres jovem, dos fatores de risco, métodos de conservação dos óvulos e também sobre o protocolo de indução à ovulação para essas mulheres.

Entrevista com
Mario Cavagna

SBRH - Qual é a incidência do câncer de mama na mulher jovem?

Mario - Dados do INCA registram que no Brasil, dentre os casos novos de câncer de mama que surgem anualmente, 10 a 15% acometem mulheres em idade reprodutiva. Em números absolutos, temos cerca de 5.000 a 7.500 mulheres acometidas com menos de 40 anos e de 1.500 a 2.250 mulheres com menos de 35 anos.

SBRH - Quais são os fatores de risco em uma mulher nesse perfil?

Mario - Os principais fatores de risco são representados pela história familiar, menarca precoce, paridade tardia, além de alguns fatores que ainda necessitam de maiores evidências, como o consumo de gorduras e bebidas alcoólicas. Em pacientes mais jovens, alterações em genes oncossupressores, como o BRCA-1 e BRCA-2, representam fatores de risco de grande relevância.

SBRH - Existe lugar para os agonistas do GnRH na proteção ovariana durante a quimioterapia?

Mario - O GnRH é o principal regulador hipotalâmico da função reprodutora e atua sobre os gonadotropos da hipófise anterior, levando à liberação dos hormônios gonadotrópicos, que incluem o hormônio luteinizante – LH, e o hormônio folículo-estimulante – FSH. Há evidências de que o tratamento concomitante com análogos do GnRH (GnRH-a) podem minimizar os efeitos deletérios da quimioterapia sobre os ovários. Algumas teorias tentam explicar o efeito benéfico da administração do GnRH-a no tratamento quimioterápico: uma delas seria a diminuição do número de folículos primordiais recrutados, os quais são mais vulneráveis à quimioterapia. O bloqueio sobre os ovários, mantendo os folículos quiescentes, é capaz de minimizar os danos promovidos pelos quimioterápicos. Além disso, o GnRH-a é capaz de levar a uma diminuição na irrigação sanguínea dos ovários, dificultando a distribuição das drogas quimioterápicas nas gônadas. Há, porém autores que acentuam que enquanto os efeitos em longo prazo e mecanismos exatos da ação dos análogos do GnRH administrados não estiverem claramente elucidados, tal tratamento só pode ser considerado como parte de uma pesquisa prospectiva e sob protocolos aprovados por comitê de ética. As controvérsias continuam, mas, na ausência de efeitos negativos dos análogos do GnRH sobre o tratamento quimioterápico, não há por que não empregá-los para minimizar os efeitos nocivos dos quimioterápicos sobre os ovários.

SBRH - Qual a melhor tática, congelar óvulos ou embriões?

Mario - Embora o primeiro relato de gravidez com embrião formado a partir de oócito criopreservado tenha mais de 20 anos, a técnica começou a ser mais comumente empregada há cerca de dez anos, com a introdução da injeção intracitoplasmática de espermatozóide (ICSI) para a fertilização de oócitos criopreservados. Atualmente, o congelamento pela técnica de vitrificação traz novas perspectivas para o procedimento, impondo-se como técnica de melhores resultados, em comparação ao congelamento lento. Entende-se por vitrificação a solidificação a uma temperatura abaixo da temperatura de transição vítrea da solução, não por cristalização de gelo, mas por extrema elevação da viscosidade, empregando-se taxas de resfriamento de -15.000 a -30.000 oC por minuto. Há estudos que registram taxas de sobrevivência de mais de 95%, e taxas de gravidez em evolução de cerca de 40%. Tais resultados colocam a técnica de vitrificação de oócitos entre as mais importantes na preservação da fertilidade em pacientes jovens que serão submetidas a tratamento oncológico. Os avanços nas técnicas de criopreservação e as novas possibilidades trazidas pela técnica de vitrificação já fazem do congelamento de oócitos um método eficiente para a preservação da fertilidade, que deve ser preferido ao congelamento de embriões, quando o objetivo é preservar a fertilidade. Isso evita as possíveis repercussões éticas e legais com o congelamento de embriões em casos de separação ou morte de um dos cônjuges. Além disso, muitas pacientes jovens não têm parceiros, o que tornaria o congelamento de embriões possível apenas com sêmen doado. Por todos esses motivos, atualmente, prefere-se a preservação da fertilidade por meio do congelamento de oócitos empregando-se a técnica de vitrificação.

SBRH - Quanto tempo os óvulos podem ficar congelados?

Mario - Não há intervalo de tempo definido para a criopreservação de oócitos ou embriões.

SBRH - Qual é o melhor protocolo de indução à ovulação para mulheres com câncer de mama?

Mario - Para a coleta de oócitos destinados ou à criopreservação ou à formação de embriões para serem criopreservados, faz-se necessária a estimulação farmacológica da ovulação. Tal fato pode suscitar dúvidas em pacientes com câncer de mama, pelo tempo necessário à estimulação ovariana e nas pacientes que apresentam tumores com receptores estrogênicos positivos, pois a estimulação ovariana eleva os níveis de estradiol a valores suprafisiológicos. Com relação ao tempo necessário para a coleta de oócitos, verifica-se que as mulheres que são encaminhadas rapidamente a um centro de reprodução humana não retardam de modo significante o início do tratamento oncológico. Os oncologistas costumam sugerir o início da quimioterapia dentro de 12 semanas após a cirurgia mamária. Dessa forma, a estimulação ovariana para criopreservação

de oócitos, que não requer mais de duas semanas, não retarda de modo significante o início da quimioterapia e, portanto, não altera o prognóstico da doença, desde que a paciente seja encaminhada precocemente a um programa de preservação da fertilidade. A maioria dos cânceres de mama expressa receptores para estrogênios, fato que poderia causar preocupação no sentido da estimulação ovariana promover efeito negativo sobre o câncer em virtude dos níveis suprafisiológicos de estradiol consequentes ao desenvolvimento folicular múltiplo. Entretanto, deve ser considerado que o tempo em que a paciente fica exposta ao estradiol é relativamente curto, pois a estimulação requer um período que não ultrapassa 10 a 14 dias; além disso, em pacientes com câncer de mama, são utilizados protocolos de estimulação ovariana específicos nos quais os níveis de estradiol são comparáveis aos obtidos em um ciclo natural. Para minimizar os possíveis riscos, a estimulação ovariana nessas mulheres é feita com esquemas nos quais as gonadotropinas são associadas a agentes que diminuem as concentrações de estrogênios, como os inibidores da aromatase. Essas são as principais drogas coadjuvantes na estimulação ovariana em mulheres com câncer de mama, especialmente o letrozol, que tem o efeito de potencializar a resposta ovariana diminuindo significantemente os níveis de estradiol. O letrozol deve ser empregado concomitantemente às gonadotropinas, na dose de 5 mg diárias por via oral, até o dia da maturação folicular final. Três dias após a coleta oocitária, os níveis de estradiol são reavaliados e o letrozol pode ser reintroduzido se a determinação hormonal mostrar-se superior a 250 pg/ml. A estimulação ovariana pode ser feita empregando-se de 150 a 300 UI de FSH recombinante ou de hMG altamente purificado, em associação com 5 mg diários de letrozol por via oral, até o dia da maturação folicular final. A prevenção da liberação extemporânea de LH deve ser feita com antagonistas do GnRH. Se for necessário o início da estimulação ovariana na fase lútea, é factível empregar-se o antagonista do GnRH desde o início, para promover luteólise, juntamente com o FSH e o inibidor da aromatase. Para o desencadeamento da maturação folicular final, é de boa norma a substituição do hCG por um agonista do GnRH, pois esse recurso praticamente elimina o risco de hiperestimulação ovariana. Além disso, o emprego de análogo agonista na forma de depósito, ao mesmo tempo que permite a liberação de gonadotropinas hipofisárias que promovem a maturação folicular final, inicia o bloqueio do eixo hipotálamo-hipofisário para proteção ovariana contra os efeitos adversos dos quimioterápicos.

SBRH - Este trabalho está disponível na rede pública (SUS)?

Mario - Em São Paulo, o Centro de Referência da Saúde da Mulher - Hospital Pérola Byington, mantido pela Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo, oferece o congelamento de oócitos a todas as mulheres com câncer de mama que desejem preservar a fertilidade, desde que tenham até 35 anos de idade, de forma totalmente gratuita e sem nenhuma fila de espera.

Ponto de Vista

Preservação da fertilidade masculina

Entrevista com
Sidney Glina

Sidney Glina, responsável pelo Setor de Andrologia do Projeto Alfa, Chefe da Clínica Urológica do Hospital Ipiranga e Professor Livre Docente da Faculdade de Medicina do ABC fala sobre os problemas de saúde que mais atingem a fertilidade do homem, o que é possível fazer a esse respeito, além da sua preservação.

SBRH - Como preservar a fertilidade masculina?

Sidney - Preservar a fertilidade masculina é geralmente mais simples de que preservar a fertilidade na mulher, pois basta criopreservar o sêmen ou esperma. Considerando um homem com espermograma normal pode-se congelar produto de três ejaculações e teremos o suficiente para realizar inseminações para conseguir em média duas gestações.

SBRH - Quais os principais problemas de saúde que o homem sofre que compromete sua fertilidade?

Sidney - A fertilidade masculina pode estar comprometida em várias situações, que vão desde anomalias genéticas como as alterações cromossômicas (ex: Síndrome de Klinefelter), as microdeleções do cromossomo Y e as alterações gênicas (agenesia do ducto deferente), passando por disfunções hormonais (hipogonadismo hipogonadotrófico), alterações testiculares (orquite pós-caxumba, varicocele, criptorquidia, etc) e pós-testiculares (obstrução do trato seminal como a obstrução dos deferentes, prostatovesiculites e distúrbios da ejaculação). Existem medicamentos que comprometem a produção espermática como os quimioterápicos, o uso de anabolizantes e testosterona, a finasterida em casos específicos e a radioterapia. Sabe-se também que a presença de neoplasias malignas testiculares e extra-testiculares também afetam a fertilidade do homem. Entretanto, existe um grande número de homens saudáveis que têm sua fertilidade comprometida por causas ainda desconhecidas.

SBRH - Quais os tumores mais frequentes em homens adultos jovens? Há incidências?

Sidney - Os tumores que mais afetam os adultos jovens são as neoplasias testiculares e os linfomas de Hodgkin. Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA - www.inca.gov.br), o tumor de testículo corresponde a 5% do total de casos de câncer entre os homens (estimativa de casos novos é de cerca de 11 600/ano) e sua maior

incidência é em homens em idade reprodutiva - entre 15 e 40 anos. Já os linfomas de Hodgkin podem incidir em qualquer faixa etária, mas sua prevalência é maior em adultos entre 25 e 30 anos e a estimativa de casos novos é de cerca de 3000 casos/ano. Qualquer tumor maligno pode levar a uma diminuição da fertilidade, embora não esteja claro por qual mecanismo, assim a possibilidade da existência de uma neoplasia deve ser sempre lembrada em um homem que apresente redução da fertilidade.

SBRH - Qual o risco de o homem ficar infértil após químio ou radioterapia?

Sidney - Estima-se grosseiramente que exista um risco de cerca de 50% de ocorrer infertilidade após tratamento químio e/ou radioterápico. Evidentemente a chance depende do tipo de droga usada e do sítio exposto à radioterapia. O objetivo dos tratamentos antineoplásicos é destruir as células tumorais que se multiplicam rápida e constantemente, o que também é o padrão das células germinativas testiculares.

SBRH - Quando está indicada a criopreservação de sêmen?

Sidney - A criopreservação do sêmen está formalmente indicada quando homens férteis vão se expor a riscos a sua fertilidade como no caso dos tratamentos cirúrgicos (prostatectomia radical, linfadenectomias retroperitoneais, orquiectomia, como exemplos) quimioterápicos e radioterápicos, de trabalhadores de usinas nucleares e aqueles que trabalham em grandes profundidades. Pode estar indicada antes da realização da vasectomia, em homens que tenham dúvida quanto a sua intenção de serem esterilizados definitivamente. Uma situação onde a criopreservação deve ser realizada é a dos pacientes onde ocorre a perda de testículo único (por exemplo, na torção de testículo ou neoplasia) ou bilateral (trauma) e os espermatozóides existentes no trato seminal podem ser obtidos por ejaculação e preservados, garantindo uma possível fertilidade futura. Outra indicação é de que homens que tenham alteração no espermograma que pode decorrer de uma doença progressiva (como a varicocele) e que ainda não estejam buscando uma gestação; nestes casos a criopreservação funcionaria como uma espécie de seguro contra a piora da qualidade seminal. É óbvio que nestes casos a terapia definitiva do problema, quando possível, deve ser realizada paralelamente à criopreservação.

SBRH - O que fazer para preservar a fertilidade de crianças ou adolescentes pré-púberes com câncer?

Sidney - O ideal seria utilizar drogas que não tenham potencial de afetar a fertilidade futura destes pacientes. Nem sempre isto é possível. Experimentalmente poderia criopreservar-se tecido testicular para uma futura utilização por meio de transplante de células germinativas ou maturação do tecido espermático, o que ainda não é uma realidade clínica.

SBRH - O que fazer para preservar a fertilidade de homens azoospérmicos?

Sidney - Sempre é importante considerar a possibilidade de tratar a causa da infertilidade, por exemplo; se existe uma varicocele nos casos de azoospermia não obstrutiva e diminuir os fatores de risco como parar de fumar ou a utilização de drogas que possam prejudicar a espermatogênese, como cocaína ou anabolizantes. Pensando-se na preservação dos possíveis espermatozoides existentes nos testículos ou epidídimos deve-se realizar a recuperação nos mesmos por meio de biópsia testicular ou punção epididimária.

SBRH - Pode-se utilizar espermatozoides de homens já submetidos à quimio ou radioterapia que não congelaram sêmen antes? Quanto tempo depois?

Sidney - Sim. Pode-se utilizar os espermatozóides ejaculados após um mínimo de um ano após o final do tratamento. E mesmo espermatozoides testiculares tem sido utilizados com sucesso e sem repercussão na prole (Hsiao W, Stahl PJ, Osterberg EC, Nejat E, Palermo GD, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Successful treatment of postchemotherapy azoospermia with microsurgical testicular sperm extraction: the Weill Cornell experience. J Clin Oncol. 2011 20;29:1607-11).

SBRH - Quanto tempo o sêmen pode ficar congelado?

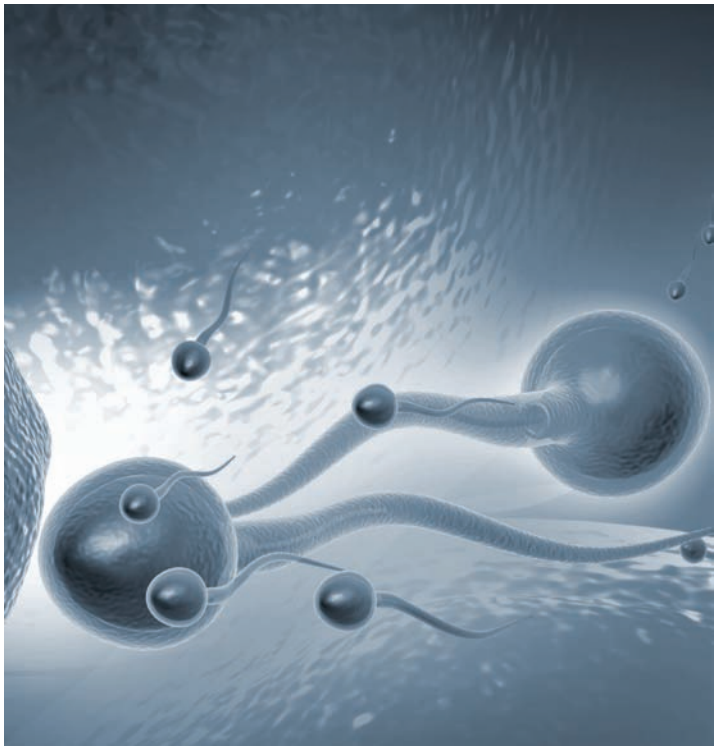
Sidney - Os espermatozoides são danificados durante o congelamento e o descongelamento. Depois de congelados e mantidos em nitrogênio líquido o metabolismo é paralisado e podem ficar preservados por milhares de anos. O único dano seria causado por radiação ambiental e esta ação é muito lenta.

SBRH - Existe lugar para os agonistas do GnRH para proteção testicular durante a quimioterapia?

Sidney - A idéia da utilização de agonistas ou antagonistas do GnRH para proteger a fertilidade em casos de tratamento quimioterápico, por exemplo, objetiva a paralização da espermatogênese impedindo o dano das células em divisão. Isto já foi conseguido em algumas espécies animais, mas não há estudos em humanos que comprovem a eficiência desta terapêutica.

SBRH - Quais são as recomendações gerais?

Sidney - A ideia da preservação da fertilidade deve ser disseminada, principalmente entre oncologistas, que na angústia de tratar a doença neoplásica, esquecem-se de que a fertilidade é uma função extremamente importante para os pacientes. Embora existam situações onde a quimioterapia deva ser iniciada de imediato, na maioria das vezes é possível preservar algumas amostras de sêmen antes do início do tratamento. É importante lembrar que uma vez iniciado a aplicação das drogas antineoplásicas já há um dano no DNA espermático e a criopreservação deve ser evitada.



O Papel da Oncologia na Preservação da Fertilidade Feminina

Ricardo Marques, médico oncologista do Centro de Oncologia do Hospital Sírio Libanês, esclarece dúvidas sobre o papel da oncologia na preservação da fertilidade da mulher.

Entrevista com
Ricardo Marques

SBRH - Hoje em dia, no tratamento quimioterápico, a oncologia consegue preservar a fertilidade feminina?
Ricardo - A fertilidade não é acometida de forma invariável e homogênea pela quimioterapia, depende do tipo e duração da quimioterapia, idade da paciente e co-morbidades associadas. Por exemplo, seis ciclos de quimioterapia com o esquema ABVD utilizado no tratamento de linfoma de Hodgkin em uma paciente jovem (idade inferior a 35 anos) excepcionalmente causa amenorréia ou infertilidade.

SBRH - Qual é a incidência do câncer de mama e linfoma na mulher jovem?
Ricardo - Em 2012, estimam-se 52.680 casos novos de câncer de mama, com um risco estimado de 52 casos a cada 100 mil mulheres segundo os dados do INCA. É o câncer mais comum na mulher. Não há uma estimativa por idade nos dados do INCA, mas baseando-se na literatura mundial em torno de 20% destes casos ocorrerão em pacientes em idade fértil. O número de casos novos estimados para 2012 pelo INCA para linfoma é de 4.450, representando em torno de 2,4% de todos os cânceres femininos.

SBRH - A mulher tratada de câncer de mama pode engravidar? Quanto tempo depois?
Ricardo - A gravidez não aumenta o risco de recidiva do câncer de mama e certamente de nenhum outro tipo de câncer. Não há um número mágico de quanto tempo esperar para engravidar. A resposta para esta pergunta das pacientes deve ser individualizada. Por exemplo, pacientes com câncer de mama receptor hormonal positivo na pré-menopausa devem tomar tamoxifeno por 5 anos. Neste período não poderá engravidar. Por outro lado, uma paciente com linfoma de Hodgkin estágio inicial, com risco baixíssimo de recidiva após 2 ou 3 anos poderá engravidar. É importante esclarecer para a paciente os riscos de recidiva do câncer ao longo do tempo, independente da gravidez. Por exemplo, uma paciente com câncer de mama e cinco linfonodos axilares positivos tem um alto risco de recidiva do câncer. Se ela decidir por engravidar, deverá estar ciente que corre o risco de recidivar durante a gravidez.

SBRH - Há estatísticas de sucesso de gravidez após uma quimioteraia?
Há e, novamente, depende da idade e do esquema de quimioterapia. Varia entre quase nenhum risco para certos esquemas até nenhuma chance de engravidar com esquemas mais intensos envolvendo certos tipos de quimioterápicos, como os alquilantes, por exemplo.

SBRH - Qual é o risco da mulher desenvolver falência ovariana pós quimioterapia para câncer de mama e linfoma?
Ricardo - Como dito anteriormente, depende do esquema quimioterápico, idade e comorbidades.

SBRH - Os oncologistas estão afinados com os ginecologistas na discussão da preservação da fertilidade feminina?
Ricardo - Minha percepção é que poderia haver melhorias nesta interação.

SBRH - O sr. indica que suas pacientes procurarem as clínicas de reprodução para discutir o assunto?
Ricardo - Eu discuto o assunto com cada paciente, estimo o risco de infertilidade de acordo com o esquema quimioterápico e o risco de recidiva do câncer. A seguir, abordo as alternativas para preservação da fertilidade e encaminho para o especialista.

SBRH - Qual é o tempo máximo que podemos aguardar para se iniciar a quimioterapia sem riscos para a paciente?
Ricardo - Idealmente a quimioterapia não deveria ser adiada por mais de seis semanas após a cirurgia para o câncer de mama. No caso dos linfomas, depende do estágio e do subtipo. Por exemplo, o linfoma de Burkitt é uma urgência e não se pode adiar o início da quimioterapia.

SBRH - Existe lugar para os agonistas do GNRH na proteção ovariana durante a quimioterapia?
Ricardo - Trabalho recente publicado no JAMA (Journal of the American Medical Association) mostrou que o uso dessas medicações antes do início da quimioterapia pode diminuir de forma considerável o risco de amenorréia.

SBRH - Considerações finais.
Ricardo - Individualizar a discussão com cada paciente é fundamental. Esclarecer e dar informações realistas quanto ao risco de recidiva do câncer assim como os riscos de infertilidade é dever do oncologista clínico. Amparar as pacientes nas suas angústias em relação à infertilidade é obrigação médica. Assegurar conforme baseado na literatura que a gravidez e, eventualmente, o processo de coleta de óvulo não aumentam as chances de recidiva da doença, deve ser feito para cada paciente.

Laboratório em Foco
Com José Roberto Alegretti

Vitrificação

José Roberto Alegretti, Diretor dos Laboratórios de Embriologia do Huntington - Medicina Reprodutiva, Presidente do Pronucleo - Associação Brasileira de Embriologistas em Medicina Reprodutiva, fala sobre a utilização e desenvolvimento da Vitrificação e suas vantagens e desvantagens.

SBRH - O que é vitrificação?
José Roberto - A vitrificação é uma técnica de criopreservação baseada no uso de altas concentrações dos chamados crioprotetores, substâncias que protegem o material biológico da ação negativa do congelamento. A vitrificação foi primeiramente proposta na década de 80, mas obteve maior aceite pela medicina reprodutiva a partir dos anos 2000.

SBRH - Como é desenvolvida?
José Roberto - Ao contrário do congelamento tradicionalmente utilizado ou congelamento lento, a vitrificação não necessita de equipamentos eletrônicos ou computadorizados para criar uma curva decrescente de temperatura. No processo de vitrificação, o material biológico após a interação com os crioprotetores, é colocado em contato direto com o nitrogênio líquido, o que produz uma rápida curva de queda de temperatura. Como os meios de cultura apresentam altas concentrações de crioprotetores, possibilitam um congelamento sem a formação de cristais de gelo intracelular. Este fator é determinante para o aumento das taxas de sobrevivência, já que os óvulos possuem maior área citoplasmática.

SBRH - Quais as vantagens e desvantagens quando comparada ao congelamento lento?
José Roberto - Pode-se dizer que ambos os procedimentos apresentam vantagens e desvantagens. Se por um lado a vitrificação requer um menor investimento na aquisição de equipamentos, por outro exige mais habilidade do manipulador, ou seja, é um procedimento que não permite uma técnica sub-ótima. Já o congelamento lento é de mais fácil realização, mas exige um investimento inicial mais alto. Do ponto de vista prático, o laboratório de embriologia deve estar preparado para realizar ambas as técnicas.

SBRH - Qual o benefício da vitrificação para os programas de óvulo doação?
José Roberto - Não somente a vitrificação, mas a criopreservação de óvulos deve beneficiar o processo de doação de óvulos e, muito possivelmente minimizar a doação de óvulos a fresco a longo prazo. A possibilidade de utilizar oócitos de um banco assim como o regularmente feito com doadores de sêmen facilitaria tanto casais como profissionais da área. Contudo devemos lembrar que estabelecer tais bancos é algo mais complexo. As amostras seminais provenientes de doadores possuem um protocolo bem estabelecido de congelamento e descongelamento e, o próprio processo de descongelamento é relativamente simples. Por outro lado, o sucesso da criopreservação de oócitos está intimamente relacionado ao protocolo de estímulo utilizado, a técnica de vitrificar e, o posterior processo de descongelamento ou aquecimento. Devemos lembrar que ainda não há um protocolo totalmente aceito pelos centros e, isto pode contribuir de maneira negativa para o estabelecimento de bancos de óvulos.

SBRH - Quais os resultados esperados quanto às taxas de fertilização, clivagem e gestação obtidos em ciclos realizados a partir de óvulos vitrificados?
José Roberto - Uma grande variedade de resultados são publicadas atualmente, basicamente devido a uma enorme gama de protocolos, idades e indicações dos procedimentos. Mas de modo geral, partimos do princípio que a vitrificação preserva a integridade oocitária e com isto, os resultados devem ser similares aos dos ciclos frescos com a mesma etiologia.
Algumas publicações falam ainda de melhores resultados de gestação e implantação de ciclos de óvulos congelados quando comparados aos frescos, muito provavelmente pelas transferências serem realizadas sob melhores condições endometriais.

SBRH - Quando se fala em preservação da fertilidade, qual a quantidade ideal de óvulos vitrificados que uma mulher deve ter para garantir uma gestação futura, se é que podemos dar esta garantia?
José Roberto - Antes de determinarmos um número fixo, há a necessidade de um estudo de cada caso. Fatores como idade, tipo de ciclo e etiologia são fundamentais para estabelecer uma "estratégia" de maior acerto. Ainda devemos lembrar que grande

parte da população que procura preservar sua fertilidade é composta por mulheres férteis, contudo, outra grande parte são mulheres que serão submetidas à radio ou à quimioterapia. Nesse caso, muitas vezes não há tempo para que muitos óvulos sejam guardados para o futuro ou a indução da ovulação pode estar comprometida devido ao tipo de tumor. Assim, no meu entender, o conceito de preservação da fertilidade é incorretamente utilizado. A criopreservação de óvulos é uma técnica que atualmente, pode permitir a uma mulher, tentar a gestação futura com óvulos mais "jovens" e, com isto, maximizar suas chances de sucesso. Em nenhum momento podemos oferecer uma garantia de obter uma gestação. Devemos sim, expor os avanços da técnica, mas também expor as limitações de acerto que são conhecidas e que, por melhores que sejam os resultados atuais, eles são similares ao da FIV convencional para a mesma faixa etária.

SBRH - Existe um limite de idade para se vitrificar óvulos?
José Roberto - Não, a tecnologia de vitrificar óvulos pode ser utilizada independente da idade da mulher. Contudo, devemos lembrar que a técnica possui a capacidade de no máximo preservar a qualidade e integridade dos óvulos e não melhorá-los. Assim, óvulos vitrificados provenientes de mulheres com idade superior aos 40 anos, irão possuir a mesma capacidade de produzir bons embriões ou uma gestação viável após a vitrificação. Outro ponto a ser lembrado, é que poucos estudos abordam a influência do processo de congelamento sobre a integridade dos componentes intracelulares do óvulo. Sabidamente, o "envelhecimento" ovular é decorrente de diversos fatores celulares, dentre eles podemos citar uma queda nas funções de componentes intracelulares como mitocôndrias e retículo endoplasmático, que podem, de maneira geral, sofrer maiores danos após o processo de vitrificação. Outro ponto a ser lembrado, é que poucos estudos abordaram os resultados de gestação e implantação de ciclos de óvulos congelados a longo prazo, ou seja, por um período superior a 5 anos.

SBRH - E em função do ocorrido na Itália, até que idade esta mulher pode utilizar estes óvulos, existe limite?
José Roberto - Também não, contudo vale a mesma regra. Assim como os resultados de gestação variam com a idade, o transcorrer da mesma também. É bem verdade que muitos relatos abordam gestações em idades superiores a 50 anos, mas devemos sempre lembrar que existe um aumento comprovado de intercorrências obstétricas em gestações acima dos 45 anos. Outro ponto a ser lembrado, é a possibilidade de famílias serem estabelecidas em casais com idade superior a 50 anos. Devemos considerar que muitos bebês obtidos podem, de modo geral, ter sua criação prejudicada ou interrompida pela grande diferença de idade de seus progenitores.

SBRH - Existe alguma aplicabilidade da vitrificação para os gametas masculinos?
José Roberto - Não. Algumas tentativas já foram relatadas, contudo a ausência de um crioprotetor eficiente para essa técnica não possibilitou até o momento que um protocolo seja estabelecido. Todos os protocolos de vitrificação utilizam um certo tipo de crioprotetor permeável, o DMSO ou dimetilsulfóxido, o qual é tóxico para os espermatozoides.

SBRH - Quanto à criopreservação de embriões, a vitrificação supera o congelamento lento quanto a resultados?
José Roberto - Sim. Estudos recentes mostram altas taxas de sobrevida e taxas de gestação similares aos ciclos frescos. Alguns serviços preconizam a vitrificação ou criopreservação de todos os embriões, abolindo as transferências a fresco. Nesses casos, todas as transferências são realizadas em ciclos futuros sem estímulo, com o intuito de obter uma melhor condição endometrial, o que aumentaria os resultados de sucesso.
SBRH - Consideração finais.
José Roberto - A possibilidade de criopreservar óvulos de maneira rotineira, sem dúvida é um grande avanço para o laboratório de medicina reprodutiva. Nesse sentido, a vitrificação conseguiu estabelecer um novo padrão para a técnica.
Ainda devemos lembrar que o congelamento de óvulos apresenta algumas vantagens quando comparado ao congelamento de embriões. Ao contrário dos embriões, os óvulos congelados podem ser descartados se não houver mais interesse do paciente. Ainda possibilitam mulheres postergar a maternidade assegurando a qualidade ovular tendo assim maiores chances de sucesso. O congelamento de óvulos ainda possui grande importância para pacientes jovens que serão submetidas a tratamentos radio ou quimioterápicos. Contudo, resta ainda o desafio de disseminar a técnica para os profissionais não associados ao laboratório de reprodução assistida. Não podemos esquecer que a possibilidade de estabelecer bancos de óvulos criopreservados facilitaria muito os procedimentos de ovodoação. Porém, regras claras devem ser estabelecidas para que os bons resultados da técnica não sejam prejudicados.

Artigos Comentados

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

José Hiran da Silva Galo
Rondônia

Endometrial receptivity is affected in women with high circulating progesterone levels at the end of the follicular phase: a functional genomics analysis.

Human Reproduction, 2011; 26(1813); 1825, 2011.
Advanced Access publication on May 2, 2011
Doi:10.1093/humrep/der 126
Human reproduction - Original Article Infertility

E. Labarta1,*, J.A. Martinez-Conejero2, P. Alama´ 1, J.A. Horcajadas2, A. Pellicer 1, C. Simo´n1,2, and E. Bosch1
1Department of Human Reproduction, Instituto Valenciano de Infertilidad, University of Valencia, Plaza de la Policia Local, 3, 46015 Valencia, Spain 2iGenomix, Valencia, Spain

Este é um artigo original, tipo estudo Coorte prospectivo publicado em revista de grande impacto (Human Reproduction).
Refere-se a tema atual da assistência à fertilidade, que tem como norte a preocupação com a receptividade endometrial, a qual continua sendo elemento limitador nos resultados de fertilização In Vitro. O texto avalia a biopsia endometrial realizada na janela de transferência em dois grupos. O grupo de estudo contempla mulheres com nível sérico de progesterona alto, e o grupo controle pareado com nível de progesterona adequado. Fez-se uma análise genômica funcional do endométrio de ambos os grupos, onde se verificou alteração significativa no gene de expressão do endométrio.
O trabalho demonstra a importância do envolvimento genético em todas as condições da Reprodução Humana, os quais sofrem influências também hormonais, sendo que a progesterona elevada em ciclos de FIV pode reduzir a receptividade endometrial e, por conseguinte reduzir as taxas de gravidez em andamento da Reprodução Assistida.

Isaac Moise Yadid
Rio de Janeiro

Metformin reduces risk of ovarian hyperstimulation syndrome in patients with polycystic ovary syndrome during gonadotropin-stimulated in vitro fertilization cycles: a randomized, controlled trial.

Fertil Steril, 2011;96:1384-90.Palomba S, Falbo A, Carrillo L, et al.

Nos últimos anos, várias tentativas para redução do risco da Síndrome de Hiperestimulação Ovariana (SHO) foram pesquisadas. Maior critério nas administrações de gonadotrofinas, uso de agonista do GnRH para desencadear a maturação oocitária, uso de albumina intravenosa, atraso na administração do HCG ("coasting") e a administração de agonistas da dopamina são alguns exemplos. É fundamental o reconhecimento de pacientes de risco para a ocorrência de SHO grave. Pacientes jovens com oligo-amenorreia parecem apresentar o maior percentual. A presença da Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), os níveis elevados de estrogênio sérico no dia da administração do HCG e a morfologia ovariana sugestiva de policistose ovariana devem ser sempre lembradas e constituem importantes fatores de risco. O presente estudo investiga se há possibilidade de utilizarmos mais uma terapêutica para diminuir a SHO. Os autores realizaram estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, placebo controlado, de braços paralelos, com 120 pacientes portadoras de SOP com história prévia de SHO ou ciclo cancelado pelo risco. Um grupo (n=60) fez uso de 500mg de metformina 3x/dia e o outro (n=60), comprimidos de placebo 3x/dia. A estimulação ovariana para FIV foi realizada com protocolo longo, com agonista do GnRH na fase lútea do ciclo anterior e, após a menstruação, administraçãoinicial de 150UI/dia de gonadotrofina em regime "step-down". A metformina foi iniciada conjuntamente com o análogo do GnRH. A incidência de SHO no grupo da metformina foi menor que no grupo placebo (RR: 0,28; IC 95% 0,11-0,67; p=0,003). A SHO foi menos encontrada em todas as suas formas no grupo da metformina. Os graus moderados e severos obtiveram importante redução de risco (RR:0,2; IC 95% 0,05-0,88). O cancelamento do ciclo pelo elevado risco de SHO ocorreu em 5% e 18,3% no grupo da metformina e no grupo controle, respectivamente (p=0,023). A administração da metformina ocasionou maior tempo de estímulo ovariano e maiores dosagens de gonadotrofinas (p=0,006; p=0,010). O pico de estradiol foi significativamente menor no grupo da metformina. Não houve diferença entre as taxas de implantação, gravidez clínica, gestações múltiplas e nascidos vivos. Em reprodução assistida de alta complexidade, a metformina vem apresentado excelentes resultados para a diminuição da ocorrência da SHO, apesar de ocasionar maior tempo e maior necessidade de uso de gonadotrofinas para o estímulo ovariano.

Sueli Resende

Mato Grosso do Sul

Novel treatment for ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) using pigment epithelium derived factor (PEDF)

I. Ben-Ami 1, D. Chuderland 2, R. Kaplan-Kraicer 2, H. Grossman 2, R. Ron-El 1, R. Shalgi 2 1Assaf Harofeh Medical Center, Infertility and IVF, Zerifin, Israel 2Tel-Aviv University, Cell and Developmental Biology, Tel-Aviv, Israel - ESHRE, 4 de julho de 2011. Apresentação oral: Pesquisa

A síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO) é uma complicação potencial no manejo da reprodução assistida e permanence com a fisiopatologia desconhecida, apesar de seu reconhecimento datar de mais de quatro décadas. Habitualmente, é uma iatrogenia decorrente do estímulo ovariano por meio de indutores da ovulação, respondendo de forma exagerada ao uso destes medicamentos. Pode acontecer, raramente, como uma resposta exacerbada ao estímulo fisiológico ovariano, sem guardar relação com o uso de indutores, em pacientes com gestações múltiplas, como também na presença de mola hidatiforme e em gestações de mulheres portadoras de hipotireoidismo. O mecanismo primário parece ser induzido pela liberação de substâncias vasoativas ovarianas, angiogênicas, principalmente representadas pelo fator de crescimento vascular endotelial (VEGF). Muitos tratamentos no manejo desta síndrome, afetando o sistema VEGF, foram sugeridos, porém com resultados insatisfatórios, não eliminando completamente o risco de SHO como também seus efeitos indesejavéis . Esta pesquisa israelense se mostra muito interessante, uma vez que propõe um novo tratamento para SHO, utilizando-se o fator derivado de pigmento endotelial (PEDF). Tal fator antagonizaria o VEGF por ter ação anti-angiogênica. A metodologia utilizada foi a de induzir SHO em ratas, aplicando injeções de gonadotropina (PMSG), 20 UI diariamente durante três dias consecutivos. seguidas de uma dose de hCG (7 UI) 24 horas após a última dose. O grupo controle recebeu uma única dose de 5 UI PMSG, seguida de 7UI de hCG, 48 horas após (protocolo padrão de superovulação). Por análise qPCR, foram rastreadas as mudanças nos niveis de PEDF nas células da granulosa e extratos ovarianos. Para testar as propriedades terapêuticas do PEDF, o mesmo foi injetado juntamente com a primeira e a última dose excessivas de PMSG e foram observados o ganho de peso e o acúmulo de líquido peritoneal. Os resultados foram interessantes e significativos pois observou-se que o PEDF é um potente fator anti-angiogênico e antagônico do VEGF. Neste ensaio de SHO em ratas, o delicado equilíbrio existente entre os dois fatores foi quebrado. As altas doses de gonadotropinas reduziram a expressão de PEDF comparado ao protocolo padrão. Os níveis de VEGF aumentaram consideravelmente após a aplicação do hCG. A admnistração de PEDF recombinante para ratas com SHO (n=16), reduziu os sintomas como ganho de peso (n<0,05) e permeabilidade vascular (p<0,0,5). Os níveis de VEGF RNAm e a angiogênese ovariana também reduziram com a admnistração do PEDF. Concluindo, estas observações oferecem uma possível explicação para a fisiopatologia da SHO, baseada no desequilíbrio entre as elevações dos fatores pro-angiogênicos e anti-angiogênicos. O balanço entre VEGF/PEDF sugere um novo olhar sobre o mecanismo da SHO, como também, a terapêutica com PEDF recombinante pode ser um tratamento promissor para a síndrome do hiperestímulo ovariano.

Luiz Augusto A. Batista

Goiás

Ovarian Aging and Menopause : Current Theories, Hypotheses,and Research Models.

ExpBiol Med,2005,230:818-828.Julie M. Wu,*,_ Mary B. Zelinski,_ Donald K. Ingram,_ and Mary Ann Ottinger*

O envelhecimento do sistema reprodutivo foi estudado em numerosas espécies de vertebrados. O presente artigo demonstra que hipóteses evolucionistas tentam explicar por que a menopausa ocorre,enquanto hipóteses celulares tentam explicar como isso ocorre.

Acredita-se que uma perturbação no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal é responsável pelo início da menopausa.Nos primatas, há um declínio gradual da função do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal resultando em irregularidades no ciclo menstrual e cada vez mais ovulações esporádicas.

A idade média da menopausa em mulheres é de aproximadamente 51 anos, resultando em um período pós-reprodutivo que se estende por quase um terço de suas vidas. Tem sido sugerido que a menopausa é apenas um sub-produto de um fenômeno não-adaptativo do aumento da longevidade em humanos, contrária à maximização da aptidão darwiniana.

Em algum momento, parece ser insuficiente o número de folículos em desenvolvimento para produzir nível hormonal necessário para estimular o hipotálamo e liberar GnRh e subsequente onda pré-ovulatória do LH. Essa diminuição da resposta hipotalâmica concomitante ao declínio da reserva ovariana gera efeito em bola de neve, levando a falha reprodutiva progressiva.

Isolar mudanças relacionadas à idade na resposta do hipotálamo e no envelhecimento ovariano é difícil. Trabalhos relataram diminuição da amplitude e frequência da secreção do LH em ratos mais velhos e um declínio no número de neurônios GnRH ativados, apesar de ciclos normais.

Muitos outros estudos apontam para alterações nos sistemas que modulam o GnRH como elemento chave no declínio reprodutivo. Dados mais recentes sugerem que a restrição calórica afeta longevidade reprodutiva ao nível do hipotálamo-hipófisario. Outra consequência, relacionada à menopausa, devido as mudanças hormonais é o aumento das doenças cardiovasculares, osteoporose, doenças cognitivas e neoplásicas. Perguntas sobre como e por que ocorre a menopausa ainda é um universo a ser descoberto. É a menopausa adaptativa ou não-adaptativa? É o declínio da reprodução impulsionado pelo ovário ou cérebro? Certamente, o esgotamento da reserva ovariana parece ser fundamental para esse fenômeno.Por outro lado, alterações hipotálamo-hipofisárias parecem também desempenharem um papel importante.

O artigo nos alerta que a menopausa nada mais é que um período da vida em que a fisiologia feminina não conseguiu acompanhar a longevidade adquirida. Há 150 anos a expectativa de vida da mulher dobrou e o corpo ainda não conseguiu evoluir com tamanha mudança. Será que, assim como estabelece a teoria da evolução de Darwin, as mulheres vão se adaptar a esse novo modelo alongando a sua função reprodutiva?

Reserva Ovariana - AMH

Thomas Gabriel Miklos
Ginecologista e Especialista em Reprodução Humana
Título de especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela FEBRASGO
Título de habilitação em Laparoscopia e Histeroscopia pela FEBRASGO
Especialização em Infertilidade Conjugal pela Santa Casa de São Paulo
Mestre em Medicina pela Santa Casa de São Paulo
Membro da Clínica de Infertilidade Conjugal da Santa Casa de São Paulo

O hormônio anti-Mülleriano (AMH) também chamado de MIS (Müllerian Inhibiting Substance) ou MIF(Müllerian Inhibiting Factor) foi descoberto em 1940 e é uma glicoproteína pertencente a grande família TGF-B. Sua ação é bem conhecida no processo de diferenciação sexual masculina: quando na vida fetal, é secretado pelas células de Sertoli e promovem a regressão do Ducto de Müller. O AMH também é expresso pelas células da granulosa do folículos pré-antrais e antrais (principalmente os pequenos, de até 4mm de diâmetro), sendo indetectável naqueles acima de 10mm. O AMH modula a seleção e o crescimento folicular, no sentido de proteger o patrimônio folicular, por meio da diminuição da sensibilidade dos folículos ao FSH, reduzindo a proliferação das células da granulosa, a expressão da aromatase e o número de receptores de LH. Uma vez que é produzido pelas células da granulosa, representa a massa de granulosa e, indiretamente, o patrimônio folicular. As variações séricas do AMH intra-ciclo e inter-ciclo não são estatisticamente significantes, podendo ser dosado em qualquer dia do ciclo. Vários trabalhos da literatura demonstraram que, ao longo dos anos, o FSH mantém-se constante ou com uma pequena variação, enquanto que, nesse mesmo período, é estatisticamente significante a queda do AMH. Além de marcador do envelhecimento ovariano, o AMH tem sido também utilizado como preditor da resposta ovariana ao estímulo controlado em pacientes em programação de fertilização in vivtro (FIV), sendo possível identificar pobre respondedoras (PR), pacientes de risco para a síndrome do hiperestímulo ovariano e selecionar pacientes para ovodoação, auxiliando o profissional na escolha do protocolo de indução mais adequado. Desta forma, é possível também orientar a paciente quanto à expectativa da resposta folicular à indução. Broer et al (2009) realizaram metanálise com o objetivo de entender o papel do AMH como preditor da resposta ovariana em FIV e compará-lo com a contagem de folículos antrais (CFA); 17 estudos foram incluídos e os valores de corte do AMH para predizer PR variaram de 0,1 a 1,66 ng/ml, de 0,1mcg/l a 1,6 mcg/l e 4,9 a 18 pmol/l ou seja, de 0,68 a 2,52 ng/ml fazendo-se a conversão de pmol/l para ng/ml. Para os valores mencionados, a sensibilidade e especificidade variaram de 0,19 a 0,91 e 0,55 a 1,00, respectivamente. Os autores concluíram que o AMH e CFA apresentavam a mesma acurácia em predizer PR, porém apresentavam desempenho ruim na predição de ausência de gestação. La Marca et al (2010), em outra metanálise com 20 estudos e 2392 pacientes, estudaram o AMH como marcador em técnicas de reprodução assistida. Os valores de corte do AMH em predizer PR variaram de 0,1 a 1,66 ng/ml, de 0,3 a 1,4 mcg/l e 4,9 a 14 pmol/l ou seja, de 0,68 a 1,96 ng/ml fazendo-se a conversão de pmol/l para ng/ml. Para os valores mencionados a sensibilidade e especificidade variaram de 0,44 a 1,00 e 0,41 a 1,00 respectivamente. Fica demonstrado pela literatura que o AMH é superior a Inibina B, FSH e idade para predizer uma resposta pobre.

Almong et al (2011), estudando 2770 pacientes inférteis sem SOP de 15 centros acadêmicos de reprodução da Europa e América do Norte, construíram um normograma para o AMH através da concentração sérica basal deste hormônio. Nelson et al. (2011) analisaram 4590 pacientes entre 25 e 45 anos e também elaboraram um normograma para o AMH. Aplicando-se ambos os normogramas, as pacientes PR parecem estar localizadas abaixo do percentil 25. Apesar da necessidade de novos estudos que confirmem tais achados, esses normogramas já representam uma referência inicial quanto ao risco da paciente ser uma PR.

Verhagens et al (2008) pesquisaram marcadores da reserva ovariana por meio de meta-análise que incluiu 11 estudos. Analisaram a associação de marcadores da reserva ovariana para predição de resposta pobre, em várias combinações. As melhores associações foram aquelas com continham o AMH e/ou CFA.

Ferraretti et al. (2011) estabeleceram consenso na definição de pobre respondedora, basendo-se na presença de fatores de risco para PR, resultados de ciclos anteriores de FIV e testes da reserva ovariana. Define-se PR quando 2 dos 3 critérios a seguir estão presentes: 1 – Idade materna ≥ 40 anos ou qualquer fator de risco para pobre respondedora. 2 – FIV anterior com ≤ 3 oócitos recuperados em protocolo convencional 3 - Teste da reserva ovariana alterada - CFA < 5-7 folículos, - AMH , 0,5 – 1,1 ng/ml.

O AMH é um importante instrumento na predição de PR em pacientes em programação de FIV, com a comodidade de poder ser avaliado em qualquer dia do ciclo. Segundo consenso da ESHRE, mulheres com concentração sérica de AMH ≤ 1,1 ng/ml devem ser considerados de risco para PR.

Referências bibliográficas:

1 - Almong B, Shehata F, Suissa S, Holzer H, Shalom-Paz E, La Marca A et al. Age-related normograms of serum antimüllerian hormone levels in a population of infertile women: a multicenter study. Fertil Steril. 2011;95:2359-63.
2 - Broer SL, Mol BWJ, Hendriks D, Broekmans FJM. The role of antimullerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. 2009;91:705-14.
3 - Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, Karels B, Ingraham HA, Nachtigal MW, et al. Anti-Müllerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. Endocrinology. 2002; 143:1076-84.
4 - Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. Hum Reprod. 2011; 26:1616-24.
5 - La Marca A, Spada E, Sighinolfi G, Argento C, Tirelli A, Giulini S et al. Age-specific normogram for the decline in antral follicle count throughout the reproductive period. Fertil Steril. 2011;95:684-8.
6 - Nelson SM, Messow MC, Wallace AM, Fleming R, McConnachie A. Normogram for the decline serum antimüllerian hormone study of 9,601 infertility patients. Feretil Steril. 2011;95:736-41.
7 - Verhagen TEM, Hendriks DJ, Bancsi LFJMM, Mol BWJ, Broekmans FJM. The accuracy of multivariate models predicting ovarian reserve and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis.Hum Reprod Update. 2008;14:95-100.

25º CONGRESSO BRASILEIRO DE REPRODUÇÃO HUMANA

15 a 17 de novembro de 2012

São Paulo - Centro de Convenções Frei Caneca

TEMAS PRINCIPAIS

Reprodução Assistida
Endometriose
Oncofertilidade
Endocrinologia reprodutiva
Avanços na anticoncepção e climatério
Bioética
Endoscopia pélvica
Genética e embriologia reprodutiva
Sexualidade conjugal
Medicina fetal

Informações e inscrições:

sbrh@sbrh.org.br / 11 5055 2438

www.sbrh.org.br

Realização: SBRH – Sociedade Brasileira de Reprodução Humana

Organização: GROW UP Eventos e ações estratégicas

Agencia de turismo oficial: LEVITA TUR

Anencefalia e o Supremo Tribunal Federal

Thomaz Rafael Gollop • Professor Adjunto de Ginecologia da Faculdade de Medicina de Jundiaí. Coordenador do Grupo de Estudos sobre o Aborto (GEA) da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência (SBPC)

José Henrique Torres • Juiz de Direito. Professor de Direito Penal da PUC - Campinas. Diretor Executivo da Associação Juízes para a Democracia. Membro do GEA.

Aproxima-se o julgamento, no Supremo Tribunal Federal (STF), da Ação de Descumprimento de Preceito Fundamental nº 54 (ADPF-54), que se refere a um pedido de reconhecimento da constitucionalidade da antecipação terapêutica do parto nos casos de anencefalia. Nesses casos, o feto não tem a caixa craniana nem a maior parte do encéfalo. Trata-se de uma anomalia congênita grave, que acarreta, em todos os casos, absoluta incompatibilidade com a vida. Portanto, o anencéfalo é um natimorto cerebral, que até pode ter uma sobrevida vegetativa por, no máximo, alguns dias ou semanas, mas a sua morte é inexorável. Ademais, de acordo com essa sua situação específica da anencefalia, não seria possível nem mesmo falar em aborto no sentido jurídico-penal. E o diagnóstico ultrassonográfico de anencefalia, 100% seguro, pode ser realizado com 12 semanas de gravidez.

Além disso, não se olvide que a literatura médica refere graves riscos nessas gestações: em 50% dos casos há excesso de líquido amniótico com consequente hiperdistenção do útero, o que pode condicionar dificuldade em sua contração depois do parto e levar a grandes hemorragias; em 18% dos casos, a gravidez se prolonga além do prazo normal; 25% dos fetos anencefálicos estão em posição anormal, o que causa dificuldades no parto (situação seis vezes mais frequente do que em gestações normais); e descolamento prematuro da placenta três vezes mais frequentemente do que em gestações normais, condicionando graves complicações.

Não se pode esquecer o imenso sofrimento psicológico que as gestantes enfrentam nessa situação. É por tudo isso que, desde 1989, juízas e juízes brasileiros têm concedido autorização para a antecipação terapêutica do parto nesses casos, possibilitando, assim, que a mulher receba assistência adequada, médica, de enfermagem e psicológica, em qualquer hospital da rede pública ou privada. Todavia, essas autorizações, submetidas ao procedimento judicial, podem demorar ou mesmo serem negadas, pois ficam na dependência da convicção de cada magistrado, caso a caso. O que se pretende, portanto, em síntese, nessa ADPF nº 54, é que o STF declare, definitivamente, em uma decisão com validade para todos os casos de gravidez com anencefalia, que a antecipação do parto é constitucional e é um direito da gestante, que não deve precisar de autorização judicial individual para receber a assistência do Estado, que tem o dever de garantir à gestante essa assistência.

É preciso observar, contudo, que a antecipação do parto, nesses casos, é uma decisão autônoma e livre da gestante. Assim, as mulheres que desejarem manter a gravidez terão todo o direito de fazê-lo e ao Estado cabe também o dever de garantir toda a assistência necessária para que a gestação chegue a termo com toda a segurança. Mas, por que essa questão foi encaminhada ao STF? É que essa é uma questão de natureza constitucional, pois as mulheres têm o direito constitucional de assistência plena à saúde, o que implica o direito de antecipar o parto diante de uma gestação que acarreta tantos riscos, danos e sofrimentos. Além disso, há uma norma constitucional que impede que as cidadãs e os cidadãos brasileiros sejam submetidos à tortura ou a qualquer tratamento cruel. Assim, o Estado não pode obrigar uma mulher a manter uma gestação com anencefalia até o termo, pois implicaria submetê-la à tortura e a tratamento cruel.

Assim, avaliado essa questão sob a óptica dos Direitos Humanos Sexuais e Reprodutivos, e com o objetivo de estabelecer um elo sólido entre os profissionais da área da saúde e do sistema judiciário na defesa dos direitos sexuais e reprodutivos das mulheres, bem como com a intenção de expandir a discussão desse tema na mídia e na sociedade civil, dois seminários foram realizados, recentemente, em Brasília: o primeiro, em maio de 2010, com o apoio do Conselho Federal da Ordem dos Advogados do Brasil e de seu Presidente, Ophir Cavalcante; e outro, em setembro, no Conselho Federal de Medicina, com o apoio de seu Presidente, Roberto D'Avila. Decididamente, é fundamental que os direitos das mulheres sejam garantidos e que elas possam ser ouvidas, respeitando-se a individualidade de cada uma, sob o arnês dos princípios democráticos e de Direitos Humanos. Aliás, é preciso lembrar do que afirmou, recentemente, Mario Vargas Llosa, Prêmio Nobel de Literatura: "Querer moldar a sociedade humana, ignorando as limitações, contradições e variações do ser humano, como se homens e mulheres fossem uma argila dócil e manipulável capaz de se ajustar a um protótipo abstrato, concebido pela razão filosófica ou pelo dogma religioso, com total desprezo pelas circunstâncias concretas, pelo aqui e agora, isso contribui, mais do que qualquer outro fator, para incrementar o sofrimento e a violência".

Referências Bibligráficas:

1. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 1949/2010 [documento online]. 2010 Jun [acesso em 10 dez 2010]. Disponível em http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/cfm/2010/1949_2010.htm

2. Diniz D, Penalva J, Faúndes A; Rosas C. A magnitude do aborto por anencefalia: um estudo com médicos. <http://pesquisa.bvsalud.org/regional/resources/lil-525021> Ciênc Saúde Coletiva; 2009;14(supl.1):1619-24.

3. Grupo de Estudos sobre o Aborto. Anencefalia: debate médico-jurídico. São Paulo: AADS; 2010.

4. Shaw GM, Jensvold NG, Wasserman CR, Lammer EJ. Epidemiologic characteristics of phenotypically distinct neural tuve defects among 0,7 million California births, 1983-1987. Teratology, 1994:49(2):143-9.

5. Diniz, D. Abortion and fetal non-viability: the Brazilian debate <http://pesquisa.bvsalud.org/regional/resources/lil-420058> . Cad Saude Publica, 2005;21(2):634-9.

6. Duarte GA, Osis MJD, Faúndes A, Sousa MH. Aborto e legislação: opinião de magistrados e promotores de justiça brasileiros <http://pesquisa.bvsalud.org/regional/resources/lil-548009>. Rev Saude Publica, 2010;44(3).

Variantes genéticas dos hormônios e seus receptores na fisiopatologia da endometriose

Denise Maria Christofolini e Bianca Bianco • Geneticistas do Instituto Ideia Fértil de Saúde Reprodutiva da Faculdade de Medicina do ABC, Santo André/SP

Caio Parente Barbosa • Chefe do do Instituto Ideia Fértil de Saúde Reprodutiva e Coordenador da Pós-Graduação da Faculdade de Medicina do ABC, Santo André/SP

Estudos sobre as bases genéticas da endometriose sugeriram que ela é uma doença poligênica/multifatorial, associada a uma complexa interação de hormônios, ativação de citocinas, processos imune-inflamatórios e fatores genéticos. A importância dos hormônios esteroides sobre a endometriose é inquestionável. A doença é mais prevalente em mulheres em idade reprodutiva e regride após a menopausa e sua ocorrência antes da menarca não foi relatada.

Estrógeno

A resposta fisiológica do estrógeno ocorre pela ligação do hormônio ao seu receptor (ER). Existem dois receptores: ∂ e ß. Pesquisadores demonstraram que os implantes endometrióticos ectópicos contêm receptores de estrógeno e que o receptor de ∂ é a forma predominante no endométrio normal. O achado de grandes quantidades de RNA do receptor ß em ovários e células da granulosa sugerindo papel na função ovulatória.

Diversas variantes gênicas nos receptores foram descritas, principalmente os polimorfismos XbaI (A-351G), PvuII (T-397C), AluI (G1730A) e RsaI (G1082A), porém sua contribuição para o desenvolvimento de endometriose mostrou resultados conflitantes.

Polimorfismos em genes relacionados ao metabolismo do estrógeno também têm sido estudados como o COMT (G472A, val158met), citocromo P450 - CYP17A1 (MspA1, T-34C), CYP19 Arg264Cys (C790T, Gly313Ser), CYP19 (T115C, Trp39Arg), associada a alterações nas concentrações de estrógeno sérico, HSD17 (v1V-A/C) que participa na conversão de estrona para E2. Todos esses estudos também demostraram resultados conflitantes.

Progesterona

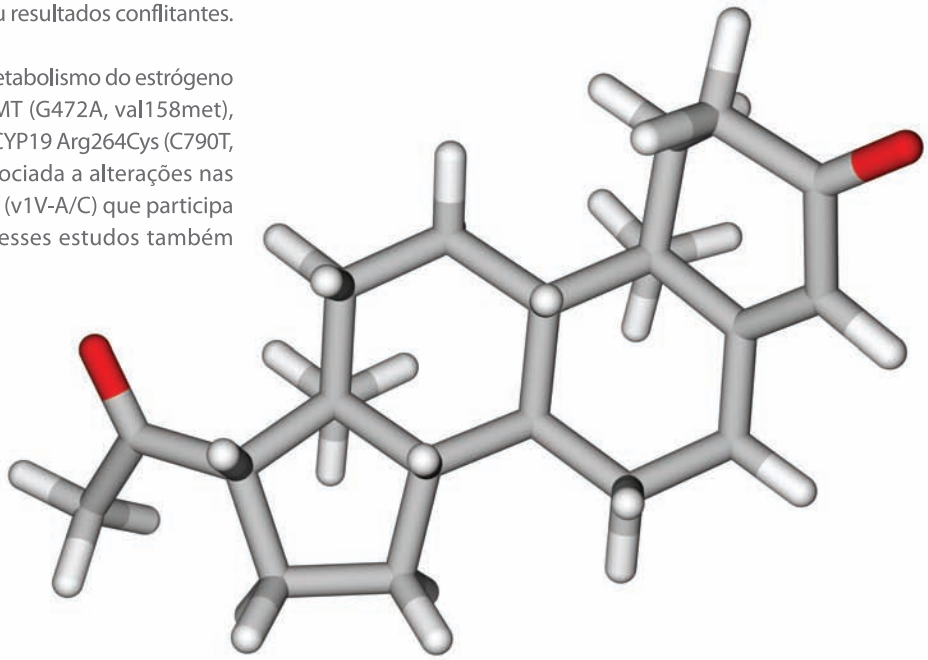
A progesterona é um potente antagonista dos receptores de estrógeno e pode desempenhar papel central na patogênese da endometriose, uma vez que atua aumentando o volume das células que revestem a parede do útero, ocasionando o espessamento do endométrio e levando a sua invasão por vasos sanguíneos.

O gene do receptor de progesterona humano (PR) tem duas isoformas:
A - Que é capaz de inibir a ativação dos receptores de estrógeno;
B - Que tem a capacidade de ativá-los.

Um polimorfismo muito estudado nesse gene é o PROGINS, que surge da inserção do elemento Alu em íntron G entre éxons 7 e 8 da isoforma A, produzindo um aumento de 306 pares de bases no produto gênico, diminuindo a estabilidade do receptor, levando-o a perder sua capacidade de inibir a ativação dos receptores de estrógeno, e assim expondo o endométrio a uma maior ação do estrógeno.

Acredita-se que, sob a ação do PROGINS, a isoforma A também pode levar a um aumento da expressão da isoforma B, contribuindo assim para uma maior ação oncogênica deste polimorfismo.

Vários autores propuseram a associação do polimorfismo PROGINS e a endometriose com resultados contraditórios. No entanto, um estudo colaborativo internacional em 2011 com 5.812 mulheres não encontrou associação entre o polimorfismo e a doença.



Hormônio Luteinizante

O hormônio luteinizante (LH) tem papel importante no desenvolvimento do folículo, maturação do oócito, estimulação da produção de andrógenos e, juntamente com FSH (hormônio folículo-estimulante) regula a produção dos hormônios sexuais esteroides, estradiol e progesterona pelas células da teca, e mantem a produção de progesterona do corpo lúteo.

A endometriose está associada a alterações no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, com alterações resultantes das concentrações dos hormônios FSH, LH, estradiol e progesterona no líquido peritoneal, soro e fluido folicular de mulheres com endometriose, prejudicando a função folicular e a capacidade de fertilização do oócito.

A variante genética mais comum do gene LH é a troca G1502A na subunidade ß, que resulta em substituição do aminoácido serina por glicina na posição 102. Essa substituição pode ter um potente efeito sobre a função LH, porque a glicina é componente importante na formação de regiões hidrofóbicas em uma proteína e a serina tem uma cadeia lateral polar. Essa mudança afeta a conformação e função do LH, levando a menor ligação aos receptores e atividade diminuída de ligação a progesterona.

Estudos prévios (Liao et al, 1998 e Mafra et al, 2010) mostraram que o polimorfismo LHß G1502A foi mais frequente em mulheres inférteis com endometriose. No entanto, não foi encontrada na população de coreanas e inglesas.

Receptor de Andrógeno

O gene receptor de andrógeno (AR) participa da diferenciação e maturação sexual. O gene AR contém dois segmentos de trinucleotídeos altamente polimórficos que codificam repetições de poliglutaminas e poliglicina na proteína, cujo comprimento e padrão de metilação afetam tanto a expressão como função do receptor.

Um aumento na expressão do AR causado pelo estrógeno é reconhecido como um dos fenômenos biológicos relacionados ao crescimento do endométrio induzido pelo estrógeno. Além disso, sua expressão está presente no tecido endometrial e órgãos pélvicos, que são os alvos para os implantes de endometriose. Com base na sua função fisiológica, variações genéticas no AR poderiam contribuir para o desenvolvimento da endometriose. Na verdade, a expressão de AR foi detectada em endometriose, adenomiose e carcinoma endometrial.

Dessa forma, os polimorfismos, na maioria dos casos não são causa direta de doenças, mas podem ser consideradas componentes no estudo de doenças multifatoriais. Encontrar variantes genéticas que contribuam para doenças complexas como a endometriose é difícil, porque a contribuição de genes individuais é pequena. Muitos estudos são necessários tanto para a descoberta como para a replicação dos estudos com poder suficiente para detectar os efeitos de uma variante individual. É difícil correlacionar dados de estudos heterogêneos em relação à etnia, à seleção de pacientes e controles e metodologia. A identificação de associações genéticas confiáveis é importante para alcançar os resultados da pesquisa genômica e sua aplicação clínica. Isso requer a colaboração de pesquisadores na avaliação dos dados e a síntese dos resultados encontrados em vários estudos para que seja criada uma rede de pesquisa para o reconhecimento das associações genéticas.

Referências bibliográficas:

1. Barbosa CP, Souza AM, Bianco B, Christofolini D, Bach FA, Lima GR. Frequency of endometriotic lesions in peritoneum samples from asymptomatic fertile women and correlation with CA125 values. Sao Paulo Med J 2009;127(6):342-5.

2. Montgomery GW, Nyholt DR, Zhao ZZ, Treloar SA, Painter JN, Missmer SA, Kennedy SH, Zondervan KT. The search for genes contributing to endometriosis risk. Hum Reprod Update 2008;14(5):447-57.

3. Christofolini DM, Vilarino FL, Mafra FA, André GM, Bianco B, Barbosa CP. Combination of polymorphisms in luteinizing hormone ß , estrogen receptor ß and progesterone receptor and susceptibility to infertility and endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011;158(2):260-4.

4. Barbosa CP, Bentes De Souza AM, Bianco B, Christofolini DM. The effect of hormones on endometriosis development. Minerva Ginecol. 2011;63(4):375-86.

Disruptores Endócrinos como causa da Infertilidade Masculina

Edson Borges Jr. • Doutor em Urologia pela UNIFESP
Doutor em Ginecologia pela UNESP
Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Reprodução Humana Assistida do Instituto Sapientiae
Diretor Científico do Fertility - Centro de Fertilização Assistida

O eixo endócrino do sistema reprodutor masculino é regulado por uma série de "feedbacks" envolvendo o sistema nervoso central (SNC), hipotálamo, pituitária e os compartimentos endócrinos dos testículos e glândulas acessórias.

O controle das gonadotropinas sobre a espermatogênese é complicado e envolve vários estágios. Distúrbios no eixo hipofisário-hipotalâmico-testicular (HHT) levam a deficiência de gonadotropinas.

Porém, diferentemente da infertilidade feminina, na qual a maioria das causas é do eixo hipofisário-hipotalâmico, a infertilidade masculina é acometida principalmente pelos distúrbios da espermatogênese, sendo as causas hormonais primárias bastante infrequentes.

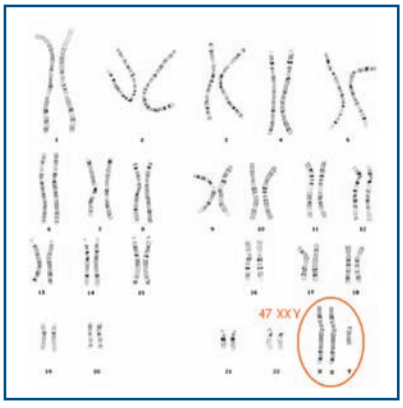
Os distúrbios hormonais relacionados com a infertilidade masculina podem ser divididos em três categorias:

1- Falência testicular primária;
2- Hipogonadismo hipogonadotrófico;
3- Resistência ou insensibilidade androgênica

1. Falência Testicular Primária

Homens com falência gonadal podem ser divididos em dois grupos:

1. Homens com oligozoospermia importante, FSH elevado ou nos limites superiores da normalidade, LH e testosterona normais e diminuição do volume testicular. São os casos de falência testicular de primeiro grau.



Síndrome de Klinefelter

2. Homens com o clássico hipogonadismo hipergonadotrófico, caracterizados por gonadotrofinas elevadas, baixa testosterona e oligozoospermia grave ou azoospermia.

Condições como traumas, radiações, orquites, drogas gonadotóxicas e auto-imunes, doenças granulomatosas e sistêmicas podem ser responsáveis pela falência testicular primária.

Duas condições principais devem ser salientadas:

A - Síndrome de Klinefelter:
- 1 / 500 homens
- 1-2 % homens inférteis
- 2-5% oligozoospermias graves
- 5-10 % azoospérmicos
- 47, XXY = 90 %; 46, XY / 47, XXY = 10 % (+30 cariótipos)

- Não disjunção meiótica do cromossomo X (40% paterna / 60% materna)
- Fenótipo: alta estatura, obesidade, diminuição da inteligência, acondroplasia, ginecomastia, testículos diminuídos/normal

B - Criptorquidia
- 2-3% dos recém nascidos
- 60% resolução espontânea
- 5 X (+) unilateral
- 85% idiópática
- Associada a distúrbios genéticos / hormonais (Klinefelter, Noonan, disgenesia gonadal)
- Quanto + alto o testículo distópico, pior a lesão

- Azoospermia em 20% dos casos
- Lesão obstrutiva em ~ 50% dos casos - azoospermia mista

2. Hipogonadismo Hipogonadotrópico:

É uma condição rara em que o homem apresenta FSH, LH e testosterona muito baixas associada à oligozoospermia grave ou, mais comumente azoospermia.
A causa congênita mais comum é a Síndrome de Kalmann - secreção anormal do GnRH, podendo estar associada a anosmia, criptorquidia e microfalus.
Dentre as causas adquiridas estão os tumores de hipófise (incluindo os prolactinomas), infecções (hipofisites) e doenças infiltrativas e auto-imunes.

3. Resistência ou Insensibilidade Androgênica

É também uma condição rara de infertilidade masculina e pode ou não estar associada à hipoandrogenização. Esses homens apresentam oligozoospermia grave ou azoospermia, testosterona elevada e LH alto ou no limite superior da normalidade.
Pode também estar associada à deficiência da 5-alfa-redutase que resulta em uma diminuição da dihidrotestosterona.

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.

MSD

MSD on line
0800-012-22-32
E-mail: online@merck.com
www.msdonline.com.br

Eventos

Luiz Augusto Batista, Adriana Vieira dos Santos, Alessandra S. Bianchini Daud, Caio Parente Barbosa e Ana Virginia Gama Manduca

TOCANTINS • Palmas

29 DE AGOSTO a 01 DE SETEMBRO

8°JORNADA DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA DO TOCANTINS E 5° JORNADA TOCANTINENSE DE REPRODUÇÃO HUMANA

DELEGADO: ALESSANDRA S. BIANCHINI DAUD

PARTICIPANTES: 200

PALESTRANTES:

Luiz Augusto Batista, Adriana Vieira dos Santos, Alessandra S. Bianchini Daud, Caio Parente Barbosa e Ana Virginia Gama Manduca

TEMAS ABORDADOS:

- Endometriose e Infertilidade
- Idade Ovariana
- Medicina Fetal

BAHIA • Salvador

16 e 17 DE SETEMBRO

XIV SIMPOSIO NACIONAL DE REPRODUÇÃO HUMANA

XII CONGRESSO NORTE – NORDESTE DE REPRODUÇÃO HUMANA

I SIMPOSIO DE MEDICINA FETAL

DELEGADA: GENEVIEVE MARINA COELHO

PARTICIPANTES: 230

PALESTRANTES:

Carlos Petta, Dirceu H. M. Pereira, Carlos Costa Lino, Caio Parente, Paulo Spínola, Artur Dzik, Genevieve Coêlho, Denise Pedreira, James José de Carvalho Cadidé, Hugo Maia Filho, Elvio Tognotti, Joaquim Roberto Lopes, Karina Adami, Elsimar Coutinho, Hilton Pina, Vinicius Lopes Medina

TEMAS ABORDADOS:

• Endometriose • Sexo sem Reprodução/Reprodução sem Sexo • Medicina Fetal - Infecções Congênitas • Temas Controversos em Reprodução Humana • Síndrome dos Ovário Policísticos • Abordagem Integral do Casal Infértil • Amenorréia

Genevieve Coelho, James José de Carvalho Cadidé, Joaquim Roberto Lopes, Artur Dzik e Paulo Spínola

Sônia Maria Barreto

RIO GRANDE DO NORTE • Natal

22 e 23 de SETEMBRO

24ª JORNADA DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA DO RIO GRANDE DO NORTE

DELEGADA: SÔNIA MARIA BARRETO

PALESTRANTES:

Dirceu Henrique Mendes Pereira

Kleber de Melo Moraes

TEMAS ABORDADOS:

• Preservação da Fertilidade

• Histeroscopia em Reprodução Humana

Eventos

Isabel Cristina Amaral

RIO GRANDE DO SUL • Porto Alegre
24 DE SETEMBRO
SIMPÓSIO SBRH DENTRO DE UMA JORNADA SOGIRGS - CURSO DE ANTICONCEPÇÃO
DELEGADA: ISABEL CRISTINA AMARAL

PALESTRANTES:
Luiz Eduardo Albuquerque • Giorgio Rabolini

TEMAS ABORDADOS:
Gestação após Contracepção Definitiva
Técnicas de Reversão x Reprodução Assistida

PERNAMBUCO • Recife
23 e 24 DE SETEMBRO
SIMPÓSIO PERNAMBUCANO DE REPRODUÇÃO HUMANA
DELEGADO: ALTINA CASTELO BRANCO

PALESTRANTES:
Álvaro Petracco • Artur Dzik • Carlos Petta • Kleber Moraes

TEMAS ABORDADOS:
Endometriose / Infertilidade Conjugal / Reprodução Assistida
Videolaparoscopia / Videohisteroscopia / Aborto de repetição
Síndrome Ovário Policístico / Obstetrícia de Alto Risco

Kleber Morais, Margarida Nunes, Monica Diniz, Zares Melo, Rita Torreão, Artur Dzik, Altina Castelo Branco

Vivian Ferreira do Amaral, Ivana Ruppel Hauer, Lidio Centa, Álvado Cesckin, Janiceli Silvestre e Cesar Cornel

PARANÁ • Curitiba
29 de Outubro
1º FÓRUM DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA DO PARANÁ
DELEGADA: VIVIAN FERREIRA DO AMARAL

PALESTRANTES:
Vivian Ferreira do Amaral / Artur Dzik / Alessandro Schuffner / Ricardo Beck
Karan Abboud Saab / Cesar Cornel / Janicelli / Alvaro Ceskin / Lídio Centa
Francisco Furtado

TEMAS ABORDADOS:
Aspectos endocrinos em Reprodução • SOMP e Metformin • Endometrioma e Reprodução Assistida • O estrogênio e a progesterona na fisiologia da Reprodução • Indução da ovulação - O que há de novo?
Câncer e Reprodução Assistida • O fator masculino - o que há de novo?
Seleção embrionária

Agenda SBRH

MARÇO

• CONTRACEPTIVE TECHNOLOGY
Local: Boston - EUA. - Data: 7 a 10 de março de 2012.
http://contemporaryforums.com/Live-CE-Conferences/2012/Contraceptive-Technology-San-Francisco-2012/

• MEDICAL CONFERENCE: WOMEN'S HEALTH FOR THE PRIMARY CARE PROVIDER
Local: Paradise Island - Bahamas. - Data: 12 a 14 de março de 2012.
http://www.mceconferences.com/conference-detail.php?conf_id=AT1011-11-34

• 2012 ANNUAL MEETING OF THE SOCIETY FOR GYNECOLOGIC INVESTIGATION
Local: San Diego - EUA. - Data: 21 a 24 de março de 2012.
http://www.keystonesymposia.org/meetings/viewMeetings.cfm?MeetingID=1166

ABRIL

• V CONGRESSO MINEIRO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA
Local: Belo Horizonte - Minas Gerais. - Data: 11 a 14 de abril de 2012.
http://www.pcrsonline.org

• INTERNATIONAL MEDICAL CONFERENCE. REPRODUCTIVE AND SEXUAL HEALTH
Local: Warsaw - Polônia. - Data: 13 a 14 de abril de 2012.
http://contemporaryforums.com/Live-CE-Conferences/2012/Obstetric-Nursing-2012/

• PACIFIC COAST REPRODUCTIVE SOCIETY ANNUAL MEETING
Local: California - USA. - Data: 18 a 22 de abril de 2012.
http://www.pcrsonline.org

MAIO

• ISSUES OF OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND PERINATOLOGY
Local: Yalta - Ucrânia. - Data: 17 a 18 de maio de 2012.
http://www.nbscience.com/16.html

• MEDICAL ETHICS & LEGAL MEDICINE
Local: Civitavecchia - Itália. - Data: 28 de maio a 7 de junho de 2012.
http://www.continuingeducation.ne

• XIX CONGRESSO ESPÍRITO SANTENSE DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA
Local: Las Vegas - EUA. - Data: 31 de maio a 2 de junho de 2012.
http://contemporaryforums.com/Live-CE-Conferences/2012/Obstetric-Nursing-2012/
www.sogoes.com.br

JUNHO

• 11th EUROPEAN MEETING DAYS OFE THE FRENCH SOCIETY OF GINECOLOGY
Local: Paris - França. - Data: 7 a 9 de junho de 2012.
http://www.medical-events.com/congress/11th-european-meeting-days-of-the-french-society-of-ginecology-1188

• II CONGRESSO CEARENCE DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA
Local: Fortaleza - Ceará. - Data: 21 a 23 de junho de 2012.
http://contemporaryforums.com/Live-CE-Conferences/2012/Obstetric-Nursing-2012/
www.socego.com.br

• 11th WORLD CONGRESS IN FETAL MEDICINE
Local: Ilha de Kos - Grécia. - Data: 24 a 28 de junho de 2012.
http://www.fetalmedicine.com/fmf/courses-congress/conferences/

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

LANÇAMENTO FQM NO BRASIL

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.

Material destinado exclusivamente à classe médica. Janeiro/2011

SAC 08000 25 01 10 www.fqm.com.br

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

FQM Farmoquímica

Você. Nós. *Somos os pais da fertilidade*

Fertilidade.

Merck Serono

Merck Serono é uma divisão da Merck.

MERCK

SAC Merck Serono: **0800.113320**

Anúncio veiculado em Janeiro de 2011.