

# Reprodução & Climatério

A revista REPRODUÇÃO & CLIMATÉRIO, anteriormente denominada REPRODUÇÃO, é órgão oficial de divulgação da SBRH, SOBAGE e SOBRAC. Está registrada sob nº ISSN 1413-2087, e indexada no Index Medicus Latino Americano. Sua distribuição se faz a todos os sócios das sociedades participantes e aos principais serviços universitários da América Latina.

## Editor:

*Mario Cavagna*

## Editores Associados

*Eduardo Pandolfi Passos*

*João Sabino Pinho Neto*

*Paulo Spinola*

## Editores Anteriores

Araken Irerê Pinto  
Dirceu Mendes Pereira  
Edmund Chada Baracat

Nelson Vitielo  
Nilson Donadio  
Nilson Roberto de Melo

Newton Eduardo Busso  
Rui Alberto Ferriani  
Marcos Felipe Silva de Sá

## Conselho Editorial

Aarão Mendes Pinto Neto, Campinas, SP  
Agnaldo Pereira Cedenho, São Paulo, SP  
Alberto Soares Pereira Filho, Rio de Janeiro, RJ  
Alkindar Soares, Rio de Janeiro, RJ  
Almir Antonio Urbanetz, Curitiba, PR  
Álvaro Petracco, Porto Alegre, RS  
Anaglória Pontes, Botucatu, SP  
Angela Maggio da Fonseca, São Paulo, SP  
Aroldo Fernando Camargos, Belo Horizonte, MG  
Artur Dzik, São Paulo, SP  
César Eduardo Fernandes, São Paulo, SP  
Edmund Chada Baracat, São Paulo, SP  
Eduardo Leme Alves da Motta, São Paulo, SP  
Elsimar Metzger Coutinho, Salvador, BA

Fernando Freitas, Porto Alegre, RS  
Gilberto Costa Freitas, São Paulo, SP  
Hans Wolfgang Halbe, São Paulo, SP  
Hugo Maia Filho, Salvador, BA  
João Carlos Mantese, São Paulo, SP  
José Carlos de Lima, Recife, PE  
José Mendes Aldrighi, São Paulo, SP  
Juliano Augusto Brum Scheffer, Belo Horizonte, MG  
Lucas Vianna Machado, Belo Horizonte, MG  
Marco Aurélio Albernaz, Goiânia, GO  
Marcos Felipe Silva de Sá, Ribeirão Preto, SP  
Maria Celeste Osório Wender, Porto Alegre, RS  
Maria Yolanda Makuch - Campinas - SP  
Marta Finotti, Goiânia, GO

Maurício Simões Abrão, São Paulo, SP  
Newton Eduardo Busso, São Paulo, SP  
Nilson Roberto de Melo, São Paulo, SP  
Polimara Spritzer, Porto Alegre, RS  
Ricardo Baruffi, Ribeirão Preto, SP  
Ricardo Melo Marinho, Belo Horizonte, MG  
Rogério Bonassi Machado, São Paulo, SP  
Ronald Bossemeyer, Santa Maria, RS  
Rosaly Rulli Costa, Brasília, DF  
Rui Alberto Ferriani, Ribeirão Preto, SP  
Sebastião Freitas de Medeiros, Cuiabá, MT  
Selmo Geber, Belo Horizonte, MG  
Sonia Maria Rolim Rosa Lima, São Paulo, SP  
Wagner José Gonçalves, São Paulo, SP

## Conselho Editorial Internacional

Cesare Aragona, Roma, Italia  
Gian Benedetto Melis, Cagliari, Italia  
Paolo E. Levi Setti, Milão, Italia

## Editores e Impressão

Ponto Comunicação & Editora S/C Ltda.

Rua Pedro de Lucena, nº 64 - São Paulo - SP - Cep 03113-080

Fone: 0800-7723023 - E-mail: atendimento@pontoline.com.br



## Sociedade Brasileira de Reprodução Humana

Av. Jandira, 257 conj. 146 – CEP: 04080-001 – São Paulo - SP

Tel.: (11) 5055-6494 / 5055-2438

E-mail: sbrh@terra.com.br Site: www.sbrh.org.br

### Diretoria Biênio 2007-2008

**Presidente**

Dirceu Henrique Mendes Pereira

**Secretário Executivo**

Artur Dzik

**Tesoureiro - Adjunto**

Marcelino Hofmeister Poli

**1º Vice-Presidente**

Sebastião de Freitas Medeiros

**Secretário Adjunto**

Claudio Barros Leal

**Diretora Científica**

Claudete Reggiani

**2º Vice-Presidente**

Ricardo Mello Marinho

**Tesoureira - Geral**

Nilka Fernandes Donadio

**Presidente do Conselho de Delegados**

Waldemar Naves do Amaral

### Delegados da SBRH – Biênio 2007-2008

AC - JULIO EDUARDO GOMES PEREIRA

PB - RICARDO LUCENA RAMOS

AL - FABIO CASTANHEIRA

PE - VILMA GUIMARÃES DE MENDONÇA

AM - LOURIVALDO RODRIGUES DE SOUSA

PI - JOAQUIM CASTELO BRANCO BARROS

AP - ALJERRY DIAS DO REGO

PR - JAIME KULAK

BA - KARINA DE SÁ ADAMI GONÇALVES

RJ - CARLOS ANDRÉ HENRIQUES

CE - MARCELO BORGES CAVALCANTE

RN - GEORGE DANTAS DE AZEVEDO

DF - HITOMI MIURA NAKAGAVA

RO - MARINES RODRIGUES SANTOS CESAR

ES - JULES WHYTE SOARES SOUSA

RR - JOSÉ ANTONIO NASCIMENTO FILHO

GO - MARIO APROBATTO

RS - MARIA CELESTE OSORIO WENDER

MA - LUCIANE MARIA OLIVEIRA BRITO

SC - UBIRATAN CUNHA BARBOSA

MG - TULIO TADEU MARCOLINI

SE - GEORGE HAMILTON CALDAS SILVEIRA

MS - ALEX BORTOTTO GARCIA

SP - VILMON DE FREITAS

MT - MARCIA MARLY WINCK YAMAMOTO

TO - FÁBIO ROBERTO RUIZ DE MORAES

PA - NELSON LUIZ DE OLIVEIRA SANTOS

Editorial	53
-----------	----

---

## Atualização

Utilização de técnicas de reprodução assistida e resultados perinatais	Patrick Bellelis Fábio R. Cabar Adolfo W. Liao Maria de Lourdes Brizot Marcelo Zugaib	54
--	---	----

Use of assisted reproduction technologies and perinatal outcome

*Os autores analisam a relação entre as técnicas de reprodução assistida e os resultados perinatais.*

Diagnóstico genético pré-implantacional	Marina Neves Rebouças Fabiana Ribeiro de Oliveira Waldemar Naves do Amaral	60
---	--	----

Preimplantation genetic diagnosis

*O diagnóstico genético pré-implantacional (PGD) tem sido utilizado para selecionar embriões livres de uma condição genética específica, com resultados promissores, embora ainda questionáveis do ponto de vista ético.*

HPV, HIV e Anticoncepção	Marcelino Espírito Hofmeister Poli	63
--------------------------	---------------------------------------	----

HPV, HIV and contraception

*O autor faz considerações sobre anticoncepção em pacientes com infecção por HPV e HIV.*

---

## Trabalhos Originais

“Coping” e crenças em mulheres no tratamento de reprodução assistida	Vera Maria Daher Maluf Esdras G. Vasconcellos	68
--	--	----

Coping and beliefs of women undergoing assisted reproduction treatment

*O presente trabalho avalia a qualidade de enfrentamento do stress (“coping”) e as crenças dessas mulheres durante o tratamento de reprodução assistida.*

### Teste da Estrutura da Cromatina Espermática: avaliação dos homens de casais com infertilidade sem causa conhecida

Mariana Nascimento Gomes  
Ricardo M. de Oliveira

74

Sperm Chromatin Structure Assay: evaluation of men of infertile couples with unknown cause

*A análise seminal convencional sem o complemento do Teste da Estrutura da Cromatina Espermática tem sua utilidade limitada.*

### Experiências com casais inférteis que utilizam a medicina reprodutiva: um estudo psicológico

Eliane V. Rovigatti Gasparini  
Antonios Terzis

79

Experiences with infertile couples that use reproductive medicine: a psychological study

*Intensos sentimentos de insegurança, impotência e frustração nos casais inférteis altera as relações vinculares, dificulta o apoio mútuo entre seus membros e provoca intensa desestruturação psíquica.*

---

## Relato de caso

### Hematocérvix espontâneo em paciente pré-menopausada

Adriana Arent  
Mariangela Badalotti  
Manoel Afonso Gonçalves  
Janaina Viegas  
Scheila Silva  
Alvaro Petracco

85

Spontaneous hematocervix in a premenopausal women

*Relato de um novo caso de hematocervix espontâneo em paciente pré-menopausada, sem história de cauterizações cervicais, conização ou uso de terapia hormonal.*

---

## Instruções aos Autores

88

## O XXIII Congresso Brasileiro de Reprodução Humana

Já temos data e local do XXIII Congresso organizado pela Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. O evento será realizado de 26 a 29 de novembro de 2008, no Centro de Convenções Frei Caneca, em São Paulo. Com mais de um ano de antecedência, a programação científica está praticamente pronta, com base em sugestões de inúmeros colegas que militam na área e que nos enviaram suas idéias sobre os mais variados temas. Acreditamos que a programação está bastante abrangente e contemplará as mais importantes áreas relacionadas à reprodução humana, como a infertilidade conjugal, reprodução assistida, contracepção, climatério, alterações endócrinas, e também os aspectos emocionais nas diferentes etapas da vida da mulher. Esperamos que o evento seja um grande sucesso, com a participação de grande número de colegas, para trocarmos nossas experiências e também para podermos rever velhos amigos e fazer alguns novos.

Contamos com a presença de todos!

**Dirceu Henrique Mendes Pereira**  
**Artur Dzik**  
**Mario Cavagna**

# Utilização de técnicas de reprodução assistida e resultados perinatais

Use of assisted reproduction technologies and perinatal outcome

Patrick Bellelis, Fábio R. Cabar, Adolfo W. Liao, Maria de Lourdes Brizot, Marcelo Zugaib



Patrick Bellelis

O Dr. Patrick Bellelis tem graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina do ABC. Fez Residência Médica no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. É Médico do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

## RESUMO

Nos últimos anos, cada vez mais se tem difundido as técnicas de reprodução assistida e seu uso. A sua relação com malformações fetais e outras alterações em crianças geradas por estas técnicas têm sido objeto de grande discussão. Através da análise da literatura dos últimos 15 anos foi possível observar que os estudos parecem demonstrar um aumento da frequência de malformações urinárias em meninos concebidos por TRA e novos pontos de discussão têm sido levantados como o risco de neoplasias, defeitos de *imprinting* gênico, alterações do desenvolvimento neuropsicomotor e até questionamentos com relação à fertilidade futura destas crianças. São necessários ainda novos estudos abrangendo casuísticas mais extensas e um seguimento a médio e longo prazo destas crianças.

**UNITERMOS:** malformação fetal, técnicas de reprodução assistida, FIV, ICSI

## Introdução

Desde o nascimento de Louise Brown, o primeiro bebê concebido após realização de Fertilização *In Vitro* (FIV), em 1978, acredita-se que mais de um milhão de crianças nasceram graças à realização de técnicas de reprodução assistida (TRA). FIV é a técnica de reprodução assistida de alta complexidade mais utilizada no tratamento de casais inférteis, sendo responsável por mais de 70% de todos os procedimentos em Medicina Reprodutiva. Cerca de 15.000 crianças nascem anualmente nos Estados Unidos com o auxílio dessa técnica. Sabe-se que, atualmente, a prevalência de crianças originadas por TRA pode corresponder a um total que varia de 1% a 3% do total de nascimentos<sup>1,2</sup>. Na Holanda, aproximadamente 1,5% de todas as crianças nascidas naquele país são de gestações alcançadas por

meio de TRA<sup>3</sup>; essa porcentagem tende a aumentar nos próximos anos, graças ao desenvolvimento de novas tecnologias e à mudança no comportamento da população, principalmente no que se refere à maternidade em idade avançada.

Originalmente a FIV foi desenvolvida para o tratamento de mulheres inférteis que apresentavam obstrução tubária ou de casais com infertilidade sem causa aparente (ISCA). Os resultados obtidos com a utilização dessa técnica para casais com infertilidade de origem masculina eram desanimadores; invariavelmente, nesses casos, a técnica não possibilitava a obtenção de embriões para transferência uterina e os casais cujo sêmen do paciente era de má qualidade nem eram admitidos para tratamento<sup>4</sup>. A injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) foi primeiramente descrita em 1992<sup>5</sup> e hoje é utilizada, no mundo todo, para o tratamento de infertilidade de origem masculina. Os resultados obtidos a partir da utilização de ICSI em casais inférteis com fator masculino são semelhantes aos observados com a FIV nos demais casais<sup>6,7</sup>. A literatura sugere que essa técnica só deva ser utilizada para casais com infertilidade de origem masculina com grave comprometimento seminal ou para aqueles com insucessos anteriores com a realização de FIV<sup>8</sup>.

Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo  
Correspondência:  
Patrick Bellelis  
R. Wanderley, 350, apto 11 – Pacaembú – São Paulo – SP  
Tel: (11) 9361-4167, (11) 3865-8066, (11) 3676-2021  
CEP: 05011-000  
pbellelis@gmail.com

Hipoteticamente, a chance de crianças nascerem malformadas é maior quando a ovulação, fertilização e o desenvolvimento embrionário precoce ocorrem sob a influência de drogas e em um ambiente artificial. Após a introdução da ICSI, técnica mais invasiva que a tradicional FIV, houve uma maior preocupação acerca de sua biossegurança; ICSI permite que a fertilização e o desenvolvimento embrionário ocorram a partir da utilização de um espermatozóide que não seria apto à fecundação em situações de normalidade; além disso, quando o espermatozóide é injetado no citoplasma do óvulo por meio de micromanipulação, uma pequena quantidade de meio de cultura também pode ser inserido dentro do gameta feminino.

Alguns autores destacam também que essa técnica prescinde de uma etapa fundamental no processo de fertilização, que é a seleção natural do espermatozóide, podendo levar à transmissão hereditária de material genético alterado<sup>9,10</sup>; além disso, como 24% das situações de infertilidade masculina estão associadas a anormalidades no cromossomo Y, a ICSI permitiria a transmissão da infertilidade de pai para filho<sup>11,12,13</sup>.

Parece estar bem estabelecido na literatura que gestações obtidas por meio de FIV ou ICSI apresentam maior incidência de gemelaridade, prematuridade e baixo peso ao nascimento quando comparadas a gestações naturalmente concebidas<sup>13,14,15</sup>. Nos últimos anos, alguns estudos começaram a sugerir que as TRA poderiam estar relacionadas a um aumento na incidência de malformações congênitas, defeitos genéticos e alterações de *imprinting* gênicos<sup>2</sup>. Teoricamente, o aumento na incidência de malformações congênitas estaria relacionado a um aumento de aberrações cromossômicas ligadas à idade avançada dos casais que utilizam TRA e ao aumento na taxa de fertilização de espermatozoides anormais. Além disso, a técnica (FIV) poderia induzir mutações pontuais pela ação de teratógenos químicos e físicos, aumentando também a incidência de malformações<sup>16</sup>.

A partir da publicação de estudo de Hansen et al.<sup>17</sup> muita discussão foi gerada e diversos outros estudos foram realizados a esse respeito. Não há, ainda, um consenso acerca do tema.

Este artigo tem por objetivo apresentar uma revisão dos estudos realizados nos últimos quinze anos sobre a utilização de técnicas de reprodução assistida e os potenciais riscos relacionados aos resultados perinatais.

## Malformações fetais: Revisão da literatura

Não há consenso na literatura quanto ao aumento de risco de malformações em gestações obtidas por meio de TRA. Estudo britânico descreveu os resultados de 1581 crianças nascidas de gestações pós TRA no período compreendido entre 1978 e 1987 e encontrou baixa incidência de malformações congênitas, semelhante à encontrada na população geral: 2,2% - 2,9%<sup>18</sup>. Risk et al.<sup>19</sup>, em 1991, publicaram os resultados perinatais e a prevalência de malformações congênitas de 1360 recém-nascidos de gestações concebidas pós FIV no período de 1978 e 1987 no “Bourn Hall Clinic” e “The Hallam Medical Center” – Inglaterra. Cerca de 2,5% dessas crianças apresen-

tou diagnóstico na primeira semana de vida de algum tipo de mal-formação congênita *Major;major*; esse índice esteve de acordo com as taxas esperadas para a população geral e não foi observado aumento em nenhum tipo de mal-formação específica.

O registro nacional francês, publicado em 1995, analisou os resultados de 80% de todos os centro de reprodução humana da França no período de 1986 a 1990; foram obtidos os dados de 7024 gestações, 5371 partos e 6879 recém-nascidos deste período. Ao comparar com os resultados das gestações espontâneas ocorridas nesse mesmo período e local, os autores concluíram que não houve diferença entre os grupos com relação à prevalência de malformações fetais (2,8% no grupo de gestações após TRA)<sup>20</sup>. Resultados semelhantes foram apresentados posteriormente a partir da avaliação de registros nacionais de nascimentos de outros países europeus como Bélgica e Dinamarca<sup>21,22</sup>.

Wennerholm et al.<sup>23</sup> publicaram estudo descrevendo a incidência de malformações em 1139 crianças nascidas após realização de ICSI nas clínicas de reprodução da Suécia. A incidência total de malformações nesse grupo foi de 7,6% (das quais quase 50% eram malformações *minor*); essa incidência também foi comparada com aquela encontrada em um grupo de crianças nascidas de gestações naturalmente concebidas no mesmo país e na mesma época, sendo encontrado OR= 1,75 (IC 95% 1,19 – 2,58) após correção das diferenças de idade materna entre os dois grupos. Importante salientar que, quando realizado pareamento para gestações únicas/múltiplas, a razão de chances diminuiu para 1,19 (IC 95% 0,79 – 1,81), mostrando que o aumento na incidência de malformações estava relacionada à maior incidência de gestações gemelares após realização de ICSI. Hipospádia foi a única mal-formação que ocorreu mais freqüentemente no grupo pós ICSI mesmo após correção das diferenças populacionais (RR= 3,0 IC 95% 1,09 – 6,50); os autores sugerem que esse achado poderia estar relacionado à presença de subfertilidade paterna.

Ericson e Källén<sup>24</sup> publicaram estudo analisando 9175 ciclos de FIV realizados no período de 1982 a 1997 na Suécia e relataram prevalência de 5,6% de malformações congênitas nas crianças nascidas após esses procedimentos. Quando comparado ao grupo controle populacional, esse índice representou uma chance 1,47 maior de ocorrência de alguma mal-formação em comparação com a população nascida de gestação espontânea (*odds ratio* OR= 1,47). Importante salientar que, depois de adequado pareamento entre os grupos que possibilitou corrigir as diferenças epidemiológicas e demográficas das duas populações estudadas, não mais se observou diferença significativa entre o grupo FIV e o grupo controle (OR= 0,89).

Hansen et al.<sup>17</sup>, em 2002, publicaram artigo com dados obtidos do registro de nascimentos ocorridos na Austrália entre os anos de 1993 e 1997; eles analisaram a prevalência de malformações *major* diagnosticadas até um ano de vida em crianças nascidas após gestações naturalmente concebidas e as nascidas após FIV / ICSI. Eles descreveram que cerca de 9,0% das crianças nascidas após TRA apresentaram algum tipo de mal-formação e concluem que a utilização de TRA re-

presentava um risco duas vezes maior que o grupo controle, mesmo após ajuste da idade materna e da paridade entre os grupos (OR 2,0 IC 95% 1,3 – 3,2;  $p < 0,001$ ).

Em 2002, estudo realizado na Holanda comparou a prevalência de malformações entre um grupo de 4224 crianças nascidas após FIV e um grupo de 314.605 crianças concebidas naturalmente, cujos partos ocorreram nos anos de 1995 e 1996; os grupos foram pareados e comparados com correção de idade materna e paridade, não encontrando diferença significativa entre os dois grupos (OR= 1,03; IC 95% 0,86 – 1,23). Só foi encontrada diferença significativa quando avaliadas exclusivamente as malformações cardíacas, com prevalência maior no grupo FIV mesmo após correção das diferenças populacionais (OR= 1,56 IC 95% 1,10 – 2,22). A tetralogia de Fallot e a hipoplasia de câmaras esquerdas foram as mais comuns<sup>3</sup>.

Merlob et al.<sup>2</sup>, em 2005, realizaram estudo para determinar a prevalência de malformações *major* em crianças nascidas após realização de FIV entre os anos de 1986 e 1994 ou após diversas TRA (inclusive ICSI) entre os anos de 1995 e 2002 em um hospital terciário em Israel, comparando com grupos controles de crianças nascidas de gestações espontâneas nos respectivos períodos. No primeiro período a prevalência de malformações após FIV foi de 9,35% (2,3 vezes maior que seu grupo controle); no segundo período esse índice foi 9,0%, 1,75 maior que no grupo controle desse período. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na prevalência de malformações entre os grupos quando comparados apenas os casos com idade entre 25 a 34 anos.

Hansen et al.<sup>25</sup> realizaram meta-análise com sete estudos considerados mais apropriados para verificar a prevalência de malformações em crianças nascidas após realização de algum procedimento de reprodução assistida; cinco desses estudos eram levantamentos populacionais e apresentavam clara definição de mal-formação; a maioria deles analisou grupos populacionais numerosos. Em todos os estudos analisados, os grupos haviam sido pareados por idade materna e paridade. Ao todo, os sete estudos incluíram mais de 16000 crianças nascidas de gestações pós TRA. Eles observaram que essas gestações apresentavam um aumento de 40% no risco de associação com malformações (OR 1,40 IC 95% 1,28 – 1,53). Em nenhum momento houve pareamento entre os grupos em relação à causa de infertilidade, o que pode ser considerado um viés desses estudos; sabe-se que, além da idade materna, as situações de infertilidade de causa masculina grave poderiam aumentar a chance de ocorrência de defeitos genéticos.

Bonduelle et al.<sup>26</sup> publicaram estudo comparando 540 crianças nascidas pós ICSI com 437 nascidas pós FIV e com outras 538 crianças nascidas após concepção natural (grupo controle) em cinco países da Europa. Os autores encontraram maior risco de ocorrência de mal-formação *major* em ambos os grupos de crianças nascidas após realização de TRA: OR 2,77 (IC 95% 1,41 – 5,46) para o grupo ICSI e OR 1,80 (IC 95% 0,85 – 3,81) para o grupo FIV. Malformações urogenitais em meninos do grupo ICSI foram as mais prevalentes; após cinco anos de seguimento, as crianças nascidas após TRA apresentaram

também maior chance de terem sido submetidas a algum tratamento cirúrgico, terem necessitado de tratamento médico ou internação hospitalar. Eles concluíram que as crianças nascidas após FIV / ICSI necessitam atenção e maiores cuidados durante os primeiros anos de vida. Não houve, mais uma vez, pareamento entre os grupos com relação à idade materna e fator causador de infertilidade.

Ainda em 2005, pesquisadores finlandeses publicaram dados de 4559 crianças concebidas por FIV, comparando-as com outras 4467 concebidas por demais técnicas de reprodução assistida e com grupo controle composto por 27978 crianças naturalmente concebidas. Eles observaram que o risco de malformações foi 30% maior no grupo de crianças nascidas pós FIV quando comparadas às demais; o risco permaneceu aumentado mesmo após ajuste por idade materna e paridade. Quando foi realizado pareamento por sexo, observou-se que o risco permanecia elevado apenas quando eram comparadas crianças do sexo masculino. Nas garotas, o risco era, na realidade, 50% menor no grupo pós FIV. Eles concluíram que FIV esteve relacionado a aumento de malformações *major* apenas em garotos nascidos de gestações únicas (Klemetti et al., 2005).

## Câncer

Alguns trabalhos publicados nos últimos quinze anos relacionam TRA com aumento do risco de ocorrência de malformações fetais e demais defeitos genéticos ou cromossômicos. Na maioria dos estudos, esse aumento no risco não é observado após correção das diferenças entre os grupos populacionais (idade materna, fator de infertilidade, gemelaridade etc). Trabalhos mais recentes apontam um risco aumentado de malformações urogenitais e cardiovasculares principalmente em crianças do sexo masculino, mesmo após pareamento entre os grupos populacionais estudados.

Acreditamos que o risco de malformações possa estar aumentado em situações de TRA em virtude do maior contingente de mulheres que buscam auxílio dessas técnicas em idades mais avançadas; da mesma maneira, a realização de tratamentos do tipo ICSI em casais com infertilidade de origem masculina grave e possível utilização de espermatozoides não-saudáveis também poderiam contribuir para a ocorrência de maiores índices de malformações nos produtos conceptuais.

Um único estudo, realizado na Holanda e publicado em 2003, relacionou a ocorrência de retinoblastoma às crianças nascidas pós TRA<sup>28</sup>. Neste estudo foram observados cinco casos de retinoblastoma em crianças que haviam sido concebidas após realização de FIV em um intervalo de dois anos. Considerando uma prevalência de 1 a 1,5% de crianças concebidas por FIV no total de nascimentos, estes dados permitiriam estimar o risco relativo (RR) em 4,9–7,2.

Os autores sugerem possível associação entre as TRA e o aparecimento de retinoblastoma, afirmando que novos estudos são necessários para a investigação desse achado.

## Imprinting gênico

Outros dois estudos tentaram relacionar desordens de *imprinting* gênico e o uso de TRA. Em estudo publicado em 2003, Maher et al.<sup>29</sup>, durante um período de três anos, encontraram uma prevalência de 4% de casos da síndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS) é um modelo de desordem de *imprinting* resultante de mutações ou epimutações afetando genes no cromossomo 11p15.5. A apresentação clínica clássica é: macroglossia, crescimento aumentado pré e/ou pós natal e defeitos da parede de uma população que abdominal anterior (Maher et al., 2003). Estudo inglês realizado entre os anos de 1989 e 2002 encontrou 149 casos de BWS, sendo que em 6 deles (4,0%) havia sido utilizada alguma TRA para concepção. A comparação do valor observado (4%) com a prevalência da síndrome na população geral (1,2%) permitiu encontrar havia feito uso de TRA, enquanto na população em geral, esta prevalência não passa de aproximadamente 1,2%, levando a uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p=0,009$ ); os autores, então, sugerem que é possível que exista associação entre BWS e TRA.

A Síndrome de Angelman ocorre em aproximadamente um em cada 15.000 recém-nascidos e, na maioria dos casos, há deleção do gene UBE3A presente no cromossomo 15, podendo também ser observada ausência de função desse gene causada por mutação pontual, dissomia paterna unilateral ou defeitos de *imprinting*. Os defeitos de *imprinting* respondem por menos de 5% dos casos (um caso para cada 300.000 recém-nascidos). Cox et al. (2002) descreveram dois casos de crianças nascidas após realização de ICSI e que apresentavam essa síndrome; ambas mostraram ( $p=0,009$ ). Outro estudo publicado por Cox *et al* em 2002 mostrou uma possível associação entre TRA e a síndrome de Angelman<sup>30</sup>. Estes estudos defeitos no *imprinting* gênico, confirmados por estudos moleculares: análise de metilação do DNA e teste *Southern-blot*. Os autores sugerem que essa associação precisa ser melhor explorada, pois processos como ICSI poderiam interferir com o processo de *imprinting* materno no oócito ou no pré-embrião e aumentar desta forma o risco deste tipo de defeitos. Recomendamos também que essa questão precisa ser acompanhada em estudos com maior tempo de seguimento dos pacientes e com grupos populacionais mais numerosos.

## Desenvolvimento neuropsicomotor e outras alterações cromossômicas

Em um estudo de revisão americano de 2005, foram avaliados todos os fatores que poderiam afetar os resultados de ICSI. Neste estudo foi constatado que a possibilidade de ocorrer anomalias cromossômicas *de novo* é de 1,6% nas crianças de ART versus 0,5% na população geral ( $p<0,007$ ). Também foi constatado que em anomalias herdadas foi de 1,4% versus 0,3-0,4% ( $p<0,001$ ), sendo que a maioria foi herdada do pai ou con-

seqüência direta dos altos índices de anomalias cromossômicas estruturais em homens com infertilidade grave<sup>31</sup>.

Este mesmo artigo de revisão quando levou em conta o desenvolvimento neuropsicomotor mostrou que em crianças menores do que 2 anos pode ser observada uma diferença significativa, mas que esta diferença desaparece quando estas mesmas crianças são avaliadas entre 3 e 5 anos. Isto muito provavelmente tem relação direta com os altos índices de prematuridade das crianças concebidas por ART.

## Conclusões

Alguns trabalhos publicados nestas últimas décadas relacionam TRA com aumento do risco de ocorrência de malformações fetais e demais defeitos genéticos ou cromossômicos. Na maioria dos estudos, esse aumento no risco não é observado após correção das diferenças dos grupos populacionais (idade materna, fator de infertilidade, gemelaridade etc). Trabalhos mais recentes apontam um risco aumentado de malformações urogenitais e cardiovasculares principalmente em crianças do sexo masculino, mesmo após pareamento entre os grupos populacionais estudados.

Acreditamos que o risco de malformações possa estar aumentado em situações de TRA em virtude do maior contingente de mulheres que buscam auxílio dessas técnicas em idades mais avançadas; da mesma maneira, a realização de tratamentos do tipo ICSI em casais com infertilidade de origem masculina grave e possível utilização de espermatozoides não-saudáveis também poderiam contribuir para a ocorrência de maiores índices de malformações nos produtos conceptuais.

Ainda é cedo para se tentar estabelecer relação entre a ocorrência de neoplasias, desordens de *imprinting* gênico ou avaliar a fertilidade em crianças nascidas por TRA. Faz-se necessário monitoramento contínuo dessas crianças e realização de novos estudos com maiores casuísticas.

Outro foco de discussão é em relação ao desenvolvimento neuro-psico motor das crianças geradas através destas técnicas. Bowen et al., em 1998, conduziram estudo prospectivo onde avaliaram o desenvolvimento neuropsicomotor de crianças geradas por TRA com até dois anos de idade e encontraram através do uso de índice de desenvolvimento mental de Bayley, uma diferença significativa, sendo a de crianças geradas por TRA menor do que daquelas que foram naturalmente concebidas<sup>32</sup>. Entretanto, estudando esta mesma amostra de pacientes, agora com idades entre 3 e 5 anos, Leslie em 2003 não encontrou diferença significativa no desenvolvimento infantil<sup>33</sup>. Place et al. em 2003 avaliou crianças nesta mesma faixa etária e também não encontrou diferença com relação ao desenvolvimento neuro-psico motor<sup>34</sup>.

Outras situações que também precisam ser melhor estudadas incluem: o papel dos testes pré-natais atuais em gestações após FIV/ICSI, resultados obstétricos e perinatais das gestações concebidas com espermatozóide não ejaculado e conseqüências do descongelamento de embriões, entre outras questões pertinentes.

---

## ABSTRACT

In the last few years, assisted reproduction techniques (ART) have become more widely used and its the relationship with fetal structural anomalies and other abnormalities in children conceived by such methods have been subject to great discussion. Literature review of the last 15 years has shown that there seems to be an increase in urinary tract malformations especially in boys. Other issues include: the sprout of malignant diseases, imprinting disorders, assessment of neuro developmental outcome and future fertility in these children. Additional studies involving greater sample size and long term follow-up are necessary before definite conclusions are drawn on this subject.

**UNITERMS:** Fetal malformation, assisted reproduction techniques, IVF, ICSI

---

## Referências bibliográficas

1. Green NS. Risks of birth defects and other adverse outcomes associated with assisted reproductive technology. *Pediatrics*. 2004; 114: 256-9.
2. Merlob P, Sapir O, Sulkes J, Fisch B. The prevalence of major congenital malformations during two periods of time, 1986-1994 and 1995-2002 in newborns conceived by assisted reproduction technology. *Eur J Med Genet*. 2005; 48: 5-11.
3. Anthony S, Buitendijk SE, Dorrepaal CA, Lindner K, Braat DDM, Ouden AL. Congenital malformations in 4224 children conceived after IVF. *Hum Reprod*. 2002; 17: 2089-95.
4. Van Steirteghem A, Bonduelle M, Devroey P, Liebaers I. Follow-up of children born after ICSI. *Hum Reprod*. Up 2002; 8:111-6.
5. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet*. 1992; 340:17-8.
6. Van Steirteghem AC, Nagy Z, Joris H, Liu J, Staessen C, Smitz J, Wisanto A, Devroey P. High fertilization and implantation rates after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod*. 1993; 8:1061-6.
7. Palermo GD, Cohen J, Alikani M, Adler A, Rosenwaks Z. Intracytoplasmic sperm injection: a novel treatment for all forms of male factor infertility. *Fertil Steril*. 1995; 63:1231-40.
8. Land JA, Evers JLH. Risks and complications in assisted reproduction techniques: Report of an ESHRE consensus meeting. *Hum Reprod*. 2003; 18: 455-7.
9. Aytoz A, De Catte L, Camus M, Bonduelle M, Van Assche E, Liebaers I, Van Steirteghem A, Devroey P. Obstetric outcome after prenatal diagnosis in pregnancies obtained after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod*. 1998; 13:2958-61.
10. Thielemans BF, Spiessen C, D'Ooghe T, et al. Genetic abnormalities and male infertility: a comprehensive review. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol*. 1998; 81:217-25.
11. Cummins JM, Jequier AM. Concerns and recommendations for intracytoplasmic sperm injection (ICSI) treatment. *Hum Reprod*. 1995; 10:138-43.
12. Macas E, Imthrun B, Keller P. Increased incidence of numerical chromosome abnormalities in spermatozoa injected into human oocytes by ICSI. *Hum Reprod*. 2001; 16:115-20.
13. Beral V, Doyle P, Tan SL, Mason BA, Campbell S. Outcome of pregnancies resulting from assisted conception. *Br Med Bull*. 1990; 46:753-68.
14. Rufat P, Olivennes F, de Mouzon J, Dehan M, Frydman R. Task force report on the outcome of pregnancies and children conceived by in vitro fertilization (France: 1987 to 1989). *Fertil Steril*. 1994; 61:324-30.
15. Koudstaal J, Braat DD, Bruinse HW, Naaktgeboren N, Vermeiden JP, Visser GH. Obstetric outcome of singleton pregnancies after IVF: a matched control study in four Dutch university hospitals. *Hum Reprod*. 2000; 15:1819-25.
16. Biggers JD. In vitro fertilization and embryo transfer in human beings. *N Engl J Med*. 1981; 304:336-42.
17. Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, Webb S. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *N Engl J Med*. 2002; 346: 725-30.
18. MRC Working party on children conceived by In Vitro fertilization. Births in Great Britain resulting from assisted conception, 1978 - 1987. *BMJ*. 1990; 300:1229-33.
19. Rizk B, Doyle P, Tan SL, Rainsbury P, Betts J, Brinsden P, Edwards R. Perinatal outcome and congenital malformations in in-vitro fertilization babies from the Bourn-Hallam group. *Hum Reprod*. 1991; 6:1259-64.
20. FIVNAT (French In Vitro National). Pregnancies and births resulting from in vitro fertilization: French national registry, analysis of data 1986 to 1990. *Fertil Steril*. 1995; 64:746-56.
21. Bonduelle M, Camus M, De Vos A, Staessen C, Tournaye H, Van Assche E, Verheyen G, Devroey P, Liebaers I, Van Steirteghem A. Seven years of intracytoplasmic sperm injection and follow-up of 1987 subsequent children. *Hum Reprod*. 1999; 14 Suppl 1:243-64.
22. Westergaard HB, Johansen AM, Erb K, Andersen AN. Danish National In-Vitro Fertilization Registry 1994 and 1995: a controlled study of births, malformations and cytogenetic findings. *Hum Reprod*. 1999; 14:1896-902.

23. Wennerholm UB, Bergh C, Hamberger L, Lundin K, Nilsson L, Wikland M, Kallen B. Incidence of congenital malformations in children born after ICSI. *Hum Reprod.* 2000; 15:944-8.
24. Ericson A, Källén B. Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study. *Hum Reprod* 2001; 16: 504-9.
25. Hansen M, Bower C, Milne E, Klerk N, Kurinczuk JJ. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects – a systematic review. *Hum Reprod.* 2005; 20: 328-38.
26. Bonduelle M, Wennerholm U-b, Loft A et al. A multi-center cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. *Hum Reprod* 2005; 20: 413-9.
27. Klemetti R, Gissler M, Sevón T, Koivurova S, Ritvanen A, Hemminki E. Children born after assisted fertilization have an increased rate of major congenital anomalies. *Fertil Steril.* 2005; 84: 1300-7.
28. Moll AC, Imhof SM, Cruysberg JRM, Meeteren AYNS, Boers M, Leeuwen FE. Incidence of retinoblastoma in children born after in vitro fertilization. *Lancet.* 2003; 361: 309-10.
29. Maher ER, Bruetn LA, Bowdin SC et al. Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproduction technology (ART). *J Med Genet.* 2003; 40: 62-4.
30. Cox GF, Burger J, Lip V, Mau UA, Sperling K, Wu BL, Horsthemke B. Intracytoplasmic sperm injection may increase the risk of imprinting defects. *Am J Hum Genet.* 2002; 71: 162-4.
31. Lewis S, Klonoff-Cohen H. What factors affect Place I, Englert Y. A prospective longitudinal study of the physical, psychomotor, and intellectual development of singleton children up to 5 years who were conceived by intracytoplasmic sperm injection outcomes? *Obstet Gynecol Surv.* 2005; 60: 111-23.
32. Bowen JF, Gibson FL, Leslie GL, et al. Medical and developmental outcome at 1 year for children conceived by intracytoplasmic sperm injection. *Lancet.* 1998; 351: 1553-1554.
33. Leslie GL, Gibson FL, Cohen J, et al. Children conceived using ICSI do not have an increased risk of delayed mental development at 5 years of age. *Hum Reprod.* 2003; 18: 2067-72.
34. Place I, Englert Y. A prospective longitudinal study of the physical, psychomotor, and intellectual development of singleton children up to 5 years who were conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with children conceived spontaneously and by in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2003; 80: 1388-1397.

# Diagnóstico genético pré-implantacional

Preimplantation genetic diagnosis

Marina Neves Rebouças<sup>1</sup>, Fabiana Ribeiro de Oliveira<sup>1</sup>, Waldemar Naves do Amaral<sup>2</sup>



Waldemar Naves do Amaral

O Dr. Waldemar Naves do Amaral é médico ginecologista. Tem Mestrado e Doutorado pela IPETESP da Universidade Federal de Goiás. É Professor Adjunto do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFGO, Presidente Nacional da Sociedade Brasileira de Ultra-sonografia, Presidente do Conselho de Delegados da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana, Presidente da Comissão Nacional da Ultra-sonografia da Febrasgo e Presidente da Associação Médica de Goiânia.

## RESUMO

O diagnóstico genético pré-implantacional (PGD) consiste no uso de técnicas moleculares ou citogenéticas durante a fertilização *in vitro* para selecionar embriões livres de uma condição genética específica para transferir para o útero. O PGD pode ser feito usando técnicas de micromanipulação para remoção de um glóbulo polar ou por biópsia de uma única célula de um blastômero com 6 ou 8 células após a fertilização *in vitro*. Foi usado inicialmente para pais com alto risco de transmitir uma doença genética específica para a prole e hoje tem sido utilizado para detectar segregação não balanceada em embriões de pais com translocação. As limitações do método atual incluem a incapacidade de distinguir entre o cariótipo normal e a translocação equilibrada. Este artigo faz uma breve revisão sobre o uso dessa nova técnica que vem ganhando espaço na obstetrícia mundial, embora não seja unânime do ponto de vista ético.

**UNITERMOS:** Diagnóstico genético pré-implantacional, gravidez, fertilização *in vitro*.

O diagnóstico genético pré-implantacional (PGD) consiste no uso de técnicas moleculares ou citogenéticas durante a fertilização *in vitro* para selecionar embriões livres de uma condição genética específica para transferir para o útero. Essa tecnologia foi desenvolvida em um esforço para oferecer uma alternativa aos casais que se opõem ao término da gestação e têm um risco significativo de um distúrbio genético específico ou aneuploidia em sua prole. O PGD pode ser feito usando técnicas de micromanipulação para remoção de um glóbulo polar ou por biópsia de uma única célula de um blastômero com 6 ou 8 células após a fertilização *in vitro*. A análise molecular usando a reação

em cadeia da polimerase foi feita para vários distúrbios monogênicos e parece dar resultados precisos. Anomalias cromossômicas têm sido recentemente diagnosticadas usando hibridização *in situ* com fluorescência. A transferência de embriões não afetados é então feita após a análise molecular ou cromossômica estabelecer que o blastômero não leva à anomalia genética em questão. Os poucos dados atualmente disponíveis acerca desta tecnologia sugerem que não há efeitos deletérios para os embriões que sofreram a biópsia. Finalmente os embriões afetados são descartados<sup>1</sup>.

O PGD foi usado inicialmente para pais com alto risco de transmitir uma doença genética específica para a prole. Diversos nascimentos foram relatados após a transferência de embriões humanos biopsiados<sup>2,3,4,5,6</sup>. O PGD também foi usado associado à hibridização *in situ* com fluorescência (FISH) para determinação do sexo fetal em doença associada ao X<sup>7,8,9,10</sup>. Outra aplicação do PGD usando FISH é a identificação de cromossomos específicos com o objetivo de diminuir o risco de transferência de embriões com aneuploidia<sup>11</sup> e reduzir a possibilidade de abortamento espontâneo ou de fetos cromossomicamente anormais<sup>12</sup>. Mais recentemente, o FISH

1. Acadêmicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás – UFG – Goiânia (GO) - Brasil

2. Chefe do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás – UFG – Goiânia (GO) - Brasil

Instituição: Fértil – Reprodução Humana – Goiânia (GO)

Correspondência:

Marina Neves Rebouças

Rua T-37 n° 3055 Residencial Praia do Forte Apt° 1001

74223-210 Goiânia-GO

E-mail: mnevesr@hotmail.com

tem sido usado para detectar segregação não balanceada em embriões de pais com translocação<sup>12</sup>.

As limitações do método atual incluem a inabilidade de distinguir entre o cariótipo normal e a translocação equilibrada. As pacientes também devem entender que o PGD pode não identificar nenhum embrião apropriado para transferência, uma possibilidade significativa se o número de embriões disponíveis para biópsia for pequeno<sup>12</sup>.

Kenneth Pierce et al., em 1998, realizaram diagnóstico pré-implantacional em uma paciente com translocação equilibrada (46,XX,-8,+der (8) t(5;8)(p13;p23)), resultando na análise de nove embriões (FISH), tendo sido encontrado um embrião normal. Mas a transferência não resultou em gestação<sup>12</sup>.

Elvire Van Assche et al. analisaram, em 1999, dois casais. O primeiro buscou ajuda pela infertilidade, sendo o marido 47,XXY e a esposa portadora de translocação t(11;22)(q25;q12). Tiveram então seis blastômeros de três embriões analisados (FISH) não resultando em transferência. O segundo casal procurou ajuda por história de cinco abortamentos espontâneos, sendo o marido portador de translocação t(11;22)(q25;q12). Tiveram 35 embriões analisados com 9 normais, sete foram transferidos (o trabalho não relata se houve sucesso na gestação)<sup>13</sup>.

Em 2000, Edith Coonen et al. publicaram um estudo analisando a realização de PGD em um casal de irmãos portadores de translocação recíproca t(3;11)(q27.3;q24.3). No casal em que o irmão era o pai, 18 embriões foram analisados, o único classificado como normal/balanceado foi transferido. Dessa transferência nasceu uma menina com cariótipo balanceado. No casal em que a irmã era a mãe, 6 embriões foram estudados não resultando em transferência<sup>14</sup>.

Em 2001, Verlinsky et al., publicaram um estudo sobre a realização de PGD para obtenção de feto livre do gene anômalo da síndrome de Fancone. O objetivo dos genitores era fazer transplante de medula óssea desse futuro recém-nascido para a filha portadora da síndrome em questão, que pode levar a diversas anomalias. Para tal propósito foram feitos dois procedimentos distintos: fertilização *in vitro* e PGD para selecionar os embriões sem o gene anômalo e para obter genes compatíveis com HLA da menina a ser transplantada. Com isso foi encontrado um embrião normal, tendo este sido implantado levando a uma gestação com sucesso. Quando a criança nasceu, as células-mãe do seu cordão umbilical foram transportadas para a menina portadora da síndrome e o recém-nascido foi encaminhado para adoção, já que o objetivo dos genitores não era de ter mais um filho. O caso exposto relata um fato que há tempos não poderia sequer ser imaginado dada a evolução médica atual neste aspecto, contrapondo com uma questão ética ainda discutível. Esse caso mostra que o uso do PGD ainda não é unânime do ponto de vista ético<sup>15, 16</sup>.

at selecting normal embryos which are free from a specific genetic condition for their transference to the uterus. PGD can be performed through the use of micromanipulation techniques to remove a polar globule or through the biopsy of a single cell of a blastomere of 6 or 8 cells following *in vitro* fertilization. It was first used for parents with high risk of transmitting a specific genetic disease to their offspring and is currently used to detect non-balanced segregation in embryos whose parents have chromosome translocations. The main limitations of the method include its inability to distinguish between a normal karyotype and a balanced translocation. The present work reviews the use of this new technique, which is becoming increasingly more popular in obstetrics worldwide, despite the lack of unanimity when seen in the light of ethics.

**UNITERMS:** Preimplantation genetic diagnosis, pregnancy, *in vitro* fertilization.

## Referências bibliográficas

1. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Diagnóstico pré-natal. In: Nussbaum RL, McInnes RR. Thompson e Thompson Genética Médica.. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p.324-5.
2. Handyside AH, Lesko JG, Tarin JJ. Birth of a normal girl after *in vitro* fertilization and preimplantation diagnostic testing for cystic fibrosis. N England J M. 1992; 327:905-909.
3. Grifo JA, Tang YX, Munné S. Healthy deliveries from biopsied human embryos. Hum Reprod. 1994; 9:912-916.
4. Liu J, Lissens W, Silber SJ. Birth after preimplantation diagnosis of the cystic fibrosis delta F 508 mutant by polymerase chain reaction in human embryos resulting from intracytoplasmic injection with epididymal sperm. J Am Assoc. 2000; 272:1858-1860.
5. Griffin DK, Handyside AH, Harper JC. Clinical experience with preimplantation diagnosis of sex by dual fluorescent *in situ* hybridization. J Assist Reprod Genet. 1995; 11:132-143.
6. Gibbons WE, Gitlin SA, Lanzendorf SE. Preimplantation genetic diagnosis for Tay-Sachs diseases: successful pregnancy after preembryo biopsy and gene amplification by polymerase chain reaction. Fertil Steril. 1995; 63:723-8.
7. Coonen E, Dumoulin JC, Dreesen JC. Clinical application of FISH for sex determination of embryos in preimplantation diagnosis of X-linked diseases. J Assist Reprod Genet. 1996; 13:133-136.
8. Harper JC. Preimplantation diagnosis of inherited diseases by embryo biopsy: an update of the word figures. J Assist Reprod Genet. 1996; 13:90-95.

## ABSTRACT

Preimplantation genetic diagnosis (PGD) is the use of molecular or cytogenetic techniques during *in vitro* fertilization aimed

9. Staessens C, Coonen E, Assche E. Preimplantation diagnosis for X and Y normality in embryos from three Klinefelter patients. *Hum Reprod.* 1996; 11:1650-1653.
10. Delhanty JDA, Harper JC, Ao A, Handyside AH, Winston RML. Multicolour FISH detects frequent chromosomal mosaicism and chaotic division in normal preimplantation embryos from fertile patients. *Hum Genet.* 1997; 99:755-760.
11. Munné S, Lee A, Rosenwaks Z. Diagnosis of major chromosome aneuploidies in human preimplantation embryos. *Hum Reprod.* 1993; 8:2185-2191.
12. Pierce KE, Fitzgerald LM, Seibel MM, Zilberstein M. Preimplantation genetic diagnosis of chromosome balance embryos from a patient with a balanced reciprocal translocation. *Molecular Human Reproduction.* 1998; 4(2):167-172.
13. Assche VE, Staessens C, Vegetti W, Bonduelle M, Vandervorst M, Steirteghem AV et al. Preimplantation genetic diagnosis and sperm analysis by fluorescence in-situ hybridization for the most common reciprocal translocation t(11;22). *Molecular Human Reproduction.* 1999; 5(7):682-690.
14. Coonen E, Martini E, Dumoulin JCM, Crombach HTM, Smulders CD, Geraedts JMP et al. Preimplantation genetic diagnosis of reciprocal translocation t(3;11)(q27.3;q24.3) in siblings. *Molecular Human Reproduction.* 2000; 6(3):199-206.
15. Méjia OR. El diagnóstico de preimplantación genética, el caso Nash y las indicaciones no médicas. *Acta Medica Colombiana.* 2005; 30(4):295-391.
16. Verlinsky Y, Rechitsky S, Schoolcraft W, Stroin C. Preimplantation diagnosis for Fanconi anemia combined with HLA matching. *JAMA.* 2001; 285:3130-3133.

# HPV, HIV e Anticoncepção

HPV, HIV and contraception

Marcelino Espírito Hofmeister Poli



Marcelino Poli

O Dr. Marcelino Poli é Médico Ginecologista e Obstetra. É Professor Adjunto de Ginecologia da Faculdade de Medicina da PUCRS e Mestre em Gerontologia Biomédica pela PUCRS. É Presidente da Comissão Nacional de Anticoncepção da FEBRASGO e Tesoureiro Adjunto da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana.

## RESUMO

A anticoncepção está incorporada aos hábitos de higiene de vida humana, para a preservação da saúde. A anticoncepção moderna, caracterizada pela alta eficácia e grande segurança, fundada em princípios técnicos e científicos, proporciona atividades sexuais mais frequentes, com início mais precoce e não protege contra doenças sexualmente transmissíveis. Por isso, houve um aumento dramático da prevalência de infecções pelos vírus do Papiloma (HPV) e da imunodeficiência (HIV) humanos. A organização Mundial de Saúde, por meio de um Grupo de Trabalho específico, estabeleceu um conjunto de definições e de orientações com respeito às DSTs e contracepção. O Grupo utilizou a classificação dos critérios de elegibilidade dos contraceptivos para reportar as relações entre as DSTs e os métodos diversos. A provisão de anticoncepcionais deve levar em conta o contexto social, cultural e comportamental de cada cliente, especialmente quanto à exposição ao HPV e ao HIV. O grupo reforça fortemente a importância da “dupla proteção”, seja através do uso consistente de preservativos, simultaneamente com outros métodos, ou isolado, visando tanto à proteção contra gravidez quanto à prevenção de doenças. Está comprovada a elevada eficácia dos preservativos masculinos de látex no combate às DSTs/HIV, quando utilizados de forma consistente e correta. (WHO).

**UNITERMOS:** Anticoncepção; HPV; HIV.

O ser humano, desde os seus primórdios sobre a Terra, conforme relato do Antigo Testamento, Livro do Gênesis da Bíblia Sagrada<sup>1</sup>, pratica a dissociação de sexo e reprodução, por meio do uso de técnicas contraceptivas. Entretanto, a anticoncepção moderna, caracterizada pela alta eficácia e grande segurança, fundada em princípios técnicos e científicos, passou a existir a partir da década de 1960, com o lançamento das “pílulas anticoncepcionais”, que deu início à anticoncepção hormonal. De modo quase concomitante, houve um aperfeiçoamento dos dispositivos intra-uterinos, tornando-os mais eficazes e seguros, bem como o desenvolvimento de novas formas de anticoncepção, como as injeções, os anéis vaginais, os adesivos cutâneos, os implantes e alguns dispositivos de barreira.

Faculdade de Medicina da PUC-RS  
Hospital S. Lucas da PUC-RS

Reconhece-se que hoje, a anticoncepção está incorporada aos hábitos de higiene de vida humana, isto é, aos cuidados rotineiros para a preservação da saúde.

Em decorrência, ocorreu a chamada revolução sexual. Os costumes, especialmente os ligados ao comportamento sexual, mudaram enormemente. O relacionamento sexual deixou de ser prática dos casados e passou a ser exercido tenramente, já na adolescência, e com frequência muito maior do que antes. A troca de parceiros sexuais tornou-se comum, para não dizer, a regra. A promiscuidade passou a existir em todos os níveis sociais. O uso de métodos anticoncepcionais comportamentais e de barreira cederam lugar aos novos métodos, de uso mais cômodo, e mais eficazes, porém, com menor capacidade de proteção contra as doenças sexualmente transmissíveis, especialmente as infecções virais. O Papiloma Vírus Humano (HPV) tornou-se pandêmico, não respeitando

classes sociais, comprometendo cerca de um terço, ou mais, das mulheres em idade fértil<sup>2</sup>. O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) que, quando descoberto, afetava apenas os homens homossexuais, por suas práticas de sexo anal, os hemofílicos, pelas repetidas hemotransfusões a que se submetem, e os dependentes de drogas injetáveis, pelo compartilhamento de seringas contaminadas, passou a ser transmitido, também, por meio de relacionamento heterossexual, bem como de forma vertical, da mãe para filho. Assim, o vírus tornou-se infectante em homens, mulheres e crianças, de forma preocupante.

O HPV é reconhecido, hoje, como o principal agente etiológico do câncer da cérvix uterina<sup>3</sup>. A compreensão do papel da anticoncepção na gênese dessa neoplasia tem sido objeto de grandes discussões e é um desafio metodológico: o efeito do HPV de alto risco oncogênico pode confundir a avaliação do papel da anticoncepção na gênese da neoplasia. O risco da doença difere de acordo com o tipo de método contraceptivo usado. Enquanto os métodos de barreira podem reduzir o risco de Neoplasia Intracervical Epitelial (NIC) os métodos hormonais podem aumentá-lo.<sup>4</sup>

O uso de Anticoncepcional Oral Combinado (AOC), por portadora de HPV, pode facilitar o processo de desenvolvimento de câncer de cérvix pelos seguintes mecanismos:

- Causando e mantendo o ectrópion (ectopia);
- Tornando a zona de transformação mais vulnerável à infecção pelo HPV;
- Estimulando a proliferação de células parabasais;
- Permitindo o aumento da replicação do HPV;
- Aumentado a expressão das proteínas do HPV E6 e E7.<sup>5</sup>

Há que se ressaltar, porém, que as relações entre HPV, Contraceptivos Orais (CO) e câncer de cérvix ainda são desconhecidas. A maioria das infecções por HPV se resolvem espontaneamente, a despeito do uso de CO.<sup>5</sup>

Muitos estudos epidemiológicos têm mostrado uma relação entre risco aumentado de câncer invasivo, ou carcinoma “*in situ*”, da cérvix e o uso prolongado de AOC, embora o uso desses contraceptivos não tenha sido ligado, até o momento, de forma consistente, à ocorrência de lesões cervicais de baixo grau.<sup>6</sup>

Há fortes indicativos de que os contraceptivos hormonais promovem câncer de cérvix somente em portadoras do HPV de alto risco persistente.<sup>7</sup> Mas, o uso desses métodos não aumenta o risco de adquirir HPV<sup>8</sup>, porém, pode aumentar o risco de progressão da doença, na portadora do vírus.<sup>9</sup>

Há vários estudos caso-controle de contraceptivos injetáveis e implantes que não evidenciam associação desses métodos com neoplasia cervical.<sup>4</sup> As diferenças existentes, no risco para NIC, devem-se, provavelmente, aos riscos de exposição ao vírus ou à probabilidade de ser detectado.<sup>4</sup> Para reduzir a exposição, é de fundamental importância o uso consistente do condom, mesmo por mulheres já contaminadas pelo HPV de alto risco, porque, assim, a cérvix não é exposta, repetidamente, ao vírus.<sup>4</sup>

Os contraceptivos de barreira e os agentes espermicidas proporcionam alguma proteção contra infecções do trato genital e HIV, que são fatores de risco ligados a alterações do esfregaço cervical (Papanicolaou) e câncer da cérvix.<sup>10,11,12</sup> O Nonoxinol-9 tem se revelado, “*in vitro*” muito eficiente na ação espermicida e, também, viricida.

Contudo, a despeito dessa potente atividade viricida anti-HIV “*in vitro*”, o Nonoxinol-9, clinicamente, não tem se revelado protetor contra a aquisição do HIV.<sup>13</sup> O possível mecanismo desse fenômeno poderia ser uma inflamação do epitélio cérvico-vaginal, induzida por este espermicida, que poderia provocar um recrutamento de células CD4+ e células imuno-ativadas, que são hospedeiros perfeitos para o HIV, no local de entrada do vírus.<sup>14</sup>

A organização Mundial de Saúde<sup>15,16,17</sup> por meio de um Grupo de Trabalho específico para avaliar essas questões, estabeleceu um conjunto de definições e de orientações com respeito às DSTs e contracepção. O Grupo utilizou a classificação dos critérios de elegibilidade dos contraceptivos para reportar as relações entre as DSTs e os métodos diversos. O corpo total de evidências considerado pelo Grupo de Trabalho abrangeu:

- Evidências baseadas em observações ou estudos diretos do método anticoncepcional utilizado por mulheres (ou homens) portadores da condição;
- Evidências derivadas dos efeitos do método anticoncepcional adotado por mulheres (ou homens) não portadores da condição;
- Evidências indiretas ou preocupações teóricas baseadas em estudos de modelos animais apropriados, estudos laboratoriais com humanos ou situações clínicas análogas.

O Grupo de Trabalho elaborou um pacote para a saúde pública, para prevenção e controle de DSTs, ressaltando alguns pontos essenciais, entre os quais se encontram a promoção de comportamentos sexuais mais seguros e uma série de ações de promoção do uso de preservativos e seu fornecimento generoso.

A elaboração de normas para a provisão de anticoncepcionais é essencial, devendo levar em conta o contexto social, cultural e comportamental de cada cliente, especialmente quanto à exposição ao HPV e ao HIV. É fundamental recomendar fortemente a “dupla proteção”, à todas as pessoas que apresentam risco significativo de DST/HIV, seja através do uso simultâneo de preservativos com outros métodos, seja através do uso consistente e correto apenas de preservativos, visando tanto a proteção contra gravidez quanto a prevenção de doenças. Está comprovada a elevada eficácia dos preservativos masculinos de látex no combate às DSTs/HIV, quando utilizados de forma consistente e correta. (WHO).

## Critérios médicos de elegibilidade de método contraceptivo - WHO

**Categoria 1** - uso sem restrições

**Categoria 2**- cautela ou precauções. O uso do método geral

algum risco, menores que os benefícios, que determinam cuidados especiais

**Categoria 3-** contra-indicações relativas. Riscos maiores que os benefícios. O método só pode ser usado se não houver outra alternativa e sob rigoroso acompanhamento médico

**Categoria 4-** contra-indicações absolutas. O método não pode ser usado.

Com base nesses critérios o Grupo estabeleceu que:

- 1- Risco aumentado para DST constitui categoria 1 para anticoncepcionais combinados, anticoncepcionais injetáveis combinados mensais, pílulas só de progestagênio, injetáveis só de progestagênio trimestrais, implantes de levonorgestrel ou etonogestrel; categoria 2/3 para o DIU de cobre e, também, para o com LNG.
- 2- Risco elevado de HIV: categoria 1 para os hormonais orais, injetáveis e implantes; categoria 2 para os DIUs.
- 3- Infectada com HIV: idem.
- 4- Com doença (AIDS): categoria 1 para os hormonais orais, injetáveis e implante; categoria 3 para os DIUs.

De modo mais minucioso, o que está aí expresso pode ser reportado como segue.

#### **I- Métodos de barreira.**

- 1- As condições de elevado risco para HIV, ou ser portadora de HIV são categoria 4 para uso de espermicida e categoria 3 para diafragma.

#### **II- Anticoncepcionais orais combinados de baixas doses ( $\leq 35\mu\text{g}$ de etinilestradiol)**

- 1- A neoplasia intraepitelial cervical (NIC) é categoria 2 para esses anticoncepcionais. As evidências mostram que entre mulheres com infecção por HPV persistente, o uso prolongado de AOC ( $\geq 5$  anos) pode aumentar o risco de carcinoma “in situ” e de carcinoma invasivo.
- 2- Risco aumentado para DST é categoria 1 para uso de AOC.
- 3- Alto risco de HIV é categoria 1. De modo geral as evidências são inconsistentes com relação a haver ou não aumento do risco de aquisição de HIV entre usuárias de AOC, quando comparadas com não usuárias
- 4- Pessoa infectada com HIV é categoria 1. Evidências limitadas sugerem não haver associação entre uso de AOC e alterações dos níveis de RNA ou contagens de CD4 entre mulheres infectadas com HIV. Há, também, evidência limitada, demonstrando não haver associação entre uso de AOC e transmissão do HIV de mulher para homem e resultados mistos referentes ao aumento de risco de HIV e vírus do herpes simples (HSV) disseminando-se entre mulheres infectadas por HIV que utilizem contracepção hormonal.
- 5- AIDS é categoria 1 para os AOC. Se a usuária estiver em terapia com drogas anti-retrovirais, há que considerar a interação medicamentosa, e, por isso, passa a categoria 2.

#### **III- Anticoncepcionais injetáveis combinados (AIC), mensais.**

- Os estrogênios dos AIC são naturais e menos potentes que

o etinilestradiol.

- Os efeitos podem ser diferentes.
- Determinam menos efeitos que os AOC sobre a PA, sobre a hemostasia e a coagulação, sobre o perfil lipídico e a função hepática, pela ausência do efeito da primeira passagem pelo fígado.
- São relativamente novos.
- Há pouca informação epidemiológica dos efeitos a longo prazo.
- Determinam efeitos que permanecem algum tempo após a última injeção.
- As evidências disponíveis para os COC se aplicam aos AIC, mas não em todas as situações, e devem ser consideradas como preliminares.

#### **IV- Anticoncepcionais transdérmicos.**

- Os adesivos cutâneos constituem um novo método de anticoncepção.
- Existem informações limitadas sobre a segurança do uso, especialmente por mulheres portadoras de condições específicas.
- Não existem dados epidemiológicos sobre efeitos a longo prazo.
- As evidências disponíveis sugerem segurança e perfil farmacológico semelhantes aos dos AOC, em formulações semelhantes.
- O Grupo de Trabalho concluiu que as evidências devem ser consideradas preliminares, salvo “melhor juízo”.

#### **V- Anticoncepcionais hormonais vaginais.**

- Constituem um novo método anticoncepcional.
- As informações são limitadas
- O Grupo de Trabalho encontrou falta de dados epidemiológicos.
- As evidências disponíveis sugerem segurança e perfil farmacocinético semelhante aos dos AOC, com formulações semelhantes.
- Não alteram a flora vaginal, em mulheres saudáveis.
- Com relação às portadoras de lesões intraepiteliais escamosas, as evidências são limitadas.
- O grupo de trabalho concluiu que as evidências disponíveis para os AOC se aplicam aos anticoncepcionais vaginais, porém devem ser consideradas preliminares, salvo “melhor juízo”.

Em resumo, relativamente aos Anticoncepcionais injetáveis combinados mensais, aos hormonais transdérmicos e vaginais são feitas as seguintes considerações:

- 1- Não protegem contra DSTs/HIV.
- 2- As NICs constituem categoria 2 para esses métodos, ressaltando que os vaginais, não agravaram as lesões de baixo grau, embora as evidências sejam restritas.
- 3- O risco aumentado pra DST é categoria 1 para esses métodos.
- 4- Alto risco para HIV, condição de já infectada pelo vírus ou portadora de AIDS constituem categoria 1 para o uso destes métodos.

5- O uso de drogas anti-retrovirais constitui categoria 2 para o uso destes métodos, devido à possibilidade de haver interações medicamentosas.

O uso de AOC, injetáveis combinados mensais, transdérmicos ou vaginais podem reduzir o risco de DIP, nas portadoras de DST, e não protege contra infecção por HIV ou DST do trato genital inferior. Nas situações em que há risco elevado de infecção por HIV, estes métodos não protegem contra o vírus nem contra as DSTs do trato genital inferior.

**VI- Anticoncepcionais só de progestágeno (pílula só de progestágeno - PP, Acetato de medroxiprogesterona de depósito – DMPA; Implantes de levonorgestrel – Norplant e Jadelle – e de etonogestrel – Implanon)**

- Não protegem contra DST/HIV
- O risco aumentado para DST constitui categoria 1 para o uso destes métodos.
- O alto risco para infecção por HIV, e mulher já infectada pelo vírus ou portadora de AIDS, são condições que constituem categoria 1 para o uso destes métodos.
- O uso de drogas anti-retrovirais constitui categoria 2 para o uso destes métodos, pela possibilidade de interação medicamentosa.

**VII- Anticoncepcionais orais de emergência (tanto o esquema de Yuzpe quanto os anticoncepcionais só de levonorgestrel)**

- O estupro constitui condição categoria 1 para o uso deste método.

**VIII- DIUs (T de cobre ou com LNG)**

- DSTs constituem categoria 4 para o início do uso e categoria 2 para a continuação do uso de DIU.
- Alto risco para HIV e infectada com HIV são condições categoria 2, tanto para o início do uso, quanto para a sua continuação.
- Ser portadora de AIDS é condição categoria 3 para o início do uso e categoria 2 para a continuação do uso
- Paciente em uso de terapia anti-retroviral e clinicamente bem está na categoria 2, tanto para o início, quanto para a continuação do uso.

IX- Métodos de barreira (preservativo masculino, espermicida e diafragma com espermicida)

- Portadora de NIC está na categoria 1 para o uso destes métodos.
- Ser portadora de câncer de cérvix, no aguardo de tratamento, é categoria 1 para uso de condom e diafragma, e categoria 2 para espermicida.
- Portar DSTs e ter risco aumentado para DSTs são condições categoria 1 para o uso destes métodos.
- Ter alto risco para HIV, ser já infectada pelo HIV e ser portadora de AIDS são condições categoria 1 para o uso de condom, categoria 4 para o de espermicida e categoria 3 para o do diafragma.

**X- Lactação e amenorréia**

- Não protege contra DSTs/HIV.
- Não deve ser usado por mulheres nas quais a gravidez representa um risco inaceitável.
- Mães infectadas pelo HIV não devem amamentar. Não havendo outro recurso, a amamentação deve durar o mínimo tempo possível.

**XI- Coito interrompido**

- Não protege contra DSTs/HIV
- Se houver risco para DST/HIV, recomenda-se o uso correto e consistente de condom
- Mulheres portadoras de condições que tornam a gravidez um risco inaceitável devem ser alertadas de que o coito interrompido não é adequado, devido às taxas altas de falhas, nas situações de uso típico.

**XII- Esterilização cirúrgica (feminina e masculina)**

- Não protegem contra DSTs/HIV
- O risco aumentado para DST e HIV não é impedimento para sua realização.
- Estar infectado por HIV não contra-indica o método, porém determina observação cuidadosa dos procedimentos de prevenção de infecções e de precauções universais em procedimento cirúrgicos. O uso de preservativos, após a esterilização, é recomendado.
- A presença de AIDS pode determinar que o procedimento seja postergado

**Conclusões**

- 1- As relações de infecção por HPV ou HIV com o uso de método anticoncepcional existem em função do desempenho sexual.
- 2- A atividade sexual é a forma de contágio dessas infecções.
- 3- Os métodos anticoncepcionais podem constituir fator de aumento da atividade sexual e de promiscuidade, condições que aumentam o risco de contágio.
- 4- Está comprovado que os preservativos masculinos de látex protegem contra infecção por DST e HIV.
- 5- A única forma de proteção completa contra DSTs e HIV é a abstinência sexual total.

**ABSTRACT**

Contraception is incorporated to the hygiene habits and aims for the people health. The modern contraception is characterized by the high efficacy and safety, and is based in technical and scientific principles, providing earlier and more frequently sexual practices, but it does not protect against sexually transmitted diseases (STDs). So there has been a dramatic increase in the prevalence of the infections by the Human Papillomavirus (HPV) and Human Immunodeficiency

Virus (HIV). The World Health Organization (WHO), by the specific task group, set up a collection of definitions and orientations about STDs and contraception. The group reported the relations between STDs and the contraceptive methods based in the WHO classification of the eligibility criteria of the contraceptives. It emphasizes the need to take in account the social, cultural and behavioral context of each client to provide the contraceptive method, especially as the chance of the exposition to the HPV and the HIV infection. The group strongly reinforces the importance of the double protection by the consistent use of male condom simultaneously with other contraceptive methods or alone to promote protection against pregnancy as well as STDs. It is well demonstrated the high efficacy of the consistent use of male latex condoms to prevent STDs/HIV.

**UNITERMS:** Contraception; HPV; HIV.

---

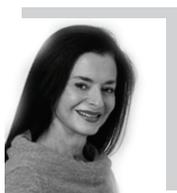
## Referências bibliográficas

1. A Bíblia Sagrada. Versão João Ferreira de Almeida. Bíblia On Line. Sociedade Bíblica do Brasil; 2000. Gênesis 39:9. [acesso 2007 Jan 18] Disponível em: [http://www.bibliaonline.net/scripts/bol.cgi?livro=genes&capitulo=37-39&verso=&lingua=portugues\\_ra&lang=BR&cab=1&link=bol&anobiblico=1](http://www.bibliaonline.net/scripts/bol.cgi?livro=genes&capitulo=37-39&verso=&lingua=portugues_ra&lang=BR&cab=1&link=bol&anobiblico=1)
2. DiSaia PJ, Creasman WT. Clinical Gynecologic Oncology. 6th ed. Mosby, Inc. St. Louis, USA, 2002.
3. Villiers EM: Heterogeneity of the human papilloma vírus group. *J Virol* 63:4898, 1989.
4. Coker AL, Sanders LC, Bond SM, et al. Hormonal and barrier methods of contraception, oncogenic human papillomaviruses, and cervical squamous intraepithelial lesion development. *J Womens Health Gend Based Med*. 2001; 10:441-9.
5. Bertram CC. Evidence for practice: oral contraception and risk of cervical cancer. *J Am Acad Nurse Pract*. 2004;16:455-61.
6. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA*. 2001;285:2995-3002
7. Moodley M, Sewart S, Herrington CS, et al. The interaction between steroid hormones, human papillomavirus type 16, E6 oncogene expression, and cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2003;13:834-42.
8. Skegg DC. Evaluating the safety of medicines, with particular reference to contraception. *Stat Med*. 2001;20:3557-69.
10. Niruthisard S, Roddy RE, Chutivongse S. Use of nonoxynol-9 and reduction in rate of gonococcal and chlamydial cervical infections *Lancet*. 1992;339:1371-5.
11. O'Connell MP, Jenkins DM, Curtain AW, et al. Benign cervical leiomyoma leading to disseminated fatal malignancy. *Gynecol Oncol*. 1996;62:119-22.
12. Wittkowski KM, Susser E, Dietz K. The protective effect of condoms and nonoxynol-9 against HIV infection. *Am J Public Health*. 1998;88:590-6.
13. Van Damme L, Ramjee G, Alary M, et al. COL-1492 Study Group. Effectiveness of COL-1492, a nonoxynol-9 vaginal gel, on HIV-1 transmission in female sex workers: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:971-7.
14. Doncel FD. Exploiting common targets in human fertilization and HIV infection: development of novel contraceptive microbicides. *Hum Reprod Update*. 2006;12:103-17.
16. Organização Mundial da Saúde. Critérios Médicos de Elegibilidade para o uso de Métodos Anticoncepcionais. – 3a. ed. 2004. Disponível em: [http://www.who.int/reproductive-health/publications/mec/mec\\_brazil\\_pt.pdf](http://www.who.int/reproductive-health/publications/mec/mec_brazil_pt.pdf)
17. Moreno V, Bosch FX, Munoz N, International Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*. 2002;359:1085-92.

# “Coping” e crenças em mulheres no tratamento de reprodução assistida

Coping and beliefs of women undergoing assisted reproduction treatment

Vera Maria Daher Maluf, Esdras G. Vasconcellos



Vera Maluf

A Dra. Vera Maluf é Psicóloga, Mestre em Psicologia Clínica pela PUC/SP, Doutoranda em Psicologia Hospitalar e Psicossomática pela PUC/SP, Membro do Comitê de Psicologia da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana e Psicóloga do Centro de Pesquisa e Reprodução Humana Roger Abdelmassih. A Dra. Vera Maluf ajuda os casais a lidar com a infertilidade e com as circunstâncias do tratamento.

## RESUMO

**OBJETIVO:** Este estudo sistematizou os resultados de uma pesquisa realizada dentro da Clínica e Centro de Pesquisa em Reprodução Humana Roger Abdelmassih em São Paulo, com 31 mulheres inférteis em tratamento de reprodução assistida a partir da segunda tentativa.

**MATERIAL E MÉTODOS:** O trabalho avaliou a qualidade de enfrentamento do stress (“coping”) e as crenças dessas mulheres durante o tratamento. Para avaliação do “coping” foi utilizado o teste Stress and coping Perception – SCOPE-coping, e para a avaliação das crenças foi utilizada a Escala Levenson de Locus de Controle – LOC. O Questionário de Avaliação do Tratamento – QUAT trouxe, em suas respostas, categorizadas através de uma análise temática, dados enriquecedores sobre o estado emocional das pacientes em relação ao tratamento.

**RESULTADOS:** Das 31 mulheres que participaram da pesquisa, 27 declararam que continuariam o tratamento até conseguir engravidar, contra três que declararam que parariam por questões financeiras e uma que se declarou no limite das forças físicas e emocionais.

**CONCLUSÃO:** A análise dos resultados desta pesquisa permitiu identificar “coping” e crenças favoráveis nos sujeitos para permanecerem no tratamento até alcançar sucesso.

**UNITERMOS:** infertilidade, “coping”, crenças, princípio feminino.

## Introdução

As tentativas de realização do desejo de conceber um filho podem trazer momentos de intensas emoções na vida do casal infértil, uma vez que tal desejo se insere dentro de um campo psíquico carregado de significações inconscientes. Portanto, não é a dor física – pois ela quase inexiste –, mas os aspectos social, cultural e emocional que determinam como a infertilidade vai ser vivida pelo casal <sup>1</sup>.

Centro de Pesquisa e Reprodução Humana Roger Abdelmassih.  
Endereço para correspondência:  
Vera Maria Daher Maluf  
Alameda Lorena, 800, cjt 301  
CEP: 01424-001 São Paulo, SP  
Tel. (11) 35257277  
vmaluf@uol.com.br

As dificuldades psicológicas dos pacientes inférteis são complexas e influenciadas por fatores como diferenças de gênero, causas e duração da infertilidade, estado específico da investigação clínica e procedimentos aos quais os pacientes são submetidos <sup>2,3,4</sup>.

É comum que essas dificuldades se tornem mais intensas e que sejam acompanhadas por stress e ansiedade quando do início de um tratamento de reprodução assistida.

Isso se deve ao fato de o funcionamento psicossocial do casal envolvido ser afetado pela experiência da infertilidade, exigindo esforços constantes para mudanças cognitivas e comportamentais, bem como demandas internas e/ou externas específicas, normalmente avaliadas como excessivas para os recursos da pessoa <sup>5</sup>.

Só existe “coping” se houver uma situação de stress. Vasconcellos <sup>6</sup> relata que a situação de stress, ao ativar, atra-

vés de seus stressores, o organismo humano (tálamo, sistema límbico, eixo hipofisário), ativa igualmente os núcleos corticais do cérebro, onde estão alojadas as habilidades cognitivas das quais serão geradas as estratégias de “coping”.

Quando falamos do “coping” das mulheres inférteis, estamos nos referindo ao modo de enfrentamento do stress que todas as variantes emocionais, sociais e médicas envolvidas na situação provocam.

Em que subsídios internos essa mulher apóia sua condição de equilíbrio diante da infertilidade?

O que a faz aceitar e resistir às inúmeras tentativas de reprodução assistida e não desistir?

Quais os fatores de “coping” e as crenças que se encontram, com maior intensidade, nessas mulheres?

Os mecanismos de “coping” e as crenças utilizadas pela mulher infértil são a maneira que cada uma encontra, *per se*, para enfrentar essa situação stressante. As crenças positivas presentes nessas mulheres ajudam a prevenir o aumento da sintomatologia depressiva.

### Objetivo

Este estudo teve por objetivo identificar as habilidades de “coping” e as crenças presentes no enfrentamento do stress de mulheres inférteis durante os procedimentos da reprodução assistida.

### Método

Escolhemos o método quantitativo de pesquisa. Esta opção deve-se ao fato de os fatores de “coping” citados no objetivo deste trabalho poderem ser quantificados pelo teste Stress and coping Perception – SCOPE-coping, e as crenças poderem ser quantificadas pela Escala Levenson de Locus de Controle – LOC. Já as respostas às perguntas do Questionário de Avaliação do Tratamento – QUAT, foram categorizadas através de uma análise temática.

### Sujeitos

Participaram da pesquisa 31 mulheres em procedimentos de reprodução assistida, sem limite de idade, de qualquer nacionalidade/naturalidade, grau de instrução, profissão/ocupação, estado civil, religião, situação socioeconômica, tempo de convivência conjugal, número de filhos naturais e/ou adotivos. O critério de inclusão foi tão somente um: o de já ter passado ao menos por uma tentativa de fertilização. A paciente poderia estar em qualquer momento do tratamento, a partir da segunda tentativa de ICSI – Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides.

### Instrumentos

O material de pesquisa utilizado continha:

1. Termo de Consentimento Informado;
2. Ficha de Identificação;
3. QUAT;
4. SCOPE-coping;
5. LOC.

### Ficha de Identificação

Na Ficha de Identificação, construída pela pesquisadora deste trabalho exclusivamente para esta pesquisa, além de nome e endereço, constaram perguntas sobre:

1. idade;
2. nacionalidade/naturalidade;
3. profissão/ocupação;
4. religião (praticante ou não);
5. grau de instrução;
6. renda mensal;
7. estado civil;
8. tempo de convivência conjugal;
9. número de filhos naturais e/ou filhos adotivos.

### QUAT

No QUAT, igualmente construído pela pesquisadora deste trabalho exclusivamente para esta pesquisa, foi feita uma análise do histórico do tratamento de cada uma das mulheres inférteis, através da investigação e avaliação médica. Constaram deste histórico:

1. fator da infertilidade;
2. diagnóstico da infertilidade;
3. tempo de tratamento em reprodução assistida;
4. profissionais envolvidos no tratamento;
5. tempo entre tentativas;
6. cinco perguntas que a levaram a falar sobre sensações, sentimentos e crenças advindas do tratamento.

As respostas a estas perguntas trouxeram a repetição de palavras que demonstraram emoções de dores e ajudas, sentidas e utilizadas durante o tratamento.

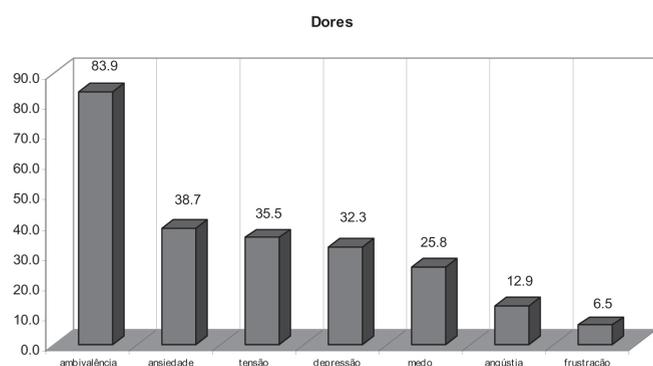
Variáveis das palavras encontradas no QUAT demonstrando Dores:

	%	N
Ambivalência	83,9%	26
Ansiedade	38,7%	12
Tensão	35,5%	11
Depressão	32,3%	10
Medo	25,8%	8
Angústia	12,9%	4
Frustração	6,5%	2
Impotência	6,5%	2

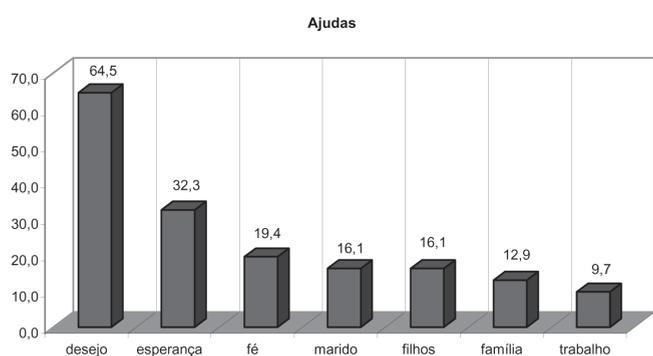
Variáveis das palavras encontradas no QUAT demonstrando Ajudas:

	%	N
Desejo	64,5%	20
Esperança	32,3%	10
Fé	19,4%	6
Marido	16,1%	5
Filhos	16,1%	5
Família	12,9%	4
Trabalho	9,7%	3

Os gráficos 1 e 2 trazem a representação dos resultados em forma de colunas.



**Gráfico 1** - Resultados Estatísticos das Palavras Expressando Dores



**Gráfico 2** - Resultados Estatísticos das Palavras Expressando Ajudas

### SCOPE-coping

Concebido por Vasconcellos e Brengelmann<sup>7</sup>, ele tem como finalidade medir a frequência e a intensidade de afirmações sobre posturas e comportamentos de vida, procurando quantificar o grau da possibilidade de “coping” dos sujeitos em estudo.

É um questionário que contém 40 itens que englobam 20 fatores de “coping” e habilidade social, no qual o sujeito vai se posicionando a favor ou contra as afirmações feitas, tanto em frequência como em intensidade.

Validado para a população brasileira em 1994.

Índices de validação: consistência interna 0,91 com  $p < 0,001$  e consistência temporal 0,82 com  $p < 0,001$ .

#### 20 Fatores de “coping” e Habilidade Social

1. capacidade de decisão
2. sociabilidade
3. capacidade de relaxar
4. domínio de vida
5. iniciativa social
6. responsabilidade
7. liberdade de ação

8. facilidade de vincular-se
9. autodeterminação
10. habilidade social
11. franqueza
12. capacidade de resolução de conflitos
13. segurança social
14. ponderação
15. capacidade de liderança
16. otimismo
17. autocontrole
18. tolerância
19. planejamento
20. suporte social

#### Conclusão Geral Níveis de “coping”:

NÍVEL FREQUÊNCIA 3 - médio

NÍVEL INTENSIDADE 3 - médio

NG – coping 4 - médio

#### Maiores Valores Percentuais dos Fatores de “coping” e Habilidade Social

1. capacidade de decisão = 7,55
2. sociabilidade = 8,75
3. capacidade de relaxar = 5,25
4. domínio de vida = 9,55
5. iniciativa social = 8,40
6. *responsabilidade* = 11,65
7. liberdade de ação = 9,60
8. facilidade de vincular-se = 8,75
9. *autodeterminação* = 9,90
10. habilidade social = 8,55
11. franqueza = 8,70
12. capacidade de resolução de conflitos = 8,25
13. segurança social = 8,85
14. ponderação = 9,30
15. capacidade de liderança = 6,90
16. *otimismo* = 11,30
17. autocontrole = 6,05
18. tolerância = 6,95
19. planejamento = 7,25
20. suporte social = 9,50

#### Menores Valores Percentuais dos Fatores de “coping” e Habilidade Social

1. capacidade de decisão = 7,55
2. sociabilidade = 8,75
3. *capacidade de relaxar* = 5,25
4. domínio de vida = 9,55
5. iniciativa social = 8,40
6. *responsabilidade* = 11,65
7. liberdade de ação = 9,60
8. facilidade de vincular-se = 8,75
9. *autodeterminação* = 9,90
10. habilidade social = 8,55
11. franqueza = 8,70
12. capacidade de resolução de conflitos = 8,25

13. segurança social = 8,85
14. ponderação = 9,30
15. capacidade de liderança = 6,90
16. otimismo = 11,30
17. *autocontrole* = 6,05
18. *tolerância* = 6,95
19. planejamento = 7,25
20. suporte social = 9,50

## LOC

Escala de Levenson foi validada por Tamayo<sup>8</sup> em 1988.

Análise teórica do locus de controle foi feita em três dimensões:

1. dimensão impessoal: representada na sorte, no acaso e no destino.
2. dimensão social: representada pelos outros como fonte de controle, particularmente os outros poderosos que possuem ascendência sobre o sujeito;
3. dimensão pessoal: a convicção do sujeito de controlar a sua vida;

Das três dimensões, foram elaboradas três subescalas, que são:

1. Azar (A);
2. Outros Poderosos (OP);
3. Internalidade (I).

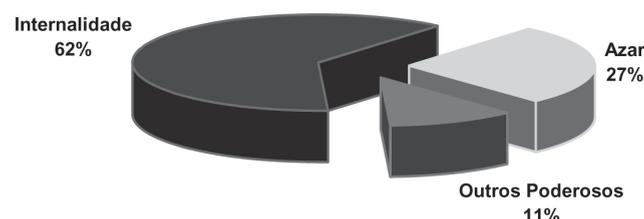


Gráfico 3 - Resultados Estatísticos do Teste LOC

## Resultados

Cruzamentos do QUAT, SCOPE-coping, LOC com as Variáveis Sociodemográficas e Clínicas

Foram feitos dois cruzamentos dos testes SCOPE-coping e LOC. Um deles pelo método de **Spearman**, o outro pelo método de **Pearson**. Ambos apresentaram resultados significativos em alguns itens, a seguir:

### I – Resultados do Cruzamento do SCOPE-coping e LOC por Spearman

1. Azar mostrou nível crescente de correlação significativa com Outros Poderosos ( $,465^{**}$ ).
2. Outros Poderosos mostrou nível decrescente de correlação

significativa com SCOPE-coping Frequência ( $-,356^*$ ).

3. Outros Poderosos mostrou nível decrescente de correlação significativa com SCOPE-coping Nível Geral ( $-,304^*$ ).
4. SCOPE-coping Nível Geral mostrou nível crescente de correlação significativa com SCOPE-coping Intensidade ( $,733^{**}$ ).
5. SCOPE-coping Nível Geral mostrou nível crescente de correlação significativa com SCOPE-coping Frequência ( $,843^{**}$ ).

### II – Resultados do Cruzamento do SCOPE-coping e LOC por Pearson

1. Internalidade mostrou nível crescente de correlação significativa com SCOPE-coping Frequência ( $,454^{**}$ ).
2. Internalidade mostrou nível crescente de correlação significativa com SCOPE-coping Intensidade ( $,357^*$ ).
3. Internalidade mostrou nível decrescente de correlação significativa com Outros Poderosos ( $-,334^*$ ).
4. SCOPE-coping Frequência mostrou nível crescente de correlação significativa com SCOPE-coping Intensidade ( $,806^{**}$ ).
5. Azar mostrou nível crescente de correlação significativa com Outros Poderosos ( $,522^{**}$ ).
6. Outros Poderosos mostrou nível decrescente de correlação significativa com SCOPE-coping Frequência ( $-,308^*$ ).

Através do Teste de Comparação de Média de **Levene** foram feitos cruzamentos do SCOPE-coping e do LOC com as variáveis sociodemográficas: idade, profissão e religião; e com as variáveis clínicas: coleta de óvulos e transferência de embriões, dos momentos de maior tensão. Foram encontradas algumas correlações significativas entre as variáveis:

1. Idade com Azar ( $,033$ );
2. Profissão com Azar ( $,013$ ) e Outros Poderosos ( $,030$ );
3. Religião com Azar ( $,015$ ) e Outros Poderosos ( $,011$ );
4. Coleta de Óvulos com Scope-coping Frequência ( $,026$ );
5. Transferência de Embriões com Outros Poderosos ( $,000$ ).

Foram feitos também cruzamentos por tabulações entre os resultados do QUAT e os dados sócio-demográficos e clínicos, os quais não resultaram em índices de significância, mas trouxeram itens percentuais muito válidos para a discussão.

Os dados sociodemográficos de profissão, grau de instrução, renda mensal, estado civil, tempo da relação, e filhos naturais foram cruzados com as variáveis da dimensão denominada DORES (ambivalência, ansiedade, tensão, depressão, medo, angústia, frustração, impotência) e com as variáveis da dimensão denominada AJUDAS (desejo, esperança, fé, marido, filhos, família, trabalho). Os resultados mais relevantes, de acordo com as correlações das porcentagens, foram:

1. os níveis de ambivalência e desejo foram altos em todas as variáveis;
2. as profissionais autônomas têm mais medo do que as não-autônomas e apóiam-se muito no marido e no trabalho. As não-autônomas têm mais ansiedade e tensão do que as autônomas, e apóiam-se na esperança e nos filhos;

3. as mulheres com grau de instrução médio têm mais depressão e apóiam-se nos filhos. As mulheres com grau de instrução superior têm mais ansiedade e tensão, e apóiam-se na esperança;
4. as mulheres com renda mensal baixa têm alto grau de ansiedade, tensão, depressão, medo, frustração e impotência, apoiando-se na fé e no marido. As mulheres com renda mensal alta também têm alto grau de ansiedade e tensão, mas têm um menor grau de depressão e medo, apoiando-se mais na esperança;
5. as mulheres casadas têm mais medo do que as solteiras, embora as solteiras tenham mais depressão do que as casadas. As mulheres casadas apóiam-se em esperança, fé, marido, filhos e família, e as mulheres solteiras apóiam-se na esperança e no trabalho;
6. as mulheres com menor tempo de relação têm maior grau de ansiedade e apóiam-se na esperança e na família. Já as mulheres com maior tempo de relação têm maior grau de depressão e apóiam-se na esperança e na fé;
7. as mulheres sem filhos têm mais ansiedade, tensão e medo, e apóiam-se na esperança. As mulheres com filhos têm mais depressão e angústia, pouco medo, e apóiam-se na esperança e nos filhos.

Os dados clínicos dos procedimentos que provocam maior tensão (início da medicação, coleta de óvulos, transferência de embriões, Beta-HCG, primeiro ultra-som pós-transferência) também foram cruzados com as variáveis da dimensão denominada DORES (ambivalência, ansiedade, tensão, depressão, medo, angústia, frustração, impotência) e com as variáveis da dimensão denominada AJUDAS (desejo, esperança, fé, marido, filhos, família, trabalho). Os resultados mais relevantes, de acordo com as correlações das porcentagens, foram:

1. os níveis de ambivalência e desejo foram relevantes em todas as categorias;
2. o início da medicação trouxe medo, na mesma porcentagem de ambivalência; o apoio foi na esperança, nos filhos e na família;
3. a coleta de óvulos trouxe ansiedade e medo aumentado; o apoio foi na esperança;
4. a transferência trouxe tensão e angústia; o apoio foi em esperança, fé, marido, filhos e família. O nível da esperança foi maior do que o do desejo;
5. a espera do exame Beta-HCG trouxe ansiedade, tensão, depressão, medo, angústia, frustração e impotência; o apoio foi em esperança, fé, marido, filhos, família e trabalho;
6. o primeiro ultra-som pós-transferência trouxe depressão, angústia e impotência; o apoio foi em esperança, fé, filhos e família. O nível da esperança foi maior que o do desejo.

## Discussão

Os resultados obtidos no QUAT forneceram dados que corroboraram e complementaram os resultados obtidos no

SCOPE-coping e no LOC, permitindo comprovar e sentir onde as pacientes apóiam a força interna de continuidade e espera, não importa quantas vezes tenham que se submeter ao tratamento: no desejo e na esperança, ambos expressões da emoção.

O teste LOC deu-nos a possibilidade de medir as crenças internas e externas dos indivíduos. Os altos resultados percentuais para Internalidade levam-nos a crer que essas mulheres colocam sua força de vontade a serviço de seu desejo: ter um filho.

Os itens mais relevantes no SCOPE-coping trazem uma correlação positiva com as palavras descritas como as maiores ajudas no QUAT, que são esperança, desejo, otimismo e responsabilidade. A frase “ainda espero ter muitas alegrias na vida” é um exemplo perfeito da correlação dos testes SCOPE-coping, LOC e QUAT no que se refere a otimismo, internalidade, esperança, fé e desejo.

As pacientes desta pesquisa demonstraram uma grande crença em si e em sua capacidade de dar continuidade ao tratamento, apesar das vicissitudes dos acontecimentos baseados no acaso e na dependência do tratamento, com todas suas etapas preestabelecidas, procedimentos e esperas.

Essa constatação se confirma nas respostas da questão 13 do QUAT, na qual se pergunta se elas dariam continuidade ao tratamento. Dos 31 sujeitos, 28 declararam que sim.

É indiscutível o desejo presente nos sujeitos desta pesquisa como força motriz para alavancar as inúmeras tentativas, desejo este apoiado na esperança e na necessidade de se constituir como ser feminino capaz de se perpetuar e realizar-se no papel de mãe.

## Conclusão

O objetivo deste trabalho baseou-se na validade que seria falar para estas mulheres de suas habilidades de “coping”, e de sua capacidade de internalidade, fatores primordiais para aumentar a crença em si mesmas, a segurança, a auto-estima, o controle dos eventos externos e das emoções internas.

Isso promoveria uma maior adesão ao tratamento e cooperação com a equipe médica, reforçando seu desejo e melhorando a ambigüidade quanto aos procedimentos e às relações com as pessoas envolvidas.

Os sujeitos desta pesquisa mostraram que, se devidamente estimulados, podem ajudar no tratamento. Usando sua internalidade e capacidade de “coping”, podem ver o tratamento como uma situação stressante, mas positiva, muito mais relacionado ao eustresse (stress positivo) do que ao distress (stress negativo).

Poder entender em que momentos curvar-se à impotência da espera do tempo dos procedimentos científicos e resultados, e em que momentos ajudar mantendo-se alerta, otimista e receptiva ao médico e ao tratamento, ajudaria muito no suporte do processo como um todo.

Tudo é uma questão de informação e possibilidade de desenvolver novos estilos atribucionais valorativos em relação à realidade do tratamento e da infertilidade.

A partir do ponto em que a internalidade é a grande realidade destas mulheres, e não a externalidade, podemos levá-las a considerar que a infertilidade não é uma incapacitação física, mas apenas a realidade de uma situação específica.

Este seria um grande passo para estimular as crenças de internalidade no controle dos termos situacionais externos.

A possibilidade de ampliar esta discussão é o que constitui a contribuição deste trabalho.

Os resultados finais dos instrumentos escolhidos foram eficazes na busca do objetivo, corroborando a literatura e ampliando as conexões lógicas nas interrelações do pensamento dedutivo.

Ressignificar o ato de tentar ser mãe através da reprodução assistida, apoiando-o em um desejo cada vez mais real, desde que compreendido em toda a sua extensão, poderá aumentar a conscientização destas mulheres para a formação de suas famílias como a construção de uma história humana baseada no respeito, na cooperação, na dignidade e no amor.

---

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** This study systemized the results of a research done at the Clinic and Center of Research in Human Reproduction Roger Abdelmassih in São Paulo, with a group of 31 infertile women during treatment of assisted reproduction from the second trial onwards.

**MATERIAL AND METHODS:** The work evaluated the quality of coping with stress and the beliefs these women showed during treatment. To evaluate coping it was utilized the test Stress and coping Perception – SCOPE-coping, and to evaluate the beliefs it was utilized the Levenson Scale of Locus of Control – LOC. The Questionary of Treatment Avaliation – QUAT, brought in its answers, which were categorized throughout a thematic analysis, an enrichment of information about the emotional state of the patients during the treatment.

**RESULTS:** From the 31 women that participated in the research, 27 declared that would keep going with the treatment until the achievement of pregnancy, against three that declared

would stop for financial reasons and one that declared that was in the limit of its physical and emotional forces.

**CONCLUSION:** The analysis of the results of this research permitted identify coping and favourable beliefs in the subjects to maintain the treatment until achieving success.

**UNITERMS:** infertility, coping, beliefs, female principle.

---

## Referências bibliográficas

1. Becker, G. & Nichtigall, R.D. Ambiguous responsibility in the doctor- patient relationship: the case of infertility. *Soc Sci Med.* 1991; 32:875-885.
2. Andrews, F.M., Abbey, A., Halman, L.J. Is fertility-problem stress different? The dynamics of stress in fertile and infertile couples. *Fertility and Sterility.* 1992; 57:1247-1253.
3. Tarlatzis, I., Tarlatzis, B.C., Diakogiannis, I. Psychosocial impacts of infertility on Greek couples. *Human Reproduction.* 1993; 8:396-401.
4. Wright, J., Duchesne, C., Sabourin, S., Bissonette, F., Benoit, J., Girard, Y. Psychosocial distress and infertility: men and women respond differently. *Fertility and Sterility.* 1991; 55:100-108.
5. Lazarus, R. & Folkman, S. *Stress, appraisal and coping.* Springer, New York, 1984.
6. Vasconcellos, E.G. O modelo psiconeuroendocrinológico do stress. In Seger-Jacob, L. *Psicologia e odontologia: uma abordagem integradora.* São Paulo, Santos, 2002.
7. Vasconcellos, E.G. & Brengelmann, J.H. Scope-coping. Instituto Alemão Para o Avanço da Ciência Max Planck, Instituto de Psicologia/USP – Depto. de Psicologia Social e do Trabalho, 1985.
8. Tamayo, A. Validade Fatorial de Escala Levenson de Locus de Controle. *Psicologia e Pesquisa.* 1988; vol.V, 1:111-122.

# Teste da Estrutura da Cromatina Espermática: avaliação dos homens de casais com infertilidade sem causa conhecida

Sperm Chromatin Structure Assay: evaluation of men of infertile couples with unknown cause

Mariana Nascimento Gomes, Ricardo M. de Oliveira



Ricardo Oliveira

O Dr. Ricardo Oliveira é médico pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de S. Paulo. Foi Professor Assistente de Reumatologia e Chefe do Laboratório de Investigação de Doenças Reumatológicas da Faculdade de Medicina da Universidade de S. Paulo – FMUSP. Tem destacada atuação no exterior (Boston University School of Medicine). Publicou mais de 100 trabalhos completos e mais de 500 resumos. Atualmente, é Diretor Médico da RDO Diagnósticos Médicos, em S. Paulo.

## RESUMO

**OBJETIVO:** avaliar homens de casais com infertilidade sem causa conhecida quanto à presença de danos no DNA espermático utilizando o Teste da Estrutura da Cromatina Espermática.

**MATERIAL E MÉTODOS:** foram analisadas 57 amostras do sêmen ejaculado quantificando-se IFD (índice de fragmentação do DNA) e CDE (coloração do DNA elevada).

**RESULTADOS:** levando-se em conta os valores de corte de 30% para IFD e 15% para CDE, 37% dos homens analisados têm danos no DNA espermático. Observando-se apenas o IFD > 30%, 19% dos homens são afetados, enquanto que 14% são afetados observando-se apenas CDE > 15% e 4% apresentam os dois índices alterados.

**CONCLUSÕES:** de acordo com os resultados obtidos, a análise seminal convencional sem o complemento do teste da estrutura da cromatina espermática tem sua utilidade limitada.

**UNITERMOS:** TECE, infertilidade masculina, fragmentação do DNA espermático.

## Introdução

Desordens do sistema reprodutor masculino tornam-se cada vez mais um importante assunto de saúde pública. O fator masculino é a principal causa em aproximadamente 50% dos casais inférteis<sup>(1)</sup>. Uma área de pesquisa que vem sendo estudada intensivamente desde a década passada como causa de infertilidade masculina é a integridade do DNA no núcleo de espermatozoides maduros ejaculados<sup>(2, 3, 4)</sup>. O DNA intacto do espermatozoide humano é um pré-requisito para que a fertilização e o desenvolvimento embrionário sejam bem sucedidos. Espermatozoides com DNA defeituoso podem fertilizar um oócito, obter uma elevada qualidade nos primeiros estágios do embrião, e então (dependendo da extensão do dano no DNA), falhar em produzir uma gestação a termo<sup>(5)</sup>.

Embora a extensão de DNA danificado esteja relacionada com a infertilidade masculina e função espermática<sup>(2, 6)</sup>, a origem de tais danos é ainda muito controversa. Três hipóteses têm sido postuladas para explicar a origem dos danos no DNA espermático: Primeira: acredita-se que os danos no DNA sejam causados por empacotamento e ligação inadequados durante a maturação espermática<sup>(7, 8, 9)</sup>. Segunda: estresse oxidativo causa danos no DNA<sup>(10, 11, 12, 13)</sup>. Terceira: fragmentação do DNA é causada por apoptose abortiva<sup>(2, 14)</sup>.

Em 1980, o Teste de Estrutura da Cromatina Espermática (TECE, ou SCSA – do inglês “Sperm Chromatin Structure Assay”) foi descrito pela primeira vez<sup>(15)</sup>. Este artigo mostrou que o DNA nuclear espermático é mais resistente em touros e homens férteis do que nos subférteis.

O TECE utiliza as propriedades metacromáticas do alaranjado de acridina para distinguir entre DNA denaturado (fluorescência vermelha = fita única) e nativo (fluorescência verde = fita dupla) na cromatina espermática. O Triton X-100 permeabiliza a membrana celular espermática proporcionando

RDO Diagnósticos Médicos  
Correspondência:  
Mariana N. Gomes  
Av. Brasil, 1150 – CEP: 01430-001 – São Paulo-SP – Brasil  
E-mail: mariana.gomes@rdo.med.br

maior acessibilidade do alaranjado de acridina ao DNA. A solução de baixo pH denatura parcialmente o DNA em espermatozoides com uma estrutura de cromatina anormal. Espermatozoides com estrutura de cromatina normais não demonstram denaturação do DNA<sup>(16)</sup>. O TECE também identifica núcleo espermático imaturo pela porcentagem de células com alta fluorescência verde (CDE – Coloração de DNA Elevada), refletindo cromatina não condensada, a qual é mais acessível à coloração do alaranjado de acridina<sup>(17)</sup>. A análise computadorizada da citometria de fluxo proporciona uma grande vantagem sobre as técnicas de microscopia óptica em termos de velocidade, múltiplos parâmetros por célula avaliada, objetividade, ausência de “viés” na seleção de amostras, e milhares de células avaliadas por amostra<sup>(18)</sup>.

Dados do TECE em humanos são mais constantes através do tempo do que os parâmetros clássicos de análise seminal, como mostrou um estudo com 45 homens não expostos a fatores ambientais, que forneceram amostras por um período de 9 meses<sup>(19, 20)</sup>. Numerosos estudos em animais têm consistentemente mostrado o mesmo alto nível de reprodutibilidade dos dados do TECE<sup>(21, 22, 23)</sup>. Vários estudos em humanos têm indicado que os dados do TECE são pobremente correlacionados com os parâmetros clássicos de avaliação seminal; então, os dados do TECE são considerados variáveis independentes, para diagnóstico e prognóstico em clínicas de andrologia humana<sup>(20, 24)</sup>.

Evenson et al.<sup>(3)</sup> mostraram em um estudo prospectivo envolvendo 165 casais (aparentemente férteis) desejando alcançar a gravidez, que uma avaliação da integridade do DNA usando valores do TECE é o melhor preditor de casais incapazes de engravidar devido ao fator masculino. Uma amostra seminal é considerada fértil se a proporção máxima de células revelando dano no DNA não exceder a 30% (%IFD – Índice de Fragmentação do DNA). Usando uma combinação de valores de corte para porcentagem de DNA denaturado (%IFD – até 30%) e coloração de DNA elevada (%CDE – até 15%), o TECE também previu 39% dos abortos.

O TECE tornou-se uma medida estatisticamente significativa da infertilidade masculina. Utiliza um método bem estabelecido para avaliar fragmentação do DNA (mais de 25 anos de pesquisa) e já mostrou que a presença de altos níveis de fragmentação tem estreita relação com insucesso gestacional. Além do que, uma análise dos danos do DNA espermático pode revelar anormalidades ocultas em homens inférteis com parâmetros seminais aparentemente normais (morfologia, mobilidade e concentração). Assim sendo, este trabalho teve como objetivo avaliar homens de casais com infertilidade sem causa conhecida quanto à presença de danos no DNA espermático utilizando o Teste da Estrutura da Cromatina Espermática.

## Material e Métodos

### Doadores

Foram estudados 57 homens de casais com infertilidade sem causa conhecida, que residem no Brasil, encaminhados a Clínicas de Reprodução Humana.

### Amostras de sêmen

As amostras de sêmen foram obtidas por masturbação após 2-3 dias de abstinência sexual. Após um período de 30 a 45 minutos no escuro (para liquefação), as amostras de sêmen foram alíquotadas em tubos resistentes a temperaturas baixas (2 alíquotas - 250µl), congeladas a -80°C (sem adição de criopreservantes) e enviadas em um recipiente térmico com gelo seco para a RDO Diagnósticos Médicos.

### Teste da estrutura da cromatina espermática

O TECE segue o procedimento descrito por Evenson et al.<sup>(3)</sup>. As alíquotas de sêmen foram descongeladas em banho maria a 37°C. Após descongeladas, as amostras foram diluídas com tampão TNE (0,15 M NaCl, 0,01 M Tris-HCl, 0,001 M EDTA dissódico, pH 7,4 e 10% glicerol) a uma concentração de  $1-2 \times 10^6$  espermatozoides por ml. Alíquotas de 200µl das amostras diluídas foram adicionados a 400µl de solução de ácido-detergente (0,08 M HCl, 0,15 M NaCl, 0,1% Triton X-100, pH 1,2). Após 30 segundos, as células foram coradas pela adição de 1,2 ml de solução de alaranjado de acridina (AA) contendo 6µg de AA (purificado cromatograficamente; Polysciences, Warrington, PA, USA) por ml de tampão (0,037 M ácido cítrico, 0,126 M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 0,0011 M EDTA dissódico, 0,015 M NaCl, pH 6,0). 3 minutos após o início do processo de coloração, as amostras foram analisadas, utilizando-se um citômetro de fluxo FACSCalibur (Becton Dickinson, New Jersey, EUA). A fluorescência verde (FL1) é captada através de um filtro “bandpass” de 515-545 nm, e a fluorescência vermelha (FL3) é captada por filtro “longpass” de 650 nm.

### Análise dos dados do TECE

Para análise dos dados, foi utilizado o programa BD CellQuest™ Pro (BD Biosciences). A extensão da denaturação do DNA foi quantificada pelo parâmetro IFD (IFD = número de espermatozoides com DNA denaturado dividido pela soma de espermatozoides com DNA denaturado e nativo)<sup>(25)</sup>. O TECE também identifica a porcentagem de células imaturas com alta fluorescência verde (CDE), refletindo a cromatina não condensada, que é mais acessível à coloração pelo AO. Espermatozoides ejaculados maduros coram cinco vezes menos do que espermátides redondas<sup>(17)</sup>. A Figura 1 mostra como foram divididas as populações de espermatozoides.

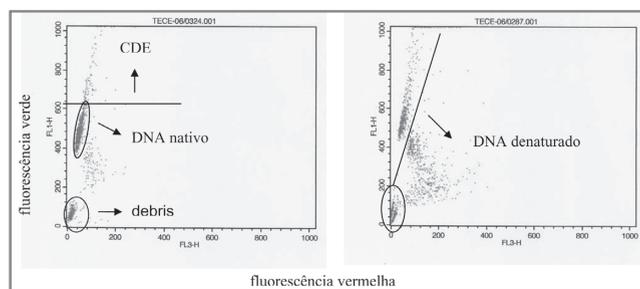
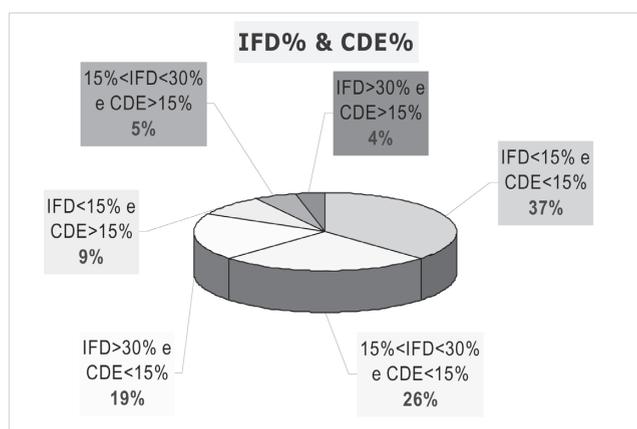


Figura 1 - Método de divisão da população de espermatozoides

## Resultados

Foram analisadas 57 amostras do sêmen ejaculado de homens de casais com infertilidade sem causa conhecida. Os parâmetros analisados foram IFD e CDE. A média do IFD foi de 20,4% (desvio padrão de 15,3), sendo que o índice mais alto foi 84% e o índice mais baixo foi 4%. A média de CDE foi de 9,3% (desvio padrão de 5,8), sendo que o índice mais alto foi 25% e o índice mais baixo foi 1%.

Dentre as amostras analisadas, 37% (21 doadores) apresentaram IFD < 15% e CDE < 15%; 26% (15 doadores) apresentaram 15% < IFD < 30% e CDE < 15%; 19% (11 doadores) apresentaram IFD > 30% e CDE < 15%; 9% (5 doadores) apresentaram IFD < 15% e CDE > 15%; 5% (3 doadores) apresentaram 15% < IFD < 30% e CDE > 15%; e 4% (2 doadores) apresentaram IFD > 30% e CDE > 15% (Figura 2).



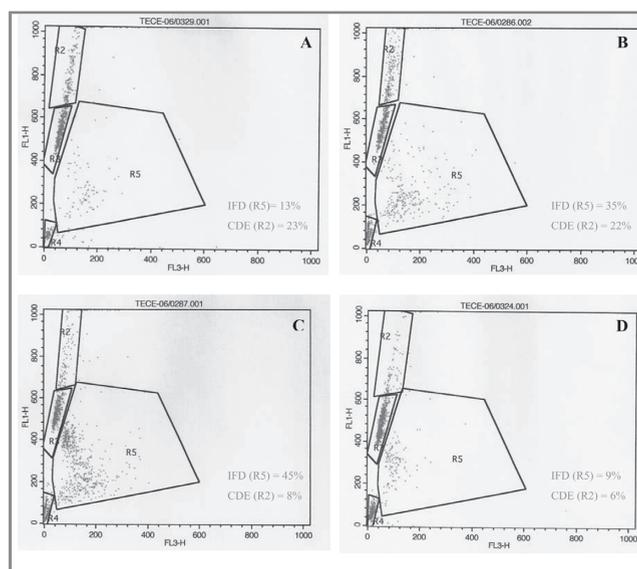
**Figura 2** - Gráfico ilustrativo da avaliação dos casais analisados perante IFD e CDE.

A figura 3 ilustra os resultados de quatro amostras: uma amostra com CDE alterado – CDE = 23% e IFD = 13% (A); uma amostra com IFD e CDE alterados – IFD = 35% e CDE = 22% (B); uma amostra com IFD alterado – IFD = 45% e CDE = 8% (C); e uma amostra normal – IFD = 9% e CDE = 6% (D).

## Discussão

Evenson et al.<sup>(3)</sup> propuseram que os valores de corte de IFD e CDE para a FIV convencional e para ICSI seriam: para o IFD - 30% e para CDE - 15%. Larson et al.<sup>(26)</sup>, sugeriram que o valor de corte para IFD deveria ser 27%, porém o mesmo grupo corrigiu esse valor para 30% em 2004<sup>(27)</sup>.

Somando-se IFD e CDE e levando-se em conta os valores de corte de 30% para IFD e 15% para CDE, 37% dos homens analisados têm danos no DNA espermático. Levando-se em conta apenas o IFD > 30%, 19% dos homens são afetados, enquanto que 14% são afetados observando-se apenas CDE > 15%. Apenas 4% apresentam os dois índices alterados.



**Figura 3** - Amostras de doadores: A = CDE alterado; B = CDE e IFD alterados; C = IFD alterado; e D = paciente normal.

Sun et al.<sup>(28)</sup> analisando a fragmentação do DNA espermático através do teste TUNEL, encontraram um índice superior a 40% de DNA fragmentado em espermatozoides de amostras obtidas em uma clínica de infertilidade.

Em 1999, Ahmadi & Ng<sup>(5)</sup> descreveram que um espermatozoide com dano no DNA, dependendo do nível desse dano, tem a capacidade de fertilizar um oócito, mas o desenvolvimento embrionário está muito relacionado ao nível do dano no DNA espermático. Além do que, o oócito tem a capacidade de reparar o dano no DNA do espermatozoide até certo nível. Danos acima deste nível resultam em fragmentação dos embriões e baixa taxa de desenvolvimento embrionário.

A parada no desenvolvimento embrionário é devido ao início de apoptose após a segunda ou terceira clivagem embrionária. Sinais específicos de apoptose, tais como fragmentação nuclear e aberrações na formação dos microtúbulos do *spindle*, foram observadas em todos os embriões no dia 7 (os espermatozoides tiveram seu DNA danificado por irradiação > 2.5 Gy). Em embriões desenvolvidos por oócitos fertilizados com espermatozoides não irradiados, a apoptose foi rara (< 5%)<sup>(29)</sup>.

Diversos estudos mostram a relação entre altos índices de fragmentação do DNA espermático e vários índices de fertilidade, tais como taxa de fertilização, taxa de clivagem do embrião, taxa de implantação, taxa de gravidez e taxa de nascidos vivos<sup>(30)</sup>. Se o DNA espermático não é capaz de descondensar após a entrada no ooplasma, a fertilização pode não ocorrer ou uma falha pós-fertilização pode ocorrer quando o espermatozoide apresenta um defeito. Perdas gestacionais podem ocorrer dependendo do nível do dano no DNA espermático, o que pode ser a causa de perdas gestacionais inexplicadas em algumas pacientes<sup>(31)</sup>. Gravidez e nascidos vivos após ICSI / FIV são também associados com o nível de dano no DNA espermático. Além do que, o nível de dano no DNA espermático pode afetar também a capacidade de um casal conceber naturalmente<sup>(3, 32)</sup>.

Saleh et al.<sup>(33)</sup> reportaram que o IFD era negativamente correlacionado com fertilização ( $r = -0.70$ ;  $p = 0.03$ ) e qualidade embrionária ( $r = -0.70$ ;  $p = 0.03$ ) após FIV e ICSI. A porcentagem de IFD foi menor em homens inférteis que iniciaram uma gestação clínica após concepção assistida do que aqueles que não iniciaram uma gestação.

Virro et al.<sup>(27)</sup> não encontraram uma relação significativa entre CDE e índices de blastocistos, gravidez bioquímica e gravidez a termo e abortos espontâneos, porém foi encontrada uma relação entre CDE > 15% e baixas taxas de fertilização com FIV.

Recentes dados de IIU (Inseminação Intra-Uterina) indicam que se o IFD > 27% ou CDE > 10%, existe uma significativa redução nos resultados reprodutivos em comparação com pacientes com IFD ≤ 27% e CDE ≤ 10%. Resultados do mesmo estudo mostraram pacientes de ICSI com CDE significativamente aumentado comparado com pacientes da rotina do FIV (Fertilização *in vitro*) superaram essa inibição reprodutiva com significativa melhora nas taxas de gravidez bioquímica e clínica usando ICSI<sup>(34)</sup>. Em outro estudo, homens com CDE e ≥ 15% obtiveram menores índices de fertilização no FIV, entretanto, CDE elevado não foi relacionado com os índices de fertilização com ICSI<sup>(27)</sup>, o que indica que amostras com CDE elevado devem ser submetidas à ICSI.

O teste da estrutura da cromatina espermática mostrou-se relevante. De acordo com os resultados obtidos, a análise seminal convencional sem o complemento do teste da estrutura da cromatina espermática tem sua utilidade limitada. Uma proporção significativa de espermatozoides injetados em oócitos pode conter fragmentação no DNA (23% das amostras analisadas revelaram IFD ≥ 30%), o que pode explicar a dificuldade da maioria das clínicas em alcançar uma taxa de fertilização maior do que 55% utilizando ICSI.

---

## Abstract

**OBJECTIVE:** to evaluate men of infertile couples with unknown cause to the presence of sperm DNA damage, utilizing the Sperm Chromatin Structure Assay.

**MATERIAL AND METHODS:** Fifty seven samples of ejaculated semen were evaluated quantifying FDI (fragmentation DNA index) and HDS (high DNA stainability).

**RESULTS:** Using 30% as FDI threshold and 15% as HDS threshold, 37% of analyzed men had sperm DNA damage. Looking at FDI > 30%, 19% of men are affected, while 14% are affected observing HDS > 15% and 4% showed both abnormal indices.

**CONCLUSIONS:** According to the final results, the conventional semen analysis without the complement of the sperm chromatin structure assay has a limited utility.

**UNITERMS:** SCSA, male infertility, sperm DNA fragmentation.

---

## Referências bibliográficas

1. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 1999.
2. Sakkas D, Mariethoz E, Manicard G, Bizzaro D, Bianchi PG, Bianchi U. Origin of DNA damage in ejaculated human spermatozoa. *Rev Reprod.* 1999; 4:31-37.
3. Evenson DP, Jost LK, Marshall D, Zinaman MJ, Clegg E, Purvis K, et al. Utility of the sperm chromatin structure assay as a diagnostic and prognostic tool in the human fertility clinic. *Hum Reprod.* 1999;14:1039-1049.
4. Larson KL, de Jonge CJ, Barnes Am, Jost LK, Evenson DP. Relationship of assisted reproductive technique (ART) outcomes with sperm chromatin integrity and maturity as measured by the sperm chromatin structure assay (SCSA). *Hum Reprod.* 2000;15:1717-1722.
5. Ahmadi A, Ng SC. Fertilizing ability of DNA-damaged spermatozoa. *J Exp Zool.* 1999;284:696-704.
6. Aitken RJ. The Amoroso lecture. The human spermatozoa – a cell in crisis. *J Reprod Fertil.* 1999;115:1-7.
7. Gorczyca W, Gong J, Darzynkiewicz Z. Detection of DNA strand breaks in individual apoptotic cells by the *in situ* terminal deoxynucleotidyl transferase and nick translation assays. *Cancer Res.* 1993;53:1945-1951.
8. Gorczyca W, Traganos F, Jesionowska H. Presence of DNA strand breaks and increased sensitivity of DNA *in situ* to denaturation in abnormal human sperm cells: analogy to apoptosis of somatic cells. *Exp Cell Res.* 1993;207:202-205.
9. Sailer BL, Jost LK, Evenson DP. Mammalian sperm DNA susceptibility to in-situ denaturation associated with the presence of DNA strand breaks as measured by the terminal deoxynucleotidyl transferase assay. *J Androl.* 1995;16:80-87.
10. Agarwal A, Saleh RA. Role of oxidants in male infertility: rationale, significance, and treatment. *Urol Clin N Am.* 2002;29:817-827.
11. Saleh RA, Agarwal A, Nelson DR, Nada EA, El-Tonsy MH, Alvarez JG, et al. Increased sperm nuclear DNA damage in normozoospermic infertile men: a prospective study. *Fertil Steril.* 2002;78:313-318.
12. Saleh RA, Agarwal A., Kandirali E, Sharma RK, Thomas Jr AJ, Nada EA, et al. Leukocytospermia is associated with increased reactive oxygen species production by human sperm. *Fertil Steril.* 2002;78:1215-1224.
13. Agarwal A, Saleh RA, Bedaiwy MA. Role of reactive oxygen species in pathophysiology of human reproduction. *Fertil Steril.* 2003;79:829-843.
14. Sakkas D, Moffatt O, Manicardi GC, Mariethoz E, Tarozzi N, Bizzaro D. Nature of DNA damage in ejaculated human spermatozoa and the possible involvement of apoptosis. *Biol Reprod.* 2002;66:1061-1067.

15. Evenson DP, Darzynkiewicz Z, Melamed MR. Relation of mammalian sperm chromatin heterogeneity to fertility. *Science*. 1980;240:1131-1133.
16. Darzynkiewicz Z, Traganos F, Sharpless T, et al. Thermal denaturation of DNA in situ as studied by acridine orange staining and automated cytofluorometry. *Exp Cell Res*. 1975;90:411-428.
17. Evenson DP and Melamed MR. Rapid analysis of normal and abnormal cells types in human semen and testis biopsies by flow cytometry. *J Histochem Cytochem*. 1983;31:248-253.
18. Shapiro H. *Practical Flow Cytometry*. 3rd ed. New York: Wiley-Liss; 1995.
19. Schrader SM, Turner TW, Breitenstein MJ, Simon SD. Longitudinal study of semen quality of unexposed workers. Study overview. *Reprod Toxicol*. 1988;2:183-190.
20. Evenson DP, Jost LK, Baer RK, Turner T, Schrader S. Individuality of DNA denaturation patterns in human sperm as measured by the sperm chromatin structure assay. *Reprod Toxicol*. 1991;5:115-125.
21. Evenson DP, Baer RK, Jost LK. Long-term effects of triethylenemelamine exposure on mouse testis cells and sperm chromatin structure assayed by flow cytometry. *Environ Mol Mutagen*. 1989;14:79-89.
22. Evenson DP, Emerick RJ, Jost LK, Kayongo-Male H, Stewart SR. Zinc-silicon interactions influencing sperm chromatin integrity and testicular cell development in the rat as measured by flow cytometry. *J Anim Sci*. 1993;71:955-962.
23. Evenson DP, Jost LK, Baer RK. Effects of methyl methanesulfonate on mouse sperm chromatin structure and testicular cell kinetics. *Environ Mol Mutagen*. 1993;21:144-153.
24. Spano NP, Kolstad AH, Larsen SB, Cordelli E, Leter G, Giwercman A, et al. The applicability of the flow cytometry sperm chromatin structure assay in epidemiological studies. *Hum Reprod*. 1998;13:2495-2505.
25. Evenson DP, Larson KL, Jost LK. Sperm chromatin structure assay: its clinical use for detecting sperm DNA fragmentation in male infertility and comparisons with other techniques. *J Androl*. 2002;23:25-43.
26. Larson-Cook KL, Brannian JD, Hansen KA, Kasperson KM, Aamold ET, Evenson DP. Relationship between the outcomes of assisted reproductive techniques and sperm DNA fragmentation as measured by the sperm chromatin structure assay. *Fertil Steril*. 2003;80:895-902.
27. Virro MR, Larson KL, Evenson DP. Sperm chromatin structure assay (SCSA) parameters are related to fertilization, blastocyst development, and ongoing pregnancy *in vitro* fertilization and intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril*. 2004;81:1289-1295.
28. Sun JG, Juriscova A, Casper RF. Detection of deoxyribonucleic acid fragmentation in human sperm: correlation with fertilization *in vitro*. *Biol Reprod*. 1997;56:602-607.
29. Fatehi AN, Bevers MM, Schoevers E, Roelen BAJ, Colenbrander B, Gadella BM. DNA damage in bovine sperm does not block fertilization and early embryonic development but induces apoptosis after first cleavages. *J Androl*. 2006;27:176-188.
30. Agarwal A, Allamaneni SS. The effect of sperm DNA damage on assisted reproduction outcomes. *Minerva Ginecol*. 2004;56:235-245.
31. Carrell D, Liu L, Peterson C, Jones K, Hatasaka H, Erickson L, et al. Sperm DNA fragmentation is increased in couples with unexplained recurrent pregnancy loss. *Arch Androl*. 2003;49:49-55.
32. Spano M, Bonde JP, Hjollund HI, Kolstad HA, Cordelli E, Leter G. Sperm chromatin damage impairs human infertility. The Danish First Pregnancy Planner Study Team. *Fertil Steril*. 2000;73:43-50.
33. Saleh RA, Agarwal A, Nada EA, El-Tonsy MH, Sharma RK, Meyer A, et al. Negative effects of increased sperm DNA damage in relation to seminal oxidative stress in men with idiopathic and male factor infertility. *Fertil Steril*. 2003;79:1597-1605.
34. Bungum M, Humaidan P, Spano M, Jepson K, Bungum L, Giwercman A. The predictive value of sperm chromatin structure assay (SCSA) parameters for the outcome of intrauterine insemination, IVF and ICSI. *Hum Reprod*. 2004;19:1401-1408.

# Experiências com casais inférteis que utilizam a medicina reprodutiva: um estudo psicológico

Experiences with infertile couples that use reproductive medicine: a psychological study

Eliane V. Rovigatti Gasparini, Antonios Terzis



Eliane V. R. Gasparini

A Dra. Eliane é psicóloga, Mestre e Doutora em Psicologia Clínica pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas e especialista em Assistência Psicológica em Saúde Reprodutiva pela UNICAMP e pela Yale University (USA). É Psicóloga do Instituto Paulista de Ginecologia, Obstetrícia e Medicina Reprodutiva - São Paulo - IPGO

## RESUMO

**OBJETIVO:** Este estudo teve como principal objetivo investigar e analisar as principais reações emocionais dos casais inférteis, assim como a repercussão destas experiências emocionais no vínculo conjugal, no vínculo médico-paciente e no vínculo com a psicóloga.

**MATERIAL E MÉTODOS:** Foram estudados seis casais, com diferentes diagnósticos médicos para infertilidade, e que buscaram auxílio na medicina reprodutiva. Utilizou-se o método psicanalítico aplicado ao grupo casal - grupo especial, utilizando-se a análise de conteúdo para organização do material.

**RESULTADOS:** As experiências subjetivas dos casais foram interpretadas de acordo com as teorias da psicanálise e grupalidade. Os resultados demonstraram que os intensos sentimentos de insegurança, impotência e frustração dos casais alterava as relações vinculares, assim como dificultava o apoio mútuo entre os membros do casal, provocando intensa desestruturação psíquica.

**CONCLUSÃO:** Essas dinâmicas emocionais foram detalhadamente estudadas nos casais selecionados, demonstrando a qualidade paranóide dos relacionamentos. Sugestões de conduta foram feitas à toda equipe de assistência em Medicina Reprodutiva.

**UNITERMOS:** casais inférteis; medicina reprodutiva; estudo psicanalítico,

## Introdução

O projeto comum de ter filhos, construir a própria família, constitui um momento existencial muito importante tanto para o homem como para mulher. A maternidade e a paternidade

de podem promover um fortalecimento do vínculo conjugal, aproximar relações familiares e favorecer um amadurecimento importante na personalidade de cada indivíduo. Porém, quando o projeto de ter filhos é interrompido ou modificado pelos problemas ligados à infertilidade, uma situação emocional bastante específica se instala em cada um dos cônjuges, alterando com maior ou menor profundidade o vínculo conjugal, as relações sociais e familiares e o bem-estar físico e mental<sup>1</sup>.

“A infertilidade é definida como a dificuldade de um casal engravidar decorrente de alterações do sistema reprodutor do homem ou da mulher. A princípio o casal é considerado infértil quando após 12 a 18 meses de relações sexuais frequentes e regulares, sem nenhum método contraceptivo, não consegue a gestação”<sup>2</sup>.

Instituto Paulista de Ginecologia, Obstetrícia e Medicina Reprodutiva  
Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas – SP  
Os autores agradecem o apoio do Conselho Nacional de Apoio à Pesquisa (CNPq)

Correspondência:  
Eliane V.R. Gasparini  
R. Abílio Soares 1125, Paraíso, São Paulo- SP  
Tel. (11) 38858022  
evrovigatti@uol.com.br  
www.ipgo.com.br

A fertilização ou reprodução assistida consiste em um conjunto de técnicas laboratoriais, utilizadas pelos médicos e biólogos, a fim de promover a fecundação do óvulo pelo espermatozóide, quando ela não se verifica por meios naturais. Tais técnicas substituem a relação sexual na reprodução biológica, provocando mudanças nos moldes tradicionais de procriação. Além do casal, pode também envolver o médico e em outras vezes um doador do material reprodutivo.

A partir da experiência clínica do atendimento psicológico em uma instituição de medicina reprodutiva do estado de São Paulo, com casais que vivem o problema da infertilidade nossos objetivos foram traçados para esse estudo: investigar e analisar as principais reações emocionais desencadeadas no casal ao longo do tratamento para a infertilidade; estudar a repercussão do tratamento reprodutivo no vínculo do casal, bem como do casal com a equipe médica e do casal com a psicóloga.

## Método

O presente estudo é de natureza qualitativa apoiada na compreensão de que este tipo de abordagem propicia um espaço para reflexão a respeito das histórias pessoais de cada sujeito, respeitando a sua singularidade e preservando ao máximo a riqueza de suas vivências. O método qualitativo, com enfoque psicanalítico, foi aplicado ao nosso objeto de estudo que neste caso direcionou-se ao grupo casal.

### Participantes

Colaboraram voluntariamente com este estudo seis casais atendidos na instituição, com diferentes diagnósticos médicos, e que buscavam ajuda médica para tratamento da infertilidade. Os casais residiam em sua maioria na cidade de São Paulo, sendo que apenas um deles morava no interior deste mesmo Estado. Apresentaram diferentes níveis socioeconômicos, de faixa etária, profissões, e diferentes antecedentes médicos com relação ao problema da infertilidade.

A idade das mulheres variou de 30 a 42 anos, e a dos homens, de 33 anos a 46 anos.

### Procedimento

Uma vez que a psicanálise tem como objeto de investigação os processos mentais inconscientes, utilizamos a entrevista aberta, de acordo com as formulações teóricas de Bleger<sup>3</sup>, como uma forma de termos acesso ao mundo psíquico do casal.

Foi realizada uma entrevista livre com o casal de uma hora de duração. A pergunta disparadora foi: “*Como é tentar ter um filho através das técnicas da reprodução assistida?*” Esta entrevista foi gravada em áudio e posteriormente transcrita na íntegra para ser analisada.

Utilizamos para compreensão do material das entrevistas o método de análise de conteúdo de Mathieu<sup>4</sup> e Käs<sup>5</sup>. Esta análise utilizada em pesquisas de cunho qualitativo visa a ultrapassar a mera descrição do conteúdo da mensagem, com a aplicação de inferências que possibilitam uma interpretação aprofundada.

Os comentários e as interpretações do material coletado foram sendo articulados com os conceitos psicanalíticos e grupanalíticos para sustentar nossa compreensão dos casos estudados.

Uma pesquisa desta natureza oferece um material bastante extenso por isso selecionamos em nossos resultados as falas mais representativas dos casos estudados.

## Resultados

### Reações emocionais

Marido 2(f3):... a gente fica fazendo tratamento, gastando, que não é barato, e a gente só ouve do médico que não tem problema, não tem problema. Não dá, né?

O fato deste casal não ter um diagnóstico que identifique algum comprometimento em suas funções reprodutivas, justificando dessa forma a dificuldade para engravidar, intensificavam sentimentos de revolta e decepção diante do problema da infertilidade. Quando o casal percebe que de certa forma os médicos não possuíam as respostas que desejavam, um intenso sentimento de insegurança e desconfiança se instala, provocando muito sofrimento psíquico.

Marido 3(f2): A gente ficou muito tempo na sombra e na expectativa... a gente ia na consulta falava para a médica que queríamos engravidar e ela ficava perguntando: “você tem certeza, vocês tem certeza?” Aquilo me irritava de uma forma...

*As queixas e desconfianças com relação às atitudes médicas, nos leva a pensar que o casal vivia o pressuposto básico da dependência elaborado por Bion<sup>6</sup>, isto é, a convicção que o grupo tem de que alguém possa satisfazer todas as suas necessidades e desejos. Frustrados e decepcionados com a realidade, o casal passou a experimentar angústias do tipo persecutório, vivências que Bion definiu como fazendo parte do pressuposto básico do luta-fuga. Neste estado mental há uma convicção grupal de que existe um inimigo, um objeto mau externo, e a única atividade defensiva diante dele é destruí-lo (ataque) ou evitá-lo (fuga), como neste caso estudado.*

Esposa 5(f2): ...Com essa médica eu fiz um tratamento que eu tenho seqüelas até hoje.

Esposa 6(f1) Voltamos para o esterileuta para fazer então uma inseminação. Eu não gostei dele, nem meu marido gostou dele... Temos anos de terapia. A gente achou que ele subestimou muito a nossa inteligência e vinha com um discurso pronto que me irritava muito.

*Quando os casais se sentem frustrados e inseguros a partir do momento em que os médicos que os atenderam não corresponderam às suas expectativas, partem em busca de*

*uma nova instituição onde conseguem viver o pressuposto básico do acasalamento<sup>6</sup>. De acordo com este funcionamento mental, existe a crença de que quaisquer que sejam os problemas e necessidades atuais do grupo, um fato futuro ou um ser ainda por nascer, os resolverá. Há uma esperança do tipo messiânico. O importante neste estado mental é a idéia de futuro. A ilusão de um futuro promissor parece deixar o objeto mau distante e minimizar as angústias e as inseguranças.*

Esposa 6(f6): ... Então por que não dá certo? Não dá certo porque eu tenho 39 anos e isso dificulta tudo. Saí daqui me sentindo um cocozinho, um cocô ambulante andando pela rua. Me sentindo incapaz de gerar, com medo de gerar um bebê com síndrome de Down.

As idéias da não continuação de si mesmo, do seu nome, da sua casa e da sua família podem trazer um sofrimento depressivo considerável, em função da perda que está implícita. O nascimento de uma criança parece exercer um poder que cria a ilusão de estar longe da angústia do desamparo, com a qual se chega ao mundo, deposita-se na criança a fragilidade, e nesta medida a angústia do desamparo desloca-se dos pais para os filhos<sup>7</sup>.

Esposa 5(f5) ... A gente não sabe quanto o corpo agüenta, quanto a cabeça agüenta de tantas expectativas, fora a questão financeira... Mas parece que enquanto isso (a gravidez) não acontecer a vida não vai andar. A gente tem esse objetivo e enquanto ele não for alcançado a gente tem que abrir mão das coisas, de todo resto.

A esposa, principalmente, parece paralisada em termos emocionais diante da angústia que a falta de filhos provoca, parecendo transformar seu corpo em um campo de batalhas no desejo de ter um filho a qualquer custo. Todo o processo de engravidar para este casal parecia estar envolvido por um enorme peso, um fardo, e todo o investimento psíquico parece estar direcionado em função deste objetivo. Pareciam estar apostando todas as “fichas” na tentativa de engravidar, e quando se aposta tudo também se corre o risco de perder tudo: neste caso perde-se um *quantum* de libido que poderia ser dirigida a outros projetos, e até para encontrar outras soluções para o problema.

*Esposa 5(f15) ...Saber que alguém está grávida para mim é como uma facada. É horrível, eu não consigo ficar feliz pela pessoa... Até aquelas pessoas que sem querer engravidaram incomodam você porque a gente que está ali na luta não consegue. Eu me sinto injustiçada. Será que eu não mereço? O que eu fiz de errado para estar pagando isso?*

Entre os diversos sentimentos que o problema para engravidar suscita, pudemos identificar a inveja e o ódio sentidos por outras mulheres que conseguem a gestação, e o quanto este sentimento pode paralisar e deprimir a mulher. Neste caso sente-se culpada pelo problema, pela falta de fé, e castigada por estar passando por tudo isso.

Através das investigações médicas e dos diferentes tratamentos se penetra, se examina e se manipula um corpo à procura de uma resposta. Parece que estamos diante de um sintoma silencioso que não designa nenhuma área dolorosa do organismo; no entanto, o único sofrimento que aparece é o do psíquico, sem chegarmos a saber em que nível se encontra o obstáculo. Não nos encontramos perante uma doença, já que a infertilidade se manifesta como sintoma somente quando aparece um projeto de conceber; trata-se da impossibilidade da satisfação de um desejo.

Marido 4(f14): Acho que seria como se eu estivesse maquiando uma situação (quando pensa em usar material genético doado). Está sendo meu filho, mas eu precisei dar um empurrãozinho. Como se alguém tivesse passado no vestibular mas tivesse comprado a vaga na faculdade. Estou lá, mas precisei comprar a vaga. Isso me deixaria muito frustrado.

A infertilidade parece despertar no marido (4) o sentimento de ser desapropriado, incapacitado, aumentando o seu sentimento de inferioridade. Precisar de um doador para ter filhos significaria admitir sua incapacidade orgânica para gerar descendentes com sua carga biológica, o que incrementaria seus conflitos narcísicos e a angústia da castração. Este e outros casos estudados demonstraram que a situação da infertilidade desencadeia em homens e mulheres intensos sentimentos de impotência e frustração

Esposa 5(f12): Agora eu acho que adotar não seria uma coisa 100% boa, seria um plano C. Não seria uma decisão por si, seria um tapa-buracos e acho que isso não iria ser bom.

Marido 6(f8) ... há um desgaste emocional tão grande que eu estou pensando em ir atrás da adoção, coisa que eu nunca pensei. Mas aí vem a questão... será que eu consigo amar um filho que não é meu?

Marido 4(f13): Mas o meu sentimento de família, meu sangue italiano, é meu sangue, Eu não sei como ficaria (adoção) ... será que eu teria o mesmo sentimento? Esse sempre foi o meu receio. Eu nunca fui muito bem resolvido com relação a isso, não sei como seria.

A ferida narcísica que a infertilidade provoca parece repercutir na possibilidade de aceitação de uma possível solução para o desejo dos casais em ter filhos, mas ao considerar a adoção como uma opção, parece fazer um contato maior com a sua própria realidade. Na aceção de Diniz<sup>8</sup> enfrentar a infertilidade provoca uma ferida narcísica de difícil recuperação, seguida pelas alterações no sentimento de identidade e na renúncia a um projeto pessoal de vida. O indivíduo, tanto homens como mulheres, se vê privado de uma importante defesa na luta contra a morte, que a procriação de um filho representa.

A adoção aparece nestas vivências como uma posicionamento a fim de resolver “algo”, ou preencher o espaço que a perda da capacidade reprodutiva provoca. Mas, para

que esse caminho seja efetivamente elaborado, há que se abrir mão do desejo de ter o filho da forma que gostaríamos. Diante da angústia mobilizada por estas questões, os casais parecem movimentar-se por uma linha tênue entre o desejo e o temor.

### **Vínculo conjugal**

Esposa 2(f2): ... Do mesmo jeito que ele sofreu eu também sofri, só que ele se isolou, enquanto eu achei que a gente iria sofrer juntos.

Marido 2(f6)... Às vezes eu até brinco com ela (esposa): se não der certo (tratamento) eu vou pegar outra, não vou ficar pagando tudo isso, não, para ter um filho.

Sabemos que a infertilidade provoca um período de crise vital, reativando antigas angústias, conflitos, e promovendo uma desestabilidade na estrutura psíquica dos sujeitos<sup>9</sup> (Jacob-Seger, 2000). É a perda da capacidade que se acreditava ter, a de procriação, que pode reativar funcionamentos psíquicos arcaicos e interferir na dinâmica conjugal. Puget e Beresntein<sup>10</sup>, no trabalho *Psicanálise do Casal*, dizem que o projeto vital compartilhado é um dos parâmetros definitórios do casal. Os autores ponderam que o casal requer um enquadramento, uma dada estabilidade para poder suportar a concretização do projeto, a crise e a renovação ou reformulação de um novo projeto. Esse processo permite delimitar um certo tipo de crise específica para ambos, no momento em que cumpriram e perderam aquele projeto, e não podem formular um outro. Perdido o projeto, não sabem o que foi perdido com ele. O modelo paradigmático de projeto futuro, para um casal, passa pela criação de filhos, reais ou simbólicos. Observamos que a situação da infertilidade, especialmente no marido (2), desperta angústias de caráter persecutório. Neste caso, o marido parece estar mais abalado com os acontecimentos, mais agressivo, se sentido mais desprovido em suas funções reprodutivas. De acordo com a teoria de Klein<sup>11</sup>, no estado mental mais arcaico, a ansiedade persecutória é desencadeada por situações em que o indivíduo sente uma ameaça interna de fragmentação da mente. Neste casal estudado os efeitos do tratamento no vínculo conjugal foram os mais intensos.

Esposa 6(f12)... Ficou claro que o fato de não ficarmos grávidos atrapalhou muito o nosso relacionamento...ter relação com hora marcada é muito ruim...

Esposa 4(f17): Ele diz que a gente briga muito, que a gente não está preparado. Mas a gente briga muito porque a gente não tem filhos.

O relacionamento conjugal também parece ter sofrido com os anos de tratamento para engravidar. A questão do desejo sexual, a diminuição da libido foi relatada como o efeito dessas mudanças no dia a dia, atrapalhando o cotidiano.

Esposa 3(f1): Eu tenho 42 anos, ele tem 46 anos e nós casamos tarde. Nós estamos casados só há 3 anos, então essa

questão de ter filhos a gente adiou, nunca pensou ... eu particularmente também nunca pensei muito.

Esposa 4(f10):... A questão tempo é muito importante para mim, eu estou chegando nos 39 anos. Quando o tratamento termina eu sempre pergunto quando a gente vai começar outro. Acho que nós não estamos no mesmo timing. Eu sinto que eu preciso correr contra o tempo e ele quer fazer uma coisa mais no tempo dele.

Observamos nestes relatos que as mulheres se vêm às voltas com um intenso desejo de ter filhos, uma disposição para realizar outros tratamentos e a pressão interna mobilizada pela questão idade: a crise dos 40 anos descrita na análise anterior. O medo de ser devorada pelo tempo, que agora realmente traz implicações na saúde reprodutiva, faz com que a esposa (4) entre em contato com a ambivalência dos seus sentimentos com relação ao seu desejo de ter filhos, percebendo que poderia ter contribuído mesmo que de forma inconsciente para a demora em fazer novos tratamentos.

### **Vínculo com a equipe médica**

Marido 3(f8): O médico falou: “Vamos curtir esse momento, depois a gente vê o que acontece.” Então esse lado mais humano é bom, a maioria dos médicos vai pela parte financeira. A gente é tratado como um número. Aqui existe um calor humano

Esposa 3(f9): As secretárias são muito legais. Quando eu esperava a consulta, eu ficava lendo os livros dele e acho que tem uma coisa carinhosa nos livros. Ele é calmo também.

O vínculo favorável entre médico e paciente parece influenciar positivamente no tratamento e na confiança que o casal deposita na equipe. A sinceridade do médico, mesmo quando este não traz boas notícias, e a parte mais humana da equipe de saúde também influenciam de maneira favorável o vínculo proporcionando um certo alívio das ansiedades e manifestando confiança no tratamento.

### **Vínculo com a psicóloga**

Marido 3(f47): É, o emocional desse tratamento precisa ser muito bem trabalhado. Por exemplo, a gente tem trabalhado muito juntos o emocional. Quem não consegue isso é que vem falar com você.

Esposa 6(f26): Olha, eu sinceramente estou precisando de um tempo. Não quero ficar falando mais no assunto.

A participação do psicólogo nas equipes de reprodução assistida é um fato bastante comum atualmente nas clínicas especializadas. Porém, o seu papel é alvo das projeções e das representações mentais que os médicos e pacientes fazem a seu respeito. Não obstante o tratamento psicológico ser considerado uma ferramenta valiosa para auxiliar os casais nos tratamentos reprodutivos, a recusa e a resistência em receber este tipo de ajuda é comum<sup>1</sup>. Ao analisar este tema,

Chatell<sup>12</sup> diz que o psicólogo, quando se presta a colaborar, renuncia a escutar as palavras que somente remetem ao sintoma, ao orgânico. Seu trabalho direto supõe uma ruptura (mesmo invisível) com a lógica médica. Tal ruptura, no entender da autora, não pode ser suave, pois necessita romper a cumplicidade com uma onipotência que chega a infantilizar os casais.

## Discussão

O sentimento de insegurança com que os casais chegam às instituições médicas provoca uma série de projeções na figura do médico como, por exemplo, a imagem de ser capaz de proteger e atender o casal em sua demanda por um filho. Esse movimento regressivo dos sujeitos remete às situações da primeira infância quando se está sob os cuidados e dependência dos pais. Os casais buscam, então, um médico que atenda à sua demanda: ter filhos. Mas no caso de se sentirem frustrados, decepcionados e com raiva perante a realidade, isto é, após algum insucesso no tratamento, ou por uma postura mais diretiva do médico que não corresponderia às suas expectativas, eles iniciam um movimento de fuga para uma nova instituição. Movidos por uma angústia de caráter persecutório, saem em busca de outro médico que os atenda e que lhes proporcione mais confiança quanto às suas expectativas e esperanças de ter um filho.

A esperança messiânica é o sentimento observado quando o casal encontra uma nova equipe médica. Cria-se a ilusão de que este médico, assim como um messias, irá ter a solução para todos os problemas. Neste estado mental, o mais importante são as projeções no futuro promissor. A ilusão de um futuro esperançoso parece deixar a realidade distante e minimizar angústias e inseguranças.

O sentimento de impotência ante o diagnóstico da infertilidade é comum nos grupos casais, sendo mais intenso naqueles que não apresentam um comprometimento orgânico para a dificuldade de ter filhos. Ao retirar este componente, o sofrimento psíquico, que não consegue ser deslocado para o corpo, se destaca.

Os casais inférteis apresentam dificuldade para lidar com os intensos sentimentos de raiva, inveja e frustração que são desencadeados sobretudo diante de amigos e familiares que já possuem filhos e que fazem parte do seu convívio social. De maneira geral, tentam negar tais reações emocionais e frequentemente evitam e se afastam destes relacionamentos. O sentimento de inferioridade nestas situações pode levar os casais ao isolamento social.

O sentimento da falta (filhos) desperta intensas angústias nos casais que se utilizam de diferentes mecanismos defensivos para diminuir seu sofrimento. Defesas maníacas foram encontradas naqueles que se propuseram a constantes e sucessivos tratamentos sem considerar o desgaste físico e emocional por que passavam. Este sentimento desencadeou angústias persecutórias nos membros do casal em que aspectos pessoais da personalidade estavam mais comprometidos. A negação da realidade interna e externa, a racionalização, e especialmente a idealização também fizeram parte dos mecanismos defensivos encontrados.

Em consequência das diversas reações emocionais que o tratamento desencadeia, os casais podem distorcer as informações médicas recebidas e dificultar ainda mais um processo que por si só já é bastante complexo.

Através dos resultados obtidos, sugerimos às equipes de assistência ao casal infértil que estejam atentas à intensidade das reações emocionais dos casos atendidos, a fim de poderem não somente oferecer uma postura acolhedora destas emoções, como também realizar um encaminhamento ao psicólogo. Pensamos que quanto mais precoce for realizado o encaminhamento, melhor serão as possibilidades de os casais usufruírem este espaço de cuidado terapêutico que se realiza fora do circuito de exames e consultas.

O diagnóstico e os diversos tratamentos para a infertilidade provocam uma desestruturação no vínculo conjugal. Os efeitos do tratamento reprodutivo são intensificados quando observamos um comprometimento pessoal em cada um dos cônjuges. Todos os casais estudados já estavam realizando tratamento há mais de três anos, tempo considerado extremamente prejudicial ao relacionamento afetivo pela maioria dos casais.

Podemos registrar a perda da intimidade conjugal, assim como a diminuição do desejo sexual após os sucessivos tratamentos que desvinculam as relações sexuais do ato reprodutivo. Quando ocorre a projeção da culpa e da responsabilidade pelo problema em um dos cônjuges, constatamos uma qualidade paranóide no relacionamento que dificulta a comunicação, criando uma situação bastante conflituosa para a sustentação do vínculo do casal. Esses mal-entendidos provocados por essa dinâmica emocional geram nesses indivíduos até quanto ao futuro do relacionamento. No entanto, os efeitos prejudiciais do tratamento são atenuados quando um dos cônjuges é capaz de tolerar as angústias mais intensas de seu parceiro. Nestes casos, eles conseguem se ajudar e se apoiar mutuamente, fortalecendo o vínculo afetivo e demonstrando maior segurança quanto às suas capacidades para passar pelas situações de crise e de tomadas de decisões. Desta maneira, conseguem manter o sentimento de pertinência e continência entre eles.

Para a maioria das mulheres, todas com uma carreira profissional, o fator motivador na continuação dos tratamentos encontra-se no avanço da idade, mais que 35 anos, o que aumenta as angústias e ansiedades, pois sabendo dos limites corporais para ter filhos, elas se sentem como que devoradas pelo tempo. Em todos esses casos verificamos que o casal não consegue chegar a um acordo com relação a decisão de fazer mais tratamentos, esta situação provoca mágoas e ressentimentos no parceiro que ainda não se encontra tão motivado.

Em função dessas diferentes vivências e das angústias desencadeadas pela situação de infertilidade, pensamos que um encaminhamento ao psicólogo logo no início dos tratamentos médicos facilitaria a compreensão e elaboração dessas emoções que afetam intensamente a dinâmica conjugal.

O vínculo satisfatório que o casal estabelece com a equipe médica interfere na sensação de segurança e esperança que os casais depositam no êxito do tratamento. A confian-

ça e o contato satisfatório com os membros da instituição médica favorecem a diminuição das angústias persecutórias dos casais.

Com relação ao vínculo estabelecido com a psicóloga, comprovamos que quando as projeções de hostilidade recaíram sobre esta, o contato estabelecido ficou prejudicado e a possibilidade de usufruir o espaço oferecido também se tornou limitada. Ainda encontramos a idéia de que somente os casais “desajustados” é que deveriam conversar com o psicólogo, primordialmente entre aqueles que negavam a fragilidade desencadeada pela situação da infertilidade. Para os que se sentiram mais à vontade diante da psicóloga, observamos que o espaço oferecido possibilitou aos casais pensarem a respeito de alguns dos sentimentos que estavam experimentando nessa fase de suas vidas, visto que posteriormente foram em busca de uma ajuda terapêutica.

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** This study had as main objectives to investigate and analyze the main emotional reactions experienced by couples during the fertility treatment; to study the consequences of the reproductive treatment in couple's bonds as well as their bonds with the medical staff and the psychologist.

**MATERIAL AND METHODS:** Six couples with different infertility medical diagnosis that sought for help in reproductive treatment were studied. Method used was the psychoanalytic method applied to the couple-group – special group – using content analysis to systematize the collected material. Such couples' subjective experiences were analyzed according to psychoanalysis and group-analysis techniques.

**RESULTS:** Results show mostly that their intense insecurity, impotence and frustration feelings have altered their marital bonds at the same time that they have complicated mutual support among husbands and wives, yielding intense psychic destructuralization.

**CONCLUSION:** Such emotional dynamics were assessed in detail in selected couples, showing the paranoid quality of relationships. As an outcome of the study, conduct suggestions were posed to the whole medical supporting staff.

**UNITERMS:** infertile couples; reproductive medicine; psychoanalytical study

## Referências bibliográficas

1. Gasparini EVR. Pesquisas Psicológicas na área de Reprodução Assistida. Revisão da literatura dos últimos treze anos. J. Bras Reprod Assist. 2004; 8:27-36.
2. Cambiaghi AS. Fertilização: Um Ato de Amor. 2ª ed. São Paulo: Edicon; 2004.
3. Bleger J. Temas de Psicologia: entrevistas e grupos São Paulo: Martins Fontes; 1993.
4. Mathieu P. Essai d'interprétation de quelques pages du rêve celtique. Barcelona: Interpretation; 1967.
5. Kaës R. El aparato psíquico grupal. Construcciones de grupo. Barcelona: Granica; 1977.
6. Bion WR. Experiencias en grupos Buenos Aires: Paidós; 1976.
7. Sigal, A. M. Algo mais que um brilho fálico. Considerações acerca da inveja do pênis. In: Alonso SL, Gurfinkel, AC, Breyton DM, editores. Figuras clínicas do feminino no mal-estar contemporâneo. Depto. de Psicanálise do Instituto Sedes Sapientiae. São Paulo: Escuta; 2002. p. 155-170.
8. Diniz JS. Esse meu filho que eu não tive. Porto Alegre: Afrontamento; 1993.
9. Jacob-Seger L. Stress e ansiedade em Casais Submetidos a Reprodução Assistida. São Paulo, Tese de Doutorado. Instituto de Psicologia – USP; 2000.
10. Puget J, Berenstein I. Psicanálise do Casal. São Paulo: Artes Médicas; 1993.
11. Klein M. Inveja e Gratidão - e outros trabalhos (1946-1963). Rio de Janeiro: Imago, 1991.
12. Chatel MM. Mal-estar na procriação. As mulheres e a medicina da reprodução. Rio de Janeiro: Campo Matêmico, 1995.

## BULÁRIO

### MENOPUR®

Menotropina altamente purificada (75 UI de FSH + 75 UI de LH)

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

# Hematocérvix espontâneo em paciente pré-menopausada

Spontaneous hematocervix in a premenopausal women

Adriana Arent <sup>1</sup>, Mariangela Badalotti <sup>2</sup>, Manoel Afonso Gonçalves <sup>3</sup>, Janaina Viegas <sup>4</sup>, Scheila Silva <sup>4</sup>, Alvaro Petracco <sup>3</sup>



Adriana Arent

A Dra. Adriana Arent é médica Ginecologista, especialista em Reprodução Humana e Mestre em Patologia. É Preceptora da Residência de Ginecologia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul e Membro do Comitê de Situações Especiais em Reprodução Humana da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana.

## RESUMO

Hematocérvix é uma coleção hemática localizada na cérvix uterina, geralmente associado à malformação uterina. A ocorrência em úteros anatomicamente normais é uma rara condição ginecológica, estando descritos aproximadamente dez casos. Relatamos um novo caso de hematocervix espontâneo em uma paciente de 47, pré-menopausada, sem história de cauterizações cervicais, conização ou uso de terapia hormonal, que procurou atendimento de emergência por dor pélvica intensa e sangramento vaginal. Após exame físico e ecografia pélvica transvaginal foi feito o diagnóstico de hematocervix.

**UNITERMOS:** hematocervix, hematotrachelos, hematometra, histeroscopia.

## Introdução

Secreções e sangue menstrual podem se acumular em todas as partes do sistema reprodutivo feminino, quando este se encontra obstruído. A terminologia ginecológica identifica a localização da retenção destes produtos: hematocérvix (cérvix uterina), hematometra (corpo uterino), hematocolpo (vagina), hematossalpinge (trompa de falópio) <sup>1</sup>. Hematocérvix, também denominado hematotrachelos, é uma coleção hemática intra-uterina localizada principalmente, ou quase totalmente, na

cérvix uterina <sup>2</sup>. Geralmente está associado à malformação uterina ou conização, secundariamente à estenose cervical <sup>2,3</sup>. A estenose cervical pode ser resultado de desenvolvimento congênito anormal ou pode ser adquirida secundariamente à instrumentação da cérvix, sendo que estenoses cervicais congênitas frequentemente se apresentam como hematometra logo após a menarca, enquanto que as estenoses cervicais adquiridas são associadas com dismenorréia e hematometra <sup>1,4</sup>.

No hematocérvix ocorre alargamento da cérvix, secundária à dilatação da mesma, por acúmulo de sangue menstrual. Pode ser consequência da estenose cervical associada a malformações müllerianas (útero bicorno bicollis) e também foi descrito secundariamente a conização e em pacientes pós-menopausadas em terapia de reposição hormonal <sup>5,6</sup>. A ocorrência em úteros anatomicamente normais é uma rara condição ginecológica, estando descritos não mais de dez casos na literatura médica. Este achado é ainda mais raro na pré-menopausa.

Este é um relato de um novo caso de hematocervix espontâneo em uma paciente de 47 anos, pré-menopausada, sem história de manipulação cirúrgica de colo uterino ou uso de terapia hormonal, diagnosticado por ecografia pélvica transvaginal.

<sup>1</sup> Médica Ginecologista. Preceptora do Serviço de Ginecologia do HSL/PUCRS.

<sup>2</sup> Médica Ginecologista. Professora da Faculdade de Medicina PUCRS. Chefe do Serviço de Ginecologia do HSL/PUCRS.

<sup>3</sup> Médico Ginecologista. Professor da Faculdade de Medicina PUCRS

<sup>4</sup> Médicas Residentes do Serviço de Ginecologia do HSL/PUCRS.

Trabalho realizado no Serviço de Ginecologia do Hospital São Lucas da PUCRS.

Porto Alegre, Brasil.

Correspondência:

Adriana Arent

Quintino Bocaiúva, 1617/301

CEP: 90440-051 Porto Alegre, RS Brasil

e-mail: adriarent@ig.com.br fertilitat@fertilitat.com.br

## Relato do Caso

Paciente branca, 47 anos, procurou a emergência por dor pélvica intensa, associado à sangramento vaginal leve. Relatava ciclos menstruais regulares até a última menstruação há seis meses, seguida de amenorréia até o episódio de sangramento atual. Referia três gestações, duas cesarianas e um abortamento além de ligadura tubária há vinte anos. Negava outras intervenções ginecológicas e cauterizações cervicais.

Ao exame apresentava-se apirética e normotensa, com abdômen flácido, dor a palpação de região supra-púbica. À inspeção dos genitais foi observado vulva e vagina normotróficas. Ao exame especular observava-se abaulamento, revestido de mucosa lisa, em topografia de colo uterino, sem que se vizualizasse o orifício externo e impossibilitando a identificação da cervix. O toque vaginal bimanual era doloroso e palpava-se massa em região de cérvix uterina, de aproximadamente seis centímetros de diâmetro, que impedia o acesso do fundo vaginal, e dificultava a palpação do corpo uterino.

A paciente foi medicada com analgésico intravenoso e encaminhada para exame de imagem. A ultra-sonografia pélvica transvaginal evidenciou útero e ovários de configuração anatômica normal, cavidade uterina com endométrio regular com seis milímetros de espessura, além de imagem hipocóica, mista, saindo de dentro do colo, ligado a cavidade uterina, em forma cística a esclerocar (Fig 1). Estes achados sugeriam hematocérvix.

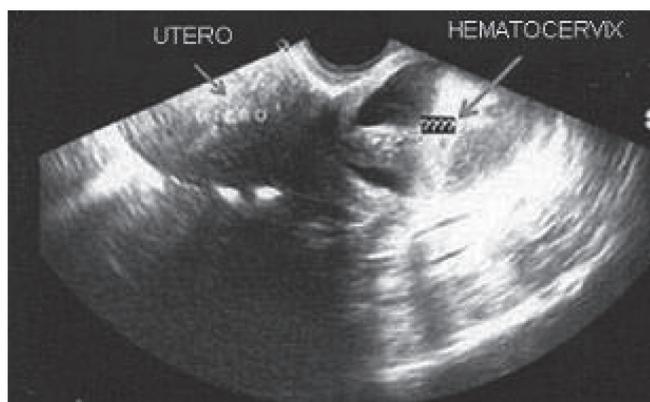


Figura 1 - Ultrasonografia de hematocérvix

Após analgesia foi novamente examinada, sendo que a coleção hemática drenou espontaneamente durante o toque uterino bi manual, com volume de aproximadamente 150 mililitros. Houve alívio imediato da dor após a liberação do conteúdo hemático. O exame especular, então, evidenciou colo uterino normal, com orifício externo puntiforme, sendo que o diagnóstico clínico foi hematocérvix. Posteriormente complementou-se investigação com videohisteroscopia, que mostrou cavidade uterina e colo uterino normais. Nos seis meses seguintes de acompanhamento ambulatorial a paciente apresentou ciclos menstruais mensais, sem recorrência do hematocérvix.

## Ética:

O anonimato da paciente foi preservado neste relato, sendo apresentados apenas dados da história médica sem a identificação da mesma. A paciente consentiu em disponibilizar a utilização de seus dados para fins científicos, sendo este procedimento aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

## Discussão

Hematocérvix é uma rara complicação de estenose cervical com patogênese incerta. A sintomatologia inclui amenorréia, dor pélvica de intensidade variada e massa pélvica. A totalidade dos poucos casos relatados anteriormente foi resultante de anomalia congênita ou estenose cervical consequente a conização uterina, curetagem uterina ou eletrocoagulação ou ainda relacionada à atrofia pos-menopausa em paciente recebendo terapia hormonal da <sup>1,2,3,5,6,7,8</sup> (Quadro 1). Este é o primeiro caso de hematocérvix em paciente pré-menopausa e sem história de manipulação cirúrgica em colo uterino.

Quadro 1 - Características clínicas de pacientes com hematocérvix..

Paciente	clínica	Referencia
Paciente 1	Pré-menopausa, conização	Vilchez M <i>et al</i> <sup>3</sup>
Paciente 2	Pós-menopausa, uso irregular de terapia hormonal, múltipara, um parto vaginal e uma cesariana, eletrocauterização de ectopia cervical	Matheus OM <i>et al</i> <sup>2</sup>
Paciente 3	Pós-menopausa, uso de terapia hormonal, conização	Petrorius D <i>et al</i> <sup>1</sup>
Paciente 4	Pós-menopausa, uso de terapia hormonal,	Morris N <i>et al</i> <sup>6</sup>
Paciente 5	Pre-menopausa, nulipara, antecedente de dilatação cervical e curetagem uterina	Witt BR. <sup>4</sup>
Paciente 6	Pos-menopausa, ultipara, dois partos vaginais, uso de terapia hormonal	Pansini F <i>et al</i> <sup>8</sup>
Paciente 7	Pré-manopausa, nulipara, útero didelfo	Szöke B <i>et al</i> <sup>5</sup>
Paciente 8	Pré-menopausa, nulipara, conização	Clark A <i>et al</i> <sup>7</sup>
Paciente 9	Pré-menopausa, conização	Pschera H <i>et al</i> <sup>9</sup>
Paciente 10	Pré-menopausa, múltipara, duas cesarianas	Presente estudo

Nos casos de hematocérvix é difícil compreender a etiopatogenia. Enquanto que a hematometra, acúmulo de sangue dentro da cavidade endometrial como consequência a qualquer obstáculo inferior, é uma entidade relativamente frequente, o hematocérvix é uma condição muito rara <sup>2</sup>. Nos casos de obstrução ao fluxo sanguíneo ocorre uma dilatação

do corpo uterino, podendo, em alguns casos, comprometer também o colo, sendo que este geralmente afetado em menor intensidade. A dilatação exclusiva do colo é uma condição excepcional. A obstrução do orifício uterino externo com um possível “mecanismo de válvula” da mucosa do orifício uterino interno explicaria o acúmulo de sangue no canal cervical, gerando o hematocérvix.<sup>2,6</sup>

No presente caso, chama atenção na anamnese a ausência de fatores de risco para estenose cervical, como conização ou cauterização de colo uterino. Também a hipótese de estenose atrófica do canal cervical por deficiência estrogênica não tem sustentação, por se tratar de uma paciente pré-menopausica. Da mesma forma a presença de malformação uterina foi afastada, pois a complementação diagnóstica com videohisteroscopia mostrou cavidade e colo uterinos normais.

Frente a antecedentes de conização, uma possível explicação para formação do hematocérvix seria a perda de resistência a pressão centrífuga que o líquido exerce, secundária a eliminação de tecido<sup>2,3,9,10</sup>. Já na pós-menopausa é frequente a estenose cervical secundária ao hipoestrogenismo, e o uso de terapia hormonal ou patologia uterina poderia levar ao sangramento, porém o usual é que o sangue se acumule no corpo, formando uma hematometra. Em outro caso relatado de uma paciente pós-menopausa, secundário a eletrocoagulação, os autores levantaram a possibilidade de formação de estenose enquanto ainda havia função ovariana, que foi desfeita com dilatação. Porém, na pós-menopausa, somando o antecedente de estenose prévia ao hipoestrogenismo frente aos períodos de suspensão da terapia hormonal (TH) a estenose se refez, levando a formação do hematocérvix. Porém, em todos os casos é difícil explicar porque somente o colo se dilata, sem que se colete sangue na cavidade uterina<sup>2</sup>.

O diagnóstico do hematocérvix é feito pelos achados clínicos, sendo que os sintomas mais frequentes são dor pélvica severa, podendo estar acompanhada de sintomas vagais, e sangramento vaginal leve. Outros sintomas como obstrução do trato urinário pelo efeito da massa sobre a uretra também podem ocorrer<sup>8</sup>. Ao exame físico geralmente é difícil visualizar o colo uterino, podendo mimetizar um mioma cervical, sendo que a ultrassonografia é o método de imagem de escolha para confirmação do diagnóstico<sup>1,11,12,13</sup>.

No caso relatado houve resolução espontânea do hematocérvix, sem recorrência nos seis meses seguintes de acompanhamento ambulatorial e com ciclos menstruais mensais. O tratamento é o a drenagem do conteúdo hemático através de dilatação cervical com válvula de Hegar. Alguns autores sugerem a manutenção de uma sonda nasofaríngea temporariamente, para evitar recorrência<sup>4</sup>.

Hematocérvix é uma rara e pouco conhecida condição ginecológica que deve ser considerada no diagnóstico diferencial de massas dolorosas vaginais.

#### **Conflito de Interesses**

*Os autores deste estudo não apresentam nenhum interesse financeiro ou de qualquer outra natureza relacionados à publicação deste artigo, cujo cunho é somente científico.*

## ABSTRACT

Hematocérvix is a blood collection located in the uterine cervix, usually associated with uterine malformations. The occurrence in anatomically normal uterus is a very rare gynecological condition, and approximately ten cases have been reported. We report a new case of spontaneous hematocervix occurring in a pre-menopausal 47 years old woman, with no history of uterine cervix electro coagulation, cone biopsy or hormonal replacement therapy, which has looked for emergency care, presenting uterine bleeding and intense pelvic pain. After the physical examination and transvaginal pelvic ultrasonography, the hematocervix diagnose was done.

**UNITERMS:** hematocervix, hematotrachelos, hematometrium, hysteroscopy.

## Referências bibliográficas

1. Pretorius DH, Dennis MA, Manco-Johnson ML, Gottesfeld KR. Ultrasound diagnosis of hematotrachelos: A case report. *Am J Obstet Gynecol.* 1955;151(8):1080-82.
2. Matheus OM, Vilchez RM, Vasquez H, Martinez JT. Hematocervix en paciente posmenopáusica con antecedente de electrocoagulación. Caso clínico. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2001;61(2):113-115.
3. Vilchez RM, Rodríguez J, Oberto J, Velásquez N. Hematocervix una complicación de la biopsia en cono. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 1998;58(1):53-55.
4. Witt BR. Treatment of hematotrachelos after dilatation and curettage. *J Reprod Med.* 1999; 44(1):68-70.
5. Szöke B, Kiss D. Ultrasound diagnosis of hematocervix following gynatresia in a case of uterus bicornis bicollis. *Int J Obstet Gynecol* 1978 ;17(1) :91-92.
6. Morris N, Anso N, Chalk P. Haematometra secondary to hormone replacement therapy. Case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98 (8):837-838.
7. Clark A, McCune G. Haematocervix following cone biopsy of the cervix. *J Obstet Gynaecol Br Comm.* 1973;80(9):851-861.
8. Pansini F, Campobasso G, Bonaccorsi G, Calisei M, Defazio DD, Perri G, et al. Haematocervix during hormonal replacement therapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993;51(2):167-169.
9. Pschera H, Kjaeldgaard A. Haematocervix after conization diagnosed by ultrasonography. *Gynecol Obstet Invest.* 1990;29(4):309-10.
10. Di Saia PJ, Creasman WT. Preinvasive disease of the cervix, vagina, and vulva. *Clinical Gynecological Oncology.* San Luis (Missouri): C.V. Mosby; 1981.p.1-37.
11. Wolfson A. Hematocervix simulating cervical myoma. *Gynaecologia.* 1957;143(2):79-82.
12. Konstantoulas M. Ultrasonic diagnosis of haematocervix following cone biopsy of the cervix. *Br J Radiol.* 1978;51(601):56-7.
13. Sheres DM, Eugene P, Gorelick C, Ramachandran S, Serur E, Kheyman M, Abulafia O. Acute spontaneous hematotrachelos following methotrexate treatment of a suspected tubal pregnancy. *J Ultrasound Med* 2006;25 (8):1091-3

A Revista Reprodução & Climatério publica artigos originais, artigos de atualização, opiniões, breves comunicações, relatos de caso e cartas ao editor (no máximo 500 palavras), na área de medicina reprodutiva, climatério, ginecologia endócrina e sexualidade. São aceitos artigos em português, espanhol ou inglês.

Os originais devem ser encaminhados para a SBRH, aos cuidados do editor, exclusivamente por correio eletrônico, para: [sbrh@terra.com.br](mailto:sbrh@terra.com.br)

Os originais devem ser escritos em folha A4, com espaço duplo e margens de 3 cm, em páginas numeradas. A fonte a ser utilizada é a Times New Roman, tamanho 12.

Os originais devem ser preparados na seguinte seqüência:

**Página de Rosto:** título do trabalho em português e inglês (o título não deverá ser colocado em negrito ou caixa alta), título conciso (de 2 a 4 palavras, para constar no alto da página), nome completo dos autores (exemplo: Patrick Steptoe), nome da(s) instituição(s) onde o trabalho foi desenvolvido, nome, endereço e e-mail do autor para correspondência.

**Resumo:** Deverá conter no máximo 200 palavras e ser estruturado, contendo Objetivos, Material e Métodos, Resultados, Conclusões e Unitermos. Evitar, no resumo, abreviações e referências bibliográficas. Deverá ser acrescentado um resumo conciso, de 2 ou 3 linhas com as principais conclusões do trabalho, para ser colocado no índice da revista. Para artigos de atualização, comunicações breves, opiniões e relatos de casos, não é necessário que o Resumo seja estruturado.

**Abstract:** Versão para o inglês do texto do Resumo, acompanhado de *Uniterms*.

**Texto do trabalho:** Deverá conter Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão e Referências Bibliográficas. As abreviações devem ser restritas e sempre definidas na primeira aparição no texto. Eventuais tabelas deverão ser numeradas em algarismos arábicos, com título explicativo do conteúdo. Não se colocam traços verticais e limita-se os horizontais a um acima da tabela e um ao final. As figuras, fotos ou desenhos devem ser limitados ao estritamente necessário, e serão numerados em algarismos arábicos, com legenda explicativa. Tabelas, fotos, figuras e desenhos devem ser enviados em páginas separadas. Nas referências bibliográficas, as citações devem obedecer às normas de Vancouver. Maiores esclarecimentos poderão ser obtidos no site: [www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Numere as referências por ordem de entrada no trabalho e use estes números para as citações no texto. Todos os autores devem ser citados, exceto quando houver mais de 6 autores, quando se pode citar os 6 primeiros seguidos pela expressão latina et al. Observe alguns exemplos de citações:

## Artigos em periódicos:

1. Nahas EAP, Pontes A, Nahas Neto J, Traiman P, Luca L, Abbade J. Efeitos da atividade física e da tibolona sobre a densidade mineral óssea em mulheres na pós menopausa. *Reprod Clim.* 2001;16:47-52.

2. Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res.* 2002;935:40-6.

## Volume com suplemento:

3. Geraud G, Spierings EL, Keywood C. Tolerability and safety of frovatriptan with short- and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. *Headache.* 2002;42 Suppl 2:S93-9.

## Livros:

4. Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management.* 2<sup>nd</sup> ed. New York:Raven Press; 1995. p.465-78.

5. Norman IJ, Redfern SJ, editors. *Mental health care for elderly people.* New York: Churchill Livingstone; 1996.

## Cartas e Editoriais:

6. Kremer J. Yardsticks for successful donor insemination [letter]. *Fertil Steril* 1991; 55:1203-4.

7. Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994; 84:15.

Os manuscritos serão avaliados pelo Conselho Editorial de Reprodução & Climatério, podendo ser recusados, aceitos sem correções, ou aceitos com sugestões de correções, sendo neste último caso reencaminhados aos autores. Após aceitação definitiva, deverá ser feita carta assinada por todos os autores, fazendo menção que o manuscrito não foi publicado anteriormente e dizendo concordar com a publicação e transferência de *copyright* para Reprodução & Climatério. Os editores reservam-se o direito de fazer alterações gramaticais e estruturais que julgarem necessárias.