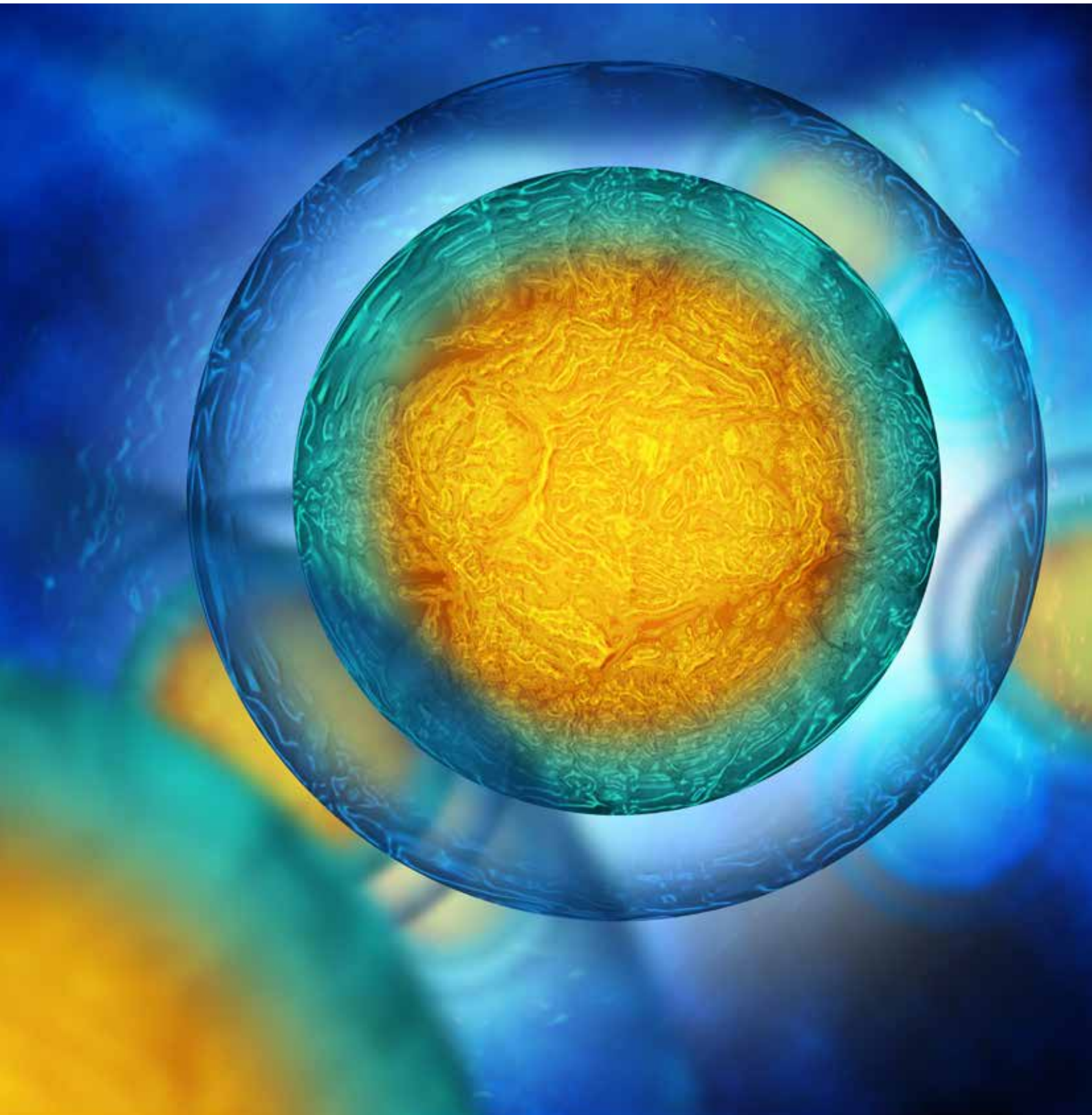
Boletim SBRH

Ano 14
nº 3
jul/ago/set 2015

Sociedade Brasileira de Reprodução Humana



Sociedade Brasileira de Reprodução Humana (SBRH)
Fundada em 1947 pelo
Prof. Dr. Arthur Campos da Paz
Av. Jandira, 257 – 14º andar, Conj. 146
04080-001 – São Paulo – SP
Tel./fax: (11) 5055-6494/5055-2438
www.sbrh.org.br

Diretoria (Biênio 2015-2016)

Presidente
Mario Cavagna Neto

1º Vice-Presidente
João Pedro Junqueira Caetano

2º Vice-Presidente
Artur Dzik

Secretário Executivo
Paulo Gallo de Sá

Secretária Adjunta
Maria Madalena Pessoa Caldas

Tesoureira
Nilka Fernandes Donadio

Tesoureiro Adjunto
Dirceu Henrique Mendes Pereira

Diretora Científica
Mariangela Badalotti

Presidente do Conselho de Delegados
Vinicius Medina Lopes

Boletim SBRH

Comissão Editorial
Gilberto da Costa Freitas (Presidente)
Fabio Roberto Cabar
Yaron Hameiry
Ludmila Machado Neves Bercaire
Camila Madaschi Reis

Segmento Farma editores

Rua Anseriz, 27, Campo Belo
04618-050 – São Paulo, SP
Fone: 11 3093-3300

www.segmentofarma.com.br

segmentofarma@segmentofarma.com.br

Coordenadora editorial: Angela Viel
Designer: Andrea T. H. Furushima
Revisora: Lia Buratto
Produtor gráfico: Fabio Rangel
Cód. da publicação: 16957.02.16

Editorial

Tempos de zika

A ocorrência anormal de casos de microcefalia e sua relação com a infecção pelo zika vírus têm sido motivo de discussões e muitas dúvidas. Há inúmeras controvérsias sobre a relação da virose com a microcefalia: se é a única causa, se é uma causa associada ou, mesmo, se não tem relação, são questões que nos desafiam e para as quais ainda não temos uma resposta definitiva. É óbvio que o combate ao vetor é impositivo, independentemente de microcefalia: não podemos aceitar mortes por dengue; é uma questão fundamental de saúde pública. O combate ao mosquito não parece tarefa fácil. Há fatores favoráveis à sua proliferação, mas é lamentável que ouçamos, da parte de governantes e autoridades sanitárias, bobagens menores ("mosquito zika", "microencefalia") e bobagens mais sérias ("estamos perdendo a guerra para o mosquito", "vamos torcer para as mulheres se infectarem antes da idade fértil", "sexo é para amador, engravidar é para profissional", "teremos uma geração de sequelados"); às vezes, calar-se é a melhor opção. Medidas mais contundentes do que o apoio psicológico às mães de crianças afetadas ou à chamada "bolsa microcefalia" são necessárias. O combate ao vetor e o desenvolvimento de vacinas eficientes são medidas prioritárias. Ações governamentais midiáticas e burocráticas pouco vão ajudar. E, além disso, a virose não precisa de passaporte para atravessar fronteiras, o que já começa a preocupar não só a América Latina, mas o mundo todo. Não sabemos quando e se a situação vai melhorar. Vamos discutir o assunto com mais profundidade no nosso Congresso, em São Paulo, no mês de novembro, quando esperamos apresentar um cenário bem mais favorável do que o que temos agora.

Mario Cavagna Neto
Presidente da SBRH

Sumário

3 **Ponto de vista**
Endometriose na infertilidade – diagnóstico e conduta – visão do clínico
Endometriose na infertilidade – diagnóstico e conduta – visão do cirurgião

14 **Em foco**
Reprodução assistida e o serviço público

18 **Educação médica continuada**
Indicação genética para o casal infértil
Androgênios em mulheres más respondedoras

27 **Artigos comentados**
Endometriose profunda infiltrando o retossigmoide: fatores a considerar antes do manejo
Letrozol *step-up* protocolo: o efeito de um novo protocolo de superovulação para aumentar taxa de gravidez em casal com infertilidade inexplicada, submetidos à inseminação intrauterina

29 **Cultural/Social**
A música e a vida

35 **Agenda de eventos**

Endometriose na infertilidade – DIAGNÓSTICO E CONDUTA – visão do clínico

Elvio Tognotti
CRM-SP 28.978

Médico da Clínica Ginecológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); professor-assistente do setor de infertilidade do Hospital das Clínicas da USP (HC-FMUSP); mestre em Obstetrícia e Ginecologia pela FMUSP; fundador e diretor do Projeto ALFA

Texto extraído do livro Infertilidade. *Barueri: Manole, 2014, do mesmo autor.*

Introdução

A endometriose continua sendo uma doença enigmática. Existem mais incertezas do que fatos cientificamente estabelecidos sobre esta patologia.

Na falta de respostas claras até o momento, surge uma questão muito importante para o clínico: deve-se valorizar as mais variadas lesões endometrióticas ou o paciente e seus sintomas – e, no caso da infertilidade, o casal que procura tratamento?

A importância da presença ou não das lesões ou a extensão destas deve ter mínimo destaque quando comparada com a sintomatologia da paciente ou seu desejo de tratamento.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas mais importantes da endometriose, relacionadas ao aparelho genital, são a dor e a infertilidade. Os quadros dolorosos podem estar relacionados ao ciclo menstrual, à função sexual, à lesão de órgãos vizinhos na pelve, sendo até mesmo difícil de precisar sua localização, independentemente de outros fatores. Não há correspondência dos sintomas com a gravidade das lesões encontradas.

Muitas vezes, as dores são de caráter leve ou moderado e podem ser suprimidas com analgésicos ou anti-inflamatórios de forma eventual. Em outras oportunidades, são de forte intensidade, comprometendo a rotina diária da paciente e, portanto, necessitando de medidas terapêuticas mais agressivas. O tratamento clínico deve ser a primeira escolha na maioria dos casos, porém, podem ser necessários procedimentos cirúrgicos em algumas oportunidades ou na falha do tratamento clínico.

Concentrando-se nos aspectos da endometriose que alteram a fertilidade feminina e sabendo da concomitância do quadro de dor e infertilidade em algumas pacientes, é necessário definir prioridades para a escolha do tratamento apropriado.

Evolução da doença

O pensamento corrente é que a doença sempre aumenta em intensidade e extensão com o decorrer do tempo, enquanto durar a atividade ovariana. Tendo isto como certo, seria possível justificar a maioria dos tratamentos cirúrgicos, visto que, se não realizados, haveria progressão dos sintomas e aumento das lesões teciduais. Porém, quando se procuram dados confiáveis na literatura, não é o que se observa, já que são conflitantes e muitos concluem que a doença não progride ou até pode melhorar (fato que se observa na prática clínica). Portanto, antes de tomar qualquer conduta mais agressiva, seria importante admitir que a evolução da doença é incerta, podendo ser progressiva, estável ou regressiva.

Diagnóstico

Têm sido realizados muitos estudos para evidenciar marcadores da doença, porém, ainda sem utilidade na prática clínica. O único marcador utilizado na rotina é o CA-125. Deve ser colhido durante o período menstrual, pois isto melhora a chance de identificar casos mais avançados da doença. Os níveis devem estar abaixo de 50 U/mL. Lembrar que várias patologias podem elevar o CA-125, como: mioma uterino, doença inflamatória pélvica, cistoadenoma do ovário e até mesmo a gestação. Nos carcinomas epiteliais do ovário, os níveis são muito altos na maioria das pacientes; na endometriose, tem discreta relação com a endometriose leve, valor relativo na endometriose moderada; e somente nos

casos avançados tem correlação estreita com a doença. Portanto, é um marcador útil nos casos avançados e de valor quando utilizado no seguimento do tratamento, porém, de pouca utilidade no diagnóstico inicial.

Ainda em relação à história clínica, o exame físico e os exames de imagens são as ferramentas diagnósticas atuais. Pela ultrassonografia transvaginal (USGTV) o diagnóstico presumido da doença só acontece nos estágios mais avançados, com a identificação de cistos ovarianos com conteúdo espesso e que persistam por vários ciclos menstruais. Para a doença mínima ou leve, a USGTV é de pouco valor, pois não há achados característicos nos implantes peritoneais. Alguns achados na USGTV podem sugerir a presença de endometriose, como a identificação de processo aderencial pélvico, ou calcificações pontuais no parênquima ovariano, porém, são preditores fracos para o diagnóstico.

Os endometriomas são de identificação mais simples pela USGTV e possuem sensibilidade e especificidade altas em relação ao diagnóstico. São identificados como cistos contendo ecos de baixa amplitude no interior, superfície interna lisa e sem septos ou áreas mais densas no interior. Podem ser confundidos com cistos hemorrágicos, principalmente de corpo lúteo e, mais raramente, com teratoma cístico. Como são lesões persistentes em relação aos cistos funcionais, muitas vezes, só a observação seriada pode fazer o diagnóstico diferencial.

Nos quadros de suspeita de comprometimento profundo, a USGTV deve ser precedida de preparo intestinal para melhor avaliação da região dos ligamentos uterossacros, região do septo retovaginal e do retossigmoide.

A ressonância magnética pode ser indicada em alguns casos em que a USGTV foi inconclusiva ou para avaliação da extensão da doença em casos avançados, mas traz poucos benefícios para a doença leve e moderada.

O diagnóstico final necessita da videolaparoscopia para a identificação das lesões peritoneais suspeitas e a retirada para exame anatomopatológico. A lesão característica é negra, associada a processo de cicatrização. Podem também ser divididas em dois grupos: lesões vermelhas e brancas. As vermelhas se identificam como lesão em chama de vela, hipertrofia glandular localizada, petéquias e áreas de hipervascularização; as brancas como opacificações esbranquiçadas, aderências subovarianas e defeitos de peritônio.

> A história clínica, o exame físico e os exames de imagens são as ferramentas diagnósticas atuais. Pela ultrassonografia transvaginal o diagnóstico presumido da doença só acontece, nos estágios mais avançados

É importante enfatizar que para firmar o diagnóstico da doença é fundamental o exame anatomopatológico da lesão e a confirmação do encontro de glândulas e estroma. Porém, na prática, o que se verifica é que na maior parte dos diagnósticos somente o aspecto visual foi levado em consideração e que isolado não significa que o diagnóstico foi feito.

Fatores que interferem na fertilidade

A endometriose pode interferir na fertilidade feminina basicamente de duas formas: como um fator mecânico ou sem fator mecânico evidenciado. Quando existe um fator mecânico que compromete a permeabilidade tubária ou a função devido a vários graus de aderências peritubárias, ovarianas ou do peritônio pélvico, a interferência na fertilidade é facilmente identificável. Porém, outros mecanismos que possam explicar a infertilidade nos quadros leves e moderados da doença apresentam muitas dúvidas sobre o mecanismo fisiopatológico e são de difícil comprovação.

Na prática, é difícil fazer distinção entre a etiologia tuboperitoneal da infertilidade de causa infecciosa crônica ou proveniente de lesão endometriótica prévia. O mais simples e eficaz é considerar o quadro como fator tuboperitoneal e assim planejar os procedimentos terapêuticos do que realizar exames mais agressivos para determinar etiologia precisa.

Da mesma forma, nos quadros em que não for possível determinar o mecanismo que leva à infertilidade, casos em que não exista um fator mecânico evidente, seria como considerar o quadro como de infertilidade sem causa aparente (ISCA). Além disso, seria mais objetivo planejar o processo de tratamento do que realizar exames propedêuticos mais agressivos para identificar vários tipos de lesão, pois isto não esclarece o mecanismo que leva à infertilidade nem muda a forma de tratá-la.

Necessidade de tratamento

Em pacientes assintomáticas ou oligossintomáticas, o encontro de lesões sugestivas de endometriose, como achados ultrassonográficos de endometriomas ou videolaparoscopia com lesões leves e moderadas, não significa necessariamente que a fertilidade está seriamente comprometida. É necessário proceder à pesquisa básica dos fatores de infertilidade como nos casos de rotina em que não existem estas lesões. Endometriose não significa necessariamente infertilidade feminina. A maioria dos ginecologistas conhece casos de endometriose avançada nos quais as pacientes não tiveram restrição alguma para ter filhos. O mesmo deve acontecer nos casos de lesões mais leves.

Tratamento

Objetivos

Antes de iniciar qualquer tipo de terapêutica é fundamental estabelecer objetivos. Quando existe fator etiológico presente e tratamento conhecido que leve à cura da patologia, este deve ser instituído. Porém, sem causa específica conhecida e sem marcadores de prognóstico, o objetivo é assegurar o bem-estar da paciente, aliviando os sintomas e, quando possível, revertendo os motivos das queixas. Portanto, nas pacientes com endometriose, na maioria dos casos, o tratamento deve tratar os sintomas (tratamento sintomático) ou consequências da doença. Como a evolução da patologia é incerta, deve-se observar a paciente regularmente. Evidenciadas as queixas que a levaram à consulta médica, deve-se propor um tratamento pertinente:

- Sem sintomas: seguimento e prevenção;
- Dor importante: tratamento clínico ou cirúrgico;
- Infertilidade: obter uma gestação.

Quando se reconhece a doença (ou na grande probabilidade de ela existir) e o quadro for assintomático deve-se pensar em possíveis medidas de prevenção da evolução. Para estas pacientes sem quadro doloroso significativo e sem desejo de gestação será importante a avaliação periódica e, para as que não apresentam contraindicação, o bloqueio ovulatório com contraceptivos orais ou medicamentos de ação progestacional.

Nos quadros dolorosos, a intensidade da dor e as repercussões na rotina de vida da paciente administram a conduta. Inicialmente, o tratamento clínico com anti-inflamatórios não hormonais e/ou bloqueio da ovulação são os primeiros a serem adotados. Existem várias formas de tratamento clínico para endometriose e novos medicamentos foram lançados recentemente. O tratamento cirúrgico deve ser instituído para os casos refratários ao tratamento clínico ou quando houver comprometimento importante de órgão ou estruturas vitais. Nas pacientes em idade fértil ou com desejo de gestação, sempre que possível serão adotadas medidas conservadoras em relação aos ovários. Em casos extremos e sem desejo reprodutivo, a ooforectomia bilateral pode ser uma opção.

Importante lembrar que, em razão da evolução dos métodos de criopreservação de oócitos e tecido ovariano, para alguns quadros mais graves em idade reprodutiva, a possibilidade de preservar o potencial de fertilidade deve ser sempre discutida com a paciente.

Se o desejo de ter filhos é o motivo único ou principal da consulta, o tratamento deve se concentrar nessa

queixa e vários procedimentos poderão ser discutidos, dependendo da avaliação de cada casal em particular.

Formas de tratamento

Com finalidade didática, podem ser divididos os tipos de tratamento em dois grandes grupos: sem fator mecânico e com fator mecânico.

Sem fator mecânico: (a) expectante; (b) inseminação intrauterina com gonadotrofinas; e (c) fertilização *in vitro*/injeção intracitoplasmática de espermatozoides (FIV/ICSI).

Com fator mecânico: (a) cirurgia; (b) cirurgia e FIV/ICSI; e (c) FIV/ICSI.

Sem fator mecânico

Nos casos sem fator mecânico, a maioria deles representadas pelos quadros de endometriose mínima ou leve, a pergunta inicial é o discutível papel da cirurgia videolaparoscópica como método de tratamento. Vários trabalhos na literatura se ocuparam do assunto, porém os resultados estão longe de ser conclusivos. Os dois trabalhos mais conhecidos e sempre os mais citados são um de origem canadense (1997) e outro de origem italiana (1999). Os dados são conflitantes e produzem taxas de gestação mensais muito baixas. Como o seguimento pós-cirúrgico foi de nove a 12 meses, qualquer um destes grupos poderia ter se beneficiado muito mais se tivessem instituído tratamento com reprodução assistida.

Nos quadros em que a mulher é jovem, o tempo de exposição à gravidez é curto e a pesquisa básica é normal, a possibilidade de aguardar sem tratamento orientando sobre o período fértil sempre deve ser apresentada ao casal.

Para as pacientes sem fator mecânico, o tratamento proposto deve ser semelhante ao da ISCA quando não houver outro fator de infertilidade, ou seja, procedimentos de baixa complexidade, como coito programado ou inseminação intrauterina (IIU). Para corroborar essa conduta, alguns trabalhos mostram que os resultados em taxas de gestação não diferem significativamente nesses dois grupos. Um exemplo é o trabalho de Werbrouck *et al*. (2006), quando compararam endometriose e ISCA nos tratamentos de IIU, e o trabalho de Matorras *et al*., (2010), que comparou ciclos de IIU de sêmen de doador em pacientes normais ou com endometriose mínima, sem diferença significativa nos resultados de gestação. Quando os tratamentos de baixa complexidade não foram eficientes ou se existirem outras indicações recomendam-se os tratamentos de alta complexidade (FIV/ICSI).

Com fator mecânico

O fator mecânico pode ser sugerido nos exames da pesquisa básica (histerossalpingografia [HSG] e USGTV). Obstrução tubária, alteração da luz tubária, dilatação tubária, posicionamento anormal das tubas e distribuição anormal do contraste podem ser identificados na HSG. Na USGTV, é possível suspeitar de aderências pélvicas importantes, assim como visualizar uma dilatação tubária ou endometriomas.

Cirurgia – indicações

- Ausência de obstrução tubária ou alteração da luz tubária na HSG. Se obstrução unilateral, a trompa contralateral deve estar normal;
- Presença de hidrossalpinge;
- Paciente com 35 anos ou menos e boa reserva ovariana;
- Sem fatores de infertilidade associados;
- Desejo do casal.

Quando o procedimento cirúrgico for indicado para o tratamento da infertilidade, deve-se aguardar de seis a 18 meses de exposição à gestação antes de tomar nova conduta. Em geral, quando não acontece a gestação, indica-se a FIV/ICSI; nos casos de hidrossalpinge, está indicada a salpingectomia; quando bilateral, indica-se a FIV/ICSI imediatamente; e na salpingectomia unilateral, se a tuba contralateral for sadia, pode-se aguardar por uma gestação espontânea durante período já descrito ou indicar os procedimentos de baixa complexidade.

ICSI – indicações

- Obstrução tubária bilateral sem hidrossalpinge;
- Obstrução tubária unilateral sem hidrossalpinge e suspeita de lesão tubária contralateral;
- Paciente com mais de 35 anos ou reserva ovariana diminuída;
- Outros fatores de infertilidade associados;
- Desejo do casal.

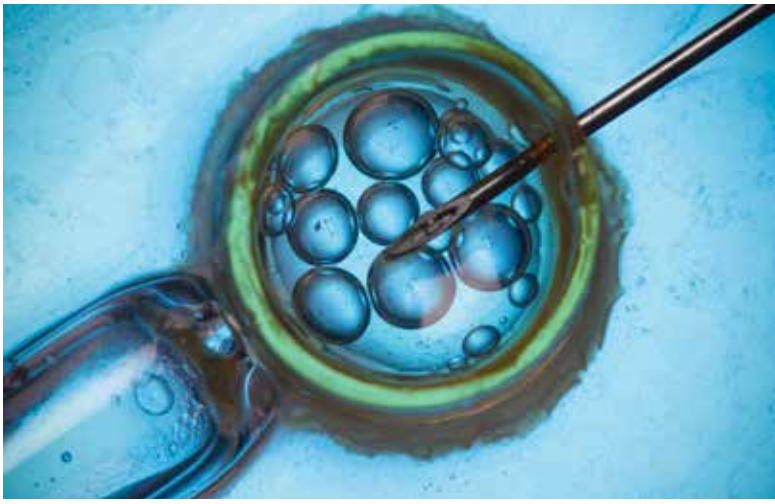
Endometriose e FIV/ICSI

Como diversos fatores que dificultam a fertilidade podem estar presentes nos quadros de endometriose, quando a indicação recai nas técnicas de alta complexidade, dá-se preferência à ICSI em relação à FIV clássica. Pode-se assim, nos casos sem lesão mecânica, ultrapassar algumas barreiras relacionadas ao processo de fertilização que talvez estivessem presentes *in vivo*.

Provavelmente, os resultados de ICSI em pacientes com estágios iniciais da patologia sejam comparáveis aos quadros de ISCA. Não há relatos de diminuição acentuada nas taxas de oócitos obtidos, fertilização, transferência ou gestação nestes quadros.

Estímulo ovariano

Muito se tem pesquisado em relação aos melhores métodos de estimulação da ovulação específicos para os quadros de endometriose. Sobre o bloqueio hipofisário, parece não haver diferenças entre resultados de agonistas e antagonistas do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH).



Em relação ao prolongamento da fase de bloqueio com agonistas do GnRH, alguns trabalhos demonstraram certa melhora. Em revisão da Cochrane, de 2006, Sallam *et al*. identificaram três trabalhos bem elaborados e com grupo-controle. Na opinião dos autores, nas pacientes com endometriose, a administração de agonista do GnRH por período de três a seis meses antes da FIV ou ICSI aumenta a chance de gestação em até quatro vezes.

Em 2010, Ziegler *et al*., na mesma linha de raciocínio, utilizaram contraceptivo oral durante seis/oito semanas antes do início da FIV ou ICSI e concluíram que procedendo desta maneira não só melhoram os resultados na endometriose, como, possivelmente, é tão efetivo quanto o bloqueio prévio de três meses com agonista do GnRH.

Em relação às gonadotrofinas, não parece haver vantagem de uma formulação em relação às outras. Nos casos operados previamente, com possível redução da reserva folicular, é prudente utilizar altas doses quando se tem dúvidas sobre a resposta ovariana – em geral, doses da ordem de 225 a 300 UI diárias.

Cirurgia prévia à FIV/ICSI

Grande número de casos com indicação de FIV ou ICSI apresenta história de cirurgia prévia. Na maioria dos casos, a repercussão cirúrgica se reflete na diminuição da resposta folicular. Pior ainda: a paciente procura tratamento para a infertilidade depois de várias cirurgias.

Qualquer intervenção sobre o parênquima ovariano pode causar destruição folicular, seja por danos

mecânicos ou lesão da vascularização. Particularmente nos endometriomas, sendo sua cápsula difícil de ser definida e aderida ao parênquima adjacente, a lesão proporcionada será maior do que na exérese de outros tipos de cistos ovarianos.

Os métodos de corrente elétrica, sejam uni- ou bipolar para a hemostasia, acarretam destruição folicular imprevisível, uma vez que, dependendo da intensidade, do tempo de aplicação e do material utilizado, é impossível estabelecer a extensão da lesão térmica provocada nos tecidos vizinhos.

A consequência da diminuição da reserva folicular em FIV/ICSI pode ser vista nos resultados de gestação dos diferentes diagnósticos de infertilidade pré-FIV/ICSI. O relatório americano (SART) de 2004 e dos anos seguintes evidenciam que, em pacientes com diagnóstico de endometriose, as taxas de gestação por ciclo de FIV/ICSI são semelhantes aos de fatores ovulatório e masculino, sendo até superiores aos fatores tubário e ISCA. No entanto, quando as pacientes são classificadas como pobres respondedoras (muitas delas após a cirurgia), as taxas de gestação são as menores entre todos as outras etiologias.

Punção do endometrioma

Como a presença física do endometrioma poderia dificultar o desenvolvimento folicular durante a estimulação ovariana, alguns autores recomendavam a punção e a aspiração dos endometriomas previamente à FIV/ICSI. Porém, efeito benéfico desta intervenção nunca ficou comprovado.

Durante o procedimento de aspiração folicular, endometriomas podem dificultar a punção de alguns folículos; em outras ocasiões, não dificultam o procedimento.

A punção intencional dos endometriomas não é recomendada (poderia aumentar a incidência de processo infeccioso), a não ser que seja necessária para a aspiração de folículos importantes. Quando necessário, tomar precauções para o líquido endometriótico não contaminar o fluido folicular, lavando a agulha após a punção do endometrioma ou usando uma nova agulha. As taxas de gestação não ficam comprometidas quando a punção foi necessária.

Conclusões

- Deve-se priorizar a paciente e o casal, e não a lesão localizada;
- A doença é sistêmica, uma síndrome;
- A evolução da doença é imprevisível e a probabilidade de progressão é indeterminada;
- Endometriose não é sinônimo de infertilidade ou necessidade de tratamento;
- Nas etapas iniciais, as causas que levam à infertilidade são inconclusivas;
- Nos estágios avançados, a infertilidade é mecânica;
- Na infertilidade mecânica, a cirurgia pode melhorar a fertilidade, mas necessita de seguimento;
- Quando há hidrossalpinge, a salpingectomia melhora os resultados de FIV/ICSI;
- O tratamento cirúrgico diminui a reserva folicular e pode interferir na fertilidade futura;
- O tratamento da infertilidade, na maioria dos casos, é realizado por técnicas de reprodução assistida;
- O bloqueio hipofisário prolongado, prévio à FIV/ICSI, parece melhorar os resultados.

Referências bibliográficas

Benaglia L, Somigliana E, Santi G, Scarduelli C, Ragni G, Fedele L. IVF and endometriosis-related symptom progression: insights from a prospective study. Hum Reprod. 2011;26(9):2368-72.

Benschop L, Farquhar C, van der Poel N, Heineman MJ. Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2010 Nov 10;(11):CD008571.

Matorras R, Corcóstegui B, Esteban J, Ramón O, Prieto B, Expósito A, Pijoan JI. Fertility in women with minimal endometriosis compared with normal women was assessed by means of a donor insemination program in unstimulated cycles. AJOG. 2010;203(4):345.e1-6.

Centers of Disease Control and Prevention [CDC]. Relatório SART 2004. Disponível em: http://www.cdc.gov/nccdphp/drh/art.htm [Acessado em ago 2015].

Werbrouck E, Spiessens C, Meuleman C, D'Hooghe T. No difference in cycle pregnancy rate and in cumulative live-birth rate between women with surgically treated minimal to mild endometriosis and women with unexplained infertility after controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. Fertil Steril. 2006;86(3):566-71.

Ziegler D, Gayet V, Aubriot FX, Fauque P, Streuli I, Wolf JP, et al. Use of oral contraceptives in women with endometriosis before assisted reproduction treatment improves outcomes. Fertil Steril. 2010;94(7):2796-9.

Endometriose na infertilidade – DIAGNÓSTICO E CONDUTA – visão do cirurgião

Luciano Gibran
CRM-SP 76.149

Diretor do Núcleo de Endoscopia Ginecológica e Endometriose do Centro de Referência da Saúde da Mulher do Estado de São Paulo – Hospital Pérola Byington; doutorando do Setor de Endometriose do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Endometriose, a presença de tecido endometrial ectópico, afeta 25% a 50% das mulheres inférteis, muitas das quais utilizam a tecnologia de reprodução assistida para conceber[1,2]. O mecanismo pelo qual a endometriose contribui para a infertilidade e o impacto sobre o sucesso do tratamento de fertilidade permanecem controversos[1,3-5]. Sabe-se que pode causar aderências que alteram a anatomia pélvica e, ainda, promovem reação inflamatória capaz de produzir um ambiente imune alterado com potencial de afetar a qualidade dos oócitos, a embriogênese e a implantação[6,7].

Vários estudos, incluindo revisões sistemáticas e metanálises, produziram resultados conflitantes sobre o impacto da endometriose na reserva ovariana e resultados da fertilização *in vitro* (FIV)[5,8,9], enquanto outros sugerem que a endometriose possa afetar negativamente o sucesso das técnicas de reprodução assistida[3,5,8,10].

Diante da complexidade e da variabilidade de informações, o objetivo desta revisão é identificar e recomendar a boa prática clínica com relação aos métodos diagnósticos e analisar as condutas terapêuticas associadas à endometriose mais recomendadas para pacientes inférteis.

A endometriose na adolescência e a importância da identificação precoce da doença

Recente publicação[11] apresentou resultados de estudo que analisou 55 adolescentes submetidas à laparoscopia, com idades entre 12 e 19 anos (idade média 17,8), por diagnóstico de endometriose. Com exceção de duas, todas as demais (96%) apresentavam queixa de dismenorreia como principal sintoma, o que representa que este sintoma deve ser valorizado, tanto por familiares quanto por profissionais de saúde responsáveis pelo atendimento primário.

A média de tempo entre a menarca e o diagnóstico da doença foi de 5,89 anos. Implantes superficiais foram encontrados em 31 casos (56,4%), endometriomas em 18 casos (32,7%) e endometriose profunda em seis casos (10,9%). Sessenta por cento das pacientes foram classificadas como estágios I e II e 40% em estádios III e IV de acordo com a classificação revisada da American Fertility Society. Após o tratamento cirúrgico, as pacientes que não referiram desejo reprodutivo foram mantidas com medicação hormonal (progesterona isolada, anticoncepcional oral combinado ou sistema intrauterino liberador de levonorgestrel [SIU-LNG]).

Cinquenta pacientes foram acompanhadas regularmente por período de 97,5 meses em média (cinco a 315 meses). Durante o seguimento foram observados 12 casos de endometrioma ovariano, cinco casos novos e sete recorrências (taxa de recorrência de 36,84%), além de 12 casos de endometriose profunda, nove casos novos e três recorrências (taxa de recorrência de 50%).

É fundamental compreender que o diagnóstico precoce, o tratamento adequado e o seguimento periódico visam a reduzir a progressão da doença e sequelas; no entanto, essa suposição tem baixo nível de evidência. As razões para o atraso no diagnóstico estão relacionadas à baixa consciência da afecção pela população geral[12], demora na procura de cuidados médicos, falta de consciência por prestadores de cuidados de saúde e dificuldade de interpretação dos sintomas pelas próprias pacientes e familiares.

Ante esta preocupação e à relação da doença com as repercussões no futuro reprodutivo, observou-se que a doença avança ao longo dos anos, com pico entre as idades de 40 e 44 anos[13], ainda que a gravidade tenha sido associada à idade de início precoce; portanto, é fundamental prestar atenção às adolescentes que sofrem de dor menstrual[14].

Pacientes assintomáticas em uso de anticoncepcional hormonal podem ter a doença em progressão

O uso mundial de contraceptivos orais contribuiu para o rápido declínio na fertilidade, pois as mulheres passaram a atrasar o nascimento do primeiro filho até a idade em que a fecundidade feminina é menor, aumentando a incidência de infertilidade relacionada à idade[15]. Após a revolução provocada pela pílula anticoncepcional, o desenvolvimento das técnicas de reprodução assistida desde os anos 1980 deu a impressão de que a fertilidade feminina pode ser manipulada a ponto de tornar possível a gravidez em qualquer fase da vida. No entanto, os dados demonstram claramente que a idade da mulher é o principal fator prognóstico para o resultado de FIV, e que a idade avançada está associada a menores taxas de gravidezes bem-sucedidas[16].

Além disso, as pílulas anticoncepcionais hormonais sabidamente minimizam sintomas de dor associados à endometriose[17] e, deste modo, usuárias de pílulas desde a adolescência passam anos sem conhecimento da existência e da progressão da dismenorreia

intensa, o que contribui para o atraso do diagnóstico até o momento de conceber (na maioria das vezes, tardiamente), momento de declínio espontâneo da reserva ovariana[15]. Ainda, há na literatura controvérsias sobre o risco do uso prolongado de anticoncepcionais orais contribuírem para a progressão da endometriose, principalmente na forma profunda[18].

Doença de fácil suspeição

A endometriose é uma doença sintomática em 90% dos casos e os sintomas apresentam-se invariável – mas não exclusivamente, de forma cíclica. Dismenorreia intensa, dispareunia de profundidade, alterações do hábito intestinal e urinário, além de dor para evacuar e urinar e eventual hematoquezia e hematúria no período perimenstrual, são fortes indícios da presença da doença. A dor pélvica crônica não associada à menstruação também pode ser uma manifestação da endometriose[19]. A infertilidade pode ou não estar associada e a presença permite um diagnóstico mais precoce comparado a pacientes sem desejo reprodutivo que apresentam apenas a queixa de dor. Estudos relatam atraso no diagnóstico de endometriose, com a casuística estudada no Brasil demonstrando demora em média de quatro anos para pacientes com queixa de infertilidade e 7,4 anos para pacientes com queixa de dor[20].

Diagnóstico

Além de sintomatologia específica é possível observar no exame físico, nos casos de endometriose profunda e/ou ovariana, alterações muito sugestivas da doença por meio do toque vaginal, o qual pode delimitar nodulações dolorosas em fundo de saco posterior, ligamentos uterossacros, redução de mobilidade cervical com dor à mobilização e aumento de volume anexial. Para a complementação diagnóstica por imagem, a ressonância magnética de pelve e o ultrassom transvaginal com preparo intestinal representam excelentes ferramentas, com elevada acurácia para detecções de lesões profundas de retossigmoide e retrocervicais, ambos operadores dependentes[21].

No entanto, é relevante mencionar que o diagnóstico definitivo da doença é o anatomopatológico e, portanto, faz-se necessária a realização de procedimento cirúrgico, preferencialmente por via laparoscópica, permitindo identificar a forma da doença peritoneal superficial, indetectável por meio de ressonância magnética ou ultrassom transvaginal. Vale comentar que, em alguns casos, a endometriose profunda pode estar sob o peritônio, não favorecendo a visibilização por laparoscopia[22].

Doença de difícil condução

O tratamento da endometriose deve ser individualizado na totalidade dos casos. Deve-se se preocupar com a melhora do quadro doloroso sem, no entanto, deixar de pensar na preservação da fertilidade.

O tratamento cirúrgico para ressecção de focos de endometriose profunda e ablação de focos superficiais está associado à melhora significativa do quadro clínico, tanto para os casos de dor quanto para o aumento das taxas de gestação espontânea[23], porém os resultados dependem da experiência do cirurgião[24].

A cistectomia pela técnica de *stripping* da cápsula do endometrioma está associada a maiores taxas de gravidez espontânea, menores taxas de recorrência e tem sido recomendada como tratamento de escolha comparados à drenagem e à coagulação[25], porém há associação do tratamento cirúrgico com a redução da reserva ovariana, principalmente em casos de endometriomas bilaterais. A necessidade de reoperação do endometrioma ovariano também está associada à redução de reserva[26].

Pesquisas que avaliaram a influência do tratamento cirúrgico da endometriose nos estádios I e II e nos estádios III e IV prévios à realização de técnicas de reprodução assistida demonstraram resultados controversos sobre a qualidade oocitária, qualidade de embriões, taxa de implantação e de gestação[10,27,28].

A diretriz da Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia recomenda o tratamento cirúrgico de endometriomas ovarianos maiores que 3 cm apenas em casos em que houver associação de infertilidade com dor ou dificuldade de acesso aos folículos e não houver evidências que comprovem que o tratamento cirúrgico prévio à FIV aumente as taxas de gravidez[29].

Há ainda a recomendação para o congelamento preventivo de oócitos para pacientes com endometriose, principalmente aquelas que tenham cirurgia prévia para endometrioma unilateral e deverão se submeter à nova cirurgia para recorrência em ovário contralateral e em primeiras cirurgias para endometriomas bilaterais[30].

Referências bibliográficas

1. Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, Borini A. Endometriosis and infertility. J Assist Reprod Genet. 2010;27:441-7.
2. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. Lancet. 2004;364:1789-99.
3. Harb HM, Gallos ID, Chu J, Harb M, Coomarasamy A. The effect of endometriosis on in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. BJOG. 2013;120:1308-20.
4. Surrey ES. Endometriosis and assisted reproductive technologies: maximizing outcomes. Semin Reprod Med. 2013;31:154-63.
5. Barbosa MA, Teixeira DM, Navarro PA, Ferriani RA, Nastri CO, Martins WP. Impact of endometriosis and its staging on assisted reproduction outcome: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014;44:261-78.
6. Gupta S, Goldberg JM, Aziz N, Goldberg E, Krajcir N, Agarwal A. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. Fertil Steril. 2008;90:247-57.
7. Filippi F, Benaglia L, Paffoni A, Restelli L, Vercellini P, Somigliana E. Ovarian endometriomas and oocyte quality: insights from in vitro fertilization cycles. Fertil Steril. 2014;101:988-93.
8. Singh N, Lata K, Naha M, Malhotra N, Tiwari A, Vanamail P. Effect of endometriosis on implantation rates when compared to tubal factor in fresh non donor in vitro fertilization cycles. J Hum Reprod Sci. 2014;7:143-7.
9. Hamdan M, Omar SZ, Dunselman G, Cheong Y. Influence of endometriosis on assisted reproductive technology outcomes: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol. 2015;125:79-88.
10. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. Fertil Steril. 2002;77:1148-55.
11. Audebert A, Lecointre L, Afors K, Koch A, Wattiez A, Akladios C. Adolescent endometriosis: report of a series of 55 cases with a focus on clinical presentation and long-term issues. J Minim Invasive Gynecol. 2015;S1553-4650(15)00285-X.
12. Shah DK, Missmer SA. Scientific investigation of endometriosis among adolescents. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2011;24(5 Suppl):S18-S19.
13. Kennedy S. Who gets endometriosis? Women's Health Med. 2005;2:18-9.
14. Ballweg ML. Impact of endometriosis on women's health: comparative historical data show that the earlier the onset, the more severe the disease. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2004;18:201-18.
15. Baird D T, Collins J, Egozcue J, Evers L H, Gianaroli L, Leridon H. Fertility and Ageing. Hum Reprod Update 2005;11:261-76.
16. Petraglia F, Serour GI, Chapron C. The changing prevalence of infertility. Int J Gynaecol Obstet. 2013;123(Suppl 2):S4-8.
17. Group TECW. Noncontraceptive health benefits of combined oral contraception. Hum Reprod Update. 2005;11:513-25.
18. Chapron C, Souza C, Borghese B, Lafay-Pillet MC, Santulli P, Bijaoui G, et al. Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis. Hum Reprod. 2011;26(8):2028-35.
19. Fauconnier A, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. Hum Reprod Update. 2005;11(6):595-606.
20. Arruda MS, Petta CA, Abrão MS, Benetti-Pinto CL. Time elapsed from onset of symptoms to diagnosis of endometriosis in a cohort study of Brazilian women. Hum Reprod. 2003;18(4): 756-9.
21. Abrao MS, Gonçalves MO, Dias JA Jr, Podgaec S, Chamie LP, Blasbalg R. Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis. Hum Reprod. 2007;22(12): 3092-7.
22. Menakaya U, Lu C, Infante F, Lam A, Condous G. Relating historical variables at first presentation with operative findings at laparoscopy for endometriosis. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2014;54(5):480-6.
23. Vercellini P, Fedele L, Aimi G, De Giorgi O, Consonni D, Crosignani PG. Reproductive performance, pain recurrence and disease relapse after conservative surgical treatment for endometriosis: the predictive value of the current classification system. Hum Reprod. 2006;21:2679-85.
24. Gizzo S, Conte L, Di Gangi S, Leggieri C, Quaranta M, Noventa M, et al. Could surgeon's expertise resolve the debate about surgery effectiveness in treatment of endometriosis-related infertility? Arch Gynecol Obstet. 2015;292(1):217-23.
25. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. Cochrane Database Syst Rev. 2008:CD004992.
26. Muzii L, Achilli C, Lecce F, Bianchi A, Franceschetti S, Marchetti C, et al. Second surgery for recurrent endometriomas is more harmful to healthy ovarian tissue and ovarian reserve than first surgery. Fertil Steril. 2015;103(3):738-43
27. Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Farquhar C, Koninckx PR, Olive D. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010:CD001398.
28. Bianchi PH, Pereira RM, Zanatta A, Alegretti JR, Motta EL, Serafini PC. Extensive excision of deep infiltrative endometriosis before in vitro fertilization significantly improves pregnancy rates. J Minim Invasive Gynecol. 2009;16:174-80.
29. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al.; European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod. 2014;29(3):400-12.
30. Somigliana E, Viganò P, Filippi F, Papaleo E, Benaglia L, Candiani M, Vercellini P. Fertility preservation in women with endometriosis: for all, for some, for none? Hum Reprod. 2015;30(6):1280-6.

Reprodução assistida e O SERVIÇO PÚBLICO

Luiz Henrique Gebrim
CRM-SP: 43.158

Professor-Associado da Disciplina de Mastologia da Universidade de São Paulo (Unifesp); diretor do Hospital Pérola Byington

O Boletim SBRH *teve o prazer de entrevistar nesta edição o médico mastologista, Luiz Henrique Gebrim, diretor executivo do Hospital Pérola Byington, entidade que é um marco de sucesso no atendimento à mulher brasileira, não somente paulistana, pelo grande número de casos que exigem medicina especializada.*

Boletim SBRH: Poderia fazer um apanhado da reprodução assistida no serviço público brasileiro?

Dr. Gebrim: O serviço público trabalha com prioridades e estas, inicialmente, precisam de recursos, que são finitos. Assim, a primeira prioridade é a que se refere a salvar vidas, depois atender a doenças que incapacitam as pessoas e a terceira prioridade são os aspectos da vida moderna e da medicina contemporânea, que são demandas importantes, mas que não impactam a condição de uma população ao ponto de dizer que a sobrevida estaria aumentando em função dos avanços da medicina. Nessa cronologia está a questão da reprodução humana, na prioridade número três, porque grande parte dos recursos do serviço público no Brasil, no Canadá e em países europeus busca atender a doenças que estão matando – acidentes de trânsito, câncer, doenças cardiovasculares, infecciosas e degenerativas –, casos nos quais o tratamento é eficaz. Medidas preventivas com mudanças de hábitos foram importantes para o aumento da longevidade em inúmeros países. Fica em segundo plano melhorar a qualidade de vida da população, e um dos fatores a que se dá atenção em alguns dos países mais desenvolvidos é a questão da reprodução humana; no Brasil, alguns Estados com melhores condições econômicas conseguem alocar recursos, como é o caso do Estado de São Paulo. A reprodução assistida é uma demanda modesta, que cresceu pela demora, hoje em dia, de a mulher em gestar, em função da questão profissional ou simplesmente por não querer engravidar tão cedo quanto antigamente, época quando o casal logo adotava. Hoje com as técnicas de reprodução assistida a gestação passa a ser uma realidade aos casais com infertilidade. Trata-se de um procedimento de alto custo, que em alguns países ainda continua questionado como prioridade de saúde pública. No Brasil, a Constituição traz um aspecto positivo e outro negativo. O positivo é que todos têm direito a tudo; excelente. Mas, por outro lado, não há como fazer mágica, dar o direito a todos; o dinheiro é finito. Evidentemente que a questão da reprodução humana no Brasil precisa ser vista de acordo com um panorama regional, pois é um país muito heterogêneo. O Estado que não tem o mínimo para oferecer não pode nem pensar no que não é prioritário.

Mas São Paulo, sendo o Estado com mais recursos econômicos e dispondo de um grande número de especialistas qualificados, pode oferecer, a um número ainda restrito de pacientes, o acesso à reprodução assistida pela demanda crescente da população. Alguns núcleos de excelência aprimoraram as técnicas de reprodução assistida ou fertilização, e um destes – atendendo apenas o Sistema Único de Saúde (SUS) – é o Hospital Pérola Byington, que conseguiu formar um grupo de especialistas muito engajados no que fazem e ainda preocupados com a gestão do sistema de saúde pública. Temos recebido residentes e pós-graduandos do Brasil inteiro, mas a maioria está interessada em desenvolver-se em uma clínica privada, parte por não ter a opção de trabalhar em um hospital público com nossa infraestrutura e parte pela remuneração. O nosso grupo conseguiu reunir uma estrutura de primeiro mundo com trabalho engajado. Nada veio de graça, tudo foi conquistado pela equipe ao longo de 15 anos. Ao assumir o Hospital, eu percebi que existia uma estrutura profissionalmente competente e optei por mantê-la. E hoje no Brasil este é um grupo de vanguarda, porque está se preocupando com a questão da inserção do processo de reprodução no serviço público de saúde.

Boletim SBRH: Quantos serviços existem no Brasil?

Dr. Gebrim: Em todas as capitais existem grupos trabalhando com boas condições. Porém, no serviço

público, [existem serviços] somente em alguns hospitais universitários, e nenhum deles atingiu a maturidade do nosso serviço, de oferecer o atendimento totalmente gratuito (incluindo medicamentos) com mais de 300 ciclos/ano e cerca de 40% de sucesso (gravidezes). Os medicamentos de alto custo são priorizados aos pacientes de maior chance de sucesso, otimizando o uso dos fármacos com protocolo internacional adaptado à nossa realidade econômica, visando a baratear o custo. Realizamos uma triagem das pacientes e, infelizmente, não podemos contemplar todas as solicitações. Nesse contexto, somos um núcleo de excelência, com centro cirúrgico e laboratorial de última geração e biólogos altamente especializados, chegando a registrar 40% de sucesso de gravidezes, o que resulta em inúmeras publicações internacionais. Sempre procuramos manter o custeio e o aprimoramento das condições de trabalho, com novos equipamentos, para que o grupo continue formando especialistas para todo Brasil, e assim possa disseminar as técnicas no serviço público.

Boletim SBRH: Desde quando o Hospital Pérola Byington vem oferecendo o tratamento para mulheres com dificuldades de gestar?

Dr. Gebrim: Inicialmente o Dr. José Aristodemo Pinotti organizou o grupo, contrariando as premissas de prioridades na área de saúde pública, por ser um núcleo que exigiu muito investimento para aquisição de equipamentos e custeio para medicamentos. Hoje, a Secretaria Estadual da Saúde investe aproximadamente R$ 2 milhões ao ano. Conseguimos oferecer tratamento totalmente gratuito, incluindo os medicamentos, o que muitas vezes não ocorre em alguns hospitais que têm vínculo universitário, pela dificuldade de se ter o recurso.

Boletim SBRH: Que tipos de assistência estão à disposição no Hospital?

Dr. Gebrim: O Hospital, como um todo, oferece um projeto-modelo, mundialmente reconhecido. Em 2014, fomos premiados pelo Banco Mundial pela atuação com vítimas de violência sexual, as quais recebem atendimento integrado, com apoio psicológico, vacinação, atendimento médico e pericial em uma única consulta, o que faz de nós uma referência latino-americana.

O atendimento de câncer ginecológico e mamário, principalmente câncer de mama, é modelo [de referência] também, reconhecido pela Fundação Caterpillar e premiado pela Fundação Suzan Komen, uma ONG americana, prêmio este que vai permitir treinar médicos vindos de vários estados do Brasil, para serem formados pelo modelo de atendimento em consulta única, que visa a fazer mamografia, ultrassom e a biópsia no mesmo momento. Isto vai diminuir o número de casos de câncer avançado no Brasil, cujo diagnóstico (biópsia) demora de seis a nove meses na rede SUS.

Em ginecologia, temos um outro projeto que visa a oferecer método contraceptivo eficaz às mulheres em situação de vulnerabilidade, como as dependentes químicas. As mulheres são abordadas por assistentes sociais de uma equipe da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, as quais permanentemente oferecem assistência, fazem triagens e oferecem vários tipos de serviços à população vulnerável. Já colocamos mais de 120 implantes para que fiquem protegidas contra gravidez indesejada; este é um projeto inédito. Por outro lado, essa população tem a confiança de espontaneamente vir ao Hospital fazer exames de prevenção de câncer, hepatite e outras doenças, e aquelas que desejam são submetidas ao método de contracepção –, que dadas às circunstâncias, o mais eficiente é o injetável. No campo das doenças de alta complexidade, temos um núcleo muito dinâmico de excelência em endometriose, que também trabalha em conjunto com a cirurgia laparoscópica e realiza milhares de procedimentos ao ano. Hoje, o Pérola Byington se transformou em um hospital que recebe casos complexos, que outros centros não resolvem e que acabam precisando de especialistas. Nossa função é ser um Hospital estruturante, ou seja, garantir acesso e resolutividade, resolver a demanda e referenciar a paciente de volta para as Unidades Básicas ou Hospitais de média complexidade, pois nosso corpo clínico é de médicos especialistas que não podem ser sobrecarregados com casos de atendimento primário.

Boletim SBRH: Quantas mulheres já foram atendidas? E quantas crianças já nasceram no serviço?

Dr. Gebrim: Tínhamos uma média de atendimento/ano, por triagem, de aproximadamente 3 a 4 mil mulheres. Para impedir que se mantivesse uma fila muito grande,

passamos a aceitar casos somente de acordo com a capacidade real. Agora aceitamos em média 400 casos novos ao ano, de 300 a 400 ciclos, casos que já foram avaliados por ginecologistas e encaminhados pela central de regulação que distribui para o Estado todo. Já chegamos a registrar até 500 ciclos de fertilização, com eficácia de 35% a 40%, o que representa uma média de 80 a 100 bebês que são efetivamente gestados utilizando a técnica de reprodução humana. O resultado é um pouco maior que os registrados em serviços particulares, em razão da triagem. Optamos por restringir a faixa etária por um modelo que prioriza mulheres mais jovens, as quais têm mais chance de o medicamento funcionar. Temos também um banco de óvulos das mulheres que se tratam de câncer armazenados para que depois da quimioterapia tenham a possibilidade de engravidar; mais de 90 pacientes que deixaram material para congelamento.

Boletim SBRH: Por quanto tempo em média uma mulher fica em tratamento e acompanhamento?

Dr. Gebrim: Atualmente, conseguimos em três a quatro meses realizar todos os exames. Mas, é evidente que a demanda é muito superior à oferta, principalmente porque as pacientes vêm de vários estados do país para tentar uma vaga aqui no Hospital. São, em média, 30 vagas ao mês.

Boletim SBRH: Quais são as dificuldades para manter este serviço?

Dr. Gebrim: As dificuldades vêm da gestão de equipamentos muito delicados, que exigem manutenção permanente e de custo elevado. A principal dificuldade é também manter uma equipe multidisciplinar qualificada e este é o quesito principal para quem quer trabalhar com reprodução humana. Não basta ter dinheiro e construir uma megaestrutura. Temos exemplos até mesmo aqui em São Paulo de serviços muito bem equipados e que não funcionam. É preciso conseguir engajamento das equipes, para que estejam voltadas à prática do serviço público e eventualmente que haja reciclagem periódica, o que é muito difícil em função dos salários menos atraentes.

Boletim SBRH: A equipe é composta por quais profissionais?

Dr. Gebrim: Médicos, biólogos, enfermeiros, assistentes sociais, psicólogos, as equipes que fazem aperfeiçoamentos e aprimoramentos e técnicos em diagnóstico por imagem.

Boletim SBRH: Quantas crianças já nasceram aqui por reprodução assistida?

Dr. Gebrim: Acredito que, com a média de 30% de eficiência dos últimos 10 anos, podemos calcular que chega perto de 400/500 nascimentos.

Boletim SBRH: Gostaria de deixar uma mensagem de encerramento?

Dr. Gebrim: O que é importante registar é que embora o SUS tenha muitas prioridades de gestão, há exemplos em todo país de sucesso como o nosso Hospital. Diagnosticamos e tratamos 1.400 mulheres por ano com câncer de mama e mais 500 de câncer de colo de útero. Nesse panorama, conseguimos fazer muito, considerando o porte do hospital [médio]. Apesar da alta complexidade dos procedimentos aqui realizados, o custo de tratamento de todas as doenças é muito baixo. Com apenas 130 leitos temos conseguido realizar 700 cirurgias ao mês, o que representa perto de 8 mil cirurgias em um ano – equivalente, muitas vezes, ao que registra uma instituição de grande porte. Se todos trabalhassem com esses números, conseguiríamos melhorar muito a eficiência do SUS. Procuramos trabalhar aqui em modelos eficientes, garantido maior acesso, resolutividade, alta rotatividade de leitos e qualidade no atendimento.

Indicação genética para o casal infértil

Ciro Martinhago
CRM-SP: 102.030

Doutor em Genética Reprodutiva pela Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp) de Botucatu; pesquisador do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); diretor da Chromosome Medicina Genômica; membro da equipe de genética do Hospital Albert Einstein

A pesquisa sobre as causas genéticas da infertilidade masculina e feminina cresceu acentuadamente nos últimos anos, seguindo a esteira do desenvolvimento das técnicas de fertilização *in vitro* (FIV). Assim, a genética reprodutiva vem ganhando mais importância para as clínicas de reprodução humana assistida e para os casais que querem tomar decisões baseadas em informações genéticas para então proceder às técnicas de fertilização assistida.

Está bem estabelecido, hoje em dia, que alterações genéticas são frequentes causas de problemas de infertilidade. Fatores genéticos de infertilidade incluem aberrações cromossômicas, mutações genéticas únicas, síndromes e doenças monogênicas ou multifatoriais.

Seguramente, o aconselhamento genético, combinado com análises cromossômicas, deve ser indicado para casais inférteis e subférteis, uma vez que condições como a insuficiência ovariana primária podem ser causadas por pré-mutações no gene FMR1, enquanto ovários policísticos combinados com sintomas tardios de AGS resultam de mutações no gene CYP21A2. Homens azoospérmicos ou oligospérmicos, que não apresentam anormalidades cromossômicas, devem ter o gene CFTR analisado.

As estatísticas apontam que as razões de infertilidade dos casais que procuram as técnicas de fertilização assistida são atribuídas às causas masculinas de infertilidade (11%), às causas femininas (24%) e a problemas do casal (40%). No entanto, em 25% dos casos, a razão para a infertilidade permanece não identificada.

De todos os casos de infertilidade, de 3,3% a 9,8% são causados por cromossomopatias femininas. Se o cariótipo for normal devem ser consideradas análises genéticas moleculares, especialmente para testar mutações do gene FMR1 na falência ovariana prematura e mutações no gene CYP21A2 em ovários policísticos e/ou outros sintomas de início tardio da síndrome androgenital (deficiência de 21-hidroxilase).

Entre todos os homens inférteis, os fatores genéticos contam 30% dos casos, ainda que apenas uma pequena proporção desses fatores possa ser testada. A frequência de anormalidades cromossômicas é 10 a 15 vezes maior que na população em geral. Existe uma correlação bastante clara entre número de espermatozoides e taxa de anormalidades cromossômicas.

Dependendo do problema de infertilidade existente, a checagem genética deve ser realizada com uma ou mais das abordagens metodológicas disponíveis: análise cromossômica, citogenética molecular (FISH) ou análise molecular do DNA.

Até o momento, cerca de 300 mutações genéticas (das quais 70 são síndromes) são conhecidas por causarem desordens produtivas. Para efeito de guia de orientação clínica, este texto está concentrado nas causas genéticas mais comuns de infertilidade e nos testes genéticos que devem fazer parte do moderno protocolo de abordagem genética do casal infértil.

Análise do cariótipo

Há mais de 30 anos sabe-se que a prevalência de anormalidades cromossômicas é mais alta em homens inférteis. Estatísticas demonstram que a incidência do fator cromossômico em homens inférteis varia de 2% a 8%, com a média de 5%. Assim, a análise do cariótipo deve ser fortemente indicada para os casos de azoospermia e grave oligozoospermia. Nesses casos, o sequenciamento citogenético é mandatório antes de qualquer procedimento de reprodução assistida (incluindo a inseminação intrauterina).

Recomenda-se ainda a análise do cariótipo durante o processo diagnóstico de mulheres inférteis que apresentam disfunção ovariana primária ou perdas fetais recorrentes. A síndrome de Turner é a mais comum anormalidade cromossômica em mulheres inférteis, mas também existem aberrações autossômicas estruturais que podem ser encontradas com certa frequência na análise do cariótipo. Este exame é obrigatório para mulheres candidatas à FIV.

Um aspecto importante de prognóstico e opções terapêuticas é a existência de mosaicismo genético, que se define pela presença de pelo menos duas linhas celulares com diferentes cariótipos, que se desenvolveram a partir de um único óvulo fertilizado. A alta incidência de mosaicismo na síndrome de Turner, cerca de 50%, é notável. Se a cromossomopatia for detectada precocemente, a paciente deve ser alertada sobre o alto risco de falência ovariana prematura. Mulheres grávidas com síndrome de Turner ou mosaicismo têm chances empíricas de 15% de gerar crianças com a monossomia 45X.

Microdeleções do braço longo do cromossomo Y

Esta triagem de microdeleção é fortemente recomendada durante a investigação diagnóstica de pacientes inférteis com azoospermia não obstrutiva e oligozoospermia grave, independentemente de outras causas aparentes de lesões testiculares. Esta análise não é indicada quando a concentração de espermatozoides for superior a 10 milhões/mL. Além disso, todos os indivíduos com azoospermia não obstrutiva e oligozoospermia grave devem ser analisados para microdeleções YQ antes de qualquer procedimento de reprodução assistida.

Gene CFTR

A triagem para mutações do gene CFTR (incluindo o alelo T5) é fortemente recomendada para indivíduos inférteis com diagnóstico de ausência congênita bi- ou unilateral dos vasos deferentes (CBAVD ou CUAVD). Sempre que o casal planejar uma gravidez por técnicas de reprodução assistida, este teste deve ser realizado no homem afetado e na parceira.

As mutações no gene de CFTR também estão associadas à redução da fertilidade feminina. Mulheres afetadas pela fibrose cística são subférteis e têm risco mais elevado de gravidez complicada. A prevalência da mutação CFTR, na população em geral, e a maior probabilidade de ocorrência de uma mutação CFTR nos parceiros masculinos que se submetem à ICSI, fazem com que este teste seja recomendado para as mulheres que se submetem aos procedimentos de reprodução assistida.

Gene KAL1 – síndrome de Kallmann

Embora a síndrome de Kallmann seja rara e a análise de mutação do gene KAL1 não esteja facilmente disponível,

é importante incluir a triagem do gene KAL1 em todos os exames realizados com homens com hipogonadismo hipogonadotrófico, azoospermia e anosmia. A síndrome de Kallmann deve ser suspeitada e a análise do gene KAL1 realizada apenas em mulheres com HH. Causas recessivas autossômicas dominantes e de HH podem estar presentes, mas os genes responsáveis por estas condições não são ainda conhecidos.

Gene receptor de andrógeno

Este teste é indicado para homens azoospérmicos e gravemente oligozoospérmicos com índice de sensibilidade de alta de andrógeno (ASI), embora a indicação não seja obrigatória. O teste deve ser realizado como um segundo passo na sequência da análise de cariótipo. Obviamente, quando estão presentes outras manifestações clínicas da insensibilidade androgênica, o gene AR deve ser rastreado para mutações.

Síndrome do X frágil

Mutações no gene FMR1 localizadas no braço longo do cromossomo X são diferenciadas em mutações plenas, pré-mutações e alelos intermediários. Mutações plenas no homem causam a síndrome do X frágil (causa de retardamento mental mais comum em homens). Na mulher, o risco de dificuldades de aprendizado ou deficiências mentais menores é maior. Esse teste é altamente recomendável para mulheres com oligomenorreia causada por disfunção ovariana, especialmente quando a FIV é considerada. Além disso, o rastreamento genético deve ser realizado quando anormalidades não óbvias estiverem presentes, mas existe resposta pobre à estimulação ovariana. Um cuidadoso aconselhamento genético deve ser oferecido à paciente, pois portadoras de pré-mutações estão predispostas à expansão da repetição na linha germinal. Portanto, mulheres que carregam pré-mutações têm alto risco de gerar crianças do sexo masculino com retardo mental.

Mutações genéticas da fibrose cística

Na fibrose cística, uma doença autossômica recessiva, os pacientes são heterozigotos ou homozigotos compostos para mutações do gene CFTR (regulador de condutância transmembranar de fibrose cística). Certas mutações do gene CFTR estão associadas com aplasia congênita bilateral dos vasos deferentes (CAVD) com ou sem manifestação da CF. Mutações da CFTR também podem resultar de aplasia unilateral dos vasos deferentes (AVD), o que resulta em oligozoospermia grave (≤ 1 milhões de espermatozoides/mL), além de outras desordens.

Casos de CAVD ou AVD unilateral com grave oligozoospermia ou azoospermia devem ter sempre indicação para testes genéticos moleculares para o gene CFTR. Outras razões para esse rastreamento genético são baixo volume de ejaculação (< 2 mL) com um pH < 7,2 e baixos níveis de frutose e betaglucose. Se for o caso de um procedimento de FIV com ICSI, é sensato que ambos os parceiros sejam testados para mutações do gene CFTR, considerando ainda as possibilidades dos testes pré-natais não invasivos.

Abortos recorrentes

Para os ginecologistas, três gravidezes perdidas consecutivamente caracterizam o aborto de repetição. Já para os geneticistas, dois ou mais abortos no histórico familiar caracterizam o aborto de repetição, mesmo que haja uma gravidez bem-sucedida. Em termos populacionais, aproximadamente 3% das mulheres podem carregar uma aberração cromossômica de um dos pais. Assim, é obsoleta a antiga recomendação de iniciar testes genéticos após o terceiro aborto.

Se um aborto for combinado com prévia gravidez de natimorto ou de uma criança com malformações, com ou sem deficiências mentais, o risco de aberrações cromossômicas aumenta para aproximadamente 5,5%.

Testes genéticos do produto abortado também devem ser inclusos no moderno protocolo de abordagem genética do casal infértil. Os resultados podem esclarecer a etiologia do aborto com até 99% de precisão e acerto, e também é possível fazer um diagnóstico genético diferencial quando o feto abortado for do sexo feminino.

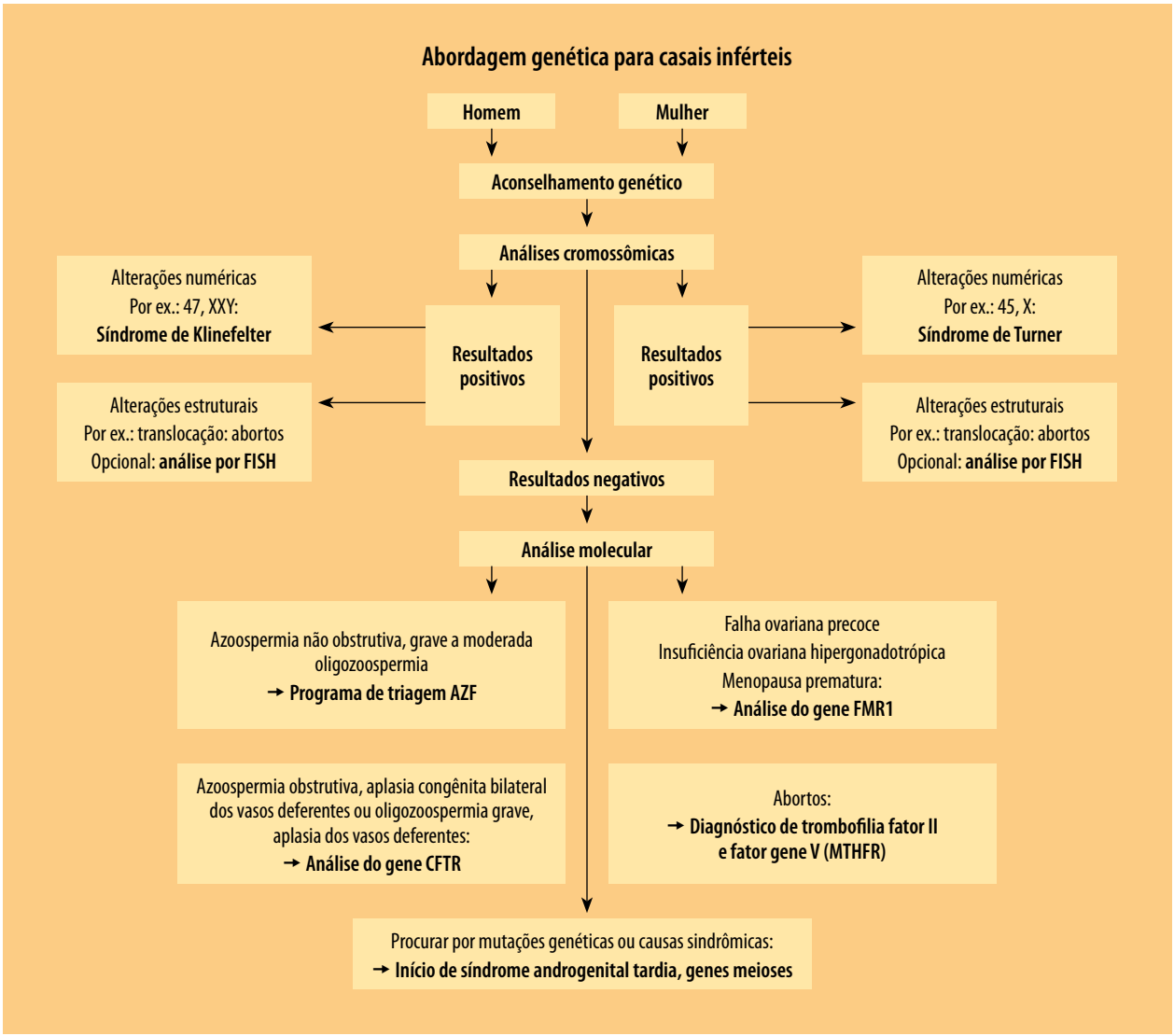
Diagnóstico genético pré-implantacional

As chances de um embrião ter o número incorreto de cromossomos eleva-se de acordo com a idade da mãe, e potencialmente com a idade do pai. Para mulheres na

faixa dos 20 anos, um em cada 10 embriões pode ter um número incorreto de cromossomos, mas para mulheres na faixa dos 40 anos, mais de 75% podem ser errados.

Graças à tecnologia NGS (*next generation sequence*), é possível selecionar geneticamente os embriões a serem implantados. O exame checa o número de cromossomos e testa as mutações em genes e variações no DNA mitocondrial dos embriões: são analisados 300 genes associados a 700 doenças.

Na maioria das vezes, embriões com anormalidades cromossômicas falham na implantação no útero. e aqueles que não falham geralmente são abortados. Os que chegam a termo na gravidez nascem com desordens genéticas, como as síndromes de Down e de Turner. Essa tecnologia permite drástica redução do número de abortos e a garantia de um bebê sem graves anormalidades genéticas para os casais que se submetem à FIV.



Referências bibliográficas

Foresta C, Ferlin A, Gianarol L, Dallapiccola B. Guidelines for the appropriate use of genetic tests in infertile couples. Euro J Human Gen. 2002;10(5):303-12.

Androgênios em mulheres más respondedoras

Yaron Hameiry
CRM-SP: 50.230

Médico-assistente do Serviço de Reprodução Humana do Hospital Pérola Byington

Apesar do avanço das tecnologias de reprodução assistida, a resposta ovariana pobre ainda é considerada uma tarefa desafiadora em medicina reprodutiva.

O termo "má respondedora" (*poor responder*) é usado para definir a mulher que requer altas doses de indutores da ovulação e que produz número de folículos menor que o esperado.

Fisiologicamente, a baixa resposta ovariana à hiperestimulação ocorre em função da redução de folículos sensíveis ao FSH, condição conhecida como baixa reserva ovariana.

Tipicamente a paciente má respondedora apresenta alguns dos seguintes fatores:

- Crescimento de poucos folículos em ciclo de fertilização assistida (≤ 4 folículos);
- Baixo número de oócitos recuperados em ciclo prévio de reprodução humana (≤ 4 oócitos);
- Pico de estradiol na hora do HCG ≤ 500 pg/mL;
- Concentração sérica de inibina B < 45 pg/mL;
- CFA (contagem de folículos antrais) < 6;
- AMH (hormônio antimülleriano) < 1 ng/mL;
- FSH no terceiro dia menstrual > 10 MUI/mL;
- Idade materna > 40 anos;
- Volume ovariano < 3 cc;
- Testes dinâmicos usados para avaliar a reserva pela mensuração dos hormônios FSH e/ou estradiol após uso de medicação. Entre estes testes podem ser citados testes do clomifeno, da leuprolida e do FSH (EFORT).

Em 2011, foi elaborado o critério de Bolonha pelo qual a paciente só pode ser considerada má respondedora caso possua pelo menos dois dos seguintes três critérios:

- Idade materna avançada (acima de 40 anos) ou qualquer outro fator de risco para má resposta ovariana;
- História anterior de má resposta ovariana;
- Testes de reserva ovariana anormais.

Porém, a ocorrência de dois episódios de má resposta ovariana após indução com altas doses é suficiente para definir a paciente como má respondedora.

Estima-se que 9% a 24% das pacientes submetidas à estimulação ovariana para fertilização assistida sejam más respondedoras.

Estudos experimentais em macacos Rhesus sugeriram que os androgênios poderiam ampliar o efeito do FSH na foliculogênese.

O uso de testosterona ou desidroepiandrosterona (DHEA) nesses animais:

- Aumentou o número de receptores do FSH nas membranas das células da granulosa;
- Levou ao recrutamento precoce dos folículos primordiais;
- Estimulou o crescimento inicial dos folículos e como consequência houve desenvolvimento de maior número de folículos pré-antrais e antrais;
- Aumentou a expressão do IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina 1) no ovário.

Há diferentes tipos de receptores androgênicos (AR)[1] expressos nas células teca-ovarianas, células da granulosa e ao longo de todas as fases do desenvolvimento folicular, inclusive no oócito. No entanto, os padrões de expressão podem diferir entre si.

Enquanto nos estágios pré-antrais/antrais do desenvolvimento folicular há número abundante de AR, haverá seu declínio no estágio de folículos maduros e fase pré-ovulatória. Assim que a expressão para AR diminui, o receptor esteroide dominante muda de AR para receptor estrogênico.

Os androgênios regulam diretamente o crescimento do folículo pré-antral, evitam atresia folicular e estão envolvidos na formação de folículos antrais, no recrutamento dos folículos primordiais e no processo de ovulação.

As doses que mantêm os níveis séricos de testosterona total dentro do patamar fisiológico são:

- < 50 mg/dia de DHEA;
- < 40 mg/dia de testosterona oral;
- < 2,5 mg/dia de testosterona transdérmica.

Efeitos colaterais: sangramentos vaginais irregulares, náuseas ou vômitos, enxaqueca ou cefaleia, depressão ou alterações de comportamento, infecções vaginais ou irritações, fadigas, contrações musculares involuntárias e redução da libido.

Com base nesses dados, tem sido proposta a utilização de vários androgênios e/ou agentes de modulação de androgênio[2-4] para pacientes que respondem mal, tendo por objetivo o aumento do número e da maturação dos oócitos após estimulação ovariana por meio de fertilização *in vitro*.

Estima-se que 9% a 24% das pacientes submetidas à estimulação ovariana para fertilização assistida sejam más respondedoras

Estas intervenções incluem:

- Pré-tratamento com testosterona transdérmica;
- Pré-tratamento com DHEA[5];
- Adição de inibidores da aromatase (letrozol ou anastrozol);
- Associação do hormônio luteinizante recombinante (LHr);
- Adição de gonadotrofina coriônica humana (hCG) durante a estimulação ovariana.

Pré-tratamento com testosterona transdérmica

Massin *et al.* (2006)[6]

No trabalho, 25 pacientes-controle receberam placebo, 24 pacientes usaram 1 grama de testosterona gel 1% ao dia (10 mg/dia de testosterona), iniciada juntamente com agonista do GnRH ou pílula anticoncepcional, 15 a 20 dias antes do uso do FSH recombinante e aplicado por 15 a 20 dias.

Apesar de a aplicação de testosterona gel resultar em aumento significativo dos níveis de testosterona plasmática não houve alteração significativa no número de folículos antrais, oócitos maduros e número de embriões entre os grupos.

Fabregues *et al.* (2009)[7]

Trinta e uma pacientes-controle fizeram uso de minidose do agonista do GnRH para supressão pituitária, depois recebendo altas doses de FSH. De outro lado,

Os androgênios são uma opção atraente para a melhora da resposta à estimulação controlada, tanto para quantidade quanto para qualidade oocitária

31 pacientes fizeram uso de agonista do GnRH na dose habitual. Após supressão pituitária foi acrescido 2,5 mg de testosterona transdérmica gel 1% ao dia durante cinco dias, precedendo o uso do FSH.

No grupo que aplicou a testosterona, houve aumento de folículos e oócitos recrutados quando comparado ao grupo-controle.

Kim *et al.* (2011)[8]

Cinquenta e cinco pacientes alocadas como controle e outras 55 em uso de testosterona. Todas as pacientes usaram estrogênio (valerato, 1 mg/dia) e progesterona (noretindrona, 5 mg/dia) no pré-tratamento de forma contínua por 21 dias. Todas receberam antagonista do GnRH para supresão pituitária. A indução da ovulação com 300 IU ao dia de FSH recombinante foi iniciada cinco dias após a suspensão do estrogênio e progesterona.

No grupo testosterona, 55 pacientes usaram 12,5 mg/dia em gel 1% a partir do sexto dia de estrogênio e progesterona e o aplicaram por 21 dias.

O número de oócitos aspirados, maduros e fertilizados e de embriões de boa qualidade, taxa de implantação embrionária e taxa de nascidos vivos por ciclo iniciado foi significativamente maior no grupo que fez pré-tratamento com testosterona.

Kim *et al.* (2014)[9]

Neste estudo, 120 pacientes foram recrutadas e divididas em grupo-controle, duas, três e quatro semanas de uso de 12,5 mg de testosterona gel 1%.

Apos três semanas de pré-tratamento com testosterona houve aumento significativo da contagem de folículos antrais, redução significativa do diâmetro médio folicular, redução do valor do índice de resistência arterial do estroma ovariano, além de redução significativa da dose total de FSH recombinante administrado quando comparado ao grupo-controle. O número de oócitos aspirados, maduros e fertilizados foi significativamente maior após três e quatro semanas de aplicação de testosterona. As taxas de gravidez clínica e nascidos vivos apresentaram aumento significativo apenas no grupo que usou quatro semanas de testosterona quando comparadas ao grupo-controle.

Pré-tratamento com DHEA

Barad, Brill e Gleicher (2006)[10]

Foram estudados 101 pacientes casos-controle e outras 89 pacientes fizeram uso de DHEA. Elas usaram 75 mg (3 x 25 mg) ao dia de DHEA oral, por 16 semanas antes de começar o ciclo de indução.

O tratamento com DHEA resultou em aumento da taxa de gravidez clínica e da taxa de gravidez cumulativa quando comparada com grupo-controle.

Wiser *et al.* (2010)[11]

Foram 16 pacientes alocadas como casos-controle e outras 17 em uso de DHEA. Elas usaram 75 mg ao dia de DHEA oral, seis semanas antes do estímulo ovariano, e o administraram por seis semanas. Pacientes usuárias de DHEA que não conseguiram engravidar e tentaram novo ciclo tomaram DHEA oral por pelo menos 16 a 18 semanas.

Em ambos os grupos, para a supressão pituitária, utilizou-se de agonista do GnRH na dose habitual e a indução foi feita com 450 UI ao dia de FSH recombinante + 150 UI ao dia de LH recombinante.

A comparação entre o grupo-controle e as que usaram DHEA no primeiro ciclo revelou aumento de gestação e taxas de nascidos vivos, porém sem significância estatística.

Quando o segundo ciclo foi acrescido houve aumento significativo na taxa de nascidos vivos.

Nenhuma alteração significativa foi observada nos outros parâmetro do IVF.

Gleicher, Weghofer e Barad (2010)[12]

Receberam suplementação de DHEA 120 pacientes com idade igual ou inferior a 38 anos e com história de reserva ovariana baixa (25 mg, 3 x ao dia) por 30 a 120 dias. Quanto maior foi o tempo de utilização do DHEA maior foi o aumento na concentração do hormônio antimülleriano, havendo aumento na quantidade e na qualidade oócito/embriões.

Adição de inibidores da aromatase (letrozol ou anastrozol)

Garcia-Velasco *et al.* (2005)[13]

Foram 76 pacientes alocadas como casos-controle e outras 71 pacientes em uso de 2,5 mg ao dia de letrozol oral, nos primeiros cinco dias de estimulação.

Todas as pacientes foram bloqueadas com pílula anticonceptiva no ciclo precedente e induzidas com 225 UI ao dia de FSH recombinante + 150 UI ao dia de HMG em regime antagonista.

O uso do letrozol aumentou significativamente a concentração de androgênios intraováricos, porém, não houve diferença entre o número de folículos maduros de um grupo e a taxa de fertilização do outro. A taxa de gravidez por transferência mostrou-se maior no grupo com letrozol, mas sem significado estatístico. O número de oócitos aspirados e as taxas de implantação e gestação múltipla apresentaram aumento significativo com uso do letrozol.

Ozmen *et al.* (2009)[14]

Foram 35 pacientes alocadas como casos-controle e outras 35 fizeram uso de 2,5 mg ao dia de letrozol oral duas vezes, a partir do terceiro dia de estímulo ovariano por cinco dias.

Todas as pacientes foram induzidas com 450 UI ao dia de FSH recombinante. Porém as pacientes do grupo-controle começaram no D3, enquanto as que tomaram o letrozol, a partir do D5. Em ambos os grupos, foi utilizado o protocolo de GnRH antagonista.

Com o uso de letrozol reduziu-se a quantidade de gonadotrofinas. Não houve diferença entre oócitos recuperados e gravidez clínica entre os dois grupos.

> Os resultados ainda são controversos, o número de pacientes testadas é pequeno e há necessidade de outros trabalhos científicos

Pré-tratamento ou adição de rLH durante a estimulação ovariana com gonadotrofinas

Berkkanoglu *et al.* (2007)[15]

Receberam apenas 600 UI ao dia de FSH recombinante 51 pacientes (controles). Outras 46 pacientes fizeram uso de 600 UI ao dia de FSH recombinante + suplementação diária de 75 UI de LH recombinante, a partir do sétimo dia de indução até o HCG.

Não houve alterações dos parâmetros ovulatórios. Conseguiu-se redução da quantidade de gonadotrofinas aplicadas.

Ferraretti *et al.* (2014)[16]

Para 21 pacientes casos-controle que receberam 400 UI ao dia de FSH recombinante em protocolo

com antagonista, quatro casos, e agonista, 17 casos; 22 pacientes receberam pré-tratamento com 150 UI ao dia de LH recombinante por quatro dias precedendo à administração de 400 UI ao dia de FSH recombinante em regime com agonista. Não houve diferença estatística entre as taxas de fertilização dos dois grupos. Porém, foi encontrado aumento significativo do número de oócitos coletados, da taxa de clivagem, do número de ciclos transferidos, da taxa de implantação e da taxa de nascidos vivos por paciente naquelas que usaram previamente LH recombinante quando comparadas com o grupo-controle.

Adição de hCG

Berkkanoglu *et al.* (2007)[15]

Foram 48 pacientes que fizeram uso de 600 UI ao dia de FSH recombinante + 75 UI ao dia de hCG a partir do sétimo dia de indução até o HCG.

Não houve alterações dos parâmetros ovulatórios. Conseguiu-se redução da quantidade de gonadotrofinas aplicadas.

Os androgênios são uma opção atraente para a melhora da resposta à estimulação controlada, tanto para quantidade quanto para qualidade oocitária. Há a possibilidade de aumento das taxas de gestação e de nascidos vivos. Não há relato de efeitos colaterais até o momento. Os resultados ainda são controversos, o número de pacientes testadas é pequeno e há necessidade de outros trabalhos científicos a fim de ser definida com clareza a dosagem de androgênios necessária para o tratamento, época de início e tempo de uso.

Referências bibliográficas

1. Walters KA. Role of androgens in normal and pathological ovarian function. Reproduction. 2015;149(4):R193-R218.
2. Bosdou JK, Venetis CA, Kolibianakis EM, Toulis KA, Goulis DG, Zepiridis L, Tarlatzis BC. The use of androgens or androgen-modulating agents in poor responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2012;18(2):127-45.
3. Casare RCM, Freitas GC, Centa LJ. Androgens in poor responders. Reprod Climat. 2013;28(2):80-5.
4. Narkwichean A, Maalouf W, Campbell BK, Jayaprakasan K. Efficacy of dehydroepiandrosterone to improveovarian response in women with diminished ovarian reserve: a meta-analysis. Reprod Biol Endocrinol. 2013;11:44.
5. Massin N, Cedrin-Durnerin I, Coussieu C, Galey-Fontaine J, Wolf JP, Hugues JN. Effects of transdermal testosterone application on the ovarian response to FSH in poor responders undergoing assisted reproduction technique – a prospective, randomized, double-blind study. Hum Reprod. 2006;21(5):1204-11.
6. Fabregues F, Peñarrubia J, Creus M, Manau D, Casals G, Carmona F, Balasch J. Transdermal testosterone may improve ovarian response to gonadotrophins in low-responder IVF patients: a randomized, clinical trial. Hum Reprod. 2009;24(2):349-59.
7. Kim CH, Howles CM, Lee HA. The effect of transdermal testosterone gel pretreatment on controlled ovarian stimulation and IVF outcome in low responders. Fertil Steril. 2011;95(2):679-83.
8. Kim CH, Ahn JW, Moon JW, Kim SH, Chae HD, Kang BM. Ovarian features after 2 weeks, 3 weeks and 4 weeks transdermal testosterone gel treatment and their associated effect on ivf outcomes in poor responders. Balsaenggwa Saengsig. 2014;18(3):145-52.
9. Barad D, Brill H, Gleicher N. Update on the use of dehydroepiandrosterone supplementation among women with diminished ovarian function. J Assist Reprod Genet. 2007;24:629-34.
10. Wiser A, Gonen O, Ghetler Y, Shavit T, Berkovitz A, Shulman A. Addition of dehydroepiandrosterone (DHEA) for poor-responder patients before and during IVF treatment improves the pregnancy rate: A randomized prospective study. Human Reprod. 2010;25(10):2496-500.
11. Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. Improvement in diminished ovarian reserve after dehydroepiandrosterone supplementation. Reprod Biomed Online. 2010;21(3):360-5.
12. Garcia-Velasco JA, Moreno L, Pacheco A, Guillén A, Duque L, Requena A, Pellicer A. The aromatase inhibitor letrozole increases the concentration of intraovarian androgens and improves in vitro fertilization outcome in low responder patients: a pilot study. Fertil Steril. 2005;84(1):82-7.
13. Ozmen B, Sönmezer M, Atabekoglu CS, Olmus H. Use of aromatase inhibitors in poor-responder patients receiving GnRH antagonist protocols. Reprod Biomed Online. 2009;19(4):478-85.
14. Berkkanoglu M, Isikoglu M, Aydin D, Ozgur K. Clinical effects of ovulation induction with recombinant follicle-stimulating hormone supplemented with recombinant luteinizing hormone or low-dose recombinant human chorionic gonadotropin in the midfollicular phase in microdose cycles in poor responders. Fertil Steril. 2007;88(3):665-9.
15. Berkkanoglu M, Isikoglu M, Aydin D, Ozgur K. Clinical effects of ovulation induction with recombinant follicle-stimulating hormone supplemented with recombinant luteinizing hormone or low-dose recombinant human chorionic gonadotropin in the midfollicular phase in microdose cycles in poor responders. HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17292895" \o "Fertility and sterility." Fertil Steril. 2007;88(3):665-9.
16. Ferraretti AP, Gianaroli L, Motrenko T, Feliciani E, Tabanelli C, Magli MC. LH pretreatment as a novel strategy for poor responders. BioMed Res Inte. 2014;2014:926172.

Endometriose profunda infiltrada em rectossigmoide: fatores críticos a serem considerados antes do manejo

Abrão MS, Petraglia F, Falcone T, Keckstein J, Osuga Y, Chapron C. Deep endometriosis infiltrating the recto-sigmoid: critical factors to consider before management. Human Reprod Update. 2015;21(3):329-39.

Andrey Cechin Boeno
CRM-RS 26.562

Delegado SBRH-RS; mestre em Medicina e Ciências da Saúde pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS); médico do Serviço de Ginecologia do Hospital São Lucas da PUC-RS – Setor de Reprodução Humana

A endometriose representa um desafio para os ginecologistas, tanto do ponto de vista clínico quanto cirúrgico. É uma doença com grande número de publicações nos últimos anos e que ainda apresenta muitos dilemas em relação à melhor abordagem terapêutica.

Nesse sentido, Dr. Maurício Simões Abrão, em associação com colaboradores de outros países, publicou um artigo que aborda os principais fatores para manejo da endometriose profunda com comprometimento intestinal.

Após criteriosa seleção, foram analisados 122 artigos sobre o assunto. Segundo os autores, estima-se que o envolvimento intestinal por nódulos de endometriose profunda ocorra em 8% a 12% das mulheres com a enfermidade, o que é uma taxa muito significativa diante da alta incidência dessa doença atualmente.

A principal indicação para cirurgia em endometriose profunda é a dor, e muito se discute em relação à sua indicação nos casos de infertilidade. Além disso, a alta morbidade cirúrgica associada ao procedimento reforça a necessidade da abordagem do problema por cirurgiões experientes e por equipe multidisciplinar.

A importância da presente publicação consiste em orientar sobre o manejo mais adequado de pacientes com endometriose profunda do intestino.

Sobre a indicação cirúrgica, os autores referem que o procedimento deve ser aconselhado nas seguintes situações:

- Pacientes com dor significativa como dispareunia e disquezia, que resultam maior comprometimento da qualidade de vida (escala visual analógica > 7);
- Pacientes com sinais de obstrução intestinal;
- Pacientes que tiveram falha em fertilização *in vitro* (FIV).

No tocante às pacientes assintomáticas, os autores destacam que apenas o diagnóstico por imagem não é sufiente para indicar a cirurgia.

A abordagem de assintomáticas e inférteis é ainda controversa. O artigo propõe a realização de cirurgia apenas após duas falhas de FIV, devido à falta de evidências de que a cirurgia possa melhorar as taxas de gravidez.

Nos casos em que existe a associação da dor com a infertilidade, cirurgia e FIV têm mostrado resultados satisfatórios em relação à gravidez. Se a dor não for grave, e gravidez a prioridade, a FIV parece ser a melhor opção. Nos casos de dor importante, a cirurgia é indicada como primeira alternativa, e depois a FIV, caso não ocorra gestação nos seis meses após o tratamento.

No que tange ao diagnóstico pré-operatório, várias publicações recentes colocam a ultrassonografia transvaginal com preparo intestinal como o exame com maior sensibilidade para detecção de endometriose profunda.

No artigo, os autores também propõem um algoritmo muito útil para o manejo da endometriose com envolvimento intestinal, baseado especialmente na escala analógica visual da dor e na profundidade, tamanho e número de nódulos demonstrados pela ultrassonografia transvaginal.

Para o manejo adequado da endometriose profunda, é importante entender a influência de diferentes fatores na decisão do melhor tratamento. Lembrar que, se o tratamento cirúrgico foi indicado, deve ser realizada a ressecção completa das lesões. Recordar, outrossim, que, por ser um procedimento complexo e com alta morbidade, deve ser realizado por profissional experiente e capacitado.

Mylena Rocha Camarço
CRM-GO 11.643

Pós-Graduação em Videoendoscopia Ginecológica e Reprodução Assistida no Centro de Assistência em Reprodução Humana – Brasília. *Fellowship* em Medicina Reprodutiva pela Universidade Paris XI – Hospital Antoine Beclert – Clamart, France. Diplome Universitaire em Técnicas Avançadas em Reprodução Assistida pela Universidade Paris XI – Hôpital Antoine Beclert – Clamart, France. Professora-Assistente Efetiva pela Universidade Católica de Goiás (PUC-GO), Saúde da Mulher I e II, coordenadora da Saúde da Mulher I. Delegada Regional de Goiás da SBRH

Letrozol *step-up* protocolo: o efeito de um novo protocolo de superovulação para aumentar taxa de gravidez em casal com infertilidade inexplicada, submetidos à inseminação intrauterina

Galal AF. Letrozole step-up protocol: the effect of a novel superovalution induction protocol to enhance pregnancy rate in a couple with unexplained infertility undergoing intrauterine insemination. Fertil Steril. 2015;104(Suppl. 3):e328. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.07.1025.

A estimulação do ovário com citrato de clomifeno, inibidores da aromatase (letrozol) ou gonadotrofina exógena é vulgarmente combinada com inseminação intrauterina (IIU) no tratamento de casais com infertilidade inexplicada. A utilização com sucesso do inibidor da aromatase, o letrozol, para a estimulação do ovário foi documentada quando administrado como dose diária única ou múltipla (DailyDose) fixa. Para conhecimento, o desenvolvimento multifolicular com letrozol sem a adição de hormônio folículo estimulante (FSH) não tem boa indicação. Este trabalho foi realizado para investigar o sucesso de um protocolo *step-up* de letrozol como tentativa de desenvolvimento multifolicular para alcançar efeito nos resultados de ciclos de IIU em casais com infertilidade inexplicada.

Estudo prospectivo, randomizado e controlado, em que 100 casais com infertilidade inexplicada submetidos à IIU foram randomizados em dois grupos, cada um incluindo 50 mulheres.

O tamanho da amostra foi calculado utilizando o *software* Epi-Info 2002. Um grupo de casais inférteis foi submetido à indução ovárica por letrozol e o outro grupo foi induzido por gonadotropina.

A hiperestimulação ovariana controlada do grupo A foi feita por protocolo *step-up* de letrozol do dia 2 ou 3 do ciclo menstrual por dose inicial de 2,5 mg, aumentada para 2,5 mg, por dia, durante três dias – outras (total de quatro dias 2,5; 5; 7,5 e 10 mg). No grupo B, a hiperestimulação ovariana foi realizada com gonadotrofina menopáusica humana (HMG) de acordo com a reserva ovariana inicial. A gonadotrofina coriônica humana (hCG) foi administrada quando o folículo dominante apresentava 17 mm e a inseminação realizada após 36 horas da administração do HCG. A fase lútea com progesterona vaginal e exame de BhCG realizado 14 dias após a inseminação e ultrassom confirmando a gravidez clínica após detecção do coração fetal em torno de seis a oito semanas de gravidez.

Observou-se que o protocolo letrozol *step-up* foi associado ao desenvolvimento do ovário multifolicular com uma média de 1,5 ± 0,7, que era inferior a esta detectado com HMG 3,1 ± 1. No entanto, isso não afetou a taxa de gravidez clínica que foi estatisticamente insignificante (16% no grupo letrozol *versus* 18% no grupo HMG), o que pode refletir a boa qualidade dos ovócitos, além de boa receptividade sugerida pela diferença não significativa na espessura endometrial. O custo de ciclos letrozol foi significativamente menor que o do grupo HMG.

	Grupo leprozol *step-up*	Grupo HMG	Valor de p
Idade	26,3 ± 4,4	25,9 ± 3,8	0,749
HMG	26,7 ± 1,2	27,3 ± 1,6	0,092
Número de folículos	1,5 ± 0,7	3,1 ± 1	0,001
Espessura endometrial	9,5 ± 0,7	9,4 ± 0,8	0,472
Taxa de gravidez clínica	16%	18%	0,79
Custo*	185 ± 0	349,8 ± 65,5	0,001

* libra egípcia

Com isso, mais um artigo mostra a validade e a eficácia do letrozol e seu protocolo *step-up* em pacientes com infertilidade sem causa aparente, para induções da ovulação, comparado à indução da ovulação com HMG pelo de um custo financeiro mais baixo e pela melhor adesão do paciente.

A música e A VIDA

A música embeleza a vida, sensibiliza as pessoas e até mesmo os animais. Há quem garanta que faz as plantas crescerem mais viçosas. A música é uma das mais importantes manifestações para o ser humano. Pode-se até afirmar que o desenvolvimento humano foi sempre acompanhado do aprimoramento da música ou vice-versa.

Semiologicamente, a palavra música deriva do grego (*μουσική τέχνη* [*musiké téchne*]) e poderia ser traduzida literalmente como "arte das musas". É a primeira das manifestações artísticas, na lista das sete artes consideradas pelo homem. Está presente sempre com intenção de demonstrar sentimentos e de marcar datas importantes e acontecimentos.

Não é possível imaginar sequer uma existência sem música, como também é bastante difícil, em sentido restrito, conceituá-la com propriedade. Tanto é que sequer Freud, o Pai da Psicanálise, conseguiu descrever ou aprofundar-se no sentido da música. Para ele, era difícil entender a inclinação mental a ser comovido por algo que não sabia por que o afetava. Para Lao Tse, a "música na alma pode ser ouvida pelo universo". Friedrich Nietzsche garante que "Sem a música, a vida seria um erro".

Assim sendo, desde que sejam sons e silêncios com algum tipo de organização e repetição e considerados de alguma forma agradável, isto pode ser chamado de música. Das composições mais elaboradas até improvisos, nos diversos gêneros, a música complementa com plenitude a existência.

O estudo da música se divide em melodia, harmonia e ritmo. A melodia se refere à parte cantada de uma música; a harmonia é a base da melodia (as notas, propriamente ditas); e o ritmo se refere ao tempo da composição e é essencial para o acompanhamento.

Instrumentos de sopro medievais.

Parede de pedra retratando músicos e seus instrumentos musicais. Cena musical assíria – arte e cultura da Mesopotâmia e da Babilônia, Museu Istanbul, Turquia.

A variedade da música

A música clássica pode ser considerada o primeiro registro organizado e desenvolveu-se primeiramente para atender a ofícios e celebrações religiosos em geral. Teve o auge na Europa do século XIX, representada pela genialidade de compositores como Beethoven, Bach, Mozart e tantos outros, contratados ou apadrinhados por reis para demarcar a fé e a religiosidade.

As óperas pode-se dizer que são o aprimoramento da música clássica, pois são um conjunto de árias que contam uma história, unindo melodia, poesia e representação, acrescentando ainda um visual sempre magnífico. Há um ditado que garante que a ópera se ama ou se odeia; nunca se fica isento à sua incursão.

As primeiras óperas foram compostas em italiano e há quem diga que somente se pode considerar como este tipo de música se for cantada em italiano ou latim. Muitas peças foram também escritas em alemão. O registro mais antigo de uma ópera data de 1594, *Dafne*, cuja partitura, hoje incompleta, foi composta por Jacopo Peri (1561-1633), que musicalizou versos de Ottavio Rinuccini (1562-1621). Porém, foi *Orfeu*, de Cláudio Monteverdi (1567-1643), de 1607, a primeira

ópera considerada "organizada", pois contava uma história com estrutura.

A popularidade da ópera chegou ao máximo com as composições de Verdi e Puccini, entre os séculos XIX e XX. Este também foi o estilo musical que inaugurou o conceito de celebridade, com a popularidade do tenor Enrico Caruso. Dentre as óperas mais famosas estão: *Don Giovanni*, de Wolfgang Amadeus Mozart (1756-1791); *Barbeiro de Sevilha*, de Gioacchino Rossini (1792-1868); *Os anéis de Nibelungo*, de Richard Wagner (1813-1883); *La Traviata*, de Giuseppe Verdi (1813-1901); *Carmem*, de Georges Bizet (1838-1875); *La Bohéme*, de Giuseppe Puccini (1858-1924).

Grupos musicais

Alguns agrupamentos têm um repertório musical constituído somente por sons vocais ou cantigas com letras simples, as quais, por vezes, marcam tarefas, como senhoras cantarolando enquanto lavam roupas em um rio ou em uma fonte. Indígenas e civilizações primitivas demonstram seus dotes musicais acrescentando tambores e rudimentares instrumentos de sopro, como aqueles que orquestram as festas tipo o brasileiríssimo Quarup. As formações mais elaboradas e requintadas são as orquestras sinfônicas ou filarmônicas, tanto em número de integrantes quanto em repertório refinado.

A classificação para os agrupamentos musicais não é exatamente formal, pois pode ser bastante diversificada. Solista é o nome que se dá aos musicistas que se apresentam sozinhos com seu instrumento. Conjunto normalmente é quando um cantor se apresenta com alguns instrumentos, em número variado. As nomenclaturas mais formais são duo ou duplas (esta última muito utilizada para os sertanejos), trio (trio Irakita,

LA DAFNE
D'OTTAVIO
RINVCCINI
Rappresentata alla Serenis. GRAN DVCHESSA
DI TOSCANA
Dal Signor Iacopo Corsi.
IN FIRENZE
APPRESSO GIORGIO MARESCOTTI
M D C.
Con Licenza de' Superiori.

A capa de Dafne, de Jacopo Peri (1561-1633), considerada a primeira partitura.

Quarup – festival da nação indígena do Xingu em homenagem aos mortos ilustres.

muito famoso desde os anos 1950), quarteto (MPB4), quinteto e sexteto (quinteto do Jô – que hoje é um sexteto). Banda é um conjunto de vários instrumentos musicais, os quais, juntos, produzem um arranjo musical, como os grupos de *rock* e aqueles que se apresentavam no coreto de muita cidade pequena, e é também a forma como se chamam os agrupamentos musicais militares e solenes (banda marcial).

E a orquestra!

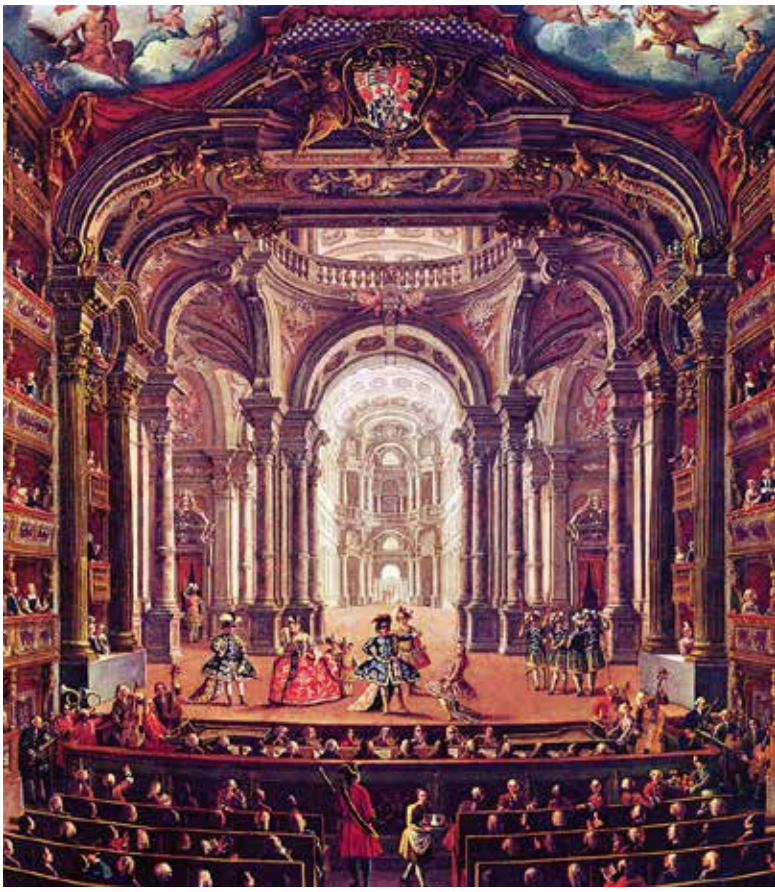
Com o passar do tempo, alguns grupos musicais foram se aprimorando, agregaram variedade de instrumentos e se transformaram no que hoje é denominado orquestra sinfônica ou filarmônica. Na verdade, não há diferença específica de um título para o outro; normalmente são usados os dois termos quando existe mais de uma orquestra na mesma cidade.

O termo vem do grego antigo (*orkhéstra* [*ὀρχήστρα*]) e era como se chamava o espaço físico dos teatros entre o público e o palco ou o lugar onde se alojava o coro.

As primeiras orquestras reconhecidas como agrupamentos musicais organizados surgiram no princípio do século XVII, na transição do Renascentismo para o período Barroco. Há registros de que a obra *L'Orfeo* (1607), de Claudio Monteverdi (1567-1643), tenha sido uma das primeiras iniciativas de organizar um grupo em torno de uma espécie de partitura única, elaborada especialmente para a apresentação em questão.

Giovani Gabrielli (1557-1612), em 1600, com *Sinfonias Sacras*, é um dos representantes da orquestra barroca, formada especialmente por cordas e, como Monteverdi, também "ensaiou" certa organização para a formação dos músicos, mas neste período ainda mais baseada em instrumentos de corda como a gamba.

Com a chegada do século XVIII, o violino foi se sobressaindo na formação, consolidando a posição de destaque que tem até hoje nas orquestras clássicas, cujos mais importantes representantes foram Arcangello Corelli (1623-1713), Antonio Vivaldi (1678-1741), Georg Philipp Telemann (1681-1767), Johann Sebastian Bach (1685-1750) e Georg Friedrich Händel (1685-1759).



Uma apresentação operística no Palazzo Madama, Turin, Itália. Pintura a óleo de Pietro Domenico Oliviero, 1750, O Teatro Régio de Turim.

O período da orquestra clássica é marcado pelo desenvolvimento da Escola de Mannheim, Alemanha, que coincide com a transferência da corte de Carlos III Felipe, fugindo da invasão francesa em 1720.

A música como um todo se "profissionalizou" desde então, com equilíbrio, afinação, precisão e, principalmente, variação de dinâmica e articulação, fase creditada a Johann Stamitz (1717-1757), cujo trabalho primoroso permitiu a estruturação da música em sonata e sinfonia, no período que regeu a orquestra da escola a partir de 1745.

Os principais representantes do período clássico e mais renomados compositores de sinfonias são Wolfgang Amadeus Mozart (1756-1791), Joseph Haydn (1732-1809), Ludwig van Beethoven (1770-1827), dentre outros, período quando os instrumentos ainda

Johann Stamitz (1717-1757), cujo trabalho primoroso na Escola de Mannheim permitiu a estruturação da música em sonata e sinfonia.

seguiam a tendência daqueles basicamente de cordas de arco.

Com a modernização das válvulas ou pistões, os instrumentos de sopro (trompas, trompetes etc.) aumentaram a participação na orquestra, fazendo crescer o número de integrantes, aumento este também ocorrido nos grupos de madeira e metais para balancear o volume de menor tonalidade e aumentar a percepção de todos os instrumentos. A partir desta mudança, cresceu também o tamanho das salas com capacidade para abrigar esses agrupamentos maiores, que resultam na possibilidade de composições com maior gama de timbres e potência sonora. Os mais importantes representantes deste período são Franz Schubert (1797-1828), Felix Mendelssohn Bartholdy (1809-1847), Frédéric Chopin (1810-1849), Robert Schumann (1810-1856), Johannes Brahms (1933-1897), dentre outros.

No final do século XIX, alguns compositores criaram óperas já mais elaboradas na linguagem tanto harmônica quanto poética, e o rol destes artistas é bastante grande.

Integrantes, instrumentos e maestro

O número de integrantes de uma orquestra é bastante variado; normalmente, não é menor do que 80 elementos, porém sempre será determinado pela obra a ser executada ou pelo repertório que apresenta. Algumas composições pedem alguns instrumentos específicos que não são comuns a todas as orquestras, como a harpa, o saxofone e até mesmo o piano.

Os instrumentos são divididos em classes: cordas (violinos, violas, violoncelos, viola de arco); sopro de madeira (oboés, flautas, flautins, clarinetes, fagotes); sopro de metal (trompetes, trombones, trompas, tubas); e instrumentos de percussão (xilofone, vibrafone, tímpanos, triângulos, gongos, pratos, carrilhão sinfônico).

Cada grupo de instrumentos costuma ter um musicista principal, o já mencionado solista. A orquestra como um todo tem como elemento principal o primeiro violinista, chamado *spalla*; para os metais, o principal é um trompetista; e, para os de madeira, um flautista.

A figura do maestro é um tanto moderna, habitual somente a partir da metade do século XIX, resultado do grande aumento do número de participantes e da complexidade das composições, exigindo uma figura que pudesse decidir, coordenar e garantir um caráter para a orquestra como um todo e ainda se preocupar com andamento e dar destaque a certos instrumentos, bem como organizar ensaios e agendas.

Orquestra de Berlim, Alemanha, uma das mais importantes do mundo.

XVI SIMPÓSIO NACIONAL DE REPRODUÇÃO HUMANA

O XVI Simpósio Nacional de Reprodução Humana aconteceu em Salvador, BA, nos 18 e 19 de setembro de 2015, com 120 participantes e alguns dos mais importantes nomes da reprodução humana entre eles Carlos Tantini, da Itália; o presidente da SBRH, Mário Cavagna Neto, SP; Mário Henrique Burlacchini, SP; Rui Alberto Ferriani, SP; Vinícius Medina Lopes, DF, entre muitos outros que fizeram deste mais um importante encontro para a categoria.

Agenda de eventos

2016

Fevereiro

HORMOGIN – 19ª Jornada de Hormonioterapia em Ginecologia
26 e 27
Centro de Convenções Rebouças – São Paulo (SP)
Informações: ISBEM – (11) 3813-8896 /
contato@hormogin.com.br

Março

ISGE – Gynecological Endocrinology the 17th World Congress
2 a 5
LFirenze, Itália
Informações: Secretariat – isge2016@btcongress.com

Obstetrics and Gynecology 2016
13 a 18
Boston, EUA
Informações: Harvard Medical School Department of Continuing Education – CEPrograms@hms.harvard.edu

II Simpósio Internacional de Anatomia Pélvica Laparoscópica
23 e 24
Santa Casa de Misericórdia, São Paulo, SP
Contato: www.nucleonaveg.com.br/

23rd World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility
21 a 23
Melbourne, Austrália
Informações: Congressmed – cogi@congressmed.com

Abril

SGGO/CREMEGO – 15ª Jornada de Reprodução Humana
16
Auditório CREMEGO
Informações: (62) 3285-4607
ginecologia@sggo.com.br
www.sggo.com.br

The Reproductive Health Summit 2016
19 a 21
London, Reino Unido
Informações: Euroscicon – enquiries@euroscicon.com

Maio

CERVICOLP – 2016
5 a 7
Centro de Convenções Rebouças – São Paulo (SP)
Contato: (11) 3283-4121 – Elza
www.colposcopiasp.org.br
sbptgicsp@uol.com.br

IX Congresso Mineiro de Ginecologia e Obstetrícia
11 a 14
Minascentro – Belo Horizonte, MG
Informações: Consult Eventos (31) 3291-9899
www.consulteventos.com.br

SOBRAC – IX Congresso Brasileiro de Climatério e Menopausa
19 a 21
Centro de Convenções Frei Caneca, São Paulo, SP
Informações: sobrac@menopausa.org.br
www.menopausa.org.br
Secretaria Sobrac (11) 5584-6938

SOGOMATSUL – XIV Congresso Brasileiro de Obstetrícia e Ginecologia na Infância e Adolescência
25 a 28
Centro de Convenções Arquiteto Rubens Gil de Camilo – Campo Grande, MS
Informações: www.sogomatsul.com.br

Junho

XXX Jornada de Obstetrícia e Ginecologia da Santa Casa de Misericórdia
9 a 11
Centro de Convenções Rebouças – São Paulo (SP)
Informações: www.jornadasantacasa.com.br
RG Eventos: (11) 3253-3713

SGOB – 48º Congresso de Ginecologia e Obstetrícia do DF
15 a 17
Centro de Convenções Ulysses Guimarães – Brasília, DF
Informações: (61) 3245-3681 / (61) 9622-2865

Agosto

SOGESP – XXI Congresso Paulista de Obstetrícia e Ginecologia
25 a 27
Transamérica Expo Center, São Paulo, SP
Informações: (11) 3884-7100

Setembro

22th IFFS World Congress
21 a 25
India Expo Mart, New Delhi, Índia
Informações: www.iffs2016.com

Outubro

SOGIPA – XVIII Congresso Sulbrasileiro de Ginecologia e Obstetrícia
13 a 15
Hotel Bourbon - Foz do Iguaçu, PR
Informações: www.sogipa.org.br

SBUS – 20º Congresso Brasileiro de Ultrassonografia
19 a 22
Centro de Convenções Frei Caneca, São Paulo, SP
Informações: (11) 3081-6049 / sbus@sbus.org.br

27º CONGRESSO BRASILEIRO DE REPRODUÇÃO HUMANA

3 a 5 de Novembro de 2016
Centro de Convenções Rebouças - SÃO PAULO

AGENDE-SE

TEMAS PRINCIPAIS:

- ONCOFERTILIDADE
- ESTIMULAÇÃO OVARIANA CONTROLADA
- TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL
- ASPECTOS ATUAIS DA CONTRACEPÇÃO
- SEXUALIDADE NO CLIMATÉRIO
- DIAGNÓSTICO NÃO INVASIVO EM MEDICINA FETAL
- ENDOMETRIOSE E INFERTILIDADE: QUAIS AS DIRETRIZES?
- TÉCNICAS LABORATORIAIS EM REPRODUÇÃO ASSISTIDA

INFORMAÇÕES E INSCRIÇÕES:

www.sbrh.org.br
sbrh2016@rgcomunic.com.br
(11) 3253-3713

Realização: SBRH Sociedade Brasileira de Reprodução Humana

Organização: RG EVENTOSCORPORATIVOS