



Introdução

Mesmo após a criação de inúmeros centros de medicina reprodutiva, a maioria das pacientes recorre ao seu ginecologista para a investigação e tratamento da infertilidade conjugal. Embora a mídia exerça forte influência no critério de escolha do especialista em reprodução assistida, a mulher ainda procura a solução com o profissional que a acompanha, muitas vezes, desde a adolescência. São laços afetivos muito fortes que a paciente gostaria de manter, pois a dificuldade para engravidar constitui uma situação geradora de angústia, ansiedade e, não raro, estados melancólicos. O fato de ela contar com a condução ou acompanhamento do seu ginecologista durante o processo de investigação e tratamento da infertilidade lhe propicia uma fonte de conforto e segurança.

Isso significa que o ginecologista deve estar apto para conduzir uma pesquisa básica do casal e realizar procedimentos terapêuticos de baixa complexidade no seu consultório. Se preferir, deve associar-se a um centro de medicina reprodutiva para encaminhar o casal e acompanhar a sua evolução. Essa dinâmica permite ao ginecologista manter o vínculo e, nos casos bem-sucedidos, realizar o atendimento obstétrico.

Creio que a abordagem objetiva dos fluxogramas de investigação básica e dos tratamentos de baixa complexidade pode propiciar ao toco ginecologista as ferramentas essenciais para a resolução da infertilidade do casal. Todavia, o médico deve ter em mente o limite crítico para encaminhá-lo ao centro de medicina reprodutiva de sua confiança;

Sobretudo no caso de mulheres com mais de 35 anos, marco inicial do declínio germinativo dos ovários.

Boa leitura.

Prof. Dr. Dirceu Henrique Mendes Pereira
Diretor Clínico da Profert

*Veja a obra de arte
que fizemos juntos.*



Você. Nós. Somos os pais da fertilidade

Fertilidade.

MerckSerono

Merck Serono é uma divisão da Merck.



Fascículo 3



Reprodução assistida no consultório

*Estimulação ovariana
no consultório*

MerckSerono

Merck Serono é uma divisão da Merck.



Como já dissemos, ainda hoje, a maioria dos casais inférteis procura ajuda inicialmente no consultório do tocoginecologista. O profissional deve estar habilitado a orientá-los em busca do seu objetivo maior: conseguir uma gravidez. No informativo número 1 salientamos a importância do vínculo entre o tocoginecologista e o casal como um fator positivo durante a pesquisa da infertilidade e o tratamento inicial. O médico deve encaminhá-lo para um centro de medicina reprodutiva de referência quando esgotar a possibilidade de prestar-lhe assistência efetiva ou quando o tempo de infertilidade ou a idade cronológica estiverem críticos. Deve-se ter em mente que atualmente a idade feminina é um dos fatores mais importantes que conspiram contra a maternidade.

O primeiro passo é conduzir uma pesquisa baseada em evidência, que deve ser racional e progressiva, conforme descrevemos no informativo número 2. Após análise dos dados compilados, o médico deverá corrigir as alterações que estejam prejudicando a fertilidade do casal.

Ao longo do tempo, temos observado que o tocoginecologista não tem dificuldade para induzir a ovulação com o citrato de clomifeno (CC); aliás, em algumas oportunidades, o indica sem critérios estritos. Raramente atendemos alguma paciente que não tenha usado CC por período superior a 6 meses. No tocante ao uso das gonadotrofinas (GNT), o médico oscila entre a timidez e a ousadia; provavelmente porque a estimulação possa trazer resultado frustrante ou complicações graves como o hiperestímulo ovariano ou gestação múltipla. Além disso, o uso de GNT requer monitorização ecográfica imprescindível e, eventualmente, dosagens de estradiol. Deve-se incutir que a estimulação ovariana é um ato médico que envolve arte, criatividade e meios subsidiários adequados.

Neste informativo vamos discorrer sobre a estimulação controlada dos ovários (ECO) com dois objetivos: corrigir a anovulação crônica ou aumentar o número de folículos de mulheres que ovulam consistentemente, visando otimizar a sua possibilidade de engravidar.

Anovulação crônica

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu uma classificação sobre distúrbios ovulatórios em que nos interessa dois grupos principais. O grupo I caracterizado por insuficiência hipotálamo-hipofisária, cuja expressão clínica é amenorreia decorrente de hipogonadismo hipogonadotrófico, manifesto perifericamente por dosagens séricas de

gonadotrofinas e estradiol baixas e prolactina normal. O grupo II caracterizado por disfunção do eixo hipotálamo-hipofisário, cuja repercussão clínica é a ocorrência de alterações menstruais, estando as dosagens séricas de gonadotrofinas e estrogênios nos limites da normalidade. Inclui-se nesse grupo a síndrome dos ovários policísticos, associada a estado hiperandrogênico, assunto que abordaremos no próximo informativo.

A hiperprolactinemia resultante de alterações do tônus dopaminérgico, seja de causa patológica ou farmacológica, merece abordagem especial devendo sempre ser investigada e tratada convenientemente. Deve-se atentar para a função da tireoide, pois o TRH (hormônio liberador da tireotrofina) tem ação estimuladora sobre a prolactina.

Ovulação consistente

As mulheres portadoras de infertilidade inexplicada, que ovulam regularmente, podem incrementar o seu estado de fertilidade ao serem submetidas à estimulação ovariana, propiciando dois a três ovócitos em um ciclo de coito programado ou de inseminação intrauterina. A indução com citrato de clomifeno e/ou gonadotrofinas aumentou significativamente a taxa de gestação em relação aos ciclos espontâneos, como foi relatado em várias publicações. Da mesma forma, pode-se indicar a estimulação ovulatória quando o parceiro estiver com alteração seminal leve a moderada, ou azoospermia com indicação de sêmen de doador. Vale lembrar que a mulher deve sempre apresentar as tubas uterinas saudáveis para se submeter a técnicas de baixa complexidade.

Quais são os fatores que influenciam os resultados da estimulação ovariana?

A racionalização da pesquisa básica nos propicia um alívio sólido para que possamos traçar estratégias visando o êxito terapêutico. Não devemos pular etapas na investigação da infertilidade sob pena de cometermos equívocos que podem prejudicar a evolução do tratamento. Alguns comemorativos obtidos pela anamnese e exames subsidiários revestem-se de importância, tais como: a idade, o índice de massa corporal (IMC), disfunção endócrina, síndrome plurimetabólica, baixa reserva ovariana, alterações anatômicas dos ovários etc.

Portanto, antes de prescrever um esquema de indução ovulatória, faz-se necessário atentar para esses fatores que podem influenciar negativamente o objetivo final, ou seja, ter um bebê em casa. Podemos citar como exemplo a ocorrência de síndrome metabólica, que geralmente é acompanhada pelo aumento do IMC e o aumento da resistência periférica à insulina. Antes de iniciar o esquema de estimulação ovariana deve-se estimular a paciente a submeter-se à dieta hipocalórica, restritiva em carboidratos e gorduras saturadas, e praticar exercícios físicos adequados. Quando necessário, deve-se prescrever metformina 850 mg duas vezes ao dia, para aumentar a sensibilidade periférica à insulina e auxiliar na redução do peso.

Quais são os agentes farmacológicos disponíveis para estimular os ovários?

Dentre os fármacos utilizados podem-se destacar:

Citrato de clomifeno (CC): É o agente antiestrogênico mais utilizado desde a década de 1960, no século passado. Trata-se de um SERM, composto de moléculas cis e trans, o que lhe confere variação de biodisponibilidade a depender da mistura racêmica. Atua principalmente no sistema nervoso central, deslocando o estrogênio do seu receptor hipotalâmico e liberando FSH e LH; como consequência dessa propriedade é indicado para mulheres normo ou hiperestrogênicas.

Gonadotrofinas (GNT): Atualmente, contamos com uma gama de formulações gonadotróficas disponíveis no mercado que nos permite mimetizar a ação da hipófise; pode-se afirmar que graças ao desenvolvimento tecnológico, ao longo das últimas décadas, atingimos um grau de segurança adequado no tocante à pureza dos medicamentos. Existem várias controvérsias com respeito à eficácia das diversas modalidades de gonadotrofinas disponíveis, sem que até hoje se tenha chegado a uma conclusão evidente. Na verdade, cabe ao médico escolher para cada situação a GNT mais apropriada levando em conta o custo-benefício.

Menotrofina altamente purificada (HMG-HP): Ampolas contendo FSH e LH em partes iguais, em apresentação de 75 UI e 150 UI.

Urofolitrofina altamente purificada (FSH-HP u): Ampolas contendo FSH urinário, em apresentação de 75 UI e 150 UI.

Folículo tropina recombinante (FSH rec): Ampolas contendo FSH obtido através de engenharia genética, em apresentação de 75UI e canetas de 300 UI e 900 UI.

Luteotrofina recombinante (LH rec): Ampolas de 75 UI.

Gonadotrofina coriônica (HCG u): Extraída da urina de mulheres grávidas; ampolas de 5.000 UI.

Gonadotrofina coriônica recombinante (HCG rec): Obtida através de engenharia genética, em apresentação de 250 mcg.

Hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH): Pouco utilizados na estimulação ovulatória para baixa complexidade. No entanto, mais recentemente, o antagonista GnRH pode ser uma opção interessante para se controlar o gatilho de LH. Cada frasco apresenta 0,25 mg, a sua administração se inicia ao redor do 6º dia de GNT, quando o folículo maior apresenta diâmetro de 13-14 mm. Geralmente é utilizado durante quatro dias, até o uso de HCG. Deve-se ressaltar que a sua prescrição aumenta o custo do esquema de estimulação, porém confere a segurança de que não ocorrerá ovulação extemporânea.

Quanto ao agonista GnRH, raramente é utilizado para inseminação terapêutica ou coito programado, reservando-se em substituição ao HCG, quando houver risco de hiperestímulo ovariano.

Esquemas mais utilizados em baixa complexidade

Citrato de clomifeno: A utilização do CC representou um marco divisório nos resultados da indução ovulatória. Ainda hoje, representa a primeira escolha na indicação para mulheres com disfunção hipotálamo-hipofisária, normo ou hiperestrogênica. Apresenta-se em comprimidos de 50 mg, devendo ser usado por cinco dias. A posologia é de 50 a 100 mg/dia; do 5º ao 9º dia do ciclo. O início mais precoce (2º ao 6º dia) pode favorecer maior recrutamento folicular. Deve ser complementado com uma dose de 5.000 UI de HCG u ou 250 mcg de HCG rec, administrada quando o maior folículo estiver com diâmetro médio de 20 a 22 mm. Os efeitos periféricos (muco cervical e endométrio) devem evoluir harmonicamente com o desenvolvimento folicular. Quando bem indicado, pode propiciar taxa de ovulação em torno de 80% e taxa de gravidez ao redor de 35% por paciente. Não deve ser prescrito além de seis ciclos, pois o risco pode superar o benefício da sua utilização, além de retardar a introdução de drogas mais eficazes.

Citrato de clomifeno + gonadotrofina: Visa otimizar a ação do CC, sobretudo para melhorar o comportamento dos efeitos periféricos. Foi proposto quase que simultaneamente por dois autores: Cox e Küstner. O esquema de Cox recruta menos folículos, sendo mais adequado para baixa complexidade.

CC: 100 mg/dia, do 2º ao 6º dia. **HMG-HP:** 150 UI no 7º, 9º e 11º dia. **HCG (u 5.000 UI ou rec 250 mcg)** quando o maior folículo estiver ao redor de 20 mm. É imprescindível a monitorização ecográfica no 7º dia, antes de iniciar a GNT, e após acompanhar a cada 2 a 3 dias até observar a eclosão ovulatória. Se houver desenvolvimento de mais de três folículos dominantes, deve-se

cancelar a estimulação ou migrar para fertilização *in vitro*. Se a cliente tiver condição financeira convém bloquear o LH com GnRH antagonista, administrando 0,25 mg/dia, iniciando com folículo de 14 mm, durante 4 dias em média.

Gonadotrofinas (GNT): Indicadas na vigência de insuficiência hipofisária, de resistência ao CC, ou de escolha eletiva em mulheres hipoestrogênicas. A escolha pode recair sobre a HMGHP, urofolitrofina ou FSH rec; dependendo da preferência, disponibilidade e da relação custo-benefício. Os critérios para eleição da dose devem levar em conta a idade, o estado endócrino-metabólico, a resposta em induções anteriores, o volume ovariano e a contagem de folículos antrais no 2º dia do ciclo.

A dose pode oscilar entre 75 UI a 225 UI, sendo preferível decidir pela mais baixa no 1º ciclo. Na maioria das vezes inicia-se com 75 UI, podendo aumentar a dose em ciclos sucessivos. Recomenda-se realizar ecografia basal antes do início, em virtude das informações preciosas sobre as condições ovarianas. Na ECO para baixa complexidade adota-se o esquema "step-up", aumentando a dose em 30% a cada 2 dias, a partir do 5º dia de GNT, se houver necessidade. Idealmente deve-se começar a indução no 2º/3º dia para aproveitar a janela de recrutamento do FSH. Em média, após 9 a 11 dias de medicação diária, o folículo maior atinge 18 a 20 mm, estando apto a receber uma dose de HCG (u 500 OUI ou rec 250 mcg). A relação sexual ou a inseminação intrauterina será programada entre 24 a 36 horas após o HCG. Existe o risco de ovulação prematura em decorrência de pico extemporâneo de LH, fato extremamente desagradável e frustrante. Por essa razão, recomenda-se monitorizar o LH (sérico ou urinário) ou utilizar o GnRH-antagonista para bloqueá-lo, como explicitamos anteriormente.

A monitorização ecográfica é imprescindível enquanto a dosagem sérica de estradiol é facultativa, reservando-se a casos com suspeita de hiperestímulo ou má resposta. Recomendo pelo menos 4 exames ecográficos: basal, e após o início da medicação no 5º, 7º e 9º dias de estímulo.

Suporte hormonal da fase lútea

Trata-se de atitude bastante controversa. Quando a ECO evolui harmonicamente, ou seja, existe consonância entre o compartimento folicular e os efeitos periféricos, pessoalmente não utilizo progesterona micronizada ou HCG. No entanto, se bloquear a secreção de LH com o antagonista GnRH, prefiro prescrever o esteroide por via vaginal, 200 mg de 12 em 12 horas, com o intuito de garantir a

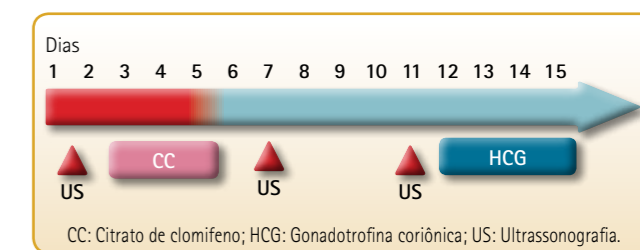


Figura 1. Esquematização da estimulação ovariana com citrato de clomifeno.

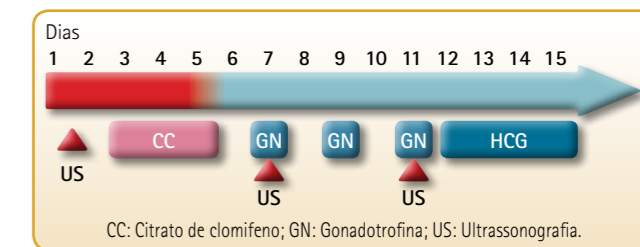


Figura 2. Esquematização da estimulação ovariana com citrato de clomifeno e gonadotrofinas.

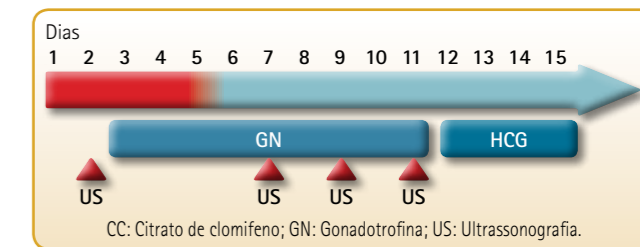


Figura 3. Esquematização da estimulação ovariana com gonadotrofinas.

implantação embrionária. Quando ocorre trânsito tubário, é recomendado o início da progesterona 4 dias após a postura ovular, para prevenir gravidez ectópica.

CONCLUSÃO

A estimulação controlada dos ovários constitui uma fase do tratamento da infertilidade que requer atenção médica personalizada, em decorrência da fronteira tênue entre o sucesso e o fracasso. A investigação prévia do casal é fundamental para a eleição do esquema e para o êxito terapêutico. Deve-se corrigir fatores adversos antes de iniciar a ECO, mesmo que tenhamos que retardar o início do procedimento, pois a meta final é um bebê em casa. O tocoginecologista deve ter conhecimento adequado para conduzi-la e sempre estar atento para o risco de iatrogenia, não ultrapassando os seus limites. Nesse sentido, constitui atitude de sabedoria estar acoplado a um centro de medicina reprodutiva para eventual supervisão técnica ou mudança de estratégia terapêutica.