

NOVIDADE!

Seu novo ambiente de Atualização, Consulta e Debate Científico



Portal da Fertilidade



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

Elaborados por renomados especialistas
em Reprodução Assistida.

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

Apoio



Participe!

www.portaldafertilidade.com.br

 **FALE FERRING**
0800 772 4656

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



Reprodução & Climatério

A revista REPRODUÇÃO & CLIMATÉRIO, anteriormente denominada REPRODUÇÃO, é órgão oficial de divulgação da SBRH, SOBRAGE 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

Co-editor

Leopoldo de Oliveira Tso

Editores Associados

Eduardo Pandolfi Passos

João Sabino Pinho Neto

Paulo Spinola

Editores Anteriores

Araken Irerê Pinto

Dirceu Mendes Pereira

Edmund Chada Baracat

Nelson Vitiello

Nilson Donadio

Nilson Roberto de Melo

Newton Eduardo Busso

Marcos Felipe Silva de Sá

Rui Alberto Ferriani

Conselho Editorial

Aarão Mendes Pinto Neto, Campinas, SP

Aginaldo 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 Metzner 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

Mario Cavagna, São Paulo, 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

Diagramação, revisão e projeto gráfico

Zeppelini Editorial Ltda.

Rua Dr. César, 530 - Sala 1308 - Santana - São Paulo/SP

Tel.(11)2978-6686

www.zeppelini.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@sbrh.org.br Site: www.sbrh.org.br

Diretoria Biênio 2009-2010

Presidente

Dr. Waldemar Naves do Amaral

1º Vice-Presidente

Dr. Álvaro Petracco

2º Vice-Presidente

Dr. Ivis Alberto Lourenço Bezerra de Andrade

Secretário Executivo

Dr. Artur Dzik

Secretário Adjunto

Dr. Claudio Barros Leal Ribeiro

Tesoureiro Geral

Dr. Vilmon de Freitas

Tesoureiro Adjunto

Dr. Luiz Augusto Antonio Batista

Diretor Científico

Dr. Dirceu Henrique Mendes Pereira

Presidente do Conselho de Delegados

Dr. João Pedro Junqueira Caetano

Delegados da SBRH — Biênio 2009-2010

AC - Julio Eduardo Gomes Pereira

AL - Fábio Castanheira

AP - Gisele Ghammachi

AM - Lourivaldo Rodrigues de Sousa

BA - Karina de Sá Adami Gonçalves Brandão

CE - Fábio Eugênio Magalhães Rodrigues

DF - Vinicius Medina Lopes

ES - Jules White Soares Sousa

GO - Mário Approbato

MA - Evaldo Reis Silva

MT - Sebastião Freitas de Medeiros

MS - Suely de Souza Resende

MG - Rivia Mara Lamaita

PA - Nelson Luiz de Oliveira Santos

PB - Antonio Araujo Ramos Junior

PR - César Augusto Cornel

PE - Arminio Motta Collier

PI - André Luiz Eigenheer da Costa

RJ - Isaac Moise Yadid

RN - Angélica Maria Faustino de Souza

RS - Adriana Cristine Arent

RO - Marines Rodrigues Santos César

RR - José Antonio Nascimento Filho

SC - Jean Lois Maillard

SP (interior) - Antônio Hélio Oliani

SP (capital) - Nilka Donadio

SE - George Hamilton Caldas

TO - Fábio Roberto Ruiz de Moraes

Editorial

- 78 Estimulação ovariana para reprodução assistida: a evolução

Artigos Originais

- 80 Patência e gravidez após vasovasostomia
Patency and pregnancy after vasovasostomy
José Neves Júnior, Murilo Tadeu Camargo, Waldemar Naves do Amaral, Pedro Henrique Teles de Oliveira, Thiago Cordeiro Bernardes, Karine Teles Bittencourt
- 85 Gravidez ectópica em pacientes com titulação significativa para *Chlamydia trachomatis*
Ectopic pregnancy in patients with significant titres for Chlamydia trachomatis
Mônica Canêdo Silva Maia, Mário Silva Approbato, Rodopiano de Souza Florêncio, Tatiana Moreira da Silva, Fabiana Carmo Approbato

Artigo de Revisão da Literatura

- 88 Preservação da fertilidade em pacientes portadoras de neoplasias malignas
Fertility preservation in patients with malignant neoplasms
Leticia Guitti Moraes

Artigos de Atualização

- 96 Síndrome pré-menstrual e transtorno disfórico pré-menstrual: atualização
Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: an update
Vivian Ferreira do Amaral, Leilane Vensão, Ticiane Monique Escopelli, Vânia Balderrama
- 104 Evaluation of seminal parameters in the indication of in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection in the treatment of the male factor fertility problem
Avaliação dos parâmetros seminais na indicação da fertilização in vitro ou injeção intracitoplasmática de espermatozoide para o tratamento do fator masculino
Vivian Taís Fernandes Cipriano, Anderson Mioranza, Gilberto da Costa Freitas, Raysildo Barbosa Lobo

Instruções aos autores

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 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana (SBRH), aos cuidados do editor, exclusivamente por correio eletrônico (sbrh@terra.com.br). Eles devem ser escritos em folha A4, com espaço duplo entre as linhas 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 sequência:

Página de rosto: título do trabalho em português e inglês (o título não deverá ser colocado em negrito ou caixa alta); título conciso (de duas a quatro palavras, para constar no alto da página); nome completo dos autores; 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, no caso de artigos originais, apresentar Objetivo, Material e métodos, Resultados, Conclusões e Uniterms. Evitar abreviações e referências bibliográficas. Deverá ser acrescentado um resumo conciso (duas ou três 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 fiel do inglês do texto do Resumo, acompanhado de Uniterms.

Texto do trabalho: se for um artigo original, deverá obrigatoriamente conter Introdução, Material e métodos, Resultados, Discussão e Referências bibliográficas; outros tipos de artigo podem apresentar estrutura variável. 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 devem ser colocados traços verticais, e os traços horizontais são limitados a um acima da tabela e um ao final. Figuras e Gráficos devem ser limitados ao estritamente necessário e também serão numerados em algarismos arábicos, com legenda explicativa. Tabelas, Figuras e Gráficos devem ser enviados em páginas separadas.

Referências bibliográficas: devem obedecer às normas de Vancouver. Maiores esclarecimentos poderão ser obtidos no site: 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 se houver mais de seis, quando os seis primeiros são seguidos pela expressão latina "et al". Observe alguns exemplos de citações:

Artigos em periódicos:

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(1):47-52.

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(1-2):40-6.

Volume com suplemento:

Géraud 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:

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

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

Material eletrônico:

Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Atlas de mortalidade por câncer no Brasil 1979-1999 [Internet]. Brasília (DF): INCA; c2003. [citado 2008 Mai 16]. Disponível em: http://www.inca.gov.br/atlas/docs/represent_espac_UTERO.pdf

Cabar FR, Nomura RMY, Costa LCV, Alves EA, Zugaib M. Cesárea prévia como fator de risco para o descolamento prematuro da placenta. *Rev Bras Ginecol Obstet*. [periódico na Internet]. 2004 Out [citado 2005 Mar 19]; 26(9):[cerca de 15 p.]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032004000900006&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt

Kremer LCM, Caron HN. Anthracycline cardiotoxicity in children [perspective]. *N Engl J Med* [serial on the Internet]. 2004 Jul [cited 2004 Sep 29];351(2):[about 2 p.]. Available from: <http://gateway.ut.ovid.com/gw1/ovidweb.cgi>

Cartas e editoriais:

Kremer J. Yardsticks for successful donor insemination [letter]. *Fertil Steril*. 1991;55:1203-4. Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J*. 1994;84:15.

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

Estimulação ovariana para reprodução assistida: a evolução



A estimulação ovariana controlada (EOC) convencional para reprodução assistida, há mais de 25 anos, é realizada predominantemente com o bloqueio hipofisário longo com análogos agonistas do GnRH, estimulação com gonadotropinas urinárias e, recentemente, recombinantes, e maturação folicular final com hCG. Esse ainda é o protocolo mais utilizado e com o qual os especialistas em medicina reprodutiva estão mais familiarizados.

No entanto, alguns inconvenientes devem ser salientados: o tempo de tratamento é relativamente longo (podendo ser maior que um mês) e a incidência de síndrome de hiperestimulação ovariana grave (OHSS) é relevante. Pode-se argumentar que, em termos percentuais, o risco não é grande, mas em um serviço que realiza 500 aspirações foliculares por ano, a incidência de 1% significa 5 pacientes com quadro de OHSS – quase uma a cada dois meses. Podemos considerar esse fato aceitável?

A opção que se apresenta cada vez com mais força é a EOC com análogos antagonistas do GnRH. O início do tratamento é imediato, já com a menstruação, e o tempo total para a estimulação e para a coleta de oócitos não costuma superar 12 dias. Além disso, a incidência de OHSS é menor quando são empregados os antagonistas e pode ser totalmente suprimida com o desencadeamento da maturação folicular com análogos agonistas. Nesse último caso, é verdade que as taxas de implantação são mais baixas, possivelmente por deficiência na fase lútea; a administração de 1.500 UI de hCG concomitante à aspiração folicular pode contornar esse problema, bem como a criopreservação de embriões para posterior transferência em ciclo natural. A resistência inicial ao uso dos antagonistas vem sendo vencida à medida que se percebe que as taxas de implantação são as mesmas que com o uso de agonistas. É inegável a tendência em simplificar e tornar mais seguros os esquemas de estimulação ovariana, o que implica o emprego de antagonistas para o bloqueio hipofisário e de agonistas para o desencadeamento da maturação folicular final. Ao que parece, o esquema convencional com bloqueio longo está em vias de se tornar a exceção, e não a regra.

Mario Cavagna
Editor da revista Reprodução & Climatério

Referências bibliográficas

1. Devroey P, Aboulghar M, Garcia-Velasco J, Griesinger G, Humaidan P, Kolibianakis E, et al. Improving the patient's experience of IVF/ICSI: a proposal for an ovarian stimulation protocol with GnRH antagonist co-treatment. *Hum Reprod.* 2009;24(4):764-74.
2. Kol S, Humaidan P. LH (as HCG) and FSH surges for final oocyte maturation: sometimes it takes two to tango? *Reprod Biomed Online.* 2010;21(5):590-2.
3. Humaidan P, Ejdrup Bredkjaer H, Westergaard LG, Yding Andersen C. 1,500 IU human chorionic gonadotropin administered at oocyte retrieval rescues the luteal phase when gonadotropin-releasing hormone agonist is used for ovulation induction: a prospective, randomized, controlled study. *Fertil Steril.* 2010;93(3):847-54.

Patência e gravidez após vasovasostomia

Patency and pregnancy after vasovasostomy

José Neves Júnior¹, Murilo Tadeu Camargo², Waldemar Naves do Amaral³, Pedro Henrique Teles de Oliveira⁴,
Thiago Cordeiro Bernardes⁴, Karine Teles Bittencourt⁴



José Neves Júnior é membro titular da Sociedade Brasileira de Urologia. Atua como andrologista do Serviço de Reprodução Humana da Clínica Fértil de Goiânia e como urologista da Mater Clínica e do Hospital do Rim de Goiânia.

Resumo

A vasovasostomia consiste no reparo microcirúrgico da via seminal pela reanastomose do ducto deferente e/ou epidídimo. É solicitada por até 6% dos pacientes submetidos à vasectomia como uma forma de restaurar a fertilidade masculina. Os objetivos da pesquisa foram determinar a taxa de patência e gravidez após vasovasostomia e determinar a média de idade dos pacientes submetidos à cirurgia, analisando-os de acordo com a patência. O estudo é transversal, retrospectivo. Foram analisadas as fichas de 42 pacientes, operados no período de agosto de 1997 a julho de 2007 (9 anos e 11 meses) pelo mesmo cirurgião e acompanhados por no mínimo 24 meses após a vasovasostomia. A taxa de gravidez das parceiras foi de 54,8% e a patência de 81,0%, ocorrendo gravidez em 67,6% dos casos com patência positiva. A idade média variou entre 40,25 (3 anos ou menos de vasectomia) a 50,33 anos (15 anos ou mais de vasectomia). Os pacientes mais jovens (<40 anos) apresentaram maiores taxas de patência. O tempo médio entre a vasectomia e a vasovasostomia foi de 8,71 anos, predominando o período entre 3 e 9 anos (50% dos casos).

Unitermos: Vasovasostomia; Vasectomia; Infertilidade masculina; Gravidez

Abstract

The vasovasostomy consists on microsurgical repair of seminal tract by reanastomosis of vas deferens and/or epididymis. About 6% of the patients submitted to vasectomy require the surgery to restore fertility. The objectives of this paper are to determine the rates of patency and pregnancy, and the mean age according to the patency. This is a retrospective cross-sectional study. Data consisted of the records of 42 patients that underwent vasovasostomy (performed by the same surgeon) on the period between August 1997 and July 2007 (9 years and 11 months) and were followed by at least 24 months after vasovasostomy. The pregnancy rate was 54.8% and the patency was 81%, occurring pregnancy on 67.6% of the patients with positive patency. Age ranged from 40.25 (3 years or less of vasectomy) to 50.33 years (15 years or more of vasectomy). Younger patients (<40 years) had better patency rates. The mean time between vasectomy and vasovasostomy was 8.71 years, with predominance of the period between 3 and 9 years after the surgery (50% of the cases).

Uniterms: Vasovasostomy; Vasectomy; Infertility, male; Pregnancy

Trabalho realizado no Hospital do Rim e Fértil Diagnósticos, Goiânia (GO), Brasil.

¹ Especialista em Urologia pelo Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (UFG) – Goiânia (GO), Brasil.

² Especialista em Urologia pelo Hospital Geral de Goiânia (HGG) – Goiânia (GO), Brasil.

³ Doutor; Professor adjunto de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFG – Goiânia (GO), Brasil.

⁴ Estudantes de Medicina da Faculdade de Medicina da UFG – Goiânia (GO), Brasil.

Endereço para correspondência: Pedro Henrique Teles de Oliveira – Rua 15, 352, Qd. 44 Lt 46, Setor Central, Goiânia (GO), Brasil – (62) 3223-7039 - e-mail: phtoteles@gmail.com

Introdução

A vasectomia é uma das cirurgias urológicas mais comuns e uma das principais formas de atingir a esterilidade masculina. Alguns pacientes, porém, desejam reaver a fertilidade e solicitam a reversão do procedimento, que é realizada em 6% dos casos¹.

Atualmente, há duas opções principais de tratamento para pacientes vasectomizados: reparo microcirúrgico da obstrução ou fertilização *in vitro* (IVF), com injeção citoplasmática de espermatozoides (ICSI). A correção microcirúrgica denominada vasovasostomia e vulgarmente conhecida como reversão da vasectomia, consiste em tornar novamente permeável a via seminal, reanastomosando o vaso deferente e/ou epidídimo. A parceira também deverá ser avaliada para determinar se há fatores de infertilidade relacionados à mulher².

Essa técnica tem revelado melhor relação custo-benefício em relação à IVF ou ICSI, que requerem intervenções no homem e mulher. Além disso, possibilita ao casal ter mais filhos sem necessidade de tratamento medicamentoso³.

Na vasovasostomia, os valores de patência positiva (presença de espermatozoides no ejaculado) variam entre 99 e 60%. As taxas de gravidez variam entre 69,9 e 32,4%³⁻⁹. Os principais fatores que influenciam esses resultados são³:

- número de anos entre a vasectomia e a cirurgia de reversão, pois quanto maior o período de obstrução, menores serão as chances de sucesso;
- presença ou ausência de espermatozoides no fluido intraoperatório do ducto deferente;
- presença ou ausência de granuloma no local da vasectomia;
- idade da parceira (fator feminino).

O fator que mais parece influenciar no prognóstico da vasovasostomia (VV) é o tempo de vasectomia, além da idade do paciente

submetido à VV. Quanto maior o intervalo de tempo, menores são as taxas de gravidez (Tabela 1).

Em alguns casos, como na azoospermia obstrutiva, a IVF/ICSI é a técnica mais indicada para a infertilidade masculina⁹. Na ICSI, os níveis de fertilização variam entre 45 e 75% por oócito injetado, e o de gravidez clínica entre 26 e 57%¹⁰⁻¹². Alguns dos riscos relativos dessa metodologia são¹³⁻¹⁶:

- hiperestimulação ovariana (>20%);
- complicações relacionadas à captação do oócito;
- gestação múltipla: 20 a 35% de chance de gêmeos e 5 a 10% de trigêmeos; aumento da morbidade e mortalidade devido à prematuridade.

Fatores relacionados à infertilidade feminina (idade avançada, endometriose, disfunção ovariana, laqueadura tubária) favorecem a escolha da IVF/ICSI.

Objetivos

Determinar as taxas de patência e gravidez em pacientes submetidos à cirurgia de reversão de vasectomia (vasovasostomia) e a média de idade dos homens que realizam a cirurgia, analisando-os de acordo com a patência.

Pacientes e métodos

O estudo é do tipo retrospectivo. Foram analisadas as fichas de 42 pacientes submetidos à cirurgia de reversão da vasectomia no período de agosto de 1997 a junho de 2007 em um hospital da cidade de Goiânia (GO).

Os pacientes foram avaliados por pelo menos 24 meses após a cirurgia para verificação da patência e gravidez.

Tabela 1 - Principais resultados de vasovasostomias

Autores (ano)	Nº de casos	Tempo de vasectomia	Patência positiva (%)	Gravidez (%)
Belker (1991)	1.247	<3 anos	97	76
		3-8 anos	88	53
		9-14 anos	79	44
		≥15 anos	71	30
Fuchs (2002)	173	15-19 anos		49
		20-25 anos		39
		>25 anos		25
Boorgian (2004)	159	<5 anos	91	89
		5-10 anos	88	82
		10-15 anos	91	86
		>15 anos	89	44
Fox (1994)	103	<10 anos		64
		>10anos	85	39
Noldus (1992)	64	<5 anos		63
		5-10 anos		30
		>10 anos	87	8

Fonte: adaptado de Portillo Martín et al.⁵

A cirurgia pode ser realizada em dois planos ou em plano único, não havendo diferenças estatisticamente significativas entre a técnica empregada quanto aos níveis de patência e gravidez⁸.

A técnica cirúrgica aplicada foi padronizada para todos os casos. Inicialmente, realiza-se uma incisão escrotal longitudinal no nível da rafe. Procura-se um plano mais anterior, localizando-se o ducto deferente com uma pinça de Allis. A estrutura é exteriorizada e localiza-se o granuloma (quase sempre presente), secundário à vasectomia. O conduto é dissecado proximal e distalmente, sendo seccionado posteriormente. Na porção proximal, na maior parte dos casos observa-se a presença de um líquido seminal claro, às vezes cremoso. Na porção distal é introduzido um abocatt n° 24 e injetados 2 mL de soro fisiológico. As duas extremidades são aproximadas e, após constatar que não há tensão entre elas, finaliza-se a parte macroscópica da intervenção. Utiliza-se um dreno penrose número 3 com dois orifícios pequenos e próximos por onde passam as duas extremidades do canal deferente para facilitar a reparação.

A cirurgia é realizada em plano único total, suturando todas as camadas com nylon n° 8 e aplicando 4 pontos cardinais mais externos para reforçar a sutura. Repete-se o procedimento no lado contralateral e fecha-se o escroto. Não é deixado dreno.

Todos os casos foram operados pelo primeiro autor do trabalho.

As causas de reversão da vasectomia foram: vontade de ter filhos com uma nova parceira, morte de um filho, vontade de ter outro filho com a mesma mulher, não aceitação da vasectomia.

O critério de inclusão foi pacientes submetidos à cirurgia de vasovasostomia e com no mínimo 24 meses de acompanhamento no pós-operatório pelo autor da pesquisa.

O critério de exclusão foi: pacientes que não puderam ser acompanhados adequadamente; casos com patência positiva, mas sem possibilidade de verificar se houve ou não gravidez, casos sem dados sobre a patência, e infertilidade feminina (histerectomia, uso de DIU).

Inicialmente, contávamos com 54 pacientes, sendo necessário excluir 12 casos.

A patência foi pesquisada com espermograma em todos os casos incluídos.

Os dados foram tabulados em planilhas do programa Microsoft Excel e analisados nos softwares Epi-Info (versão 3.4) e SPSS (versão 17.0).

Resultados

Dos 42 casos analisados, houve presença de espermatozoides no ejaculado em 34 pacientes (81,0%). A taxa de gravidez ao final do tratamento/seguimento foi de 54,8% (23 casos).

O tempo médio entre a vasectomia e a cirurgia de reversão foi de 8,71 anos.

A idade média dos pacientes com patência positiva foi menor do que os que tiveram patência negativa (Tabela 2).

Ao agruparmos os pacientes entre menores, maiores e iguais a 40 anos, também foram observados resultados mais favoráveis entre os mais jovens (Tabela 3).

Os pacientes também foram analisados de acordo com o tempo transcorrido desde a vasectomia, sendo divididos em quatro grupos principais (Gráfico 1).

Com relação às taxas de patência e gravidez, foram observados os seguintes dados referentes aos quatro grupos de pacientes (Gráfico 2).

Com relação à idade e ao tempo de vasectomia foram obtidos os seguintes resultados apresentados no Gráfico 3.

Agrupando-se os pacientes em dois grupos com relação ao tempo de vasectomia encontramos (Tabela 4):

- Menor que 9 anos: 25 casos (idade média de 41,10 anos), com taxa global de patência positiva de 84% (21 casos) e de gravidez de 72% (18 casos).
- Maior ou igual a 9 anos: 17 casos (idade média de 46,69 anos), com taxa global de patência positiva de 76,4% (13 casos) e de gravidez de 29,4 (5 casos).

A relação entre patência e gravidez foi estatisticamente significativa. Dos 34 pacientes com patência positiva, houve gravidez em 67,6% dos casos (23 casos) (Tabela 5).

Tabela 2 - Relação entre patência e idade média

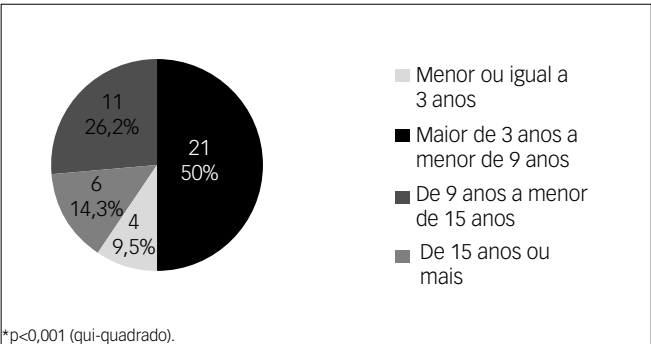
Positivos: 34	Idade média: 41,44 ± 6,99 anos
Negativos: 8	Idade média: 48,50 ± 7,82 anos

p=0,016 (análise de variância).

Tabela 3 - Relação entre patência e grupos de idade

Patência	≤40 anos (18 casos)	>40 anos (24 casos)
Positivos: 34	17 casos (94,4%)	17 casos (70,8%)
Negativos: 8	1 caso (5,6%)	7 casos (29,2%)

p=0,053 (teste exato de Fisher).



*p<0,001 (qui-quadrado).

Gráfico 1 - Distribuição dos pacientes quanto ao tempo decorrido (em anos) desde a vasectomia.

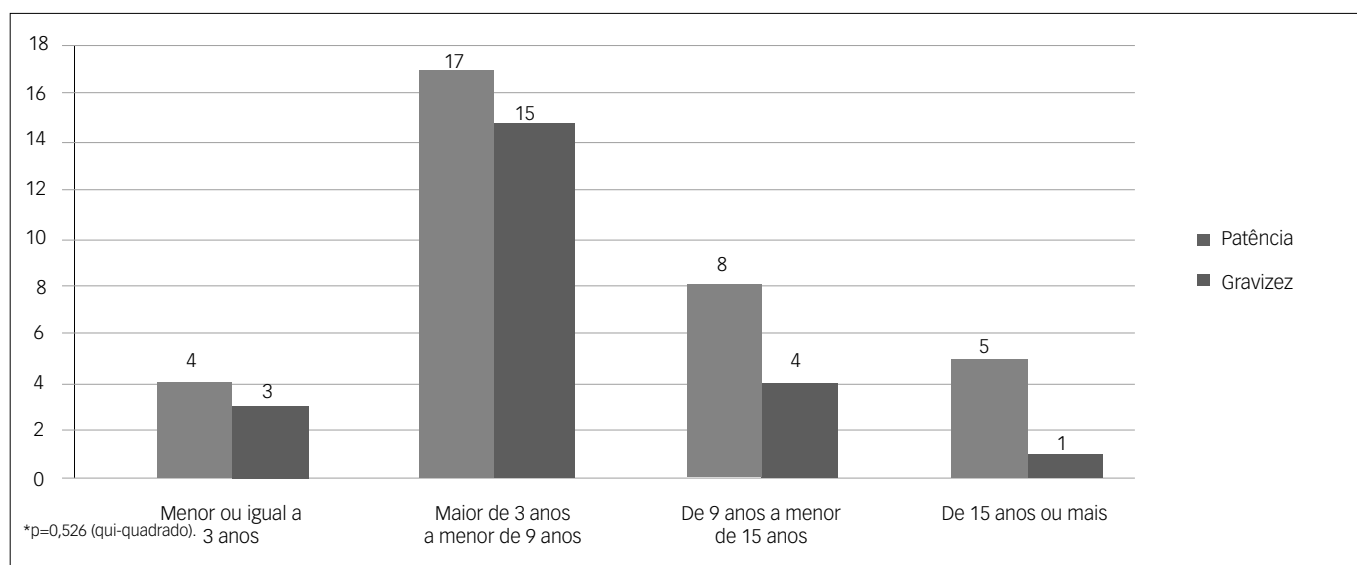


Gráfico 2 - Distribuição dos pacientes quanto ao tempo decorrido (em anos) desde a vasectomia.

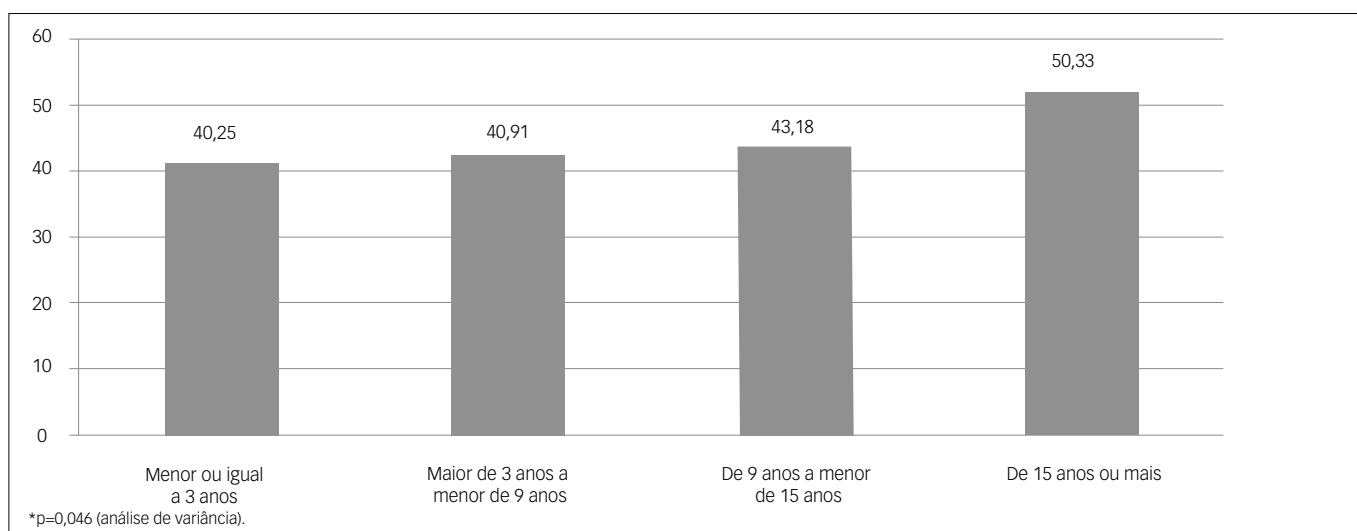


Gráfico 3 - Distribuição dos pacientes quanto à idade média (anos) e ao tempo decorrido (anos) desde a vasectomia.

Tabela 4 - Relação patência e tempo de vasectomia

Patência	<9 anos (25 casos)	≥9 anos (17 casos)
Positivos: 34	21 casos (84%)	13 casos (76,4%)
Negativos: 8	4 casos (16%)	4 casos (23,5%)

p=0,694 (teste exato de Fisher).

Tabela 5 - Relação patência e gravidez

Patência	Gravidez	
	Positivos	Negativos
Positivos: 34	23 casos (67,6%)	11 casos (32,4%)
Negativos: 8	0 casos	8 casos (100%)

p=0,001 (teste exato de Fisher).

Discussão

Há vários fatores que influenciam a determinação da patência: presença de granuloma, detecção de espermatozoides na porção proximal do ducto deferente, presença de anticorpos contra os espermatozoides e técnica cirúrgica utilizada. Com relação à gravidez, deve se levar em consideração também a idade da parceira e suas possíveis patologias.

Em nossa casuística, observamos melhor prognóstico nos pacientes com tempo de vasectomia menor que nove anos. Não foi

observada significância estatística entre a patência e o tempo de vasectomia na amostra selecionada.

Para avaliar os resultados, é importante termos um seguimento de pelo menos seis meses. Para a avaliação da gravidez, sugere-se um seguimento por cerca de dois anos⁸. Os pacientes avaliados foram adequadamente seguidos durante 24 meses.

Já foram publicados vários trabalhos relacionando patência e gravidez. Nota-se uma grande variedade de resultados. Os valores de patência positiva variam entre 60 e 99%. As taxas de gravidez variam entre 32,4 e 69,9%.

Em nosso trabalho, a taxa de gravidez foi de 54,8% e a patência de 81,0%, ocorrendo gravidez em 67,6% dos casos com patência positiva.

Tivemos algumas dificuldades no seguimento de alguns pacientes com patência positiva, sendo que eles entraram nos critérios de exclusão da pesquisa.

Em alguns casos, notou-se também impossibilidade de gravidez devido à infertilidade feminina (histerectomia e uso de DIU) (três casos), todos com patência positiva.

Conclusões

As taxa de patência e gravidez foram respectivamente 81,0 e 54,8%, ocorrendo gravidez em 67,6% dos casos com patência positiva.

A idade média dos pacientes com patência positiva ($41,44 \pm 6,99$ anos) foi menor do que os que tiveram patência negativa ($48,50 \pm 7,82$ anos).

Referências bibliográficas

- Hollingsworth MR, Sandlow JIS, Schrepferman CG, Brannigan RE, Kolettis PN. Repeat vasectomy reversal yields high success rates. *Fertil Steril*. 2007;88(1):217-9.
- Pasqualotto FF, Lucon AM, Sobreiro BP, Pasqualotto EB, Arap S. The best infertility treatment for vasectomized men: assisted reproduction or vasectomy reversal? *Rev Hosp Clín Fac Med S Paulo*. 2004;59(5):312-5.
- Belker AM, Thomas AJ Jr, Fuchs EF, Konnak JW, Sharlip ID. Results of 1,469 microsurgical vasectomy reversals by the vasovasostomy group. *J Urol*. 1991;145(3):505-11.
- Busato WF. Vasectomy reversal: a seven-year experience. *Urol Int*. 2009;82(2):170-4.
- Portillo Martín JA, Correas Gómez MA, Rado Velázquez MA, Antolín Juárez F, Gutierrez Baños JL, Del Valle Schaan JI, et al. Vasovasostomia: nuestra experiencia. *Arch Esp Urol*. 2005;58(10):1041-8.
- Pasqualotto FF, Agarwal A, Srivastava M, Nelson D, Thomas AJ Jr. Fertility outcome after repeat vasoepididymostomy. *J Urol*. 1999;162(5):1626-8.
- Kolettis PN, Sabanegh ES, Nalesnik JG, D'Amico AM, Box LC, Burns JR. Pregnancy outcomes after vasectomy reversal for female partners 35 years old or older. *J Urol*. 2003;169(6):2250-2.
- Deck AJ, Berger RE. Should vasectomy reversal be performed in men with older female partners? *J Urol*. 2000;163(1):105-6.
- Palermo GD, Schlegel PN, Hariprasad JJ, Ergun B, Mielnik A, Zaninovic N, et al. Fertilization and pregnancy outcome with intracytoplasmic sperm injection for azoospermic men. *Hum Reprod*. 1999;14(3):741-8.
- Borges E Jr, Rossi-Ferragut LM, Pasqualotto FF, Rocha CC, Iaconelli Junior A. Is there a difference between different intervals after vasectomy and the reproductive capacity for vasectomized men? *J Assist Reprod Genet*. 2003;20(1):33-7.
- Pasqualotto FF, Rossi-Ferragut, Rocha CC, Iaconelli A Jr, Ortiz V, Borges E Jr. The efficacy of repeat percutaneous epididymal sperm aspiration procedures. *J Urol*. 2003;169(5):1779-81.
- Pasqualotto FF, Rossi-Ferragut LM, Rocha CC, Iaconelli A Jr, Borges E Jr. Outcome of in vitro fertilization and intracytoplasmic injection of epididymal and testicular sperm obtained from patients with obstructive and nonobstructive azoospermia. *J Urol*. 2002;167(4):1753-6.
- Patchava S, Gelbaya TA, Nardo LG; Managing the complications associated with assisted reproductive technologies. *Minerva Ginecol*. 2009;61(4):347-55.
- Wilcox LS, Kiely JL, Melvin CL, Martin MC. Assisted reproductive technologies: estimates of their contribution to multiple births and newborn hospital days in the United States. *Fertil Steril*. 1996;65(2):361-6.
- Callahan TL, Hall JE, Ettner SL, Christiansen CL, Greene MF, Crowley WF Jr. The economic impact of multiple gestation pregnancies and the contribution of assisted reproduction techniques to their incidence. *New Engl J Med*. 1994;331(4):244-9.
- Osmanagaoglu K, Tournaye H, Camus M, Vandervorst M, Van Steirteghem A, Devroey P. Cumulative delivery rates after intracytoplasmic sperm injection: 5-year follow-up of 498 patients. *Hum Reprod*. 1999;14(10):2651-5.

Recebido em: 21/12/2010

Aprovado para publicação em: 31/01/2011

Gravidez ectópica em pacientes com titulação significativa para *Chlamydia trachomatis*

Ectopic pregnancy in patients with significant titles for *Chlamydia trachomatis*

Mônica Canêdo Silva Maia¹, Mário Silva Approbato², Rodopiano de Souza Florêncio³, Tatiana Moreira da Silva¹, Fabiana Carmo Approbato⁴



Monica Canedo Silva Maia é graduada em Ciências Biológicas – Modalidade Médica (Biomedicina) pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO) (2001).

É especialista em Genética pela PUC-GO (2006). Possui Mestrado em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Goiás (2011). Atualmente, é doutoranda do Programa em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás e Biomédica do Laboratório de Reprodução Humana do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás.

Resumo

Objetivos: O estudo observou a relação entre gravidez ectópica e os níveis de anticorpos para *Chlamydia trachomatis* em mulheres inférteis.

Materiais e métodos: Este é um estudo retrospectivo, com 204 prontuários eletrônicos de pacientes atendidas em um centro universitário e particular de infertilidade na cidade de Goiânia (GO), no período de 2006 a 2009. A gravidez ectópica foi avaliada por meio dos relatos das pacientes durante as consultas, e os níveis de anticorpos para *Chlamydia trachomatis*, pela imunofluorescência indireta. Foram considerados positivos os títulos iguais ou maiores que 1:16. Para os cálculos, foi utilizado o teste exato de Fisher, sendo o nível de p escolhido como 0,05. **Resultados:** Das 72 pacientes com titulação significativa, 9 (12,5%) apresentaram a ocorrência de gravidez ectópica. Em relação à 132 pacientes com titulação não significativa, somente 5 (3,8%) apresentaram gravidez ectópica ($p < 0,05$). **Conclusões:** Os resultados sugerem que há uma relação positiva entre gravidez ectópica e infecção prévia por *Chlamydia trachomatis*.

Unitermos: *Chlamydia trachomatis*; Técnica indireta de fluorescência para anticorpo; Gravidez ectópica.

Abstract

Objectives: The study observed the relationship between ectopic pregnancy and the *Chlamydia trachomatis* antibody levels in infertile women.

Material and methods: This is a retrospective study with 204 electronic records of patients attended at a university and private infertility center in the city of Goiania (GO), Brazil, in the period between 2006 to 2009. Ectopic pregnancy was evaluated by reports of patients during consultations and *Chlamydia trachomatis* antibody levels by indirect immunofluorescence test. Positive titres greater than or equal to 1:16 were considered. For the calculation, the Fisher's exact test was used. The p level chosen was 0.05. **Results:** Of the 72 patients with significant titres, 9 (12.5%) showed the occurrence of ectopic pregnancy. Concerning the 132 patients with no significant titres, only 5 (3.8%) had ectopic pregnancy ($p < 0.05$). **Conclusions:** The results suggest that there is a positive relation between ectopic pregnancy and prior *Chlamydia trachomatis* infection.

Uniterms: *Chlamydia trachomatis*; Fluorescent antibody technique indirect; Ectopic pregnancy.

Trabalho realizado no Laboratório de Reprodução Humana do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (UFG) – Goiânia (GO), Brasil.

¹ Pós-graduanda (Mestrado) do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UFG; Biomédica do Laboratório de Reprodução Humana do Hospital das Clínicas da UFG – Goiânia (GO), Brasil.

² Professor Titular Doutor da Faculdade de Medicina e do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UFG – Goiânia (GO), Brasil.

³ Professor Doutor do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFG – Goiânia (GO), Brasil.

⁴ Pós-graduanda (Mestrado) do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UFG – Goiânia (GO), Brasil.

Endereço para correspondência: Mônica Canêdo Silva Maia – 1ª Avenida, s/nº – Setor Leste Universitário – CEP: 74605-020 – Goiânia (GO), Brasil – Fone: (62) 9178-8716 – e-mail: monicalabrep@bol.com.br

Introdução

Dentre as doenças sexualmente transmissíveis (DSTs), a *Chlamydia trachomatis* é reconhecida como a bactéria de transmissão sexual mais prevalente em todo o mundo, sendo considerada um grave problema de saúde pública¹. Em mulheres, 70 a 90% das infecções genitais por *C. trachomatis* são assintomáticas².

Quando presentes, os sintomas são vagos e inespecíficos, podendo-se manifestar sob forma de disúria, corrimento e discreto prurido vaginal. O exame ginecológico pode fornecer alguma pista: corrimento cervical mucopurulento ou mucoturvo; colo uterino friável ou que sangre facilmente ao toque com a pinça de Cheron bem como presença de ectopia cervical são sinais que podem sugerir infecção pela *C. trachomatis*, embora não tenham sensibilidade e especificidade para firmar o diagnóstico^{3,4}.

As complicações e sequelas decorrentes de uma infecção clamidiana, quando determinam doença inflamatória pélvica (DIP), podem ocasionar obstrução tubária, aderências pélvicas, dor pélvica crônica, esterilidade permanente e gravidez ectópica⁵.

Uma das complicações mais temíveis é a gravidez ectópica, causa importante de morte materna no primeiro trimestre de gravidez, quando o diagnóstico e o tratamento são retardados⁶. A gravidez ectópica deve ser suspeitada em toda mulher na menacme com vida sexual ativa, apresentando sangramento vaginal e dor abdominal. Suas principais complicações incluem: hemorragia e choque hipovolêmico, infecção secundária (septicemia), fistulas urinárias e/ou intestinais, infertilidade e coagulação intravascular disseminada⁷.

Nos países desenvolvidos, onde existe infraestrutura de saúde estabelecida para atender tanto mulheres quanto homens, o rastreamento para *C. trachomatis* tem sido realizado principalmente em mulheres, mas são poucos os países que conseguem realizá-lo^{8,9}. O *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) preconiza a triagem em todas as mulheres sexualmente ativas: com evidência de cervicite mucopurulenta e idade inferior a 20 anos, em mulheres com idade entre 20 a 30 anos que não utilizam métodos contraceptivos de barreira regularmente e/ou que tenham trocado de parceiro nos últimos 90 dias e em todas as mulheres com idade inferior a 30 anos atendidas em clínicas de planejamento familiar¹⁰.

O presente estudo foi realizado com o objetivo de avaliar a prevalência de gravidez ectópica em mulheres com titulação significativa de anticorpos IgG para *C. trachomatis* que buscaram atendimento com queixa de infertilidade em clínicas de reprodução assistida da cidade de Goiânia (GO).

Material e métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo por meio de análise de 204 prontuários eletrônicos de pacientes atendidas durante os

períodos de 2006 a 2009 no Laboratório de Reprodução Humana do Hospital das Clínicas na Universidade Federal de Goiás (UFG) e na Mater Clínica de Ginecologia e Obstetrícia em Goiânia.

O critério de inclusão utilizado foi a necessidade de constatar nos prontuários o exame de imunofluorescência indireta (IFI) para avaliação da cicatriz sorológica para *C. trachomatis*. Optou-se por esse teste laboratorial por ser o disponível e utilizado há anos no Laboratório de Reprodução Humana do Hospital das Clínicas da UFG. Foi considerada significativa uma titulação igual ou maior a 1:16.

Para investigação da ocorrência de gravidez ectópica, foram utilizados relatos das pacientes durante as consultas e foi feito o registro das informações nos prontuários.

Os resultados obtidos foram submetidos à análise, utilizando-se o programa estatístico Bioestat® 5.0¹¹. Para verificar diferenças significativas, utilizou-se o Teste Exato de Fisher, considerando-se o nível de significância de 5%¹².

Resultados

A média de idade das 204 mulheres foi de 31,8±5,5 anos, variando entre 17 a 47 anos. Foram identificadas por meio da IFI 73 amostras positivas para *C. trachomatis*, o que corresponde a uma prevalência geral da infecção clamidial na população estudada de 35,3%.

Um total de 14 pacientes relatou gravidez ectópica prévia correspondendo a uma prevalência de 6,9%. A média de idade destas mulheres foi de 32,2±4,6 variando entre 25 a 41 anos.

De acordo com o Gráfico 1, observa-se que, das 72 pacientes com IFI significativa, 9 (12,5%) apresentaram a ocorrência de gravidez ectópica. Em relação à 132 pacientes com titulação não significativa, somente 5 (3,8%) apresentaram gravidez ectópica ($p < 0,05$). A razão de Odds (OR) das pacientes que relataram a ocorrência de gravidez ectópica e que apresentaram positividade para IFI (≈1:16) foi de 3,63 (IC95% :1,16-11,28).

Discussão

No presente estudo, foi observado que a taxa de gravidez ectópica foi significativamente maior no grupo de mulheres com titulação significativa quando comparadas àquelas com titulação não significativa. Picaud et al. realizaram um estudo prospectivo entre a presença de anticorpos para clamídia e a ocorrência de gravidez ectópica e verificaram que o aumento da incidência de gravidez ectópica foi acompanhada por um aumento da prevalência de *C. trachomatis* entre o grupo de ectópicos e os controles (gestação a termo)¹³.

Chrysostomou et al. estudaram a influência de anticorpos séricos anti-*Chlamydia* em três grupos utilizando a IFI. O grupo

A incluiu 49 mulheres com gravidez ectópica recente, o grupo B incluiu 56 mulheres com gravidez normal no primeiro trimestre, e o grupo C incluiu 20 mulheres com um primeiro episódio de salpingite aguda. No grupo de gravidez ectópica, uma porcentagem significativamente maior de mulheres apresentou anticorpos IgG anti-*Chlamydia* do que as dos outros grupos (75,5 versus 46,4%; $p < 0,001$). As mulheres com salpingite aguda apresentaram a mesma prevalência de anticorpos IgG que aquelas com gravidez ectópica (60 versus 75,5%; $p < 0,10$). No grupo de pacientes com gravidez ectópica, as mulheres apresentaram títulos maiores de anticorpos que as com gravidez normal (70,4 versus 27,3%; $p < 0,001$). Os resultados sugerem que há uma relação positiva entre infecção prévia por *C. trachomatis* e risco de gravidez ectópica¹⁴.

Um risco de 3,6 vezes maior para exposição à *C. trachomatis* foi encontrado nas mulheres com gravidez ectópica quando comparadas àquelas sem tais relatos, sugerindo uma associação positiva entre infecção por clamídia e risco de desenvolvimento de gravidez ectópica. Assim como este, estudo anterior demonstrou que a exposição a esse patógeno é aproximadamente três vezes maior em mulheres com infertilidade tubária e gravidez ectópica em comparação ao grupo controle de mulheres férteis¹⁵.

Referências bibliográficas

- World Health Organization. Guidelines for the management of sexually transmitted infections. Geneva: WHO, 2003.
- Norman J. Epidemiology of female genital *Chlamydia trachomatis* infections. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2002; 16(6): 775-87.
- Weir E. Upsurge of genital *Chlamydia trachomatis* infection. CMAJ. 2004; 171(8): 855.
- Peipert JF. Clinical Practice. Genital chlamydial infections. N Engl J Med. 2003; 349(25): 2424-30.
- Cohen CRB, Brunham RC. Pathogenesis of *Chlamydia* induced pelvic inflammatory disease. Sex Transm Inf. 1999; 75(1): 21-4.
- Approbato M. Gravidez ectópica. In: VADEMÉCUM de Clínica Médica. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. p. 472.
- Approbato MS. Embarazo ectopico. In: VADEMÉCUM de Clínica Médica. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. v. 1, p. 275.
- Macleod J, Smith GD. Chlamydia screening can have high take-up rates if right methodology is used. BMJ. 1999; 319(7203): 188-9.
- Nelson HD, Helfand M. Screening for chlamydial infection. Am J Prev Med. 2001; 20: 95-107.
- Center for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. MMWR. 2002; 51(RR-6): 30-52.
- Ayres M, Ayres-J R, Ayres DLM, Santos AS. BioEstat: Aplicações Estatísticas nas Áreas das Ciências Biológicas e Médicas. Manaus: Sociedade Civil Mamirauá; 2007.
- Approbato M. Manual Prático de Metodologia Científica. Goiânia: Cir Gráfica e Editora; 2010.
- Picaud A, Berthonneau JP, Nlome-Nze AR, Ogowet-Igumu N, Engongah-Beka T, Faye A. Serology of *Chlamydia* and ectopic pregnancies. Incidence of Fitz-Hugh-Curtis syndrome. Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 1991; 20(2): 209-15.
- Chrysostomou M, Karafyllidi P, Papadimitriou V, Bassiotou V, Mayakos G. Serum antibodies to *Chlamydia trachomatis* in women with ectopic pregnancy, normal pregnancy or salpingitis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1992; 44(2): 101-5.
- Paavonen J, Eggert-Kruse W. *Chlamydia trachomatis*: impact on human reproduction. Human Reproduction Update. 1999; 5(5): 433-47.

Recebido em: 03/02/2011

Aprovado para publicação em: 10/02/2011

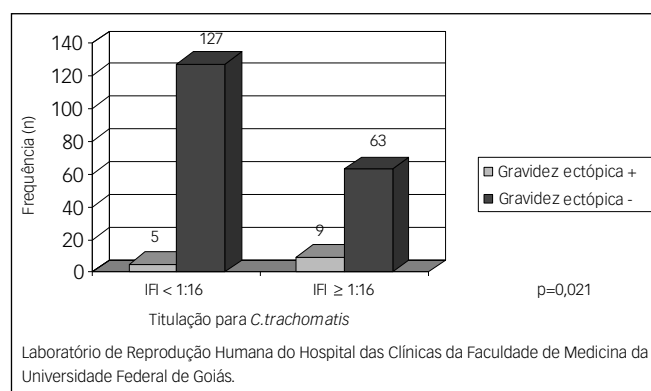


Gráfico 1. Distribuição das pacientes segundo o risco (*Odds*) para gravidez ectópica nos grupos com imunofluorescência indireta positiva ($\geq 1:16$) e negativa ($< 1:16$) para *Chlamydia trachomatis*.

Em conclusão, demonstra-se uma alta prevalência de ocorrência de gravidez ectópica em mulheres com títulos significativos para *C. trachomatis* por meio da IFI. O CDC preconiza a triagem para *C. trachomatis* em mulheres sexualmente ativas, podendo, assim, prevenir sequelas futuras associadas à DIP. Assim, é possível realizar a prevenção primária - ou seja, a prevenção da infecção - e a prevenção secundária, que, identificando pacientes assintomáticos, tornam possível tratá-los e prevenir sequelas como DIP, infertilidade e gravidezes ectópicas.

Preservação da fertilidade em pacientes portadoras de neoplasias malignas

Fertility preservation in patients with malignant neoplasms*

Leticia Guitti Moraes¹



Leticia Guitti Moraes é biomédica formada pela Uniararas, com especialização em Reprodução Humana pela Associação Instituto Sapientiae. Atuou como embriologista entre maio e dezembro de 2010, como estagiária na Clínica Fertilviro de São Paulo e como responsável pelo laboratório da Clínica Fértil em Sorocaba. Atualmente, ministra aulas de inglês no CNA de Itu, SP.

Resumo

Nos países desenvolvidos, as mulheres estão utilizando cada vez mais os meios de contracepção com o intuito de adiar a gestação por razões tanto sociais como financeiras. Paralelamente, tem sido observada uma incidência crescente de neoplasias em mulheres mais jovens, principalmente em relação à neoplasia de mama. Desta forma, muitas mulheres se deparam com algum tipo de câncer antes da maternidade. O diagnóstico de uma neoplasia maligna e seu tratamento causa um hiato na vida da mulher e torna crítico o fato de que a fertilidade diminui rapidamente depois dos 35 anos de idade e termina quando se atinge a menopausa, por volta dos 50 anos. A preservação da fertilidade em pacientes com câncer tem sido um dos principais temas estudados e pesquisados por cientistas e biólogos da área. Vários métodos têm sido desenvolvidos para que mulheres, em especial jovens com câncer, aumentem a expectativa e a probabilidade engravidar. Apesar da diversidade em possibilidades teóricas, na prática, seja por falta de comprovação de eficácia ou por diversos outros fatores, poucos desses métodos são empregados. Neste trabalho, objetivou-se fazer uma revisão sistemática da literatura, descrevendo os métodos disponíveis, sua aplicabilidade e suas limitações. Foi realizada também uma análise dos problemas práticos que fazem com que o emprego dessa tecnologia ainda seja bastante limitado.

Unitermos: Infertilidade; Neoplasias; Criopreservação; Oócitos; Embrião; Hormônio liberador de gonadotropina.

Abstract

Nowadays, the use of contraceptive methods with the purpose of delaying pregnancy has increased considerably in developed countries due to social or financial reasons. At the same time, there has been an increase in cases of neoplasms in young women, especially those of the breast. As a result, many women suffer of some type of cancer before motherhood. The diagnosis of a malignant neoplasm and its treatment causes a hiatus in a woman's life, and worsens the fact that fertility decreases rapidly after the age of 35 and finishes when women reach the menopause. The preservation of the fertility in cancer patients has been one of the factors most studied by the science community. Many methods have been developed, especially to increase the probability of pregnancy. Although there are many treatments, only a few are used due to the fact that they may have many limitations. In this paper we show a systematic review and describe the treatments available, as well as their applicability and limitations. We also analyze the practical problems which make the use of this technology very limited.

Uniterms: Infertility; Neoplasms; Cryopreservation; Oocytes; Embryo; Gonadotropin-releasing hormone.

¹ Biomédica formada pelo Centro Universitário Hermínio Ometto (Uniararas) – Araras (SP), Brasil.

* Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Associação Instituto *Sapientiae* – Centro de Estudo e Pesquisa para obtenção do Título de Especialista em Reprodução Humana Assistida – Módulo Laboratorial.

Endereço para correspondência: Leticia Guitti Moraes – Alameda Santa Ana – Condomínio Jardim Theodora, 557 – CEP 13301850 – Itu (SP), Brasil – Fone: (11) 4022-3483 – E-mail: leguitti@hotmail.com

Introdução

Estimativas de um estudo americano relataram que 1.372.910 pessoas foram diagnosticadas com câncer em 2005, entre elas 4% (aproximadamente 55.000) tinham até 35,2 anos. Os tumores mais frequentemente diagnosticados foram câncer da mama, melanoma, câncer de colo uterino, linfoma de Hodgkin e leucemia¹.

No Brasil, foram estimados 470 mil novos casos/ano da doença em 2008 e 2009, sendo que para o próximo ano a estimativa é de até 352 mil novos casos de câncer, o que resulta numa média nacional de 195 casos a cada 100 mil habitantes. O tipo incidente mais comum é o câncer de pele não-melanoma, com 115.010 casos a cada ano. Em seguida, vêm: câncer de próstata (49.530 novos casos), mama (49.400), pulmão (27.270), cólon e reto (26.990), estômago (21.800) e colo de útero (18.680)².

Nas mulheres brasileiras, o câncer de mama é o tipo mais comum e acomete cada vez mais as jovens, e a sua incidência para o ano de 2008 foi de 49.400 novos casos. Em seguida ao câncer de mama, os principais tipos de câncer no Brasil são: colo do útero, cólon e reto, estômago e pulmão (Tabela 1)².

Os progressos na quimioterapia e a radioterapia trouxeram esperança para pacientes com câncer, entretanto, esses tratamentos não são isentos de toxicidade, e frequentemente causam infertilidade, pois atingem não só as células tumorais, mas também os órgãos ao redor, danificando outros sistemas, inclusive o reprodutor^{3,4}.

Esses tratamentos, em sua maioria, causam destruição das células reprodutivas, menopausa precoce, produção de óvulos imaturos e perda quase total da atividade ovariana^{4,5}. Os efeitos colaterais do tratamento dependem do tipo de droga usada, do tempo total de tratamento e da dose administrada, porém pelo menos uma fração da reserva ovariana será perdida em pacientes sob tratamento com gonadotóxicos⁶.

O interesse e a preocupação em preservar a fertilidade são similares para homens e mulheres, entretanto, as oportunidades para a intervenção diferem consideravelmente⁵. A preservação

da fertilidade em homens envolve o simples congelamento do esperma, já em mulheres, criopreservar óvulos ainda é uma técnica muito complexa e com muitos desafios a serem superados, tais como a extrema sensibilidade de oócitos maduros e a falta de cultivo *in vitro* para o completo desenvolvimento de folículos primordiais^{6,7}.

Porém, com o advento de novas tecnologias, muitas são as possibilidades em estudos, que poderão trazer melhores resultados para mulheres com câncer, como: criopreservação de embrião, de tecido ovariano, ooforopexia e o uso de agonistas LH-RH como supressores transitórios da atividade ovariana^{8,9}.

Contudo, o risco de infertilidade é uma das principais preocupações das pacientes com câncer, mas, geralmente, tal complicação só se manifesta após o término do tratamento. Isto acontece porque a primeira preocupação do paciente e de seu médico é vencer o câncer, deixando de lado as possíveis complicações que o tratamento possa trazer. Com o intuito de incentivar maior divulgação da preservação da fertilidade nesses casos, revisaremos todos os possíveis métodos de preservação da fertilidade.

Infertilidade

A infertilidade pode ser considerada como a incapacidade de engravidar após um ano de tentativas sem o uso de qualquer tipo de contracepção. As taxas de infertilidade permanente e de fertilidade comprometida depois do tratamento contra o câncer variam e dependem de muitos fatores, como o tipo e a dose da droga utilizada, o tamanho e/ou a localização do tumor, o tipo de câncer, a idade e o sexo da paciente, até mesmo a forma de administração dos medicamentos (via oral ou intravenosa)¹.

A decisão de recorrer à preservação da fertilidade e o método a ser utilizado dependem da idade da paciente, do tipo de tratamento adjuvante e do tempo disponível antes de começar a quimioterapia.

Neste trabalho, serão revisadas e discutidas as técnicas para a preservação da fertilidade em mulheres com câncer.

Tabela 1 - Classificação dos cinco principais tipos de câncer mais frequentes em mulheres nas regiões brasileiras (por 100 mil habitantes)

	Sul	Centro-Oeste	Nordeste	Norte	Sudeste
1º	Mama 67,1	Mama 38,2	Mama 28,4	Colo do útero 22,2	Mama 68,1
2º	Colo do útero 24,4	Colo do útero 19,4	Colo do útero 17,6	Mama 15,6	Cólon e reto 21,1
3º	Cólon e reto 21,9	Cólon e reto 10,9	Cólon e reto 5,8	Estômago 5,4	Colo do útero 17,8
4º	Pulmão 16,2	Pulmão 8,8	Estômago 5,5	Pulmão 5,0	Pulmão 11,4
5º	Estômago 10,4	Estômago 6,0	Pulmão 5,3	Cólon e reto 3,8	Estômago 9,5

Fonte: Ministério da Saúde/Instituto Nacional de Câncer (INCA), 2008.

Efeitos da quimioterapia e da radioterapia em mulheres

Os efeitos da quimioterapia e da radioterapia dependem de vários fatores como: tipo de câncer, tipo de droga ou irradiação administrada, sexo e idade da paciente, tempo de tratamento e da via de administração.

As drogas utilizadas na quimioterapia atingem diretamente os ovários, induzindo a depleção de ovócitos e a perda hormonal, sendo que agentes alquilantes são particularmente mais tóxicos para as gônadas¹⁰. Dependendo da idade da paciente, o tratamento pode gerar, posteriormente, uma menopausa precoce ou uma amenorreia, como é o caso de mulheres jovens com câncer de mam¹¹. Além disso, o tratamento do câncer interfere no funcionamento do hipotálamo e da hipófise, desequilibrando o sistema hormonal feminino⁴.

A radiação exerce efeitos adversos sobre a função gonadal, como a perda prematura dos folículos primordiais e a disfunção hormonal.

Em casos de câncer na região pélvica, um dos órgãos mais afetados pela radiação é o útero. Dependendo da dose e do local da radiação, o útero pode sofrer alterações no seu crescimento e no fluxo sanguíneo, debilitando o órgão em futura gravidez¹².

Hawkins e Smith¹³ relataram, em 1989, que mulheres que passaram pela radioterapia tiveram maiores dificuldades durante a gravidez quando comparadas com aquelas que não sofreram nenhum tipo de câncer; dessas mulheres 38 *versus* 12% sofreram abortos espontâneos, 62 *versus* 9% tiveram trabalho de parto prematuro e 62 *versus* 6% conceberam crianças abaixo do peso, e os riscos aumentavam em mulheres que engravidaram em até um ano após a radioterapia.

Objetivos

Objetivo geral

Rever a literatura dos últimos cinco anos na área biológica quanto aos métodos de preservação da fertilidade em mulheres submetidas a tratamento oncológico.

Objetivos específicos

- Avaliar as indicações e limitações da criopreservação de embrião, criopreservação de oócitos, criopreservação do tecido ovariano, ooforopexia e o uso de GnRH (*Gonadotropin Releasing Hormone*), e selecionar o método mais aceito e indicado para preservação da fertilidade.

- Avaliar as condições psicológicas das pacientes com câncer em relação à fertilidade.
- Conscientizar os médicos quanto à importância da divulgação dessas informações para as pacientes antes do início do tratamento contra o câncer.

Métodos

Criopreservação de embrião

A criopreservação consiste na preservação de material biológico a baixas temperaturas, geralmente em nitrogênio líquido a -196°C.

A prática da criopreservação de embriões se tornou frequente nos centros de Reprodução Humana, sendo considerada uma técnica eficaz que proporciona um sucesso de 70 a 80% de sobrevivência de embriões no processo de congelamento e descongelamento¹⁴ e taxas de gravidez ao redor de 30 a 40%.¹⁵ A primeira gestação com embriões descongelados foi reportada em 1983 por Schalkoff e Oskowitz¹⁶, e desde então este procedimento levou ao desenvolvimento de outras técnicas de preservação da fertilidade.

A criopreservação de embriões é feita através da Fertilização *in vitro* (FIV), onde o ovário é estimulado com gonadotrofinas exógenas e, quando maduros, esses folículos são puncionados para captação dos oócitos, e então segue o procedimento da fertilização por FIV ou por injeção intracitoplasmática de espermatozoides.

Em pacientes com câncer, a transferência dos embriões só é feita depois do tratamento oncológico e quando a paciente estiver curada⁸.

Existem vários protocolos de congelamento de embriões: congelamento lento, vitrificação, congelamento ultrarrápido, entre outros. O critério para a seleção destes baseia-se na utilização de agentes crioprotetores e no controle da formação de gelo em temperaturas críticas^{7,14,15}. O método mais utilizado e com maiores taxas de sucesso é a vitrificação¹⁷.

Esta técnica possui ótimas taxas de gestação quando comparadas às de embriões frescos injetados (Tabela 2)¹⁸ e está disponível em vários centros de Reprodução Humana¹⁹.

Tabela 2 – Comparação das taxas de gravidez entre embriões frescos e congelados

Número de embriões transferidos	Embriões frescos (%)	Embriões congelados (%)
1	11,8	3,2
2	23,4	13,6
3	32,5	20,1
4	35,1	26,7
5	35,7	28,6
≥6	36,6	14,6

Fonte: Rede Latino Americana de Reprodução Assistida, 1999.

Entretanto, este método apresenta algumas limitações, como a necessidade da participação de um parceiro para doação dos espermatozoides, o retardamento da quimioterapia, pois a captação dos oócitos necessita de estimulação ovariana, sendo contraindicado em caso de alguns tumores sensíveis ao estrógeno²⁰, e ainda existem implicações e algumas barreiras éticas com relação ao congelamento dos embriões.

Criopreservação de oócitos

A criopreservação de oócitos permite o prolongamento da capacidade reprodutiva pelo armazenamento de material genético fertilizável, especialmente em situações com risco de comprometimento da função ovariana. Esta técnica é uma opção para pacientes sem parceiro ou meninas mais jovens com câncer e também para quem não aceita a doação de espermatozoides.

As primeiras gestações oriundas de oócitos congelados foram descritas há aproximadamente 16 anos por Chen e Al Hasani et al.^{21,22} em 1986 e 1987. Até o ano de 2004, aproximadamente 100 crianças nasceram de oócitos congelados, entretanto o índice de gravidez ainda é muito baixo, entre 1 a 5%²³, sendo que a taxa de sobrevivência do oócito depois do descongelamento é de 25 a 40%, com altos índices de poliploidias, de embriões malformados e insucesso na fertilização²⁴. Atualmente, o número de crianças nascidas por oócitos congelados tem aumentado muito devido ao maior conhecimento e estudo da morfologia dos oócitos através de métodos e técnicas mais avançadas²⁵. Vários estudos revelam diferentes taxas de implantação e nascimentos de oócitos congelados, sendo que a maioria deles tem boas taxas de sobrevivência (tabela 3)²⁶.

Os métodos mais utilizados recentemente para criopreservação de oócitos são o de Vitrificação e o Slow Freezing, sendo que no Slow Freezing a taxa de sobrevivência dos oócitos é de 74 a 90% e por Vitrificação é de 84 a 95%²⁷.

O procedimento para o congelamento dos oócitos se inicia com a indução hormonal da ovulação na mulher através de gonadotrofinas exógenas antes do início da quimioterapia; então, os oócitos são congelados quando estiverem em Metáfase II. No caso de tumores sensíveis aos hormônios, os oócitos podem ser maturados *in vitro* no laboratório^{28,29}.

Entretanto, por ter características peculiares, os oócitos possuem baixa viabilidade pós-congelamento, sofrendo diversas modificações, tais como endurecimento da zona pelúcida, surgimento de pequenas fraturas em sua estrutura, danos no citoesqueleto, desintegração do fuso meiótico, desajustes nos cromossomos e no DNA e o rompimento da membrana plasmática^{17,30}. Tais modificações podem ser consequência da ação de crioprotetores ou da água que se solidifica a 0°C²⁷.

A captação dos oócitos promete ser uma excelente escolha para pacientes com câncer desde que seu tratamento se inicie antes da quimioterapia. O procedimento é um pouco invasivo e a idade limite para criopreservar os oócitos é 35 a 38 anos. O custo da técnica é alto e as chances de sucesso variam de 30 a 40%²⁵.

Criopreservação do tecido ovariano

A criopreservação de tecido ovariano pode ser uma ótima alternativa para crianças com câncer, mulheres mais jovens sem parceiros, mulheres que não podem sofrer indução da ovulação com hormônios e também para mulheres em que não é possível postergar o início da menopausa. Além disso, o transplante de tecido ovariano pode recuperar a capacidade de produção endógena de esteroides sexuais⁸.

O primeiro caso de gravidez natural por reimplante de tecido ovariano descongelado sobre o ovário remanescente foi relatado em 2004 por Donnez et al.³¹, e em 2005 Meirrow et al.³² relataram uma gravidez por Fertilização *in vitro* após o reimplante do tecido ovariano³³.

Esta técnica exige laparoscopia ou minilaparotomia, na qual um ovário é removido e o outro é preservado. A parte do ovário que contém os óvulos é seccionada em fatias finas de tecido e congelada a -196°C por vitrificação.

Posteriormente, quando a mulher resolver engravidar, algumas das fatias de tecido ovariano poderão ser descongeladas e recolocadas (novamente, através de uma laparoscopia) na própria pelve (implante ortópico) ou em outro local do corpo (implante ectópico); uma vez submetido ao ambiente hormonal da mulher, o tecido ovariano volta a maturar os folículos normalmente³⁴. Atualmente, o congelamento tem sido realizado por três técnicas: ovário inteiro com pedículo vascular, fragmentos do córtex

Tabela 3 - Casos clínicos reportados através do congelamento de oócitos

Estudo (nº de pacientes)	Oócitos congelados (n)	Sobrevivência (%)	Oócitos implantados (n)	Nascimentos (n)
Katayama et al. ⁴³	46	94	2	2
Antinori et al. ⁴⁴	330	99	39	3
Kim et al. ⁴⁵	51	80	1w	0
Chian et al. ⁴⁶	180	94	11	0
Kuwayama et al. ¹⁵	107	80	12	7
Yoon et al. ⁴⁷	474	69	8	7

Fonte: Gook e Edgar²⁶.

ovariano e folículos isolado.³³ Porém, vale ressaltar a grande preocupação quanto ao reimplante de células malignas eventualmente presentes nesse tecido, ou à possibilidade de essas células recolocadas se comportarem como células de um possível tumor.³³

Contudo, apesar de ser considerado um método promissor, o congelamento de tecido ovariano apresenta baixas taxas de sucesso em seres humanos, necessitando de maiores estudos a respeito.

Princípios éticos da criopreservação

Criopreservação de gametas e embriões

Lei 11.105/2005 - art. 5º II

Artigo 225 CF (Constituição Federal) - todos têm direito ao meio ambiente ecologicamente equilibrado, bem de uso comum do povo e essencial à sadia qualidade de vida, impondo-se ao Poder Público e à coletividade o dever de defendê-los e preservá-lo para as presentes e futuras gerações. [Resolução CFM 1358/92]³⁵.

- 1- As clínicas, centros ou serviços podem criopreservar espermatozoides, óvulos e pré-embriões;
- 2- O número total de pré-embriões produzidos em laboratório será comunicado aos pacientes para que se decida quantos pré-embriões serão transferidos a fresco, devendo o excedente ser criopreservado, não podendo ser descartado ou destruído;
- 3- No momento da criopreservação, os cônjuges ou companheiros devem expressar sua vontade, por escrito, quanto ao destino que será dado aos pré-embriões criopreservados em caso de divórcio, doenças graves ou de falecimento de um deles ou de ambos, e quando desejam doá-los. [Resolução CFM 1358/92 Item V]³⁵.

Ooforopexia

A ooforopexia consiste na transposição dos ovários para um local fora do campo da radiação. Esta técnica é indicada quando a paciente necessita de radioterapia em linfonodos da região pélvica (por exemplo: linfoma de Hodgkin), não sendo possível em tumores da região, como câncer de colo de útero, câncer vaginal e sarcomas pélvicos.^{4,8,20}

Este procedimento pode ser feito através da laparoscopia, uma cirurgia minimamente invasiva na qual o ovário direito é liberado de seus ligamentos pélvicos, mantendo seu pedículo vascular, e então é fixado em uma posição mais cranial e lateral. O ovário direito é o escolhido, pois evita interferência do cólon sigmoide.³⁶ Entretanto, como existe o risco de os ovários voltarem na posição original, é indicado realizar a ooforopexia logo antes do início da radioterapia.³⁷

Durante o procedimento, deve-se tomar muito cuidado com as funções de vascularização dos ovários após a fixação, para que

não ocorram acotovelamentos ou estiramentos das artérias nutrizantes e, conseqüentemente, interrupção do fluxo sanguíneo local.³⁸

A taxa de sucesso da ooforopexia varia de 50 a 100%, dependendo da dose de irradiação e da idade da paciente, geralmente mulheres com mais de 40 anos costumam evoluir para falência ovariana.¹

GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone)

O uso concomitante de agonistas GnRH durante o tratamento do câncer também é uma alternativa que pode minimizar o dano gonadal ocasionado pela quimioterapia.

Essa supressão ovariana de GnRH age diretamente no eixo hipotálamo-hipofisário, gerando o repouso ovariano que impedirá o desenvolvimento dos folículos para a fase final, permitindo que eles fiquem em um estágio mais resistente. O agonista GnRH impede o aumento da liberação de FSH (hormônio folículo-estimulante) por retroalimentação negativa, prevenindo a atresia folicular e tornando o ambiente hipo-estrogênico. Com isso, ocorre a redução do fluxo sanguíneo do ovário, diminuindo a quantidade de agente quimioterápico que atingirá esse órgão. O agonista GnRH pode aumentar a produção local de fatores antiapoptóticos ou pode ter um efeito ovariano direto diferente.^{11,39}

Esta supressão ovariana é induzida por contraceptivos hormonais combinados com progesterona exclusiva e análogos do GnRH, e a administração de GnRH é feita antes e durante a quimioterapia, com indicação para mulheres de até 40 anos.³⁹

Aspectos psicológicos do câncer

Antigamente, entre os séculos 19 e 20, o câncer era considerado contagioso e associado à falta de higiene e limpeza tanto física como moral. Era visto como um castigo através do qual o doente poderia alcançar a libertação dos seus pecados caso conseguisse suportar com resignação o sofrimento causado pela doença.⁴⁰ Felizmente, essa visão retrógrada foi superada e, hoje, com os grandes avanços nos métodos de diagnósticos e tratamento, o paciente de câncer consegue ter uma vida normal e não mais em meio a tantos paradigmas.

Há alguns anos, o paciente com câncer era estudado em termos quantitativos de sobrevivência aos tratamentos disponíveis, mas, hoje, graças ao desenvolvimento e aos avanços da medicina, o câncer tem sido tratado a partir de uma perspectiva biopsicossocial, com a qual psicologia e medicina contribuem, trabalhando juntas para a cura e qualidade de vida após a remissão da doença.⁴¹

Atualmente, as neoplasias malignas vêm assumindo um papel cada vez mais importante entre as doenças que acometem a

população feminina, representando, no Brasil e no mundo, importante causa de morte entre as mulheres jovens e adultas⁴⁰.

O diagnóstico do câncer tem, geralmente, um efeito devastador na vida dessas mulheres, seja pelos efeitos físicos que o tratamento pode provocar seja pelos efeitos psicológicos, mudando todo o quadro social e emocional de cada paciente, envolvendo toda a família nesse novo quadro⁴².

Mulheres com câncer são verdadeiras guerreiras que lutam dia a dia contra suas diferentes reações psicológicas, físicas e morais. Elas se sentem completamente perdidas, angustiadas, fragilizadas e com muito medo do futuro; medo das consequências do tratamento, medo da recidiva, medo da morte, entre outros. Seus pensamentos e sentimentos estão envoltos por uma maré de incertezas, culpa, ansiedade e raiva.

As mudanças na imagem corporal da mulher afetam sua autoestima e podem interferir na vida sexual e no relacionamento com seu parceiro. Elas passam a se sentir inferiorizadas e fragilizadas e com medo de serem rejeitadas pela sociedade ao tomarem conhecimento da sua doença. Na maioria das vezes, a relação familiar se deteriora por não saberem lidar com a situação.

Além das consequências físicas da quimioterapia e de todo sofrimento emocional envolvido, a mulher ainda corre o risco de perder um de seus maiores sonhos, a maternidade. A maioria das mulheres deseja ser mãe, e quando isso não é possível elas se sentem mulheres fracas, perdem sua identidade feminina e seu valor.

Enfrentar um câncer sabendo da probabilidade de se tornar infértil torna a doença ainda mais dolorosa, principalmente porque as pacientes têm de lidar com a infertilidade em um momento crítico de sua vida, no qual muitas vezes não lhes sobra tempo nem condições financeiras para seguir com algum tipo de procedimento

para a preservação da fertilidade. Além disso, existe a preocupação da mulher com relação à hereditariedade do câncer.

Contudo, pouca atenção é dada à qualidade de vida dessas pacientes após a cura do câncer, principalmente no aspecto da preservação da fertilidade. Menos de 25% dos médicos orientam e encaminham suas pacientes em idade fértil para especialistas em reprodução humana³.

Estudos revelam que a principal barreira enfrentada pelos médicos é conciliar o início do tratamento do câncer com os procedimentos necessários para a preservação da fertilidade; sem contar o alto custo da quimioterapia e da radioterapia, ainda é necessária uma boa quantia para pagar os procedimentos de preservação, já que os convênios médicos não cobrem tais tratamentos^{3,1}.

De acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Oncologia (ASCO), os oncologistas têm a responsabilidade e o dever de discutir e informar as suas pacientes sobre todas as chances e alternativas de preservação da fertilidade antes do início do tratamento. É fundamental esclarecer todos os riscos que a paciente terá após o tratamento e todas as alternativas oferecidas pelas técnicas de reprodução humana¹.

Portanto, o conhecimento das técnicas de preservação da fertilidade deve ser de domínio de médicos e profissionais da saúde que estiverem envolvidos com as pacientes com câncer. O trabalho conjunto e em equipe ajuda para maior divulgação e esclarecimento desse assunto, beneficiando exclusivamente as mulheres com câncer.

Conclusão

A técnica e a estratégia de preservação da fertilidade em mulheres com câncer a serem escolhidas dependem da idade

Tabela 4 - Métodos de preservação da fertilidade

Técnica	Vantagens	Desvantagens	Taxas de gravidez (%)
Criopreservação de embrião	Disponível na maioria dos Centros de Reprodução Assistida Boas taxas de gestação	Procedimento invasivo Requer adiantamento da quimioterapia por 2 a 6 semanas Necessita de um parceiro Número limitado de embriões congelados Alto custo Implicações éticas em caso de falecimento da paciente Contraindicado em tumores hormônio-dependente	30 a 40
Criopreservação de óocitos	Não necessita de parceiro Pode congelar maior número de óocitos Menores implicações éticas Ideal para mulheres jovens	Procedimento invasivo Requer adiantamento da quimioterapia por 2 a 6 semanas Alto custo Contraindicado em tumores hormônio-dependente	30 a 40
Criopreservação de tecido ovariano	Possibilidade de gestação espontânea Não necessita de indução ovariana Possibilidade de restabelecer função ovariana completa	Procedimento cirúrgico para retirada e reimplante do tecido Risco de isquemia após o reimplante Alto risco de reimplante de células malignas Baixas taxas de sucesso	Técnica ainda experimental; em estudos
Ooforescopia	Cirurgia minimamente invasiva Pode ser realizada em qualquer centro cirúrgico	Deve ser realizada imediatamente antes da Radioterapia Risco de os ovários voltarem à posição normal	50 a 100
Supressão ovariana - GnRH	Não há necessidade de procedimento cirúrgico Não necessita adiar o tratamento	Uso contínuo da medicação antes e após a quimioterapia Alto custo	Técnica ainda experimental; em estudos

da paciente, do tempo disponível para o início do tratamento, da presença de parceiro e principalmente do tipo de câncer em questão.

Atualmente, o método de preservação mais bem aceito e com maiores chances de sucesso é o de criopreservação de embrião, mas todos os outros métodos também têm demonstrado bons resultados. A escolha da técnica a ser utilizada deve ser antes discutida entre médico e paciente avaliando os prós e contras de cada opção (Tabela 4).

Apesar de ser de extrema importância, a infertilidade ainda é um assunto omitido entre médicos e pacientes quando existe um câncer

em questão. Informar a paciente sobre os riscos e as chances de se tornar infértil é de extrema importância, e o assunto deve ser discutido antes do início da quimioterapia ou radioterapia. Na maioria das vezes, essa informação pode até interferir no andamento do tratamento do câncer, pois a maternidade é o principal acontecimento na vida de uma mulher.

O câncer não escolhe hora nem tem razão para aparecer. As consequências são muitas e variadas. O dever da medicina é amenizar a dor dessas mulheres enquanto é possível. Assim como o dever da reprodução humana é trazer esperança e dar a essas pacientes a chance de realizar o grande sonho de suas vidas: ser mãe.

Referências bibliográficas

1. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, Beck LN, Brennan LV, Oktay K; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006;24(18):2917-31.
2. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Incidência [Internet]. 2007 [citado 2011 Jan 17]. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/vigilancia/incidencia.html>
3. Schover LR. Sexuality and fertility after cancer. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005:523-7.
4. Maltaris T, Seufert R, Fischl F, Schaffrath M, Pollow K, Koelbl H, et al. The effect of cancer treatment on female fertility and strategies for preserving fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007;130(2):148-55.
5. Jeruss JS, Woodruff TK. Preservation of fertility in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2009;360(9):902-11.
6. Roberts JE, Oktay K. Fertility preservation: a comprehensive approach to the young woman with cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2005;(34):57-9.
7. Santos RR, Celestino JJH, Lopes CAP, Melo MAP, Rodrigues AP R, Figueiredo JR. Criopreservação de folículos ovarianos pré-antrais de animais domésticos. *Rev Bras Reprod Anim*. 2008;32(1):9-15.
8. Rosa e Silva ACJS. Preservação de fertilidade. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2006;28(6):365-72.
9. Blumenfeld Z. How to preserve fertility in young women exposed to chemotherapy? The role of GnRH agonist cotreatment in addition to cryopreservation of embryos, oocytes, or ovaries. *Oncologist*. 2007;12(9):1044-54.
10. Brougham MF, Wallace WH. Subfertility in children and young people treated for solid and haematological malignancies. *Br J Haematol*. 2005;131(2):143-55.
11. Del Mastro L, Catzeddu T, Boni L, Bell C, Sertoli MR, Bighin C. Prevention of chemotherapy-induced menopause by temporary ovarian suppression with goserelin in young, early breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2006;17(1):74-8.
12. Critchley HOD, Wallace WHB. Safety of pregnancy during and after cancer treatment. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2005;(34):64-8.
13. Hawkins MM, Smith RA. Pregnancy outcomes in childhood cancer survivors: probable effects of abdominal irradiation. *Int J Cancer*. 1989;43(3):399-402.
14. Michelmann HW, Nayadu P. Cryopreservation of human embryos. *Cell Tissue Bank*. 2006;7(2):135-41.
15. Kuwayama M, Vajta G, Kato O, Leibo SP. Highly efficient vitrification method for cryopreservation of human oocytes. *Reprod Biomed Online*. 2005;11(3):300-8.
16. Schalkoff ME, Oskowitz SP, Powers RD. Ultrastructural observations of human and mouse oocytes treated with cryopreservatives. *Biol Reprod*. 1989;40(2):379-93.
17. Anderson RA, Wallace WH, Baird DT. Ovarian cryopreservation for fertility preservation: indications and outcomes. *Reproduction*. 2008;136(6):681-9.
18. Rede Latino Americana de Reprodução Assistida 2009 http://www.redlara.com/pec_dat_livrocrh10.asp
19. Pacheco FS, Arendt A, Badalotti M, Gonçalves MAG. Preservação de fertilidade em pacientes oncológicas. *Acta Méd*. 2008;29:606-16.
20. Castellotti DS, Cambiaghi AS. Preservação da fertilidade em pacientes com câncer. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2008;30(5):406-10.
21. Chen C. Pregnancy after human oocyte cryopreservation *Lancet*. 1986;1(8486):884-6.
22. al-Hasani S, Kirsch J, Diedrich K, Blanke S, van der Ven H, Krebs D. Successful embryo transfer of cryopreserved and in-vitro fertilized rabbit oocytes. *Hum Reprod*. 1989;4(1):77-9.
23. Stachecki JJ, Cohen J. An overview of oocyte cryopreservation. *Reprod Biomed Online*. 2004;9(2):152-63.
24. Tao T, Del Valle A. Human oocyte and ovarian tissue cryopreserved and its application. *J Assist Reprod Genet*. 2008;25(7):287-96.

25. Ezcurra D, Rangnow J, Craig M, Schertz J. The Human Oocyte Preservation Experience (HOPE) a phase IV, prospective, multicenter, observational oocyte cryopreservation registry. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009;7:53.
26. Gook DA, Edgar DH. Human oocyte cryopreservation. *Hum Reprod Update*. 2007;13(6):591-605.
27. Chen SU, Yang YS. Slow freezing or vitrification of oocytes: their effects on survival and meiotic spindles, and the time schedule for clinical practice. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2009;48(1):15-22.
28. Tan SL, Child TJ, Gulekli B. In vitro maturation and fertilization of oocytes from unstimulated ovaries: predicting the number of immature oocyte retrieved by early follicular phase ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(4):684-9.
29. Boiso I, Martí M, Santaló J, Ponsá M, Barri PN, Veiga A. A confocal microscopy analysis of the spindle and chromosome configurations of human oocytes cryopreserved at the germinal vesicle and metaphase II stage. *Hum Reprod*. 2002;17(7):1885-91.
30. Chen SU, Lien YR, Chao KH, Ho HN, Yang YS, Lee TY. Effects of cryopreservation on meiotic spindles of oocytes and its dynamics after thawing: clinical implications in oocytes freezing--a review article. *Mol Cell Endocrinol*. 2003;202(1-2):101-7.
31. Donnez J, Dolmans M, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet*. 2004;364(9443):1405-10.
32. Meirou D, Levron J, Eldar-Geva T, Hardan I, Fridman E, Zalel Y, et al. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2005;353(3):318-21.
33. Varghese AC, du Plessis SS, Falcone T, Agarwal A. Cryopreservation/transplantation of ovarian tissue and in vitro maturation of follicles and oocytes: challenges for fertility preservation. *Reprod Biol Endocrinol*. 2008;6:47.
34. Thomaz BAC, Biondo-Simões M L P, Almodin CG, Camara VCM, Ceschin AP, Ioshii SO. Histological aspects of rabbit ovarian tissue after cryopreservation. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005;27(11):642-9.
35. Ghente. Resolução CFM nº 1.358, de 1992 [Internet]. [citado 2011 Jan 17]. Disponível em: http://www.ghente.org/doc_juridicos/resol1358.htm
36. Gershenson DM. Fertility-sparing surgery from malignancies in women. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2005;(34):43-7.
37. Williams RS, Littell RD, Mendenhall NP. Laparoscopic oophoropexy and ovarian function in the treatment of Hodgkin disease. *Cancer*. 1999;86(10):2138-42.
38. Sánchez M, Alamá P, Gadea B, Soares SR, Simón C, Pellicer A. Fresh human orthotopic ovarian cortex transplantation: long-term results. *Hum Reprod*. 2006;22(3):786-91.
39. Kovacs P. Preserving Ovarian Function after Breast Cancer treatment. *Fertil Steril*. 2009;91:694-7.
40. Silva LC. Câncer de mama e sofrimento psicológico: aspectos relacionados ao feminino. *Psicol Estud*. 2008;13(2):231-7.
41. Makluf ASD, Dias RC, Barra AA. Avaliação da qualidade de vida em mulheres com câncer da mama. *Rev Bras Cancerol*. 2006;52(1):49-58.
42. Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A, Sauer H, Hölzel D. Quality of life following breast-conserving therapy or mastectomy: results of a 5-year prospective study. *Breast Journal*. 2004;10(3):223-31.
43. Katayama KP, Stehlik J, Kuwayama M, Kato O, Stehlik E. High Survival rate of vitrified human oocytes results in clinical pregnancy. *Fertil Steril*. 2003;80:223-4.
44. Antinori M, Licata E, Dani G, Cerusico F, Versaci C, Antinori S. Cryotop vitrification of human oocytes results in high survival rate and healthy deliveries. *Reprod Biomed Online*. 2007;14(1):72-9.
45. Kim TJ, Hong SW, Park SE, Cha KY. Pregnancy after vitrification of human oocytes and blastocysts using same cryoprotectant solution, ethylene glycol, and sucrose. *Fertil Steril*. 2003;80(3):S143.
46. Chian RC, Son WY, Huang JY, Cui SJ, Buckett WM, Tan SL. High survival rates and pregnancies of human oocytes following vitrification: preliminary report. *Fertil Steril*. 2005;84(Suppl 1):S36.
47. Yoon TK, Kim TJ, Park SE, Hong SW, Ko JJ, Chung HM, et al. Live births after vitrification of oocytes in a stimulated in vitro fertilization-embryo transfer program. *Fertil Steril*. 2003;79(6):1323-6.

Recebido em: 18/10/2010

Aprovado para publicação em: 20/11/2011

Síndrome pré-menstrual e transtorno disfórico pré-menstrual: atualização

Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: an update

Vivian Ferreira do Amaral¹, Leilane Vensão², Ticiane Monique Escopelli², Vânia Balderrama²



Vivian Ferreira do Amaral é Doutora em Ginecologia e Obstetrícia; Professora Adjunta da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR) e da Universidade Federal do Paraná (UFPR), e Coordenadora do Ambulatório de Endometriose e Infertilidade da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba.

Resumo

A síndrome pré-menstrual é um conjunto de sinais e sintomas físicos, emocionais e comportamentais que ocorre durante a fase lútea do ciclo menstrual e atinge cerca de 40% das mulheres em idade fértil. O transtorno disfórico pré-menstrual afeta 5,8% das mulheres e é definido quando os sintomas pré-menstruais são suficientemente severos a ponto de afetar a qualidade de vida dessas pacientes em âmbito social, familiar e profissional. Há diversas opções de tratamento descritas na literatura para ambas as patologias, incluindo mudança no estilo de vida, suplementação alimentar, fitoterapia, medicamentos hormonais, supressores da ovulação, ansiolíticos, antidepressivos, entre outros. O objetivo deste artigo de revisão foi fornecer uma atualização acerca dessas doenças tão prevalentes entre as mulheres, pontuando aspectos clínicos relevantes e avaliando os tratamentos atualmente disponíveis sob a ótica da Medicina baseada em evidências.

Unitermos: Síndrome pré-menstrual; Transtorno disfórico pré-menstrual; Disforia.

Abstract

Premenstrual syndrome is a group of physical, emotional and behavioral symptoms that happens during the luteal phase of the menstrual cycle and affects about 40% of women in their reproductive age. Premenstrual dysphoric disorder affects 5.8% of women and is defined when the premenstrual symptoms are severe enough to affect quality of life of patients in the social, familial and professional scopes. The treatment options described in literature for both diseases are vast, including change in lifestyle, diet supplementation, phytotherapy, hormonal drugs, ovulation suppressors, anxiolytics, antidepressant medications and others. The objective of this review article was to provide an update about these diseases which are among women, pointing out relevant clinical aspects and evaluating the current treatments available, according to evidence-based medicine.

Uniterms: Premenstrual syndrome; Premenstrual dysphoric disorder; Dysphoria.

¹ Doutora em Ginecologia e Obstetrícia; Professora Adjunta da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR) e da Universidade Federal do Paraná (UFPR); e Coordenadora do Ambulatório de Endometriose e Infertilidade da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba – Curitiba (PR), Brasil.

² Acadêmicas de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR) – Curitiba (PR), Brasil.

Endereço para correspondência: Vivian Ferreira Amaral – Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Paraná – Rua Imaculada Conceição, 1155 – Prado Velho – CEP 80215-901 – Curitiba (PR), Brasil – Fone: (41) 271-2285 / Fax: (41) 271-1657 – e-mail: v.amaral@pucpr.br

Introdução

Síndrome pré-menstrual (SPM) é um conjunto de sinais e sintomas físicos, emocionais e comportamentais que ocorrem durante a fase lútea do ciclo menstrual (se inicia na semana anterior à menstruação e desaparece alguns dias após o início do fluxo menstrual)¹. É descrito ainda um segundo padrão de vigência, no qual a resolução da síndrome é mais lenta, persistindo durante a fase folicular. A SPM ocorre ciclicamente em mulheres que se encontram no período fértil e tem caráter recorrente. Possui intensidade e manifestações variáveis, atingindo o ápice um a dois dias antes da menstruação². Devido à grande variabilidade dos sintomas (são descritos mais de 300), a conceituação da SPM está muito mais vinculada à sua periodicidade do que à sua sintomatologia¹. Os sinais e sintomas mais relatados são a irritabilidade, o ganho de peso, edema, mastalgia, tristeza, fadiga, cefaleia, labilidade afetiva, episódios de choro, ansiedade, tensão e avidez por alimentos ricos em carboidratos. Esses sintomas podem trazer algum grau de prejuízo funcional, mas, por definição, não são severos o suficiente para causar incapacidade nas capacidades diárias^{1,3}.

Quando os sintomas da SPM são muito intensos e acabam prejudicando a paciente no âmbito profissional, escolar ou social, caracteriza-se o Transtorno Disfórico Pré-Menstrual (TDPM)². Existem critérios diagnósticos estabelecidos pelo Manual de Diagnóstico e Estatística da Associação Psiquiátrica Americana, de 1994 (DSM-IV). São necessários pelo menos cinco sintomas para o diagnóstico, devendo necessariamente um deles ser humor deprimido, ansiedade, instabilidade afetiva ou irritabilidade. O preenchimento dos critérios por pelo menos dois ciclos consecutivos confirma o TDPM⁴.

Dessa forma, a SPM manifesta-se por sintomas físicos moderados e leves alterações do humor, enquanto o TDPM apresenta sintomas de humor mais prevalentes e correlacionados com déficit no funcionamento social, profissional e familiar¹.

Há ainda o termo disforia pré-menstrual (DPM) que é usado nos casos em que a mulher, embora não preencha os critérios diagnósticos para TDPM, apresenta recorrência de um ou mais sintomas que acarretam prejuízo em sua vida diária¹.

É importante distinguir a verdadeira SPM de outros sintomas fisiológicos e outras doenças psiquiátricas. Errar nessa distinção implica um tratamento inapropriado e ineficaz⁵.

Epidemiologia

A SPM pode atingir de 75 a 80% das mulheres em idade fértil com sintomas físicos e/ou psíquicos^{1,6}. Porém, alguns estudos demonstram que até 40% das mulheres sofrem de SPM^{7,8} e que,

destas, 3 a 8% apresentam TDPM^{1,9}. Segundo Wittchen et al, a prevalência de TDPM em 2001 foi de 5,8%⁹.

Azevedo et al. demonstraram, em uma amostra de 360 adolescentes com idade entre 14 e 18 anos, a incidência de SPM de 65,8%. Nesse estudo, observou-se a associação entre a presença da SPM e a idade da menarca das adolescentes, demonstrando que as jovens que menstruaram mais cedo apresentaram maior incidência de SPM. Além disso, foi constatada a presença de SPM em idade cada vez mais precoce¹⁰.

Fatores genéticos e socioculturais provavelmente estão envolvidos. Sabe-se que o fato de a mãe apresentar SPM aumenta o risco da síndrome na filha; 50,5% das adolescentes com SPM são filhas de mulheres que também apresentam a síndrome. O mesmo ocorreu em relação às irmãs portadoras de SPM¹⁰.

O TDPM tem sido descrito desde a menarca¹, sendo mais comum seu aparecimento entre 25 e 35 anos¹¹. Evidências clínicas sugerem que o TDPM se prolonga até a menopausa, frequentemente mostrando gradual piora com a proximidade desta^{3,12}.

Etiologia

A etiologia da SPM e do TDPM permanece desconhecida^{3,11,13}. As inúmeras teorias propostas não são capazes explicar a diversidade de sintomas e formas de apresentação, sendo difícil atribuir uma única etiologia^{1,7}.

A revisão de literatura mostra que o assunto está longe de um consenso, já que as evidências apontam múltiplos mecanismos^{1,4,13,14}. Há concordância de que a função ovariana normal seja responsável pela deflagração de eventos bioquímicos no sistema nervoso central e outros tecidos-alvos, causando os sintomas em mulheres suscetíveis^{1,13}. Ou seja, oscilação nos níveis de estrógenos e progesterona no ciclo menstrual influenciaria a modulação do sistema neuroendócrino feminino, em particular a serotonina^{15,16}, causando os sintomas em mulheres mais sensíveis. A etiologia dessas alterações provavelmente está ligada à disfunção nos receptores serotoninérgicos¹⁷. A existência de sintomas de disfunção serotoninérgica comuns para SPM e TDPM e o efeito terapêutico de drogas que aumentam a disponibilidade desse neurotransmissor são fortes evidências de que o sistema serotoninérgico está envolvido na gênese da maioria dos sintomas^{6,16}.

Acredita-se que fatores ambientais, como a dieta, também podem estar envolvidos no desenvolvimento dos sintomas¹. Os alimentos considerados são chocolate, cafeína, sucos de fruta e álcool. Bertone-Johnson et al. analisaram 3.025 mulheres entre 27 e 44 anos em um estudo sobre a ingestão de cálcio e vitamina D e o risco de incidência de SPM. Eles sugerem que uma dieta rica em cálcio e vitamina D reduz o risco de SPM, pois previne o seu desenvolvimento inicial¹⁸. Porém, até o momento, o papel da dieta não foi comprovado¹². Influências genéticas também parecem estar envolvidas^{15,19}.

Diagnóstico

Caracteristicamente, a SPM se apresenta sob a forma de múltiplas manifestações, não se observando caso em que ocorra apenas uma alteração isolada. Em uma mesma mulher, os sintomas não são os mesmos e a intensidade destes pode oscilar a cada ciclo¹⁴. As mulheres com a SPM comumente se apresentam ao médico já referindo o próprio diagnóstico, cabendo ao médico confirmar a síndrome e excluir outras causas para os sintomas⁵.

Os sintomas da SPM podem ser divididos, de uma maneira geral, em dois grupos: somáticos e psíquicos²⁰. Entre os sintomas somáticos mais comuns estão os estados congestivos, afetando principalmente as mamas, abdome e pelve, a retenção hídrica e outras manifestações, como a enxaqueca, o aumento da secreção vaginal, dores vagas generalizadas, anorexia, aumento do apetite, diarreia, constipação, sudorese, acne, herpes, insônia, crises asmáticas, aumento de peso temporário, dores lombares e ciáticas, distúrbios alérgicos, crises cíclicas de hipertrofia da tireoide, aerofagia, estados hipoglicêmicos e crises convulsivas^{20,21,22}. Entre os sintomas psíquicos, pode-se destacar: a incapacidade de concentração, labilidade afetiva, perturbações no sono, agressividade, irritabilidade, tensão nervosa, humor variável, depressão, ansiedade, crises de choro e desânimo^{20,21,23,24}.

Dentre os sintomas, pode ocorrer a predominância de alguns, o que determina uma classificação da SPM em quatro subgrupos: SPM-A, H, C e D^{20,24}. A SPM-A é o quadro mais comum, no qual predomina a sintomatologia emocional e a SPM-H é a segunda

mais frequente e se caracteriza por alterações do metabolismo hídrico²⁴ (Tabela 1).

Segundo o *American Congress of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG), para se diagnosticar SPM os sintomas devem estar presentes cinco dias antes do período menstrual, por pelo menos três ciclos menstruais consecutivos, termina dentro de quatro dias depois que o período iniciou e interferir em algumas de suas atividades normais.

Entre as pacientes que frequentemente relatam queixas físicas e psicológicas durante o período pré-menstrual, um subgrupo parece ser particularmente afetado por sintomas disfóricos de labilidade do humor, humor depressivo, irritabilidade e tensão aumentadas. Esses sintomas geralmente começam a ocorrer durante a fase lútea tardia do ciclo menstrual e continuam por poucos dias no início da subsequente fase folicular²⁵. Esse transtorno variante, mais severo ou extremo, com oscilação do humor designa-se como (TDPM)¹.

Os critérios utilizados para diagnosticar a presença do TDPM, segundo o Manual de Diagnóstico e Estatística da Associação Psiquiátrica Americana (1994) e a ACOG, seguem no Quadro 1.

Tabela 1 – Classificação da síndrome pré-menstrual^{7,24}

SPM-A	SPM-H	SPM-C	SPM-D
Ansiedade intensa	Edema	Cefaleia	Depressão
Irritabilidade	Dores abdominais	Aumento do apetite	Insônia
Tensão nervosa	Mastalgia	Preferência por doce	Choro fácil
	Ganho de peso	Fadiga	Esquecimento
		Palpitações	Confusão
		Tremores	

Quadro 1– Critérios diagnósticos para TDPM^{1,26}

Associação Psiquiátrica Americana	ACOG
A. Os sintomas devem ocorrer durante a semana anterior à menstruação e remitem poucos dias após o início desta. Cinco dos seguintes sintomas devem estar presentes e pelo menos um deles deve ser o de número 1, 2, 3, ou 4: 1. Humor deprimido, sentimentos de falta de esperança ou pensamentos auto-depreciativos. 2. Ansiedade acentuada, tensão, sentimentos de estar com os “nervos à flor da pele”. 3. Significativa instabilidade afetiva. 4. Raiva ou irritabilidade persistente e conflitos interpessoais aumentados. 5. Interesse diminuído pelas atividades habituais. 6. Sentimento subjetivo de dificuldade em se concentrar. 7. Letargia, fadiga fácil ou acentuada falta de energia. 8. Alteração acentuada do apetite, excessos alimentares ou avidez por determinados alimentos. 9. Hipersonia ou insônia. 10. Sentimentos subjetivos de descontrole emocional. 11. Outros sintomas físicos, como sensibilidade ou inchaço das mamas, dor de cabeça, dor articular ou muscular, sensação de “inchaço geral” e “ganho de peso”. B. Os sintomas devem interferir ou trazer prejuízo no trabalho, na escola, nas atividades cotidianas ou nos relacionamentos. C. Os sintomas não devem ser apenas exacerbação de outras doenças. D. Os critérios A, B, e C devem ser confirmados por anotações prospectivas em diário durante pelo menos dois ciclos consecutivos.	O diagnóstico se faz quando a mulher apresenta 5 ou mais dos seguintes sintomas: • Humor deprimido • Tensão, ansiedade e nervosismo • Desânimo, ou frequentemente chorosa • Irritabilidade constante e maior que pode causar conflitos com outras pessoas • Falta de interesse nas coisas que se costumava apreciar • Ter problemas para se concentrar • Falta de energia • O apetite muda, pode aumentar ou ter desejos por certos alimentos • Ter problemas para dormir, ou dormir em excesso • Sentir-se oprimida • Sintomas físicos como seios inchados ou sensíveis, cefaleia, artralgia ou mialgia, inchaço no corpo e ganho de peso. Na maioria das vezes, os sintomas começam na semana anterior ao período menstrual e terminam poucos dias após o início do período.

O TDPM deve ser diferenciado da SPM, termo primariamente reservado para sintomas físicos moderados anteriormente descritos, acrescidos de leves variações de humor¹. Uma avaliação séria psiquiátrica, incluindo uma análise detalhada, anamnese estruturada e questionários objetivos, pode ajudar a esclarecer o diagnóstico nos casos mais difíceis⁵. A ACOG aconselha que as pacientes façam um diário de sintomas, para facilitar o diagnóstico da SPM²⁷. Esse diário deverá ser feito por pelo menos 2-3 meses, com a anotação dos sintomas, físicos ou emocionais, a intensidade com que ocorrem, e dos dias do período menstrual. Essas simples anotações facilitarão ao médico a realização do diagnóstico de SPM, ou talvez de outra condição (Figura 1).

Os diagnósticos diferenciais do TDPM incluem: doenças que podem ter um padrão de agravamento na fase lútea, como cefaleia migratória, epilepsia, síndrome do colo irritável e hipotireoidismo; doenças psiquiátricas, como depressão e ansiedade; síndromes com sintomas similares, porém não restritos à fase lútea: edema cíclico, síndrome da fadiga crônica e fibromialgia e, finalmente, doenças sem padrão de fase lútea, como síndrome anêmica, endometriose, doença fibrocística da mama e lúpus eritematoso sistêmico¹. Um teste de liberação do hormônio análogo à gonadotrofina, ou o uso, por três meses, de Goserelina, um análogo ao hormônio agonista da liberação da gonadotrofina, podem ser úteis para distinguir a SPM com base hormonal de distúrbios psiquiátricos⁵.

Tratamento

Os objetivos do tratamento da SPM e TDPM são reduzir os sintomas e melhorar a qualidade de vida da mulher. Os fatores limitantes na avaliação dos tratamentos são a falta de estudos que comparem diferentes modalidades de tratamento, a alta taxa de resposta ao placebo (25 a 50%)²⁸, pequeno número de ensaios randomizados e controlados e grande variabilidade de critérios de inclusão e resultados obtidos nos trabalhos¹¹.

Tratamento não farmacológico

Educação da paciente: fornecer à paciente informações acerca da biologia e prevalência das doenças aumenta a percepção de controle e alívio dos sintomas.

Modificação do estilo de vida: quanto aos hábitos alimentares, descreve-se que a diminuição do consumo de cafeína (ligada à irritação e insônia pré-menstrual), sal (associado ao inchaço, retenção líquida e intumescência mamária), chocolate, açúcar refinado e álcool e o aumento do consumo de carboidratos complexos (principalmente na fase lútea) poderiam ajudar no manejo da SPM e TDPM^{3,4,11,13}. Hipotetiza-se que os carboidratos complexos mantenham um nível de glicose sérico que diminui a avidez pré-menstrual por comida e aumenta o triptofano no cérebro para a síntese de serotonina, sendo superiores ao placebo para diminuir a DPMP^{3,4}. Outras recomendações pertinentes ao estilo de vida dizem respeito à cessação do fumo¹⁵, exercícios aeróbicos diários (para modificar os níveis de endorfina) e privação do sono (corrigir o ritmo circadiano anormal existente nas mulheres com TDPM)⁴. À exceção dos estudos comparando carboidratos e placebo, as demais modificações de estilo de vida ainda não foram bem avaliadas por estudos controlados.

Tratamento psicossocial: são descritas técnicas de redução de stress, relaxamento, terapia cognitiva, massagem, reflexologia, yoga, fotestimulação, acupuntura, aconselhamento matrimonial, biofeedback e fototerapia³. Todas essas modalidades de tratamento não foram avaliadas em estudos controlados, havendo necessidade de maior investigação. Sue constatou, em seus trabalhos, benefícios positivos, mas limitações metodológicas²⁸. Para Christensen, a terapia cognitiva pode aumentar a autoestima e reduzir outros sintomas nas mulheres com TDPM³.

Suplementação alimentar: Thys-Jacobs et al. demonstraram, em um grande ensaio clínico multicêntrico e controlado com placebo, que 1.200 mg de cálcio elementar por dia podem aliviar tensão, ansiedade, retenção de líquido, dor e avidez por comida em mulheres com TDPM²⁸. Embora não seja uma opinião unânime na literatura e alguns estudiosos considerem o cálcio com grau de evidência B de efetividade^{3,4}, Sue o recomenda como primeira linha de tratamento para SPM²⁸. O magnésio é um cofator de muitas reações enzimáticas e alguns estudiosos acreditam que sua suplementação pode aliviar alguns sintomas por corrigir possíveis deficiências¹³. A vitamina B₆ também é um cofator na síntese de dopamina e serotonina, e a sua reposição poderia, em teoria, aliviar sintomas de humor na pacientes com TDPM¹³. A vitamina E hipoteticamente auxilia na síntese de prostaglandinas e na regulação de neurotransmissores centrais, combatendo,

Month	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Menses																															

Figura 1 – Diário de sintomas²⁷

portanto, sintomas físicos e de humor¹³. Os estudos que avaliam a efetividade dessas substâncias no TDPM apresentam grau B ou C de evidência²⁸. Dessa forma, há necessidade de ensaios clínicos adicionais para validar essas terapias (Tabela 2)^{3,4,6}.

Tratamento fitoterápico: o *V. agnus castus* (popularmente chamado de vitex ou pimenteiro silvestre, cujo nome em inglês é *chasteberry*), foi comparado com fluoxetina em um estudo controlado e randomizado. Ambos se mostraram eficazes no tratamento do TDPM, embora fluoxetina tenha tido melhores resultados nos sintomas emocionais e o vitex nos sintomas físicos⁴. Outros estudos não conseguiram mostrar benefício do Ginkgo biloba,⁴ óleo de semente de prímula, kava kava, *black cohosh*, gengibre, folha raspada de framboesa e casco de árvore de uva no tratamento do TDPM^{8,13}. Pequenos estudos controlados apontaram uma superioridade do açafraão em relação ao placebo no tratamento da SPM e TDPM⁴. Essas terapias fitoterápicas não são aprovadas pela *US Food and Drug Administration* (FDA), e sua segurança na gravidez e lactação não foi estabelecida¹⁵.

Na opinião de Freeman e Sondheim³, todas as linhas de tratamentos citados só devem ser indicadas para mulheres que não apresentam doença grave o suficiente para justificar um tratamento “real”. Por outro lado, na opinião de Pearlstein e Steiner⁴, modificação do estilo de vida, terapia cognitiva, vitex e cálcio são opções iniciais não-farmacológicas aceitáveis no tratamento de SPM ou TDPM. Para Lori et al., todas as pacientes com SPM devem receber inicialmente terapia não-farmacológica, e a medicação é indicada para pacientes com sintomas persistentes da SPM ou com diagnóstico de TDPM¹¹.

Tratamento farmacológico

Progesterona: atua por meio da supressão da ovulação. É o tratamento mais prescrito para SPM no Reino Unido²⁸, embora algumas evidências apontem que esse hormônio pode ser o responsável por sintomas emocionais e físicos da SPM. Wyatt et al., em uma revisão sistemática, concluíram que não há evidência da eficácia da progesterona no manejo da SPM¹³. Muitos estudos controlados e randomizados anteriores não haviam demonstrado superioridade da progesterona em relação ao placebo. Dessa forma, essa medicação não está indicada para o tratamento da SPM e TDPM^{15,28}.

Anticoncepcionais orais: os ACOs suprimem a ovulação, mas permitem a menstruação periódica. Apesar de serem amplamente prescritos para o tratamento de SPM e TDPM, até recentemente os estudos controlados e randomizados que avaliavam ACO mono e trifásicos obtinham apenas resultados negativos, não sendo recomendados no tratamento de SPM ou TDPM^{11,15}. Com a introdução no mercado, no final da década de 1990, de um ACO contendo etinilestradiol (EE) 20 mcg e apenas um

progestágeno (drospirinona 3 mg) o papel dos ACO no tratamento da SPM e TDPM alterou-se. Essa combinação se caracteriza por uma alta eficácia contraceptiva, excelente controle do ciclo, boa tolerabilidade e impacto favorável na libido e no metabolismo da glicose^{11,29}.

Diversos estudos recentes, controlados e randomizados avaliando essa combinação demonstraram efeitos superiores da mesma em relação ao placebo para o controle dos sintomas do TDPM^{4,13}. Berardis et al., em uma revisão sobre o tema, propuseram que EE/drospirinona não deve ser considerado tratamento de primeira linha, mas, em função de sua eficácia e boa tolerabilidade, é útil para abrir o espectro terapêutico para TDPM²⁹. Sugerem, ainda, que se compare, por meio de estudos duplo-cegos e randomizados, a eficácia dessa combinação com o tratamento hoje considerado de primeira linha (inibidores de recaptção da serotonina). O FDA, em 2006, aprovou EE/drospirinona para o tratamento do TDPM em mulheres com desejo de contracepção⁴.

Agonistas de GnRH: são representados pelo leuprolide, buserelina, goserelina e nafarelina³. Seu mecanismo de ação consiste em inibir a função dos receptores de GnRH, o que leva a uma redução nos níveis do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículo-estimulante (FSH). Com isso, há uma inibição da ovulação e, consequentemente, uma diminuição dos níveis de estrogênio e progesterona, criando uma menopausa farmacológica. Pearlstein e Steiner, ao avaliarem dez estudos controlados e randomizados que comparam os agonistas de GnRH com placebo, observaram que em oito estudos os agonistas foram superiores para tratar sintomas físicos e psíquicos das mulheres com SPM ou TDPM⁴. Limitações para o uso dos agonistas de GnRH são o custo elevado¹¹ e o estado de hipoposterogenismo prolongado que acarretam sintomas *menopausa-like*. Assim, agonistas de GnRH são considerados tratamento de terceira linha pra SPM e TDPM^{3,15}. Como a segurança a longo prazo dos agonistas de GnRH é desconhecida, seu uso deve ficar reservado para pacientes com sintomas severos que não responderam a outros tratamentos^{4,13}. Idealmente, o tratamento não deve ultrapassar seis meses¹³ e, se isso for necessário, deve-se associar estrogênio e/ou progesterona¹¹. O FDA não aprova essas drogas para o tratamento de TDPM³.

Danazol: é um esteroide sintético que inibe a liberação das gonadotrofinas LH e FSH, inibindo a produção de esteroides ovarianos¹³. Alivia os sintomas da SPM e TDPM se administrado em doses que inibem a ovulação (200-400 mg/dia)⁴. Também

Tabela 2 – Suplementação alimentar^{8,13}

Cálcio	1200 mg/dia
Vitamina B6	50 a 200mg/dia
Vitamina E	400 a 800 UI/dia
Magnésio	200 a 360 mg/dia

causam um estado de hipostrogenismo e, além disso, devido às suas propriedades androgênicas, pode causar aumento de peso, acne, hirsutismo, diminuição do tamanho dos seios, engrossamento da voz e alteração hepática^{3,11,13,15}. Assim como os agonistas de GnRH, seu tratamento deve ser iniciado durante a menstruação caso haja possibilidade de gravidez, pois é teratogênico¹⁵. É um tratamento de terceira linha e deve ser considerado apenas para pacientes com sintomas severos que não responderam a outros tratamentos¹⁵. O FDA não o aprova pra tratamento do TDPM^{3,11,13}.

Tibolona: é um esteroide sintético, modulador exclusivo do receptor de estrogênio, com atividade estrogênica, androgênica e progestogênica. É citado na literatura como possibilidade de tratamento para TDPM na dose de 2,5 mg/dia, durante a fase lútea. As evidências de efetividade ainda são limitadas e o FDA não aprova seu uso para tratamento de SPM e TDPM (Tabela 3)³.

Ansiolíticos: os dois ansiolíticos mais estudados no tratamento de SPM e TDPM são alprazolam e buspirona. O alprazolam é um benzodiazepínico de alta potência (agonista de GABA) e tem demonstrado eficácia na maioria dos estudos controlados, mas não em todos^{3,13,15}. Tem grande potencial para causar dependência, e o uso a longo prazo pode causar tolerância^{6,15}. É descrito que sua principal efetividade é contra a tensão e irritabilidade pré-menstrual⁴. A dose de alprazolam deve ser 0,25 a 1 mg por dia, 6 a 14 dias antes da menstruação⁴. Não deve ser administrado em pacientes com histórico de abuso de substâncias¹⁵. A buspirona é um agonista parcial dos receptores de serotonina e alguns trabalhos evidenciaram efetividade contra SPM e TDPM¹³. Sua dose é de 25 mg/dia, 12 dias antes da menstruação¹⁵. Como o benefício dessas drogas é menor que o dos inibidores da recaptação da serotonina (ISRS), devem ser usadas em casos de exceção (como medicação de segunda linha) e apenas na fase lútea para diminuir o risco de dependência^{13,15}. O FDA não aprova nenhuma dessas medicações para tratamento de SPM e TDPM¹⁵.

Antidepressivos tricíclicos: clomipramina é uma droga com ampla ação serotoninérgica⁶. Alguns estudos controlados e randomizados mostraram sua efetividade no combate dos sintomas do TDPM^{3,4}. Sua dose recomendada é 25 a 75 mg/dia durante a fase lútea⁴. A desvantagem é que possui menor tolerabilidade que os ISRS e pode apresentar efeitos colaterais anticolinérgicos e sexuais^{6,15}. Não é aprovado pelo FDA para o tratamento de TDPM³.

Antidepressivos inibidores da recaptação da serotonina: a SPM e o TDPM têm sido associados a uma disfunção do metabolismo da serotonina. Sugere-se que as flutuações hormonais afetem os níveis de serotonina no SNC²⁸. A eficácia dos ISRS no tratamento da SPM e TDPM foi extensamente avaliada por estudos bem desenhados, controlados e randomizados. Fluoxetina, Sertralina e Paroxetina são atualmente os únicos antidepressivos aprovados pelo FDA (2002) para o tratamento tanto contínuo quanto intermitente do TDPM³. Há resposta positiva em mais de 60% das pacientes tratados com ISRS¹⁵. Uma revisão sistemática mostrou que os tratamentos contínuo e intermitente tiveram a mesma eficácia pra diminuir tanto os sintomas físicos quanto os psíquicos da TDPM. Mesmo quando o ISRS é descontinuado abruptamente no primeiro dia das menstruações, a ação terapêutica das doses intermitentes continua a aliviar os sintomas que se prolongam nos primeiros dias das menstruações⁴. Comparando o uso de fluoxetina 20 mg/dia, fluoxetina 60 mg/dia e placebo, evidenciou-se superioridade das duas dosagens de fluoxetina em relação ao placebo, embora a dose de 20 mg tenha sido mais bem tolerada⁴. A dose recomendada de fluoxetina é 10-20 mg/dia, contínuo ou na fase lútea.

Dois grandes estudos controlados e randomizados observaram superioridade do tratamento diário com paroxetina no alívio dos sintomas em relação ao placebo⁴. O mesmo foi observado em um estudo similar envolvendo sertralina^{3,4}. A dose preconizada de paroxetina é 12,5-25 mg/dia, contínuo ou na fase lútea e de sertralina 50-150 mg/dia, contínuo ou na fase lútea⁴.

Outros dois ISRSs, o citalopram e escitalopram, também já parecem ser superiores ao placebo em estudos controlados¹¹. O citalopram é prescrito na dosagem de 20-40 mg/dia¹¹. Essas medicações ainda não estão aprovadas pelo FDA para tratamento do TDPM³.

Os ISRS melhoram os sintomas do TDPM já no tratamento do primeiro ciclo menstrual; logo, têm ação mais rápida no tratamento do TDPM do que no tratamento da depressão. Isso pode decorrer do fato de que o tratamento agudo aumenta a serotonina sináptica sem que ocorra a *downregulation* dos receptores de serotonina, necessária para melhorar a depressão¹⁵. Já na opinião de Pearlstein et al., essa melhora rápida dos sintomas pode decorrer do aumento, ocasionado pelos ISRSs, de uma substância denominada allopregnanolona (ALLO - metabólito da progesterona que atua no receptor GABA_A)⁴.

Em função dos vastos estudos, atualmente os ISRSs são considerados tratamento padrão-ouro para TDPM^{28,29}. A ACOG (2000) recomenda ISRSs como terapia inicial em mulheres com SPM severa e TDPM.

Não há evidências que apontem o tempo ideal de tratamento, tampouco as consequências de um tratamento a longo prazo⁴. Cheniaux defende um tratamento de pelo menos um ano

Tabela 3 – Doses do Principais Medicamentos Hormonais^{3,4,8,11,13,15,28,29}

EE + drospirona (Yaz®)	20 mcg + 3 mg / dia (24/4)*
Leuprolide (Lupron Depot®)	3,75 mg/IM/mês
Danazol (Ladoga®)	200 a 400 mg/dia
Tibolona (Libiam®, Livial®)	2,5 mg/dia

*24 dias de tratamento com pausa de 4 dias.

e apoia a reintrodução da medicação caso haja recorrência dos sintomas na suspensão do tratamento⁶. Freeman et al. defendem a interrupção ocasional do ISRSs por um ou dois ciclos menstruais para que se reavalie a evolução do tratamento³. É prudente comentar sobre os riscos e orientar as pacientes a descontinuarem imediatamente o tratamento diante de suspeita de uma gravidez³.

Antidepressivos inibidores da recaptação da serotonina-noradrenalina: há duas medicações dessa classe que já foram estudadas para o tratamento do TDPM, a venlafaxina e a nefazodona. A venlafaxina, na dose de 50-200 mg/dia, foi mais efetiva que o placebo³. Já nefazodona, tanto contínua quanto intermitente, não se mostrou melhor que placebo ou bupiriona^{3,4}.

Bromocriptina: nos anos 1970, especulou-se que o SPM e o TDPM eram causados por um aumento nos níveis de prolactina. Nesse contexto, a bromocriptina, um agonista dopaminérgico¹⁵, tornou-se famosa no tratamento dessas patologias²⁸. Em uma revisão de 14 estudos randomizados, a dose de 1,2 a 7,5 mg/dia de bromocriptina durante o período lúteo foi útil no alívio de mastalgia em dez estudos. Esse benefício não foi observado de modo unânime na literatura. Nessa mesma revisão, não se constatou melhora dos sintomas gerais da SPM em relação ao placebo²⁸. Essa droga apresenta muitos efeitos colaterais e, se prescrita, é

Tabela 4 – Drogas aprovadas pelo FDA para tratamento de SPM e TDPM^{3,4}

EE + drospiriona (Yaz®)	20 mcg + 3 mg/dia (24/4)
Fluoxetina (Prozac®)	10-20 mg/dia*
Sertralina (Zoloft®)	50-150 mg/dia*
Paroxetina (Aropax®)	12,5-25 mg/dia*

*Contínuo ou apenas na fase lútea.

necessário avaliar a função renal e hepática antes do início do tratamento¹⁵.

Espironolactona: é um diurético antagonista da aldosterona, poupador de potássio¹⁵. Um estudo controlado duplo-cego mostrou que essa medicação, na dose de 100 mg/dia, diminuiu os sintomas emocionais e físicos do TDPM²⁸. É especialmente benéfico para o inchaço pré-menstrual. Sue, revisando o tema, considerou que as evidências disponíveis são inconclusivas para definir a efetividade dessa medicação²⁸.

Anti-inflamatórios não-hormonais: são indicados pra controle de cólicas menstruais⁴. O uso de ibuprofeno na dose de 500 a 1.000 mg/dia durante a fase lútea pode minimizar a mastalgia¹⁵.

Histerectomia com ooforectomia bilateral: deve ser considerada em último caso, quando se tratar de uma paciente com TDPM severo e não responsivo a nenhum outro tratamento. Alívio dos sintomas de TDPM severo após esse procedimento foi relatado em dois pequenos estudos (Tabela 4)¹³.

Referências bibliográficas

- Valadares GC, Ferreira LV, Correa Filho H, Romano-Silva MA. Transtorno disfórico pré-menstrual revisão – conceito, história, epidemiologia e etiologia. *Rev Psiquiatr Clín.* 2006;33(3):117-23.
- Silva CML, Gigante DP, Carret MLV, Fassa ACG. Estudo populacional de síndrome pré-menstrual. *Rev Saúde Pública.* 2006;40(1):47-56.
- Freeman EW, Sondheimer SJ. Premenstrual dysphoric disorder: recognition and treatment. *J Clin Psychiatry.* 2003;5(1):30-9.
- Pearlstein T, Steiner M. Premenstrual dysphoric disorder: burden of illness and treatment update. *J Psychiatry Neurosci.* 2008;33(4):291-301.
- O'Brien PM. Helping women with premenstrual syndrome. *BMG.* 1993;307(6917):1471-5.
- Cheniaux E. Tratamento da disforia pré-menstrual com antidepressivos: revisão dos ensaios clínicos controlados. *J Bras Psiquiatr.* 2006;55(2):142-7.
- Nogueira CWM, Silva JLP. Prevalência dos sintomas da síndrome pré-menstrual. *RBGO.* 2000;22(6):347-51.
- Fernandes CE, Ferreira JAS, Azevedo LH, Pellini EAJ, Peixoto S. Síndrome da tensão pré-menstrual – o estado atual dos conhecimentos. *Arq Med ABC.* 2004;29(2):77-81.
- Wittchen HU, Becker E, Lieb R, Krause P. Prevalence, incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder in the community. *Psychol Med.* 2002;32(1):119-32.
- Azevedo MRD, Saito MI, Berenstein E, Viegas D. Síndrome pré-menstrual em adolescentes: um estudo transversal dos fatores biopsicossociais. *Arq Med ABC.* 2006;31(1):12-7.
- Dickerson LM, Mazyck PJ, Hunter MH. Premenstrual syndrome. *Am Fam Physician.* 2003;67(8):1743-52.
- Halbreich U, Borenstein J, Pearlstein T, Kahn LS. The prevalence, impairment, impact, and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD). *Psychoneuroendocrinology.* 2003;28 Suppl 3:1-23.
- Kaur G, Gonsalves L, Thacker HL. Premenstrual dysphoric disorder: a review for the treating practitioner. *Cleve Clin J Med.* 2004;71(4):303-5, 312-3, 317-8 passim.
- Muramatsu CH, Vieira OCS, Simões CC, Katayama DA, Nakagawa FH. Consequências da síndrome da tensão pré-menstrual na vida da mulher. *Rev Esc Enferm USP.* 2001;35(3):205-13.
- Bhatia SC, Bhatia SK. Diagnosis and treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Am Fam Physician.* 2002;66(7):1239-48.

16. Andrade LHSG, Viana MC, Silveira CM. Epidemiologia dos transtornos psiquiátricos na mulher. *Rev Psiq Clín.* 2006;33(2):43-54.
17. Steiner M, Born L. Advances in the diagnosis and treatment of premenstrual dysphoria. *CNS Drugs.* 2000;13(4):286-304.
18. Bertone-Johnson ER, Hankinson SE, Bendich A, Johnson SR, Willett WC, Manson JE. Calcium and vitamin D intake and risk of incident premenstrual syndrome. *Arch Intern Med.* 2005;165(11):246-52.
19. Veras AB, Nardi AE. Hormônios sexuais femininos e transtornos do humor. *J Bras Psiquiatr.* 2005;54(1):57-68.
20. Abraham GE. Nutritional factors in the etiology of the premenstrual tension syndromes. *J Reprod Med.* 1983;28(7):446-64.
21. Israel SL. Tensión premenstrual. In: Israel SL, editor. *Transtornos Menstruales y Esterilidad*. 5ª ed. Buenos Aires: Bernardes; 1969. p. 165-75.
22. Bastos AC. Dismenorréia, dor intermenstrual e tensão pré-menstrual. In: Bastos AC, editor. *Noções de Ginecologia*. 9a. ed. São Paulo: Atheneu; 1994. p. 104-10.
23. Nunes MG, Haidar MA, Mota EAM, Simões RD, Baracat EC. Síndrome pré-menstrual: etiopatogenia e fisiopatologia. *Femina.* 1999;27(3):25-9.
24. Approbato MS, Silva CDA, Perini GF, Miranda TG, Fonseca TD, Freitas VC. Síndrome pré-menstrual e desempenho escolar. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2001;23(7):459-62.
25. Soares CN, Zitek B. Reproductive hormone sensitivity and risk for depression across the female life cycle: a continuum of vulnerability? *J Psychiatry Neurosci.* 2008;33(4):331-43.
26. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder*. Washington DC: American Psychiatric Association Press; 1987.
27. American College of Obstetrics and Gynecology. Premenstrual syndrome. ACOG practice bulletin. No. 15. Washington: The College; 2000. p 1-9.
28. Douglas S. Premenstrual syndrome. evidence-based treatment in family practice. *Can Fam Physician.* 2002;48:1789-97.
29. Berardis DB, Serroni N, Salern RM, Ferro FM. Treatment of premenstrual dysphoric disorder (PMDD) with a novel formulation of drospirenone and ethinyl estradiol. *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3(4):585-90.

Recebido em: 22/12/2010

Aprovado para publicação em: 31/01/2011

Evaluation of seminal parameters in the indication of in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection in the treatment of the male factor fertility problem

Avaliação dos parâmetros seminais na indicação da fertilização *in vitro* ou injeção intracitoplasmática de espermatozoide para o tratamento do fator masculino

Vivian Taís Fernandes Cipriano¹; Anderson Mioranza¹; Gilberto da Costa Freitas²; Raysildo Barbosa Lobo³



Vivian Taís Fernandes Cipriano é graduada em Farmácia e Bioquímica pela Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP). Possui mestrado em Ciências pelo programa de Bioquímica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP). É especialista em Reprodução Humana Assistida pelo Instituto Sapiientiae. Atualmente, é doutoranda em Genética pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP. Realizou vários estágios ao longo de sua graduação, dentre os quais se destaca o estágio curricular no Laboratório Fleury, em São Paulo, SP. Tem experiência na área de Farmácia e Bioquímica, com ênfase em Análises Clínicas, Bioquímica, Biologia Molecular, Genética e Embriologia.

Resumo

A fertilização *in vitro* (FIV) tem se mostrado muito eficiente no tratamento de casais inférteis. Com o passar dos anos, a indicação da reprodução assistida para o tratamento do fator masculino cresceu muito, tornando necessárias novas técnicas de fertilização, como a Injeção intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI). De acordo com a Organização Mundial da Saúde, os parâmetros espermáticos (pós-processamento) mínimos para realização da FIV convencional são: concentração $\geq 5 \times 10^6$ /mL, 30% de motilidade progressiva e 30% de morfologia normal. Para homens com parâmetros espermáticos inferiores a esses, a ICSI estaria indicada. Entretanto, esses valores são bastante questionados e não são seguidos em muitos serviços. Por isso, o objetivo deste trabalho foi revisar literatura, visando a analisar os parâmetros seminais na indicação da fertilização *in vitro* convencional ou ICSI para o tratamento do fator masculino. Após análise dos artigos, concluiu-se que pacientes com parâmetros seminais no limite entre indicação para FIV ou ICSI devem optar pelo segundo método para que seu tratamento seja eficiente. Por outro lado, além dos parâmetros espermáticos, outros fatores também são importantes para a escolha da técnica como, por exemplo: falha prévia de fertilização, qualidade oocitária e idade materna. Atualmente, a técnica de ICSI vem sendo utilizada indiscriminadamente. Porém, uma análise melhor dos parâmetros espermáticos e outros fatores são essenciais para a escolha ou não dessa técnica.

Unitermos: Fertilidade masculina; infertilidade; injeção intracitoplasmática de espermatozoide; fertilização *in vitro*.

Abstract

In vitro fertilization (IVF) has proven to be an effective treatment for infertile couples. Over the years, assisted reproduction to treat male factor has grown, making new reproduction techniques necessary. Thus, in July 1992, the first pregnancy following intracytoplasmic sperm injections (ICSI) was reported. In method, one spermatozoon is injected into the cytoplasm of the oocyte. According to the World Health Organization, the minimal concentration of spermatozoa in the semen, using conventional IVF, is $\geq 5 \times 10^6$ /mL, and more than 30% of motility and 30% of normal morphology. Men with lower spermatoc parameters should be submitted to ICSI. However, these values have been questioned in the literature and many clinics do not follow these parameters. Therefore, this study aimed to review the literature on sperm parameters used in the indication of conventional *in vitro*

¹ Mestre, Departamento de Genética, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP) – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

² Doutor, Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Faculdade de Medicina da USP; Centro para Reprodução Humana do Hospital Pérola Byington, São Paulo (SP), Brasil

³ Doutor, Departamento de Genética, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

Correspondence: Vivian Taís Fernandes Cipriano – Av. Bandeirantes, 3900 – Monte Alegre – CEP: 14049-900 Ribeirão Preto/SP – FMRP, Bloco C (Genética) – e-mail: viviancipriano@usp.br.

fertilization or ICSI in the treatment of male factor. It was concluded that ICSI should be used in patients with seminal parameters within the boundary between indication for IVF or ICSI. On the other hand, this review concluded that other parameters are important to help in the decision-making about the use of ICSI or IVF, such as previous fertilization failure, egg quality and female age.

Uniterms: Male fertility; infertility; intracytoplasmic sperm injection; *in vitro* fertilization.

Introduction

Assisted human reproduction

Since the birth of Louise Brown in July 1978, *in vitro* fertilization (IVF) has proven to be an effective treatment for infertile couples¹. Originally, IVF was indicated to the treatment of infertility associated with tubal factor, but over the years the indications were broadened to include cases of infertility associated with endometriosis, male infertility and even the treatment of couples without clinical apparent cause for infertility².

However, when this technique is indicated for the treatment of male factor infertility, the results based on seminal parameters (sperm concentration, morphology and motility) are less significant and sometimes even disappointing. Therefore, new fertilization techniques are needed to treat some cases of male factor infertility³.

Assisted human reproduction techniques

Sperm collection

Shortly after collection, the semen is analyzed and subjected to seminal processing, or “trained”. Sperm processing aims to improve the choice of the sperm, remove toxins and contaminants, and also increase the fertilizing potential of the sperms. The “swim-up” and discontinuous gradient methodologies are generally used. The “swim-up” technique eliminates the seminal plasma, debris, amorphous material, dead skin cells, dead and motionless sperm, and sperm without progressive motility. In the end, a clean sample is obtained containing spermatozoa of excellent motility. The “swim-up” technique recovers around 20% of motile sperm present in the initial ejaculate. The main advantage of the “swim-up” is the recovery of high-quality cells, although the number of spermatozoa is not so elevated, particularly when the initial motility of the sample is low. The techniques of discontinuous colloidal gradients, in turn, are based on the exertion of centrifugal force on the spermatozoa and other particulate elements of the semen, which forces them to overcome different density gradients. This method is faster and usually leads to greater recovery rates of sperm motility than the “swim-up” technique, in all kinds of male infertility problems. However, the final motility quality is lower than that obtained with the “swim-up” technique^{4,5}.

Oocyte fertilization

Following controlled ovarian stimulation (COS), ovule collection is performed by transvaginal ultrasound-guided needle follicular aspiration. Aspiration is performed using a puncture needle coupled to a sterile test tube containing buffered culture medium, which, in turn, is coupled to an aspirator with controlled pressure that is activated by a pedal control. The test tubes containing follicular fluid are immediately taken to the embryology laboratory for evaluation of oocyte presence. After sperm collection, oocyte fertilization is performed by the conventional *in vitro* technique or by ICSI.

In vitro fertilization

In *in vitro* fertilization (IVF), for each oocyte a dilution of around 1:100.000 spermatozoa is added. The embryos obtained are then transferred fresh or frozen and stored. Previous ovarian stimulation is required to perform this technique. After the oocytes are obtained, they are separated and acclimatized to the environment in an adequate culture medium, under constant temperature (37° C) and pressure (5% of CO₂) conditions. After two to four hours of environmental acclimatization, the oocytes are ready for fertilization.

Around 16-18 hours after fertilization, the zygote begins to undergo cellular division to form the embryo. The transfer of these embryos to the uterine cavity is performed with a transfer catheter two to five days after oocyte collection. Usually two to three embryos are transferred to the uterine cavity. Within 10 to 12 days, a pregnancy test is performed⁶.

Intracytoplasmic sperm injection

ICSI (intracytoplasmic sperm injection) is a complementary technique to *in vitro* fertilization used in patients with a low amount of viable spermatozoa that is insufficient to achieve *in vitro* fertilization.

This technique consists of choosing a good quality spermatozoon (alive, morphologically normal and with good motility) and injecting it inside a mature oocyte, using micromanipulation equipment. After fertilization, the following procedures are similar to those described for the *in vitro* fertilization⁷.

Several studies have investigated the efficiency of both techniques, particularly in the cases of severe teratozoospermia, comparing the results of IVF to high insemination concentration

and ICSI. Plachot et al.⁸ observed that the greatest fertilization rates and the best embryony quality were obtained with ICSI when compared to conventional IVF. Jain et al.⁹ confirmed a clear tendency for better pregnancy rates and implant in the group of patients who have undergone ICSI, despite the consensus that the use of ICSI should be restricted to its primary indication: severe male factor.

Indications for IVF or ICSI

In general, according to the World Health Organization (WHO), the minimum sperm parameters (after processing) for performing conventional IVF are: concentration $\geq 5 \times 10^6$ /mL, 30% of progressive motility and 30% of normal morphology. For men with lower sperm parameters, ICSI is indicated¹⁰. Nevertheless, these values have been questioned in the literature and, thus, are not observed in several fertility centers, which consider other factors such as morphology, in the indication or non-indication of ICSI. Plachot et al.⁸ found that sperm morphology can have a greater impact on the success of a conventional IVF than oligospermia and/or oligoasthenospermia⁸.

In the absence of the male factor, it is clear that both the IVF and the ICSI are equally efficient in the treatment of infertile couples¹¹. In cases in which there is previous failure of fertilization or when only $\leq 10\%$ of the oocytes are fertilized in the IVF, the ICSI can be suggested, even in the absence of male factor¹⁰.

Some issues associated with ICSI, however, remain unsolved: the risk of transmission of genetic defects to descendants, malformations¹², chromosome anomalies, damage caused to the oocyte after rupture of oolemma, asymmetric decondensation of sperm chromatin and the greater difficulty to observe *in vitro* blastocyst formation⁸.

Currently, however, due to the excellent fertilization rates, the ICSI has been indicated in practically all infertility cases, even without the presence of male factor. Between 1999 and 2004, in the United States, the practice of ICSI grew from 11 to 57.5%⁹. Nevertheless, its disadvantages and the successful use of IVF instead of ICSI in some cases suggest that the parameters for indication of ICSI and its indiscriminate use are questionable.

Discussion

Several studies were carried out comparing the IVF and ICSI techniques and aiming to help in the choice of the most appropriate technique according to the type of infertility problem of the couple^{10,11,8}. There is much controversy about the use of semen parameters to guide the choice of one of the referred techniques.

As above mentioned, in the ICSI, only one good quality spermatozoon is needed to ensure the success of the procedure; In the IVF, on the other hand, a minimum concentration of (5 million/mL post seminal processing) of motile and morphologically normal spermatozoa is necessary.

Seminal parameters

According to WHO, the normality values for semen are above 1.5 mL; pH of 7.2 to 8; minimum concentration of 15 million spermatozoa per mL; 39 million (or more) spermatozoa in the ejaculate; 4% of normal forms; 58% of vitality; maximum of 1 million leukocytes per mL of semen and 32% or more progressive motility (category A + B)¹³. The A motility is defined as progressive at a speed of 25 μ m/s (CASA, Hamilton Thorn Master C v.10, Beverly, MA, USA).

Concerning strict morphological features, as recommended by Kruger et al.¹⁴, one semen sample with excellent prognosis presents at least 14% of normal spermatozoa with a head of smooth oval configuration. (5-6 μ m long/ 2.5-3.5 μ m wide with panoptic stain), acrosome percent is 40-70% of the head and no defects in the intermediate piece or tail; semen with at least 4% normal spermatozoa have good prognosis¹³.

The choice of a good quality spermatozoon to be used in ICSI is mostly based on motility^{15,16}. Low motility seems to be one of the causes of asymmetric decondensation of sperm chromosomes, as well as of the reduced capacity of the embryo to form the blastocyst *in vitro*¹⁷⁻¹⁹.

Some studies have assessed the influence of morphology and ideal concentration of spermatozoa in the choice of ICSI or IVF. Hall et al.²⁰ compared high insemination concentration (1×10^6 to 1×10^7 /mL of motile spermatozoa after training) to ICSI for semen with severe teratozoospermia (2.9% of Kruger morphology). The results¹⁷⁻¹⁹ concerning fertilization rates, embryo quality and implantation rates were similar for both techniques. Fishel et al.²¹ demonstrated that spermatozoa with plasmatic membrane with alterations have greater fertilization rate after ICSI compared to IVF.

Besides, it has also been demonstrated that, for patients with oligoastheno-teratozoospermia, the fertilization rate is 3.9 times greater after ICSI than IVF³.

Concerning patients with normal sperm, the risk of failure in fertilization is much lower in ICSI than IVF^{22,23}.

In cases of anejaculatory infertility resulting from spinal lesions, medical conditions (diabetes mellitus, multiple sclerosis) or physiological conditions, spermatozoa can be collected by electroejaculation. The processing and selection of semen for ICSI in this type of sample is not different from the selection performed with ejaculated semen. It has been demonstrated that both techniques are equally efficient with constant

fertilization rates, number of embryos for transfer and clinical pregnancies (Table 1)⁴.

Together with electroejaculation, in cases of non-obstructive azoospermia, the PESA and TESA techniques are used. In these cases, as long as it is possible to recover sperm directly from either the testis itself or from the epididymis, ICSI can be performed²⁴⁻²⁵⁻²⁷. One study carried out with frozen embryos comparing ejaculated semen with semen obtained by PESA/TESA showed that the indication of ICSI, widely used in these cases, ensures that the survival and morphology of the embryos, as well as clinical gestation and implantation, are similar to those cases in which the semen is collected by normal ejaculation²⁸.

Patients with seminal parameters within the boundary between indication for IVF or ICSI and patients with suspected male infertility were investigated by Aboulghar et al.²⁹. The fertilization rate was significantly higher when ICSI was used compared to IVF. The present study demonstrated that 45% of the patients might have their embryonary transfer cancelled due to failure in fertilization if ICSI. Besides, regarding those patients with no clinical apparent cause for infertility, 23% could have had failure in fertilization if IVF was performed instead of ICSI. This occurs because many additional factors, such as female factors, may interfere with the results²⁹.

In many cases, the seminal quality is not considered, and the couple is directly referred to the ICSI technique. In one review, Rumste¹¹ compared the rate of births resulting from ICSI and FIV, in cases in which the seminal parameters were considered normal (sufficient for IVF). It was found that the fertilization rate was greater for couples treated with IVF, but there was no difference in the miscarriage, pregnancy or birth rates.

The choice of the best treatment for couples with male infertility is usually empirical, and fertilization may fail many times after the use of IVF or the unnecessary use of ICSI. In a study with 58 couples whose semen had oligo, asteno and/or moderate teratozoospermia, half of the oocytes were inseminated by IVF and half of them by ICSI. The technique used for the second cycle was chosen according to the results of the first cycle. Therefore, after the use of both IVF and ICSI, in the first cycle, the embryonary morphology was predominantly in good quality for both techniques. As for the subsequent cycles, the embryonary quality decreased with IVF and remained good with ICSI, which demonstrates that a previous failure of fertilization by IVF had greater impact on the use of ICSI than

the male factor itself³. Yoeli et al.¹², in a study with couples that had failure of previous fertilization with IVF was up to 40% or had male factor, evaluated 177 women for the fertilization rate and quality of embryo following ICSI or FIV. The study found that the fertilization rate by injected oocyte was 66% for ICSI and 40.9% for IVF. As for the rates of good or bad quality embryos, the results were similar for both techniques.

In another study, 447 aspirated oocytes were fertilized by CSI, with 258 using semen with male factor and 187 fertilized by semen of good quality, though with previous failure of fertilization by IVF. A significant decrease ($p < 0.001$) in implantation and pregnancy per transfer was found in the group with previous failure of fertilization by IVF compared to the group with male factor. No difference was found in age, number of recovered oocytes, quality and number of transferred embryos. However, the rates of fertilization and cleavage were lower in the group with previous failure of fertilization by IVF. Therefore, it can be inferred that in cases of previous failure of fertilization by IVF, ICSI may not be the best choice, since the problem to be solved is not only related to the bad quality of semen, but also to the oocyte³⁰.

It is believed that the results obtained with ICSI in the treatment of male factor are not successful because of the type of technique used, but because the female gamete used in this technique are good; only the male gamete is bad. This does not occur with the IVF when infertility problem may be in the male or female individual³¹.

Concerning multiple gestations, it was demonstrated that the probability is similar in the IVF or in ICSI. There is a greater number of twinning using ICSI because there are more ICSI procedures than IVF procedures¹⁰.

On the other hand, due to some disadvantages, the use of ICSI has been questioned, even in the treatment of patients with bad quality sperm. Although it is a successful technique, it is more expensive and lengthy. Besides, it can cause damage to 5-10% of the oocytes after the rupture of the oolema and asymmetric decondensation of the sperm chromatin¹⁸.

One study compared the neuromotor development of children aged 5-8 years. In total, 81 single children born following ICSI, from 1996 to 1999 were compared to 81 children of the same age generated by IVF and by natural conception. The results have demonstrated 53% of lower neurological dysfunction in children generated by ICSI compared to 49% of those generated by IVF and

Table 1 – Comparison of semen used in ICSI by normal ejaculation and electroejaculation⁴

	Electroejaculated semen	Ejaculated semen
Number of cycles	18	775
Percentage of fertilization	72	76
Number of recovered embryos	3.4	3.2
Rate of clinical pregnancy per transfer	55.6	53

43% in those naturally conceived. Thus, it can be seen that ICSI is not directly associated to neurological problems³²⁻³³.

Despite the importance of the seminal criteria in the type of reproduction technique to be adopted, the use of ICSI has been extended to patients without male infertility. From 1995 to 2004, the percentage of IVF with IVF increased from 11 to 57.5% in the United States, whereas the diagnosis of male infertility remained the same⁹.

The introduction of ICSI has drastically changed the treatment of male infertility. In cases without such type of infertility, the pregnancy rates are not better with ICSI than with IVF, because the ICSI failures are mostly explained by the bad quality of the semen. Regardless the technique used, genetic counseling is also indicated for patients with seminal disorders³⁴.

Conclusions

The choice of the best treatment for couples with male infertility is usually empirical, and fertilization may fail many times after the use of IVF or the unnecessary use of ICSI.

The quality of the embryos generated from gametes with seminal parameters of bad quality, as well as the fertilization

and gestation rates, were found to be greater following the use of ICSI, when compared to IVF. All the same, due to the disadvantages of the ICSI technique, in a first cycle, all the couples that seek assisted reproduction must be examined, and, in case of favorable seminal parameters, IVF should be the choice method.

On the other hand, ICSI should be the choice for patients with seminal parameters in the boundary between indication of IVF or ICSI. Moreover, many couples without clinical apparent cause for infertility can only be successfully treated with the use of ICSI.

It is known, therefore, that the quality of the semen interferes directly with the choice of the reproduction technique, and, consequently, with the results of the assisted reproduction.

After literature review, which included analysis of the available articles on the subject, we also concluded that previous failure of fertilization had a greater impact on the fertilization rates and blastocyst formation than the seminal parameters.

Thus, the present review may lead us to conclude that besides sperm parameters, other parameters are also important in the choice of the reproduction technique such as previous failure of fertilization, oocyte quality and maternal age.

Referências bibliográficas

1. Edwards, DF. Proposed instrumentation to determine the optimum time to inseminate cattle by measurement of vaginal impedance. *Med Biol Eng Comput.* 1980;18(1):73-80.
2. Mahadevan MM, Trounson AO, Leeton JF. The relationship of tubal blockage, infertility of unknown cause, suspected male infertility, and endometriosis to success of in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril.* 1983;40(6):755-62.
3. Tournaye H, Devroey P, Camus M, Valkenburg M, Bollen N, Van Steirteghem AC. Zygote intrafallopian transfer or in vitro fertilization and embryo transfer for the treatment of male-factor infertility: a prospective randomized trial. *Fertil Steril.* 1992;58(2):344-50.
4. Grgic O, Ivanisevic M, Djelmis J, Lucinger D, Krile L. Successful pregnancy and delivery of two sets of monozygotic twins after intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer: case report and literature review. *Fertil Steril.* 2009; 92(1):392.e5-8. Epub May 12. 2009.
5. Ricci G, Perticarari S, Boscolo R, Simeone R, Martinelli M, Fischer-Tamaro L, et al. Leukocytospermia and sperm preparation--a flow cytometric study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2009;9;7:128.
6. Gholami H, Vicari E, Molis M, La Vignera S, Papaleo E, Capiello F. Pregnancy outcome following in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) in women aged < 37, undergoing ovulation induction with human FSH compared with recombinant FSH: a randomised controlled study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2010; 14(2):97-102.
7. Thum MY, El-Sheikhah A, Faris R, Parikh J, Wren M, Ogunyemi T, et al. The influence of body mass index to in-vitro fertilisation treatment outcome, risk of miscarriage and pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol.* 2007; 27(7):699-702.
8. Plachot M, Belaisch-Allart J, Mayenga JM, Chouraqui A, Tesquier L, Serkine AM. Outcome of conventional IVF and ICSI on sibling oocytes in mild male factor infertility. *Hum Reprod.* 2002; 17(2):362-9.
9. Jain T, Gupta RS. Trends in the use of intracytoplasmic sperm injection in the United States. *N Engl J Med.* 2007; 357(3):251-7.
10. Lintsen AME, Eijkemans MJC, Hunault CC, Bouwman CAM, Hakkaart L, Habbema JDF, et al. Predicting ongoing pregnancy chances after IVF and ICSI: a national prospective study. *Hum Reprod.* 2007; 22(9):2455-62.
11. Rumste MME, Evers JLH, Farquhar CM. ICSI versus conventional techniques for oocyte insemination during IVF in patients with non-male factor subfertility: a Cochrane review. *Hum Reprod.* 2004; 19(2):223-117.
12. Yoeli R, Orvieto R, Ashkenazi M, Shelef Z, Ben-Rafael I, Bar-Hava I. Comparison of embryo quality between intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization in sibling oocytes. *J Assisted Reprod Genet.* 2008; 25(1):23-8.
13. Cooper TG, Noonan E, Sigrid EV, Auger J, Gordon Baker HW, Herman MB, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update.* 2009; 00(0):1-15.

14. Kruger TF, Menkveld R, Stander FSH. Sperm morphologic features as a prognostic factor in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1988; 46(6):1118-23.
15. Cohen J, Alikami M, Trowbridge J, Rosenvaks Z. Implantation enhancement by selective assisted hatching using zona drilling of embryos with poor prognosis. *Hum Reprod.* 1994; 7(5):685-91.
16. Devroey P, Van Steirteghem A. A review of ten years experience of ICSI. *Hum Reprod.* 2004; 10(1):19-28.
17. Griffiths TA, Murdoch AP, Herbert M. Embryonic development in vitro is compromised by the ICSI procedure. *Hum Reprod.* 2000; 15(7):1592-6.
18. Terada Y, Luetjens CM, Sutovsky P, Schatten G. Atypical decondensation of the sperm nucleus, delayed replication of the male genome, and sex chromosome positioning following intracytoplasmic sperm injection (ICSI) into golden hamster eggs: does ICSI itself introduce chromosomal anomalies? *Fertil Steril.* 2000; 74(3):454-60.
19. Miller JE, Smith T. The effect of intracytoplasmic sperm injection and semen parameters on blastocyst development in vitro. *Hum Reprod.* 2001; 16(5):918-24.
20. Hall J, Fishel S, Fleming S, Hunter A, Stoddart N, Dowell K, et al. Intracytoplasmic sperm injection versus high insemination concentration in vitro fertilization in cases of very severe teratozoospermia. *Hum Reprod.* 1995; 10(3):493-6.
21. Fishel S, Dowell K, Timson J, Green S, Hall J, Klentzeris L. Micro-assisted fertilization with human gametes. *Hum Reprod.* 1993; 8(11):1780-4.
22. Nagy Z, Liu J, Cecile J. Using ejaculated, fresh and frozen-thawed Epididymal and testicular spermatozoa gives rise to comparable results after intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 1995; 63(4):808-15.
23. Khamis F, Yavas Y, Roberge S, Wong JC, Lacanna IC, Endman M. Intracytoplasmic sperm injection increased fertilization and good-quality embryo formation in patients with non-male factor indications for in vitro fertilization: a prospective randomized study. *Fertil Steril.* 2001; 75(2):342-7.
24. Chung PH, Palermo G, Schlegel PN, Veeck LL, Eid JF, Rosenwaks Z. The use of intracytoplasmic sperm injection with electroejaculates from anejaculatory men. *Hum Reprod.* 1998; 13(7):1854-8.
25. Schoysman R, Vanderzwlmen P, Nijs M, Segal L, Segal-Bertin G, Geerts L, et al. Pregnancy after fertilization with human testicular spermatozoa. *Lancet.* 1993; 342(8881):1237.
26. Silber SJ, Nagy ZP, Liu J. Conventional in-vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection for patients requiring microsurgical sperm aspiration. *Hum Reprod.* 1994; 9 (9): 1705-9.
27. Mansour RT, Aboulghar MA, Serour GI. The effects of sperm parameters on the outcome of intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 1995; 64(5):982-6.
28. Figueira RCS, Madaschi C, Nichi M, Rodrigues D, Pasqualotto F, Iaconelli A, ET al. A comparison of post-thaw results between embryos arising from intracytoplasmic sperm injection using surgically retrieved or ejaculated spermatozoa. *Fertil Steril.* 2009; 91(3):727-32.
29. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour DI, Amin Y. The role of intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in the treatment of patients with dordeline semen. *Hum Reprod.* 1995; 10(11):2829-30.
30. Gabrielsen A, Petersen K, Mikkelsen AL, Lindenberg S. Intracytoplasmic sperm injection does not overcome an oocyte defect in previous fertilization failure with convencional in-vitro fertilization and normal spermatozoa. *Hum Reprod.* 1996; 11(9):1963-5.
31. Bhattacharya S, Shabaan M, Khalaf Y, et al. Conventional in-vitro fertilisation versus intracytoplasmic sperm injection for the treatment of non-male-factor infertility: A randomised controlled trial of IVF and ICSI in non-male factor infertility. *The lancet.* 2001; 357 (9274): 2075-9.
32. Schnorr J, Brown S, Oeninger S, Mayer J, Muasher S, Lanzendorf S. Impact of intracytoplasmic sperm injection on embryo cryopreservation and clinical outcome. *Fertil Steril.* 2001; 75(3):636-7.
33. Knoester M, Helmerhorst FM, Van Der Westerlaken LAJ, Walther FJ, Veen S. Matched follow-up study of 5-8-year-old ICSI singletons: child behavior, parenting stress and child (health-related) quality of life. *Hum Reprod.* 2007; 22(12):3098-107.
33. The ESHRE Capri Workshop Group. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in 2006: Evidence and evolution. *Hum Reprod Update.* 2007;13(6):515-26.

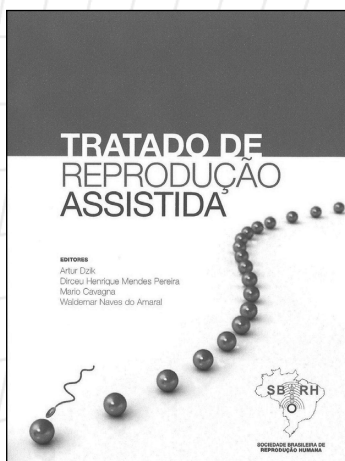
Recebido em: 29/09/2010

Aprovado para publicação em: 20/11/2010



Uma empresa do Grupo ZP

Rua Bela Cintra, 178, Cerqueira César
São Paulo/SP - CEP 01415-000
Tel.: 55 11 2978-6686
www.zeppelini.com.br



Torne-se um associado ativo da SBRH e receba o livro:

Tratado de Reprodução Assistida

Dados Pessoais

Nome: _____ CPF: _____

CRM: _____ UF do CRM: _____ Data nasc.: ____/____/____ Sexo: _____

Cidade: _____ UF: _____

RG: _____ E-mail: _____ Celular: (____)-_____

Estado civil: _____ Nacionalidade: _____

Especialidade: _____

Endereço Residencial

Endereço: _____

Bairro: _____ Cidade: _____ UF: _____

CEP: _____ - _____ Telefone: (____)-_____ FAX: (____)-_____

Endereço Comercial

Endereço: _____

Bairro: _____ Cidade: _____ UF: _____

CEP: _____ - _____ Telefone: (____)-_____ FAX: (____)-_____

Endereço para Correspondência (assinale a opção desejada)

() Residencial

() Comercial

Autoriza exibição no site? (assinale a opção desejada)

() SIM

() NÃO

