

INFERTILIDADE CONJUGAL
Manual de Orientação



Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia

INFERTILIDADE CONJUGAL
Manual de Orientação



Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia

**Comissão Nacional Especializada
de Reprodução Humana**

**Comissão Nacional Especializada
de Reprodução Assistida**

EDITORES

Joaquim Roberto Costa Lopes
Nilson Donadio

COORDENADOR DO PROJETO MANUAIS DA FEBRASGO
Alberto Soares Pereira Filho



Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia

DIRETORIA

Presidente

Hildoberto Carneiro de Oliveira

Secretário Executivo
Osmar Teixeira Costa

Vice-Presidente Região Nordeste
Arnaldo Afonso Alves de Carvalho

Vice-Secretário Executivo
Antonio Hélio Oliani

Vice-Presidente Região Centro-
Oeste
Resalla Salum (in memoriam)

Vice-Presidente Região Norte
Manoel de Almeida Moreira

Vice-Presidente Região Sul
Heitor Hentschel

Comissão de Educação Continuada

Hildoberto Carneiro de Oliveira
Osmar Teixeira Costa
Ivan Lemgruber

**Comissão Nacional
Especializada de reprodução
assistida da FEBRASGO**

Presidente

Nilson Donadio

Vice-Presidente

Álvaro Petracco

Secretário

Dirceu Henrique Mendes Pereira

**Comissão Especializada de
Reprodução Humana da
FEBRASGO**

Presidente

Joaquim Roberto Costa Lopes

Vice-Presidente

José Gonçalves Franco Júnior

Secretário

Hilton Pina

Demais Membros

Adelino Amaral Silva
Álvaro Petracco
Carlos Gilberto Almodim
Cláudio Barros Leal Ribeiro
Dirceu Henrique Mendes Pereira
Élvio Tognotti
Geraldez Tomaz
Francisco Alberto Régio de
Oliveira
Hitomi Miura Nakagava
José Weydson de Barros Leal
Jules White Soares Sousa
Kleber de Meio Morais
Lourivaldo Rodrigues de Souza
Luiz Augusto Antônio Batista
Luis Fernando Dale

Maria Cecilia Cardoso Brandi
Maria do Carmo B. Souza
Mariangela Badalotti
Marta Curado C. Franco Finotti
Nelson Antunes
Nilson Donadio
Paulo Galvão Spinola
Ricardo Mello Marinho
Rosival Nassar de Souza
Rosires Pereira de Andrade
Rui Ferriani
Sebastião Freitas Medeiros
Vilmon de Freitas
Waldemar Naves Amaral
Walter Prata Pace

**INFERTILIDADE CONJUGAL
MANUAL DE ORIENTAÇÃO**

AUTORIA

**Comissão Nacional Especializada
de Reprodução Humana da FEBRASGO
Comissão Nacional Especializada
de Reprodução Assistida da FEBRASGO**

RELATORES

Adelino Amaral Silva
Dirceu Henrique Mendes Pereira
Hilton Pina
Hitomi Miura Nakagava
Joaquim Roberto Costa Lopes
Lidio Jair Ribas Centa
Maria Cecília A.C. Brandi
Nilson Donadio

PARTICIPANTES CONVIDADOS

Maria das Dores Medina-Lopes
Marinaldo Ferreira da Silva
Mário Pedro dos Santos
Roberto Nicolau Cavalcanti de Souza
Rosaly Ruíli Costa

CONSULTORES

Todos os membros da Comissão Nacional Especializada
de Reprodução Humana e da Comissão Nacional Especializada
de Reprodução Assistida

Apresentação

A ginecologia acompanha o crescente progresso dos procedimentos de reprodução assistida. Toda uma tecnologia está sendo incorporada à prática de grupos competentes espalhados pelo país. Mas, a prática diária de todo ginecologista defronta-se, primeiramente, com o diagnóstico da infertilidade conjugal, sendo uma das principais queixas do consultório do especialista. Com a finalidade de colaborar no reconhecimento das várias formas de infertilidade, e poder tratá-las de forma adequada e eficiente, as Comissões Nacionais Especializadas de Tecnologia em Reprodução Assistida e de Reprodução Humana da FEBRASGO, demonstrando uma cumplicidade bem pertinente ao tema, produziram este Manual de Orientação. A maneira prática e objetiva com que esta obra foi conduzida vem ao encontro da filosofia da Comissão de Educação Continuada da FEBRASGO, que tem buscado, em suas ações, oferecer subsídios para um melhor atendimento da mulher. Este Manual merece uma atenção especial, pois certamente contribuirá, em muito, para que nossas pacientes possam atingir o momento mais importante de suas vidas: a maternidade.

A Diretoria da FEBRASGO muito agradece aos componentes dessas duas Comissões Nacionais Especializadas pela maneira competente e profissional com que foi elaborado este Manual de Orientação, e deseja que os seus associados dele façam bom uso.

A Diretoria

Prólogo

O Manual de Infertilidade Conjugal faz parte do Projeto de Manuais da FEBRASGO. É fruto de um árduo trabalho de equipe que exigiu um ano de preparação. Para tal, foi mobilizado, inicialmente, um grupo de relatores que militam na prática de Reprodução Humana.

Partindo de escritos iniciais, após uma maratona de final de semana, elaborou-se a versão preliminar. Daí seguiu um longo trabalho de redação a fim de que se chegasse a um produto em condições de ser enviado para sugestões de um conselho mais amplo, integrado por membros das Comissões de Reprodução Humana e de Tecnologia em Reprodução Assistida da FEBRASGO. Tais sugestões enriqueceram sobremaneira o Manual.

Adotou-se, como linha mestra, a idéia de produzir um instrumento de características práticas, sem nos aprofundarmos nas controvérsias da especialidade. Teve-se como objetivo, também, oferecer um conteúdo que pudesse ser útil ao especialista e até mesmo ao médico que pratica a Ginecologia e Obstetrícia em toda sua amplitude.

Para executar este trabalho, as Comissões de Reprodução Humana e de Tecnologia em Reprodução Assistida, contaram com o decisivo apoio da Comissão de Educação Continuada da FEBRASGO, em especial na figura do seu Presidente, Hildoberto Carneiro de Oliveira. Iguamente expressiva foi a colaboração do Coordenador do Projeto Manuais.

Não podemos deixar de registrar, com carinho, o agradecimento à professora de redação Neuza Madsen Arruda, pela inestimável assessoria quanto à correção gramatical do texto.

Esperamos que, após consultarmos um universo considerável de especialistas, estejamos oferecendo aos profissionais que praticam a Reprodução Humana um texto prático e de fácil manuseio para consulta no cotidiano.

Comissão Nacional Especializada de Reprodução Humana da FEBRASGO
Comissão Nacional Especializada de Reprodução Assistida da FEBRASGO

Índice

| Capítulos | Página |
|---|-----------------------|
| I Aspectos Epidemiológicos da Infertilidade Conjugal..... | 14 |
| II Roteiro Semiológico Mínimo da Infertilidade Feminina | 46 |
| III Fator Uterino-Cervical | 1626 |
| IV Fator Uterino-Corporal | 2033 |
| V Fator Tubo-Peritoneal | 2643 |
| VI Fator Ovulatório | 3253 |
| VII Fator Masculino..... | 4575 |
| VII Infertilidade sem Causa Aparente | 5490 |
| IX Técnicas de Fertilização Assistida..... | 5795 |
| Siglas e Abreviaturas Utilizadas | 62403 |

CAPÍTULO 1

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA INFERTILIDADE CONJUGAL

DEFINIÇÕES

O Manual de Reprodução Humana da FIGO (Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia) estabelece alguns conceitos.

- Infertilidade primária: significa que a mulher nunca concebeu, apesar da prática de coitos regulares sem anticoncepção por um período mínimo de dois anos.
- Infertilidade secundária: refere-se à mulher que já concebeu anteriormente, todavia não volta a fazê-lo, apesar de manter atividade sexual regular sem anticoncepção por um período mínimo de dois anos.

ETIOLOGIA

A infertilidade conjugal acomete 10% dos casais. Estas cifras, classicamente conhecidas, sofrem variações em função de diversos fatores. Por exemplo, algumas comunidades africanas, onde as doenças sexualmente transmissíveis são altamente prevalentes, apresentam elevados índices de obstrução tubária. Segundo dados reconhecidos pela FIGO, os níveis de infertilidade na população do Gabão chegam a 30%.

Entre nós, é possível que a incidência de infertilidade e participação dos diversos fatores se assemelhem àqueles mencionados por Speroff (Tabela 1).

Tabela 1
Distribuição dos diversos fatores envolvidos na infertilidade conjugal

| Fatores | % de casos |
|----------------------------------|------------|
| Masculino | 35 |
| Tubo-peritoneal | 35 |
| Ovulatório | 15 |
| Cervical, corporal e outros | 5 |
| Infertilidade sem causa aparente | 10 |

FONTE: Speroff 1995

Na realidade, a divisão percentual em fatores é artificial. A associação de causas de infertilidade é freqüente, principalmente a concomitância de fatores masculinos e femininos.

IDADE DA MULHER

Os folículos com maior capacidade de resposta ao recrutamento folicular são os primeiros a serem utilizados. De modo que, com o avançar dos anos, além da redução numérica acentuada, verifica-se um prejuízo na qualidade dos folículos disponíveis. Isso se expressa, do ponto de vista endócrino, em níveis cada vez mais elevados de FSH basal no início da fase folicular. Sabe-se, hoje, que valores séricos de FSH acima de 25mUI/ml, no terceiro dia do ciclo, acompanham-se de péssima performance reprodutiva. Esse é um dos motivos pelos quais o progressivo retardo no casamento, bem como da concepção, como se verifica principalmente entre as mulheres de países desenvolvidos, tem-se refletido em maiores dificuldades para engravidar.

Um estudo desenvolvido em uma comunidade norte-americana com alta fertilidade, conhecida como Hutterites, cuja população vive isoladamente em Montana e não utiliza medidas anticoncepcionais, destaca bem o aspecto da influência da idade sobre a fecundidade feminina. Nesta população, observou-se que 11 % das mulheres não tiveram filhos após os 34 anos, 33% eram inférteis após os 40 anos, e 87% após os 45 anos.

IDADE DO HOMEM

Não obstante algumas evidências que sugerem alterações genéticas dos espermatozóides ao longo da vida do homem, o declínio da fertilidade nestes casos está, essencialmente, relacionado a uma menor freqüência da atividade sexual, em função de diversas razões; entre elas, está a diminuição da capacidade de ereção relacionada com a idade avançada (Tabela2).

Tabela 2
Variação da fertilidade em função da faixa etária masculina

| Idade do homem | Concepção em menos de 6 meses (%) |
|-------------------|-----------------------------------|
| Menor que 25 anos | 75 |
| 25a29 | 48 |
| 30a34 | 38 |
| 35a39 | 25 |
| 40 ou mais | 23 |

FONTE: Keller et al., 1984

OUTROS FATORES

A freqüência do coito é um fator importante na epidemiologia da infertilidade. Os espermatozóides são capazes de sobreviver alguns dias no trato genital feminino, ao passo que o óvulo dispõe de apenas doze horas após a rotura folicular para ser fertilizado. Em função disso, uma atividade sexual maior fará coincidir, mais provavelmente, o momento do coito com a rotura folicular.

Duchas e lubrificantes, embora não sejam métodos anticonceptivos eficazes para casais férteis, podem interferir na sobrevivência espermática e prejudicar a fertilidade.

O uso de dispositivos intra-uterinos em casais monogâmicos não compromete a fertilidade. No entanto, a história pregressa de multiparceria, de qualquer um dos cônjuges, acompanha-se de aumento do risco de doença inflamatória pélvica e de infertilidade por danos tubo-peritoneais.

Práticas esportivas extenuantes podem propiciar acentuada perda de peso corpóreo com aumento das endorfinas, modificando o tônus dopaminérgico e induzindo hiperprolactinemia. Tais alterações cursam freqüentemente com disovulias e infertilidade. Por outro lado, o aumento excessivo de peso pode, também, interferir no metabolismo dos esteróides e prejudicar a função ovulatória.

O uso de fumo, álcool, maconha e outros tóxicos tanto pelo homem como pela mulher, é responsabilizado por prejudicar o processo reprodutivo, seja interferindo na contagem e motilidade espermática, seja aumentando os índices de abortamento ou reduzindo o peso fetal.

Acredita-se que alguns fatores ambientais e/ou ocupacionais possam interferir na fertilidade. São eles: radiações ionizantes, determinados produtos químicos (mercúrio e cádmio, por exemplo) e altas temperaturas.

CAPÍTULO II

ROTEIRO SEMIOLÓGICO MÍNIMO DA INFERTILIDADE FEMININA

É fundamental termos em mente que o índice de fecundidade de um casal normal com atividade sexual regular, sem uso de anticonceptivo, não ultrapassa 20% por ciclo. E, também, importante informar ao casal que, após dois anos de vida sexual ativa, a expectativa é de que 85 a 90% das mulheres venham a conceber. Assim sendo, restam 10 a 15% de casais que apresentam dificuldades reprodutivas e podem ser considerados inférteis.

Diante dos aspectos acima mencionados e analisando a particularidade de cada casal, cabe escolher o momento adequado de iniciarmos a investigação, que deverá obedecer aos critérios a seguir.

1. Cônjuge com menos de trinta anos, mais de dois anos de vida sexual ativa sem anticoncepção.
2. Cônjuge com mais de trinta e menos de quarenta anos, mais de um ano de vida sexual ativa sem anticoncepção.
3. Cônjuge com mais de quarenta anos, mais de seis meses de vida sexual ativa sem anticoncepção.
4. Cônjuges que apresentam vida sexual ativa, sem uso de anticonceptivos, e possuem um fator impeditivo de concepção, independentemente do tempo de união.

A investigação da infertilidade deve sempre abranger o mesmo que um fator importante de infertilidade tenha sido determinado em um dos cônjuges, como, por exemplo, casos azoospermia ou amenorréia.

ANAMNESE E EXAME FÍSICO DA MULHER

ANAMNESE

História da Moléstia Atual

Anotam-se o histórico da infertilidade e patologias ligadas à questão. Avaliam-se os resultados de exames trazidos pelo casal. Tratamentos que tenham sido anteriormente realizados, com esquemas indutores de ovulação e resposta aos mesmos, devem ser anotados. evitará que se venha a insistir em tratamentos que foram ineficazes anteriormente. Muitas vezes, analisando cuidadosamente o histórico a paciente nos traz, é possível identificar a causa da infertilidade, tornando-se desnecessária a repetição de exames habitualmente desconfortáveis para o casal.

História Menstrual

Mulheres que menstruam regularmente a cada 27 a 30 dias, relatam presença de muco cervical na metade do ciclo, sensibilidade mamária e mudança de humor no pré-menstruo, geralmente, têm ovula normal.

Entretanto, ciclos curtos ou que se acompanham de spotting manchas pré-menstruais podem significar deficiência de corpo lúteo. Tais sintomas na fase folicular precoce devem ser investigados para insuficiência folicular, estenose cervical, pólipos, adenomiose ou mesmo mioma intra-uterino.

Pacientes que menstruam a cada três a seis meses, via de regra representam anovulação crônica, e apenas 25% dessas engravidam espontaneamente.

A queixa de dismenorréia de intensidade progressiva representa uma forte suspeita de endometriose que pode ser acompanhada de infertilidade.

História Obstétrica

Muitas pacientes apresentam desvios menstruais freqüentes que deixam dúvidas quanto a gestações passadas. Consideramos como infertilidade secundária apenas quando houve uma comprovação laboratorial, ultra-sonográfica ou histopatológica, um relato médico após um abortamento tóxico ou ectópico, ou mesmo o nascimento de um feto vivo ou morto.

Na história obstétrica, a ocorrência de gestação ectópica deve deixar-nos de sobreaviso para a possível concomitância de patologia na trompa contralateral, e até mesmo para o risco aumentado de recidiva de gestação ectópica, que gira em torno de 10 a 27%.

Passado de abortamento, principalmente o provocado, faz-se acompanhar de maior freqüência de danos uterinos e tubo-peritoneais. Muitos desses episódios precedem a união atual, sendo freqüentemente omitidos pelas pacientes numa primeira consulta, sobretudo na presença do parceiro.

A infecção puerperal e a curetagem uterina pós-parto representam um risco importante de sinéquias intra-uterinas e patologia tuboperitoneal.

Ainda que rara, a hemorragia pós-parto pode acompanhar-se da síndrome de Sheehan, subsequente à necrose hipofisária.

História Marital

O tempo de infertilidade deve ser computado pelo período em que a paciente esteve exposta à concepção na união atual e em outras. Assim, o casal deve ser inquirido quanto à vida marital pregressa, medidas anticoncepcionais utilizadas e gestações que tenham ocorrido. É útil conhecer, também, se parceiros anteriores vieram a ter filhos em outras uniões.

História Sexual

Algumas práticas ligadas ao ato sexual, como o uso de lubrificantes e duchas, podem prejudicar a vitalidade dos espermatozoides, funcionando como anticonceptivo em casal que deseja a gravidez. Em adição, é sabido que o uso de duchas pode aumentar o risco de inflamatória pélvica.

É importante conhecer a adequação sexual do casal, presença ou ausência de orgasmo, vaginismo, ejaculação precoce, ereção do sobretudo, a periodicidade do ato sexual. Sabe-se que o coito com maiores chances de concepção é aquele praticado na fase pré-ovulatória existindo uma relação direta entre freqüência sexual e chances de gravidez (Tabelas 3 e 4).

Tabela 3

Relação entre o dia do coito e índice de concepção

| Dia do coito | Índice de fecundidade |
|--------------|-----------------------|
| -5 | - |
| -4 | 0.11 |
| -3 | 0.20 |
| -2 | 0.15 |
| -1 | 0.26 |
| 0 (ovulação) | 0.15 |
| +1 | 0.09 |
| +2 | 0.05 |
| +3 | - |

FONTE: Contraceptive Technology, 1989

Como se nota na Tabela 4, não ocorre um acréscimo significativo dos índices de gravidez quando a frequência das relações sexuais aumenta de duas para três vezes por semana. Logo, não justifica o aconselhamento para tal prática, alterando a rotina do casal. No entanto, é aconselhável orientar o casal a manter pelo menos duas relações sexuais por semana.

Tabela 4

Relação entre a frequência sexual e o índice de concepção

| Frequência de relações por semana | Concepção em menos de 6 meses (%) |
|-----------------------------------|-----------------------------------|
| menos que uma vez | 17 |
| uma vez | 32 |
| duas vezes | 46 |
| três vezes | 51 |

FONTE: Contraceptive Technology, 1989

Antecedentes Patológicos

Algumas enfermidades guardam estreita relação com a ocorrência de infertilidade. Entre elas está a doença inflamatória pélvica (DIP), freqüentemente recidivante. Outra patologia que agride gravemente as trompas é a tuberculose genital, que se acompanha de prognóstico sombrio quanto à fertilidade questionada.

Antecedentes de cirurgia pélvica fazem-se acompanhar de elevada incidência de formação de aderências. Assumem especial importância as miomectomias e as ressecções em cunha dos ovários.

É importante, também, avaliar o estado clínico geral da paciente, atentando para concomitância de patologias como diabetes, hipertensão arterial, neoplasias.

EXAME FÍSICO DA MULHER

Exame Geral

Consiste em avaliar características como tipo físico, peso/altura e pilificação. Alguns dados de ordem clínica como arterial, pulso, ausculta cardiopulmonar, exame da tireóide e palpação cuidadosa de todo o abdome devem, também, ser vistos pelo ginecologista.

A propedêutica mamária deve buscar identificar o desenvolvimento da glândula, a presença de nódulos e, sobretudo, a ocorrência de galactorréia.

Exame Ginecológico

A inspeção cuidadosa da genitália externa permite analisar a formação da vulva, a distribuição dos pêlos pubianos e detectar mações, alterações clitoridianas e hipodesenvolvimento.

O exame especular revela a conformação e desenvolvimento da vagina e do colo uterino, colhendo-se amostra cérvico-vaginal para estudo. A avaliação do comportamento do muco cervical assume cativa importância, já que deve estar consoante com a fase do menstrual.

O toque ginecológico pode identificar patologias tumorais e nódulos endometrióticos. Na presença de um útero fixo, suspeita-se de aderências pélvicas.

O exame físico cuidadoso associado a uma detalhada anamnese pode revelar, com bastante chance de acerto, o fator ou fatores envolvidos na infertilidade conjugal.

EXAME DO PARCEIRO

Freqüentemente, o parceiro está ausente na primeira consulta. Apesar disso, o ginecologista não deve perder a oportunidade de colher dados que possam ajudar a elucidação diagnóstica. É importante a informação quanto à ocorrência de criptorquidia uni ou bilateral e ao período no qual o problema foi solucionado. Deve-se interrogar quanto à ocorrência de parotidite e suas complicações, passado de traumatismos testiculares, infecções, presença de varicocele e cirurgias corretivas.

Um espermograma anormal não permite concluir-se pela existência de fator masculino, devendo ser repetido no intervalo de 10 a 15 dias.

O exame físico do parceiro não é habitualmente atribuição do ginecologista; todavia, na falta de um andrologista, pode, eventualmente, ser necessário proceder a um exame clínico da genitália masculina.

A avaliação do fator masculino será abordada com mais detalhes no Capítulo VII.

INVESTIGAÇÃO COMPLEMENTAR BÁSICA DA MULHER INFÉRTIL

Além do exame clínico, a avaliação do casal envolve a semiologia de cada fator de infertilidade. Divide-se a propedêutica em mínima, que deve ser feita de imediato, em tempo relativamente curto, e avançada. A semiologia mínima está ao alcance de todo ginecologista, não necessitando de centros especializados em

reprodução humana para realizá-la. Já a semiologia avançada procura esclarecer dúvidas surgidas na investigação inicial, ou aprofundar a propedêutica quando não estiver ainda esclarecido o fator de infertilidade.

A FIGO relaciona, entre os exames complementares básicos na infertilidade feminina:

1. Registro da temperatura corpórea basal
2. Teste pós-coito
3. Histerossalpingografia
4. Biópsia endometrial

TEMPERATURA CORPÓREA BASAL (TCB)

Baseia-se na constatação de que, após a rotura folicular, ocorre um aumento de 0.3 a 0.50C na temperatura corpórea feminina por 11 a 14 dias, mantendo-se até às vésperas da menstruação seguinte. Duração da elevação térmica menor que 10 dias está relacionada à função lútea deficiente.

Sabe-se que o pico de LH coincide com uma queda da temperatura corpórea da mulher e a elevação da temperatura basal ocorre um após a rotura folicular, fruto da ação termogênica da progesterona. Todavia, em 20% dos ciclos ovulatórios, o registro de temperatura deixa de mostrar uma curva bifásica. Por outro lado, considera-se que produção endógena adequada na fase lútea média fornece níveis progesterônicos acima de 10 ng/ml, bem acima do exigido para uma curva bifásica. Não obstante as limitações que a TCB apresenta pela sua simplicidade e baixo custo, continua sendo utilizada no estudo da função ovulatória, associada a outros métodos. Para aumentar a acurácia desse recurso semiológico, algumas recomendações devem dadas à paciente (Figura 1).

TESTE PÓS-COITO (TPC)

Também conhecido como teste de Sims-Huhner, fundamenta-se na capacidade que possui o muco cervical (MC), na fase estrogênica, de preservar espermatozóides com motilidade. Informa sobre o fator cervical, imunológico e, também, quanto à função ovariana. Muitas controvérsias existem no que tange à sua interpretação e ao seu valor como método propedêutico na infertilidade conjugal. Entretanto, faz parte da semiologia do casal infértil, na quase totalidade dos tratados de reprodução humana pelas seguintes razões: mulheres que apresentam espermatozóides móveis no TPC positivo têm maior probabilidade de conceber que aquelas onde o teste é negativo; o TPC pode ser usado como rastreamento para presença de anticorpos antiespermatozóides; uma técnica coital adequada pode ser confirmada com o uso do TPC.

- 1) Escreva o dia e o mês nos espaços correspondentes do gráfico.
- 2) Registre a temperatura oral colocando o termômetro sob a língua, durante quatro minutos, ao acordar, antes de levantar-se da cama e desenvolver qualquer atividade. Inclusive fumar ou ingerir alimentos.
- 3) Utilize o termômetro com o qual já está habituada, após baixar previamente a temperatura registrada.
- 4) Registre no gráfico, diariamente, a temperatura encontrada ou a escreva em uma folha de papel.
- 5) Sinalize no gráfico qualquer variação nos seus hábitos como insônia, distúrbios orgânicos, a exemplo de febre, infecção etc. Identifique com uma seta os dias nos quais teve relação sexual.
- 6) No primeiro dia da menstruação reinicie um novo registro. Marque o período menstrual.

| DIAS DO CICLO | 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 |
|---------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| MENSTRUAÇÃO | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 37,4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 37,3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 37,2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 37,1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 37,0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 36,9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 36,8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 36,7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 36,6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 36,5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 36,4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 36,3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 36,2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 36,1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 36,0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 35,9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Figura 1 - Registro da temperatura corpórea basal (orientação à paciente).

Momento de Realização do Exame

Habitualmente, é programado de modo aleatório para o período previsto como pré-ovulatório. Em um ciclo de 28 dias, pode ser entre o 12^o e o 14^o dia (Figura 2). Estando o muco cervical desfavorável e o TPC insatisfatório, deverá ser repetido dois ou três dias depois, ou reprogramado para ciclo posterior, orientando-se por: registro de temperatura basal, observação diária do muco a partir do 10^o dia do ciclo, ultra-sonografia para monitorizar o crescimento folicular, ou mesmo o teste do LH urinário, realizado pela própria paciente.

Técnica

O casal é orientado a guardar dois a três dias de abstinência. O valo entre o coito e o exame é previsto entre 2 a 12 horas. A mulher ser esclarecida para não utilizar nenhuma medicação intravaginal nos dias que precedem o TPC, para não interferir na espermomigração.

Após a colocação de um espécuro não lubrificado, expõe-se a vice, sendo esta cuidadosamente limpa, para remover o acúmulo de secreção, sem induzir o sangramento. Colhe-se o muco preferencialmente com uma seringa de insulina ou, na falta dessa, com a extremidade uma pinça de Cheron. O conteúdo é colocado em duas lâminas: a primeira é aquecida na própria lâmpada do foco, para estudo da cristalização; a segunda é coberta com uma lamínula e examinada sob visão microscópica, de preferência com aumento de 400 vezes, para identificação dos espermatozóides móveis. Pode-se utilizar, também, um aumento de 100 ou 200 vezes. Se a pesquisa for negativa, o conteúdo restante da seringa será utilizado para nova procura de espermatozóides (SPTZ).

O muco colocado na primeira lâmina, após secagem, é examinado ao microscópio para verificação e classificação de cristalização em forma de folhas de samambaia.

Interpretação

A primeira conclusão a ser tirada é se o MC está condição favoráveis. O escore cervical de Insler modificado é um dos mais utilizados. Avalia cinco parâmetros do muco: quantidade, abertura do OE, cristalização, filância e celularidade (Tabela V). Pode ser avaliado também o pH. Tais parâmetros podem atingir um escore máximo de 15 pontos, os quais representam as condições mais propícias para a migração espermática. Assim sendo, existem três situações nas quais o muco pode ser catalogado: favorável, desfavorável, e hostil.

A interpretação da qualidade da espermomigração, e cia dos SPTZ no canal cervical, tem sido motivo de muitas controvérsias. Discute-se muito qual seria o número ideal de SPTZ móveis identificados por campo de grande aumento (400 vezes). Simplificando a interpretação, consideramos o teste positivo, se existe pelo menos um espermatozóide com movimento direcional após análise sob um aumento de 100,200 ou 400 vezes. É considerado insatisfatório, se são encontrados SPTZ imóveis ou com movimentos não direcionais e, negativo, se não são encontrados SPTZ.

Um teste negativo, na presença de um espermograma de boa qualidade, provavelmente está relacionado com a execução do teste em fase do ciclo não apropriada. Deve ser repetido com alguma monitorização prévia. Quando o teste é negativo, diante de um muco cervical favorável, podemos estar diante de uma falha de ejaculação ou de um fator imunológico. Nessa eventualidade, um teste de interação in vitro deve ser realizado.

Tabela 5

Escore cervical de Insler (modificado)

| Parâmetro | 0 | 1 | 2 | 3 |
|---------------|------------------|------------------|-----------------|------------|
| volume | Ausente | Discreto | Moderado | Em cascata |
| Filância | Ausente | 0-5 cm | 6-10 cm | > 10 cm |
| Cristalização | Ausente | Linear | Parcial | Completa |
| Abertura O.E. | Fechada | Discreta | Moderada | Total |
| Celularidade | >=11 células/CGA | 6-10 células/COA | 1-5 células/COA | Ausente |

Resultado: ()Favorável (10-15) ()Desfavorável (5-9) e ()Hostil (< 5)

CGA = campo de grande aumento

HISTEROSSALPINGOGRAFIA (HSG)

É um método radiológico que permite um estudo da cavidade uterina e da luz tubária mediante a injeção de contraste através da cérvix uterina. A preferência quase universal é por contrastes hidrossolúveis, por temerem-se os efeitos embólicos e as reações inflamatórias decorrentes do uso de soluções oleosas.

Momento de Realização do Exame

Um exame clínico e um estudo citológico cérvico-vaginal precedem a realização da HSG. Rastreia-se previamente a presença de qualquer processo infeccioso genital e identificam-se as contra-indicações como gravidez e alergia ao iodo. É fundamental que tenha o fluxo menstrual cessado por completo, para não se carrearem detritos menstruais para a luz tubária ou cavidade peritoneal, o que aumentaria o risco de

endometriose e DIP. A execução do procedimento na fase lútea propicia a chance de irradiar-se uma gestação incipiente, e deve ser evitada. Portanto, deve ser rotineiramente realizada na fase folicular, preferencialmente entre o 7º e 10º dia de um ciclo de 28 dias (Figura 2)

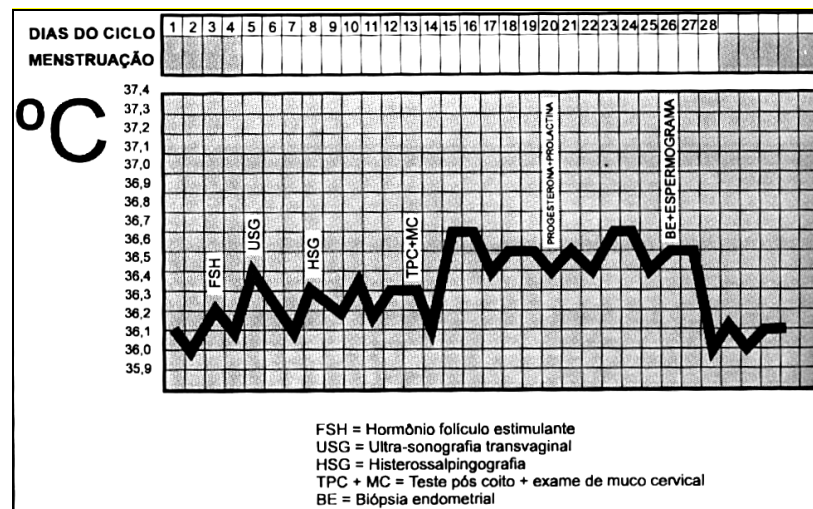


Figura 2 - Temperatura corpórea basal e fluxograma da semiologia básica

Técnica

Prescrevem-se um laxante na véspera e um inibidor de prostaglandina, uma hora antes do exame. Realiza-se uma primeira radiografia antes da injeção de qualquer contraste. Procedem-se à colocação do espéculo e à limpeza da cérvice com uma solução antisséptica, fixando-se o lábio anterior do colo com uma pinça de Pozzi. A seguir, ajusta-se uma cânula ao canal cervical, através da qual é injetado o contraste. Na falta da cânula apropriada, pode-se utilizar uma sonda de Folley número 10 ou 12, insuflando-se o balão com um a dois mililitros de água destilada. Esta alternativa, entretanto, tem o inconveniente de poder mascarar alguma alteração de contorno da cavidade uterina.

O exame deve ser conduzido, preferencialmente, sob monitorização fluoroscópica, permitindo assim acompanhar a injeção lenta do contraste no útero e nas trompas. A segunda radiografia, após a retirada do espéculo, feita com a cavidade uterina não distendida, evita mascarar pequenas falhas de enchimento da cavidade. Isto se consegue, habitualmente, após a introdução de um a dois mililitros de contraste.

A terceira exposição deve flagrar o derrame de contraste no peritônio e, por fim, uma quarta radiografia, efetuada vinte minutos após, mostra o contraste disperso na cavidade abdominal ou alocado em lojas aderenciais. Habitualmente, 4,0 a 8,0 ml de contraste são suficientes para avaliar o canal cervical, a cavidade uterina, a luz tubária e a dispersão abdominal. Outros clichês são utilizados de acordo com a evolução do exame.

Interpretação

Resultados falso-positivos podem decorrer de: agendamento inadequado na fase do ciclo (exame na fase proliferativa tardia); inadequação da técnica e volume insuficiente de contraste injetado.

Para interpretação adequada das alterações radiográficas da cérvice e cavidade uterina, é fundamental que o enchimento destes segmentos seja feito de modo lento, para que o contraste delineie não só a arquitetura interna do útero, mas também os limites de estruturas anômalas que possam existir no seu interior. Sabe-se que pólipos e miomas costumam propiciar imagens arredondadas e de contorno regular, enquanto as sinéquias intra-uterinas assumem as mais variadas formas, onde o contraste pode evidenciar desde a

ausência de opacificação de toda a cavidade uterina, até pequenas falhas de enchimento de contorno irregular.

A HSG mostra um índice de concordância com a laparoscopia em torno de 60 a 83% dos casos, quando se compara o estudo da permeabilidade. Um bom número de casos discordantes é fruto de obstruções proximais, resultantes da contratilidade da musculatura cornual uterina que impede a passagem de contraste para as trompas.

Na presença de obstrução bilateral do terço médio das trompas a hipótese mais provável é que tal achado decorra de oclusão tubária após esterilização, algumas vezes desconhecida pela paciente.

As obstruções distais que se acompanham de dilatação tubária, e geralmente evidenciam um acúmulo sacular de contraste, selam o diagnóstico de hidrossalpinge.

Efeitos Terapêuticos

Algumas pacientes engravidam espontaneamente depois de uma HSG. Atribui-se esse episódio às seguintes ações terapêuticas: lavagem mecânica das trompas, removendo tampões mucosos; retificação das trompas, desfazendo aderências peritoneais finas; estimulação dos cílios tubários; ação bacteriostática sobre as superfícies internas de útero e trompas; imunossupressão sobre fagócitos peritoneais.

Complicações

Além de possíveis reações vagas e do desconforto devido ao pinçamento do colo e à injeção do contraste, às vezes, existem outras complicações mais sérias. A mais freqüente é a DIP, que ocorre em um percentual de 1 a 3% dos casos. Índices maiores acompanham os casos de hidrossalpinge. Esta complicação pode ser evitada, se um rastreamento prévio de processos infecciosos é realizado.

A dispersão intravascular de contraste, que acontece numa incidência de 3%, assumia maior importância quando as substâncias oleosas eram utilizadas.

Outras complicações, como rotura de hidrossalpinge, devido à hiperpressão na injeção do contraste, e perfuração uterina com a cânula com que se injeta o contraste, são raras.

Deve-se ter à mão medicamentos para tratamento de eventuais reações alérgicas.

BIÓPSIA ENDOMETRIAL (BE)

Representa um método indireto de diagnóstico de ovulação e função do corpo lúteo. Baseia-se no princípio de que, na primeira fase do ciclo, o endométrio, sob efeito estrogênico, apresenta características proliferativas. Após a ovulação, sob efeito da progesterona produzida pelo corpo lúteo, desenvolve características secretoras, que são evolutivas de acordo com a fase do ciclo, o que permite um datamento histológico.

É considerado, hoje, o método mais seguro, prático e de custo acessível, para estudo da função ovulatória.

Momento de Realização do Procedimento

A BE é habitualmente programada para a fase lútea média ou tardia (Figura 2). A realização do exame no primeiro dia do ciclo menstrual, em que pese afastar o risco de se realizar o procedimento em um ciclo concepcional, tem o inconveniente de oferecer ao patologista um endométrio fragmentado, que dificulta uma

interpretação precisa. Quando é realizada na fase lútea inicial (em torno do 19º dia do ciclo), a fim de preceder a implantação embrionária, corre o risco de não flagrar uma insuficiência do corpo lúteo que porventura venha a se instalar posteriormente.

Técnica

Devem ser afastadas as contra-indicações: colpocervicite, endometrite, salpingite, e uma gravidez instalada. O toque ginecológico bimanual precede o exame, para assegurar o posicionamento uterino. Segue-se a introdução de um espécuro, limpeza da cérvix uterina com fixação do colo com pinça de Pozzi. É fundamental atentar para condições do muco cervical, pois sua presença abundante, filante e cristalina alguns dias antes da menstruação, indica ciclo anovulatório. A histerometria é obrigatória para dimensionar a cavidade uterina e facilitar a introdução da cânula de aspiração endometrial. Existem cânulas metálicas e plásticas. A mais usada é a cureta de Novak, preferencialmente de calibre mais fino, que causa menos dor e reações vagais. Alternativamente, catéteres plásticos, como a Pipelle, podem ser utilizados. O procedimento, pela sua rapidez, dispensa anestesia na grande maioria das vezes. A amostra endometrial deve ser obtida da parede anterior, na região fúndica. O endométrio ístmico não reflete com precisão as transformações histofuncionais desenvolvidas ao longo do ciclo. O material obtido é imerso em solução de formol a 10% e enviado para estudo histopatológico, com o objetivo de datar a amostra.

Interpretação

A identificação de um endométrio proliferativo oito dias antes da menstruação indica ciclo anovulatório. Por outro lado, o endométrio secretor com uma datação retardada em mais de dois dias sugere insuficiência de corpo lúteo. Por exemplo, se realizamos uma biópsia endometrial no 26º dia de um ciclo de 28 dias, e o resultado histopatológico corresponde a um endométrio secretor de 20º dia, estamos diante de um retardo de maturação histológica de seis dias. Como este fato acontece eventualmente, inclusive em pacientes férteis, recomenda-se que tal conclusão seja ratificada em ciclo subsequente. A confirmação poderá ser feita de forma menos invasiva mediante o registro da temperatura corporal basal ou, mais precisamente, por uma ou mais doses de progesterona sérica.

Complicações

Se tomados os cuidados de se afastar ou tratar previamente processos infecciosos, avaliar o posicionamento uterino e descartar uma gravidez em evolução, as complicações são extremamente raras. Estariam, então, relacionadas à DIP, perfuração uterina ou interrupção de uma gravidez não diagnosticada. O uso de antibiótico profilático não é necessário. Aqueles casos onde o exame promoveu reações dolorosas ou fenômenos vagais podem ser medicados com inibidores de prostaglandinas e/ou atropina. O receio de que a biópsia realizada em um ciclo concepcional seja causa de interrupção da gravidez não parece ter fundamento. A maioria dos trabalhos publicados a respeito mostram que o diminuto fragmento retirado da parede anterior não parece interferir na evolução do embrião recém-implantado.

CONCLUSÃO

Ao final da propedêutica mínima, poderemos estar diante de duas situações: todos os exames normais; algum fator alterado ou com suspeita de anormalidade.

Na primeira situação, diante de paciente jovem com menos de três anos de infertilidade, podemos aguardar um período de um ano, enquanto orientamos o casal quanto a medidas simples que facilitem a concepção. Em mulheres com 35 anos ou mais, impõem-se de imediato a propedêutica avançada. Na segunda situação apresentada, a continuação da investigação é obrigatória.

PROPEDÊUTICA QUE PODE SER INCLUÍDA NO ROTEIRO MÍNIMO

O avanço do conhecimento no campo da reprodução humana tem tornado alguns testes, antes considerados não essenciais, como fundamentais para o atendimento ao casal infértil. Por outro lado, a melhoria da qualidade da assistência médica, com a interiorização de técnicas antes executadas apenas nas grandes capitais, tem ampliado o arsenal propedêutico e terapêutico, mesmo em cidades menores e serviços menos sofisticados. Assim sendo, analisaremos recursos semiológicos que não participam do mínimo exigido para investigação da infertilidade feminina, todavia são freqüentemente utilizados no cotidiano de serviços que atendem ao casal infértil.

Em mulheres acima de 35 anos, devemos associar à investigação da infertilidade cuidados que visam a uma atenção global à sua saúde, o que inclui o rastreamento de câncer de mama, diabetes e outras patologias.

ULTRA-SONOGRAFIA

Representa um importante instrumento na propedêutica em ginecologia e obstetrícia. Com a utilização dos transdutores vaginais, aumentou consideravelmente a acurácia da avaliação útero-tubo-ovariana. A indução da ovulação tornou-se muito mais segura e eficiente, e a precisão do estudo endometrial, com aparelhos de última geração, tem permitido diagnóstico de pequenos miomas ou pólipos endometriais.

O estudo ovariano com a moderna ultra-sonografia, enriquecida; com os recursos de doplervelocimetria, tem diagnosticado casos de endometriomas e outras patologias expansivas do ovário. Permite, também, o tratamento endossônográfico de algumas condições anormais, substituindo procedimentos mais invasivos.

O diagnóstico precoce das gestações ectópicas com o recurso da ultra-sonografia tem favorecido o tratamento conservador.

Um recurso recente, porém promissor, é a histerossonografia, que permite injetar líquido na cavidade uterina, facilitando a análise do contorno de pólipos, miomas, e até mesmo aferir a permeabilidade tubária. Ainda não substitui a HSG como exame padrão.

LAPAROSCOPIA E HISTEROSCOPIA

O advento da endoscopia ginecológica serviu para esclarecimento diagnóstico em uma variedade de patologias no campo da reprodução humana. Em algumas situações, é obrigatória a associação de ambas. O enriquecimento desta técnica com os recursos de vídeo melhorou ou não somente a qualidade da propedêutica, mas também simplificou um grande número de cirurgias que antes eram executadas por laparotomia. Até poucos anos atrás, raros eram os serviços que dispunham de laparoscopia e histeroscopia. Hoje, graças à realização de freqüentes tutoriais em todo o país, estas técnicas estão popularizadas.

DOSAGENS HORMONAIS

A dosagem de progesterona plasmática representa um importante recurso semiológico na avaliação da normalidade ovulatória. Geralmente, é feita entre o 20^o e 24^o dia, em ciclos de 28 dias (Figura 2). Níveis abaixo de 2 ng/ml nos oito dias que precedem a menstruação indicam ciclo anovulatório, e acima de 10 ng/ml sugerem uma função de corpo lúteo adequada. Valores intermediários na fase lútea média podem sugerir corpo lúteo deficiente.

A análise da prolactina é, também, muito importante na avaliação da infertilidade feminina, uma vez que mulheres inférteis apresentam hiperprolactinemia em cerca de 15 % dos casos. Está especialmente indicada nos ciclos anovulatórios, na presença de galactorréia e quando a biópsia endometrial ou a progesterona plasmática sugerem insuficiência lútea.

Pacientes inférteis, acima de 35 anos, têm indicação para uma dosagem de FSH basal (Figura 2). Sabe-se que mulheres que apresentam níveis de FSH no terceiro dia do ciclo acima de 25 um/ml possuem uma redução importante do patrimônio folicular. Níveis abaixo de 15 um/ml sugerem melhores perspectivas de gravidez. Valores intermediários representam um sinal de alerta para que medidas mais eficazes de tratamento da infertilidade sejam utilizadas de imediato.

As dosagens de T_3T_4 e TSH raramente estão alteradas em pacientes inférteis, sem sintomas de disfunções tireoidianas. Sua indicação torna-se imperiosa em mulheres que apresentam hiperprolactinemia ou naquelas com passado de abortamentos espontâneos.

CAPÍTULO III

FATOR UTERINO-CERVICAL

FUNDAMENTOS DE ANATOMIA, HISTOLOGIA E FISILOGIA

O útero é um órgão musculoso, oco, tendo como funções abrigar, nutrir e assegurar o desenvolvimento do ovo nas diferentes etapas da gravidez.

Divide-se, através do istmo, em duas porções principais: corpo e colo, ou cérvix uterina. A inserção vaginal do colo delimita-o em duas partes: supra e intravaginal.

O colo do útero é constituído por duas mucosas, a ecto e a endocérvix, e por um tecido conjuntivo fibromuscular. A ectocérvix é formada por dois tecidos, um epitelial do tipo pavimentoso estratificado e um conjuntivo, o cório, rico em fibras e pobre em células. A endocérvix é a mucosa que reveste internamente o canal cervical, mede de 2 a 3mm de espessura e é constituída por um epitélio colunar simples e por um estroma frouxo, rico em células e pobre em fibras. A irrigação sanguínea provém, fundamentalmente, do ramo cérvico-vaginal da artéria uterina, que nasce ao nível do istmo.

A cérvix uterina constitui-se num reservatório, onde ocorre a migração dos SPTZ em direção à cavidade uterina. Essa propriedade está intimamente relacionada à produção e qualidade do muco secretado pelas células da mucosa endocervical. A secreção cervical depende, diretamente, das variações dos estrogênios sanguíneos, e a sua produção máxima coincide com o período ovulatório. Na primeira fase do ciclo ela é clara, aquosa, abundante e alcalina, favorecendo a penetração dos espermatozoides, ao passo que na fase pós-ovulatória todas essas propriedades desaparecem, sob a influência da progesterona.

INCIDÊNCIA

O fator cervical contribui com 3% dentre todos os fatores responsáveis pela infertilidade conjugal.

ETIOLOGIA

Diversos fatores podem ser responsáveis pela participação da cérvix na infertilidade conjugal. Entre elas, estão as malformações congênitas (estenose e hipoplasia); neoplasias (mioma e pólipos); infecções (gonococcia, clamidíase, micoplasmose); fatores imunológicos; e, por fim, as cirurgias e suas seqüelas, que englobam as amputações, conizações, estenoses e sinéquias.

PROPEDÊUTICA

CLÍNICA

A semiologia clínica permite identificar na anamnese a história de procedimentos que envolvem a cérvix, eletrocoagulação, infecção. O exame físico mediante a inspeção após exposição especular permite visualizar a morfologia do colo, podendo-se constatar ou não a presença de fluxo anormal e deformações subseqüentes a cirurgias, seqüelas obstétricas ou mesmo tumores.

A propedêutica complementar básica está alicerçada em dois exames: a análise do muco cervical e o TPC, feitos, habitualmente, de modo concomitante. Outros exames podem ser necessários eventualmente.

Entre eles incluem-se: testes de compatibilidade muco-espermática, como o teste de Kurzrok-Müller, colposcopia, colpocitologia oncótica, bacterioscopia acompanhada de cultura, histerografia e histeroscopia.

AVALIAÇÃO DO MUCO CERVICAL

É realizada através da sua quantidade, filância, cristalização, abertura do óstio e celularidade. Estas propriedades perfazem o escore cervical, que permite concluir por um muco cervical favorável, desfavorável, ou hostil (Capítulo II).

TESTE PÓS-COITO OU TESTE DE SIMS-HUHNER

O TPC tem como objetivo principal realizar um estudo dinâmico da espermomigração, registrando-se a presença, número e motilidade dos espermatozoides nos conteúdos vaginal e cervical. O momento adequado para colheita do muco deve anteceder o mais próximo possível a rotura folicular, podendo este momento ser determinado por escore do muco cervical, LH urinário ou monitorização ultra-sonográfica. Entretanto, em mulheres com ciclos regulares com duração de 28 dias, programa-se empiricamente, o teste entre o 12º e 15º quinto dia do ciclo. Sendo insatisfatório o resultado, repete-se em outro ciclo, sob algum tipo de monitorização.

Recomenda-se uma abstinência sexual prévia de 2 a 3 dias. Após o coito, é aconselhável que a mulher permaneça em decúbito dorsal por cerca de 30 minutos. Não deve usar lubrificantes ou duchas vaginais e, por fim, orienta-se que compareça entre 2 e 12 horas após o coito para realização do exame.

Técnica

- a) Exposição e limpeza da cérvix com solução salina.
- b) Aspiração do muco da endocérvix com seringa de 1 ml. Na falta da seringa, a coleta é feita com pinça de Cheron.
- c) Colocação do muco em duas lâminas: na primeira recobre-se uma gota de muco com lamínula para estudo microscópico da espermomigração, preferencialmente sob aumento de 400 vezes. A segunda destina-se ao estudo da cristalização do muco, analisando-se, quando da coleta, a sua filância e volume.

Deve-se ter cuidado para não traumatizar a mucosa pois o sangue prejudica a qualidade do teste.

Interpretação

Relaciona-se com a presença, número e características dos movimentos direcionais dos espermatozoides.

a) Positivo: se existe pelo menos um espermatozoide com movimento direcional em um campo sob aumento de 100, 200 ou 400 vezes.

b) Negativo: na ausência de SPTZ.

c) Insatisfatório: se existem apenas SPTZ imóveis ou com movimentos não direcionais.

O teste pós-coito não substitui o espermograma, embora resultado satisfatório correlacione-se a exame com pelo menos 20 milhões de espermatozoides e boa motilidade.

TESTES DE PENETRAÇÃO IN VITRO

O mais utilizado é o de Knrzrok-Miller, indicado diante de teste pós-coito negativo ou insatisfatório, com muco e espermograma normais. Avalia a compatibilidade muco-espermática.

Técnica

Colhe-se o muco cervical no período pré-ovulatório, à semelhança do TPC. Coloca-se numa mesma lâmina uma gota de sêmen e unia de muco, justapostas. Procede-se a uma avaliação inicial, seguida de outras com 10, 20 e 30 minutos, onde se observa a penetração dos SPTZ sob visão microscópica, com aumento de 200 ou 400 vezes. A interface entre o muco e o sêmen forma uma barreira que é progressivamente vencida pelos SPTZ, os quais, na vigência do teste positivo, penetram o muco em forma de falanges.

Pode ser realizado de forma cruzada, usando-se muco cervical da parceira com sêmen de doador, ou muco cervical doado de outra mulher na fase pré-ovulatória e SPTZ do parceiro.

Interpretação

a) Positivo - quando, ao término dos 30 minutos, os SPTZ tenham penetrado o muco e mantido motilidade direcional.

b) Negativo - quando os SPTZ não conseguem vencer a interface muco-sêmen e, conseqüentemente, não penetram o muco cervical.

c) Insatisfatório - se existem SPTZ que penetraram o muco, todavia os mesmos estão imóveis ou sem deslocamento direcional. Tal fato pode ser decorrente de fatores que prejudiquem a espermomigração, entre eles a presença de anticorpos antiespermatozoides presentes no muco cervical.

TRATAMENTO

Quando estamos diante de um muco permanentemente turvo ou mesmo purulento, onde suspeitamos de infecção, nem sempre conseguimos determinar o agente etiológico. Diante da impossibilidade de se identificar o agente causal, recomenda-se o tratamento empírico com doxiciclina, 200 mg/dia, via oral, por 15 dias. Na vigência de miomas e pólipos, a exérese representa a solução. Quando suspeitamos de insuficiente estímulo estrogênico, podemos lançar mão de estrógenos conjugados na dose 0,625 mg/dia, via oral, do oitavo ao décimo terceiro dia do ciclo. Nas estenoses iatrogênicas ou adquiridas, recomenda-se a dilatação cervical com velas de 1-legar até o número seis, sob anestesia. Nas sinéquias, está indicado o desbridamento, preferencialmente sob visão histeroscópica.

Diante do insucesso na correção dos fatores acima relacionados, está indicada a realização das técnicas de reprodução assistida, principalmente a inseminação intra-uterina, com prévio uso de estimuladores da função ovariana. O uso dos indutores da ovulação propiciam elevados níveis estrogênicos e, às vezes, servem como substrato para adequada produção do muco cervical. Caso seja esta a resposta, o tratamento pode ser simplificado e limitar-se à orientação quanto ao momento adequado do coito.

CAPÍTULO IV

FATOR UTERINO-CORPORAL

INTRODUÇÃO

Como causa de infertilidade conjugal, o fator uterino-corporal participa em torno de 3% dos casos. Inclui patologias que comprometem a migração espermática, nidificação, ou a evolução da gravidez até seu final. Está freqüentemente associado a outros fatores de infertilidade, principalmente o tubo-peritoneal e o cervical.

ETIOPATOGENIA

As patologias mais comuns são descritas a seguir.

MALFORMAÇÕES

Decorrem- da falha embriológica na formação dos duetos de Müller. Dessas anomalias mullerianas, apenas a agenesia útero-vaginal (síndrome de Rokitanski-Kuster-Hauser) é capaz de impedir uma gestação espontânea. As malformações interferem na fertilidade através de: obstrução luminal a nível de óstio tubário; prejuízo na implantação endometrial; aumento da contratilidade uterina; competição com o ovo na ocupação do espaço uterino.

Quando diagnosticadas durante o menacme, podemos constatar retenções menstruais, como hematocolpo e hematométrio, bem como refluxo de sangue menstrual para as trompas e, como conseqüência, endometriose pélvica.

Atenção especial deve ser dada à pesquisa de anomalias do apare-lho urinário, pois coexistem com as genitais em 10 a 20% dos casos.

MIOMAS

Representam os mais freqüentes tumores sólidos da pelve femini-na. Incidem em 20% das mulheres acima de 30 anos e estão presentes em mais de 50% das nulíparas com 50 anos. Podem ser subserosos, intramural e submucosos, coexistindo, freqüentemente, no mesmo útero. Os dois últimos tipos promovem sintomas, como dor, *spotting* e hemorragia, sendo que, com a evolução, os intramurais interferem na irrigação uterina, podendo levar á distrofia endometrial subjacente. Quando volumosos, resultam em dispareunia, compressões vasculares e viscerais e podem modificar o relevo e a forma da cavidade uterina. São capazes de sofrer degenerações, porém raramente a sarcomatosa. Eventualmente, estão associados a pólipos e a endometriose.

Permanece controverso o seu papel no impedimento da instalação e evolução da gravidez, ou até mesmo no ato parturitivo. Parece, entretanto, que os miomas, ao comprimirem e ocluírem o óstio tubário, prejudicam a espermomigração, ao passo que aqueles que deformam a cavidade uterina podem dificultar a implantação embrionária. Os principais mecanismos pelos quais influenciam o processo reprodutivo são: atrofia endometrial; alterações vasculares; distorções anatômicas, comprimindo o óstio tubário ou modificando a posição da cérvix uterina; alterações da contractilidade uterina, aumentando o risco de parto prematuro; descolamento prematuro da placenta.

ADENOMIOSE

Constitui uma patologia pouco freqüente em mulheres inférteis. Atribui-se que esta enfermidade possa interferir na implantação, em função de alterações vasculares, e promover, subseqüentemente, modificações da irrigação endometrial.

PÓLIPIOS

São geralmente de causa inflamatória, traumática ou conseqüência de restos placentários. Podem ser mucosos ou fibrosos e, freqüentemente, múltiplos. Levam a sangramento vaginal e, em decorrência, à diminuição da freqüência sexual. Admite-se que possam alterar o processo de nidificação.

SINÉQUIAS

Decorrem do processo de formação de aderência e fibrose do endométrio, a partir da sua base justamiometrial. Resultam de seqüela de endometrite específica ou não, abortamento, curetagem pós-parto e, eventualmente, como complicação de procedimentos diagnósticos. Ocupam total ou parcialmente a cavidade uterina, levando à hipomenorria ou amenorréia. Estão presentes em 1,5% das histerossalpingografias realizadas. Impedem a gravidez ou influenciam negativamente o ciclo grávido-puerperal pelos seguintes mecanismos:

- 1- obstruindo o transporte dos espermatozoides;
- 2- reduzindo a superfície endometrial para implantação embrionária;
- 3- dificultando a expansibilidade uterina e propiciando interrupção prematura da prenhez;
- 4- induzindo a perda fetal ou crescimento uterino retardado, devido à fibrose endometrial e a danos na vascularização uterina;
- 5- afetando o descolamento placentar pós-parto em função de um processo de acretismo placentar.

METROSE DE RECEPTIVIDADE

É uma entidade discutida, com causa indefinida, onde o endométrio estruturalmente normal não responde aos esteróides. Esta falta de resposta pode ser devida a uma diminuição dos receptores de esteróides ou a defeitos estruturais desses; pode levar à amenorréia e ter caráter transitório.

HIPERPLASIA ENDOMETRIAL

Representa alteração focal ou difusa do revestimento endometrial. Mencionam-se fatores determinantes discutíveis, como resposta hormonal exacerbada e descamação parcial do endométrio, as quais desencadeariam distúrbios menstruais. Não está claro o seu papel na gênese da infertilidade.

ENDOMETRITE

Resulta do acometimento da cavidade endometrial por agentes patogênicos. Responsabilizam-se o bacilo da tuberculose (endometrite específica, em franco declínio nos dias de hoje) e microorganismos diversos (endometrite inespecífica) por clamídia, micoplasmas, actinomices e outros. A endometrite pode modificar o ambiente intra-uterino? criando um meio hostil à migração espermática e à implantação embrionária; pode, também, induzir à formação de sinéquias intra-uterinas.

DIAGNÓSTICO

Depende da avaliação clínica e de exames complementares como os que se seguem.

HISTEROSSALPINGOGRAFIA

Permite diagnosticar anomalias müllerianas, insuficiência istmo-cervical, sinéquias intra-uterinas, pólipos e miomas. Os detalhes técnicos estão abordados no Capítulo II.

ULTRA-SONOGRAFIA

Permite suspeitar ou diagnosticar: anomalias uterinas, neoplasias intracavitárias (em miomas e pólipos fornece dados de localização, volume e comprometimento endometrial) e hiperplasias endometriais.

HISTEROSSONOGRAFIA

Propicia o detalhamento de alterações do relevo uterino. Para tal, procede-se ao estudo ultra-sonográfico da cavidade uterina, preferencialmente com transdutor vaginal, após a distensão do espaço endometrial com três a cinco mililitros de solução salina.

HISTEROSCOPIA

Permite o estudo mais preciso da cavidade endometrial. Constitui-se em procedimento endoscópico, que representa um avanço no diagnóstico e tratamento das patologias intra-uterinas. Mediante o sistema de vídeo, possibilita gravação das imagens, que podem ser comparadas ou analisadas em controles posteriores. Tem indicação na propedêutica de infertilidade nas seguintes situações:

1. defeito de enchimento intra-uterino registrado na histerossalpingografia;
2. alterações endometriais diversas diagnosticadas pela ultra-sonografia;

3. infertilidade sem causa aparente;
4. falha de implantação embrionária em ciclos de FIV.

Está contra-indicada quando existe: suspeita de gravidez, sangramento uterino importante, ou presença de infecção genital aguda.

LAPAROSCOPIA

Detalha a superfície externa do útero, estando indicada na avaliação dos miomas, diferenciação do útero septado em relação ao bicornio, além da identificação das outras disgenesias. A semelhança da histeroscopia, representa um instrumento que, além de finalidade diagnóstica, constitui-se em opção terapêutica nas miomectomias.

TRATAMENTO

MALFORMAÇÕES

1. Expectante.
2. Endoscópico (histeroscópico e, eventualmente, laparoscópico associado).
3. Laparotômico.

A exérese de septos uterinos é hoje realizada com sucesso mediante ressecção histeroscópica.

Nos casos de útero bicornio, há que se pensar na possibilidade de uma conduta expectante, antes de indicar unia metroplastia. Nesta última condição, o uso de inibidores da contratilidade uterina e/ou a realização de circlagem no curso da gravidez podem ser soluções mais simples e eficazes.

Diante de útero didelfo, o acompanhamento cuidadoso da gestação, o uso criterioso de inibidores da atividade uterina 0/011 a oportuna indicação de istmorrafia representam as medidas mais aconselháveis.

A gestação de substituição ("útero de aluguel") é indicada na ausência ou inviabilidade do tratamento, a exemplo da agenésia útero-vaginal, desde que existam ovários funcionantes.

Cabe ressaltar as recomendações de Winkel (1993), as quais devem servir de reflexão antes de se indicar a correção cirúrgica de uma anomalia mülleriana.

- a) O cirurgião deve conhecer o defeito embriológico que resultou a anomalia, para assegurar uma seleção da melhor técnica cirúrgica.
- b) É essencial que todas as potenciais causas de infertilidade ou interrupção recorrente da gravidez tenham sido excluídas, porque apenas 20% das pacientes com duplicação uterina têm problemas reprodutivos.
- c) Antes de qualquer cirurgia, deve ser investigada a presença de defeitos concomitantes do trato urinário, os quais coexistem em 10% a 20% dos casos de anomalias müllerianas.

d) Devem ser considerados os potenciais resultados da cirurgia com aqueles esperados diante de uma conduta não cirúrgica.

MIOMAS

1. Cirúrgico: laparoscópico, laparotômico, histeroscópico, ou com associações endoscópicas.
2. Medicamentoso.
3. Misto.

A intervenção cirúrgica nos miomas uterinos assintomáticos deve ser fruto de uma criteriosa avaliação prévia, uma vez que poucos são os casos nos quais os mesmos podem ser responsabilizados pela infertilidade ou abortamento habitual. Quando sintomáticos, as principais indicações cirúrgicas incluem hemorragia, compressão e dor. Ocorrem recidivas em 15 a 30% dos casos operados.

A remoção cirúrgica do mioma quando indicada, pode ser feita mediante as formas a seguir.

- a) Histeroscopia: nos casos de miomas submucosos, ou naqueles intramurais onde sua maior porção projeta-se para a cavidade uterina;
- b) Laparoscopia: em casos de miomas subserosos e intramurais, quando esses apresentam diâmetro menor que 10 cm e são em número inferior a quatro.
- c) Laparotomia: em casos de miomas volumosos, em grande número, ou mesmo diante de núcleos miomatosos de difícil acesso laparoscópico.

A própria miomectomia, mesmo que laparoscópica, acompanha-se com freqüência de formação de aderências pefluterinas, as quais representam uma importante causa de infertilidade.

A terapia medicamentosa do mioma, hoje feita principalmente com análogos do GnRH, é dispendiosa e de efeito redutor limitado à duração do tratamento. Tem seu mecanismo de ação essencialmente ligado à criação de um estado de hipostrogenismo. Sabe-se que, embora possa induzir uma redução volumétrica de 40 a 50% das dimensões iniciais do tumor após quatro meses de terapia não impede que o mesmo retorne ao seu tamanho original após doze meses de suspensão do tratamento.

Os análogos estão indicados no tratamento pré-operatório para reduzir volumosos núcleos miomatosos e minimizar a perda sangüínea transoperatória, na modalidade de terapia mista. Uma outra indicação seria seu uso em pacientes com anemia provocada por excessivo sangramento menstrual em decorrência de miomas submucosos. Nessas condições, induz-se uma amenorréia até adquirir-se condições cirúrgicas.

As miomectomias podem, também, ser praticadas no transcurso de cirurgias para endometriose, podendo ser precedidas de uso de análogos do GnRH por três a seis meses.

SINÉQUIAS

O tratamento das sinéquias é eminentemente cirúrgico e preferencialmente histeroscópico. Nos casos mais graves, a monitorização por laparoscopia, durante a lise histeroscópica, aumenta a segurança do

procedimento. Na ausência de recursos endoscópicos, pode-se lançar mão da laparotomia com lise de sinéquias por via transmiometrial, visando modelar a cavidade uterina. Convém manter as paredes uterinas afastadas após o procedimento, com balão ou dispositivo intra-uterino associado à estrogenerioterapia. Tentativas cirúrgicas repetidas acompanham-se de mau prognóstico, e os insucessos têm indicação de cessação temporária do útero ("útero de aluguel").

PÓLIPOS UTERINOS

Também são objeto de indicação cirúrgica por via histeroscópica ou curetagem uterina clássica.

ADENOMIOSES

A etiologia o tratamento e o seu papel na infertilidade são discutíveis. O tratamento clássico é a miometrectomia, quando a lesão é focal. O uso de análogos do GnRH induzindo a hipoestrogenismo pode ser uma opção de tratamento, embora seu efeito prático seja questionável.

CAPÍTULO V

FATOR TUBO-PERITONEAL

INTRODUÇÃO

As patologias que envolvem o fator tubo-peritoneal constituem a principal causa de infertilidade feminina em nosso meio, respondendo por cerca de 30 a 50% dos casos. Esta incidência tão elevada deve-se à alta prevalência das doenças sexualmente transmissíveis (DST), tendo como seus principais agentes causais: gonococo e clamídia. A segunda causa é a endometriose. As cirurgias pélvicas podem ser responsáveis por aderências que dificultam a função reprodutiva.

O tratamento do fator tubo-peritoneal, que era classicamente cirúrgico com prognóstico desapontador, apresenta resultados mais promissores com o advento das técnicas de reprodução assistida e os avanços na videoendoscopia diagnóstica e terapêutica.

A trompa de Falópio é um ducto músculo-membranoso que comunica a cavidade abdominal à uterina e tem um comprimento de cerca de 9 a 13 cm. Compõe-se de: infundíbulo, ampola, istmo e porção intersticial ou intramural. O suprimento vascular vem de ramificações que se anastomosam das artérias uterinas e ovarianas.

As trompas desempenham papel primordial em várias etapas do processo reprodutivo: captação do óvulo, transporte do óvulo e espermatozóide, conservação e término da capacitação espermática, fertilização, transporte e suporte nutricional embrionário.

ETIOPATOGENIA

A maioria das lesões tubo-peritoneais interferem na fertilidade através das alterações anatômica e/ou funcional. A ampola deve estar presente em pelo menos 50% do seu comprimento para que ocorra a gestação.

A DIP e suas seqüelas são as causas mais freqüentes e bem descritas de lesões tubo-peritoneais, podendo ser classificadas como aguda e crônica. A freqüência de infertilidade em pacientes com um episódio de DIP é de 11%, sendo 23% após o segundo, e 54% após três eventos. Apesar das DST representarem a causa mais freqüente, as lesões tubo-peritoneais podem ainda ser decorrentes de cirurgias infecção puerperal e tuberculose.

Os mecanismos pelos quais a endometriose leva à infertilidade são controversos. Atribui-se a tal enfermidade o prejuízo da capacidade fértil da mulher, entre outros, pelos seguintes mecanismos: distorção da anatomia pélvica, alteração na motilidade tubária, redução da motilidade e sobrevida dos

espermatozóides, modificação na atuação dos macrófagos, ação de prostanóides disfunção ovariana, dispareunia, e abortamento. As aderências resultantes são tipicamente densas, fibrosas e sem plano de clivagem.

A salpingite ístmica nodosa é uma extensão benigna e irregular do epitélio tubado para dentro do miossalpinge, associada à mio-hipertrofia e, às vezes, há inflamação. Observa-se em 7% a 25% das pacientes com obstrução tubária proximal.

As cirurgias pélvicas podem interferir na fertilidade pelo traumatismo e pelas aderências decorrentes. As patologias congênitas e tumorais alteram a fisiologia tubária.

PROPEDÊUTICA

EXAME CLÍNICO

Na anamnese, pesquisar história de: doença inflamatória pélvica, apendicite, endometrite, cirurgia pélvica, gestação ectópica. Dismenoréia/dispareunia, e tuberculose.

No exame físico: cérvico-colpíte, dor ou massa anexial, desvio ou diminuição da mobilidade, e fixação uterina.

EXAMES COMPLEMENTARES

Ecografia

É de uso limitado, sendo que lesões como hidrossalpinge, cisto paratubário e outras são mais um achado de exame solicitado por outras indicações.

Histerossalpingografia

É um dos pilares em termos de exames na avaliação da infertilidade, especificamente em relação ao estudo luminal. Cabe lembrar que a 1 aparoscopia não substitui a histerossalpingografia, principalmente em certas patologias, como a salpingite ístmica nodosa, e na observação da porção intramural das trompas. Não se pode deixar de mencionar também sua freqüente ação terapêutica.

Histerossalpingossomografia

É controversa a sua validade na avaliação da permeabilidade tubária. Pode ser utilizada em pacientes alérgicas ao iodo.

Laparoscopia

É um procedimento que, apesar de invasivo, permite confirmar o diagnóstico do fator tubo-peritoneal. Além disso, representa uma excelente opção terapêutica em muitas patologias pélvicas. As principais indicações da laparoscopia na propedêutica da infertilidade são: achados anormais na histerossalpingografia; suspeita de endometriose; suspeita de aderências pélvicas; infertilidade sem causa aparente; ausência de gravidez após correção de outros fatores; suspeita de malformações genitais.

As contra-indicações absolutas incluem: obstrução intestinal, peritonite, hemoperitônio importante, hérnia

diafragmática e doença cardiorrespiratória. As relativas são: obesidade extrema e grandes massas abdominais. Uma avaliação rotineira do andar superior do abdômen deve ser realizada antes de se posicionar a paciente em Trendelenburg. A cromotubagem permite estudo da permeabilidade tubária, devendo-se lavar bem a cavidade, após o procedimento, pelo risco de peritonite química com o azul de metileno. Utiliza-se também o índigo carmim. A laparoscopia é o único método que permite diagnosticar e classificar com precisão a endometriose.

É importante ressaltar que, laparoscopicamente, nem sempre as lesões de endometriose se apresentam típicas. Consideram-se lesões sugestivas de endometriose; depósitos de hemossiderina, cicatrizes radiadas, vesículas com conteúdo sanguinolento ou claro, implantes avermelhados ou negros discretas elevações da serosa. cistos de conteúdo achocolatado, lesões em pontos de pólvora, defeitos peritoncais, bolsas e aderências, aumento de líquido peritoneal, excrescências glandulares. Diante de quadros duvidosos, deve-se colher material para a comprovação histopatológica.

Salpingo ou Tubosconia

Realizada no transcurso da laparoscopia ou laparotomia, através da introdução de uma fibra óptica pelas fímbrias, analisando o endossalpinge até o nível do istmo.

Faloposcopia

Uma delicada fibra ótica é introduzida pelo óstio útero-tubário sob visão histeroscópica, permitindo a visão de toda a extensão intratubárica. Permite ainda o diagnóstico e o tratamento de lesões como pequenos pólipos, sinéquias intratubárias e também proceder-se a desobstruções mecânicas. É um método em aperfeiçoamento e de custo ainda elevado.

CLASSIFICAÇÃO DA ENDOMETRIOSE

A classificação revisada para endometriose da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva, antiga Sociedade Americana de Fertilidade (1988) tem sofrido críticas por se basear no critério clínico e na localização das lesões o que nem sempre reflete o risco relativo no que diz respeito à intensidade da patologia (Tabela 6) Independentemente disso argumenta-se que esta classificação está voltada para a infertilidade e comparação de tratamentos, sem preocupação com os demais sintomas.

Tabela 6

Classificação revisada da endometriose

| Estágio I (mínima): 1-5 | | Estágio II (leve): 6-15 | | Estágio III (moderada): 16-40 | | Estágio IV (severa): > 40 | |
|--|---|-------------------------|----|--------------------------------|----|----------------------------|--|
| Peritônio | | Endometriose | | < 1 cm | | 1 a 3 cm | |
| | | | | | | > 3 cm | |
| Ovário | D | Superficial | 1 | 2 | 4 | | |
| | | Profunda | 2 | 4 | 6 | | |
| | E | Superficial | 1 | 2 | 4 | | |
| | | Profunda | 4 | 16 | 20 | | |
| Obliteração do Fundo-de-Saco Posterior | | Parcial | | Completa | | | |
| | | 4 | | 40 | | | |
| Aderências | | 1/3 bloqueada | | 1/3 a 2/3 superfície bloqueada | | > 2/3 superfície bloqueada | |
| Ovário | D | Velamentosas | 1 | 2 | 4 | | |
| | | Densas | 4 | 8 | 16 | | |
| | E | Velamentosas | 1 | 2 | 4 | | |
| | | Densas | 4 | 8 | 16 | | |
| Trompa | D | Velamentosas | 1 | 2 | 4 | | |
| | | Densas | 4* | 8* | 16 | | |
| | E | Velamentosas | 1 | 2 | 4 | | |
| | | Densas | 4* | 8 | 16 | | |

* Se o pavilhão está completamente bloqueado, a pontuação assinalada muda para 16.

TRATAMENTO

A patologia tubária tem como alternativa de tratamento a cirurgia reconstrutiva ou a fertilização *in vitro* (FIV). A orientação do tratamento depende de cuidadosa avaliação individualizada e circunstanciada, analisando-se os fatores que se seguem: a) idade da paciente; b) tempo de infertilidade; c) causa e extensão da lesão; d) associação com outros fatores de infertilidade; e) tratamento cirúrgico prévio; f) aspectos financeiros.

Em uma paciente jovem com doença tubária leve ou moderada, a cirurgia reconstrutiva deve ser a primeira escolha. Em pacientes com lesões tubo-peritoneais graves independente mente da idade deve-se optar por FIV. Esta técnica também constitui-se a única alternativa para trompas inoperáveis, ausentes, ou para a salpingite tuberculosa.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Pode ser realizado através de cirurgias convencionais ou via endoscópica. As vantagens desta última são: a) tratamento no ato do diagnóstico laparoscópico; b) recuperação rápida; c) menor permanência hospitalar; d) menor formação de aderências; e) resultados no mínimo iguais aos das cirurgias convencionais, exceto em reanastomoses tubárias em que a técnica microcirúrgica ainda é melhor.

As cirurgias devem ser realizadas dentro dos princípios que regem a microcirurgia: a) boa exposição do campo operatório; b) irrigação contínua dos tecidos; c) uso de coagulação bipolar; d) manipulação delicada das estruturas pélvicas, com instrumental adequado; e) fios de sutura sintéticos finos; f) magnificação com lupa ou microscópio; b) peritonização sempre que possível. Podem-se utilizar produtos sintéticos como medida de prevenção de aderências (Interceed-TC7 e Gore-Tex).

Procedimentos

Salpingolise e Ooforolise: use de aderências ovarianas e peritubáricas

Fimbrioplastia: use de aderências fimbriais ou dilatação de fimose.

Salpingostomia: criação de um novo óstio na extremidade distal da trompa. O risco de gestação ectópica é bem maior que em outros procedimentos cirúrgicos tubários. Os fatores que influenciam o sucesso desta cirurgia são: diâmetro do hidrossalpinge, aparência das fímbrias após eversão, presença de aderências periovarianas e padrão rugoso da trompa na histerossalpingografia. Estudos preliminares sugerem que os achados como aderências intratubárias, aglutinação e mucosa delgada são fatores que empobrecem o prognóstico.

Obstrução Tubária Proximal: a cateterização transcervical pode ser útil para elucidar dados falso-positivos obtidos pela histerossalpingografia e também, desobstruir trompas bloqueadas com tampão mucoso ou desfazer sinéquias cornuais.

Reversão de Esterilização: a reversão da esterilização tubária continua atual, mesmo nos serviços que dispõem de FIV. Pacientes com prognóstico pobre para recanalização (comprimento tubário inadequado, lesões cornuais ou fimbriectomias distais) têm indicação para FIV. Trompas de comprimento igual ou inferior a 4 cm têm escassas chances de gestação com a reversão. Entre nós, os métodos de esterilização que causam menor dano tubário são, pela ordem: anéis de Yoon, técnica de Pomeroy, e as cauterizações mediante correntes bipolar e monopolar.

Os resultados esperados com essas diferentes técnicas são demonstrados na Tabela 7

| Tabela 7 | |
|---|------------------------|
| Resultados do tratamento cirúrgico no fator tubo-peritoneal | |
| Procedimento | Índice de Gestação |
| Salpingolise | 25-45% |
| Fimbrioplastia | 42% macro 59% micro |
| Salpingostomia | 15-30% |
| Obstrução tubária proximal | 30-50% |
| Reversão de esterilização | 50-70% |

TRATAMENTO DA ENDOMETRIOSE

Não existe consenso na literatura acerca do tratamento da endometriose em pacientes inférteis, sendo imprescindível a laparoscopia. Questiona-se se lesões mínimas e leves devem ser tratadas. Estudos prospectivos bem controlados mostram os mesmos resultados em grupos tratados e não tratados. As formas moderadas e graves devem ser tratadas no próprio ato do diagnóstico laparoscópico. Os focos são cauterizados, excisados, coagulados, ou vaporizados quando *laser* é disponível. Os endometriomas são tratados com exérese da cápsula preservando ao máximo o parênquima ovariano, ou através da vaporização do leito com *laser*. As aderências são desfeitas, tentando-se restabelecer a anatomia pélvica. O tratamento é normalmente complementado com drogas que suprimem a produção estrogênica ou que antagonizam seus efeitos (Tabela 8).

Tabela 8**Tratamento medicamentoso da endometriose**

| Grupo Farmacológico | Droga | Nome comercial | Dose | Via | Tempo de uso |
|---------------------------|---------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|------------------------|--------------|
| Análogos do GnRH | Acetato de Leuprolide | Lupron Depot | 3,75 mg/mensal 22,5 mg/trimestral | intramuscular | 3 a 9 meses |
| | Goserelina | Zoladex | 3,60 mg/mensal 10,8 mg/trimestral | subcutânea | 3 a 9 meses |
| | Triptorelina | Neo-Decapeptyl | 3,75 mg/mensal | intramuscular | 3 a 9 meses |
| Progestagênios sintéticos | Acetato de Buserelin | Suprefact E Depot | 0,9 mg/dia 6,3 mg bimestral | nasal intramuscular | 3 a 9 meses |
| | Danazol | Ladogal | 400 a 800mg/ dia | oral | 6 a 9 meses |
| | Gestrinona | Dimetrose | 5,0 a 7,5 mg/semana | oral | 6 a 9 meses |
| | Acetato de Medroxi-progesterona | Cytrin Farlutal Provera | 10 a 30 mg/dia | oral | 6 a 9 meses |
| | | Depo-Provera | 50 a 100 mg/20dias | intramuscular | |

Os análogos do GnRH são substâncias que bloqueiam a produção de gonadotrofinas, levando a um hipoestrogenismo acentuado, sendo seus principais efeitos colaterais os fogachos e a secura vaginal. Além disso, predispõem à perda óssea após seis meses de uso. Na tentativa de diminuir este impacto no metabolismo ósseo e nos sintomas climatéricos, alguns autores têm recomendado a associação dos análogos com pequenas doses de estrogênio (0,625 mg/dia de estrogênios conjugados) e com acetato de medroxiprogesterona. ou mesmo o uso de Tibolona. O Danazol e a Gestrinona, devido á ação androgênica, predispõem ao acne, hirsutismo, aumento da oleosidade da pele, aumento de peso e alteração da libido, além da modificação da voz que é o efeito mais temido e com frequência de caráter irreversível.

As portadoras de endometriose que não tiveram sucesso com o tratamento podem se submeter à FIV, com resultados semelhantes aos de mulheres sem esta patologia.

PROFILAXIA DO FATOR TUBO-PERITONEAL

- a) Tratamento eficaz da DST e da DIP, incluindo o parceiro.
- b) Medidas antiaderências em cirurgias pélvicas.
- c) Diagnóstico precoce e tratamento conservador das gestações ectópicas, com o uso de metotrexato sistêmico ou local (com orientação ecográfica) e da salpingostomia laparoscópica ou convencional.
- d) Diagnóstico precoce e tratamento adequado da apendicite.

CAPÍTULO VI

FATOR OVULATÓRIO

INTRODUÇÃO

A função ovariana é, certamente, o principal componente da fisiologia reprodutiva feminina, desde o desenvolvimento intra-uterino até o estágio da menopausa. O fenômeno mais refinado que ocorre a partir da menarca é a ovulação, que tem como objetivo a gravidez.

Esse evento ocorre normalmente a intervalos mensais, da puberdade às proximidades da menopausa, e somente é interrompido de forma fisiológica pela gravidez ou pela lactação.

Para que essa função ocorra a contento, o organismo humano dispõe do sistema neuroendócrino, composto dos seguintes compartimentos:

- Sistema nervoso central, integrado pelo córtex cerebral, sistema límbico, hipotálamo e hipófise, cuja ação principal é a liberação de neuro-hormônios e gonadotrofinas.
- Ovários, cujas funções principais são a modulação da secreção das gonadotrofinas e a produção de estrogênios, inibina e progesterona, associadas a substâncias parácrinas e autócrinas, que condicionam o fenômeno reprodutivo.
- Glândulas anexas: tireóide, adrenais e pâncreas, que participam indiretamente da fisiologia ovariana.
- Tecido adiposo periférico, cuja importância está relacionada à retenção e conversão periférica de esteróides.

As alterações ovulatórias estão presentes em 15% dos casais portadores de infertilidade.

A anovulação crônica ocupa maior destaque, seguida da disfunção lútea e da síndrome de luteinização folicular sem rotura (LUF).

FISIOLOGIA

A gônada feminina sofre profundas alterações desde a vida embrionária até a menopausa. Na quinta semana, as células germinativas primordiais migram do saco vitelino até a crista gonadal. As divisões mitóticas cessam na sétima semana da vida embrionária, quando a população total de células germinativas já está definida, passando a serem denominadas oócitos. Essas células permanecem em estágio de prófase da primeira divisão meiótica, cujo processo pode perdurar até a proximidade da menopausa.

O subsequente declínio na população de oócitos é decorrente de dois mecanismos: ovulação e atresia folicular.

O número máximo de células germinativas no ovário fetal, alcançado em torno da 20ª semana, tem sido estimado entre 6 e 7 milhões, declinando rapidamente para dois milhões de oócitos por ocasião do nascimento.

Até a menarca, o fenômeno de atresia diminui ainda mais essa população, fazendo com que a mulher inicie a sua vida reprodutiva com aproximadamente 400.000 oócitos.

O oócito primário detido no estágio de prófase da primeira divisão meiótica completará a sua evolução graças ao pico de LH pré-ovulatório, quando se verifica a extrusão do primeiro corpúsculo polar, e assim alcança o estágio de metáfase.

Somente 0,01 % do número original de oócitos será utilizado no decorrer da vida reprodutiva. O restante caminha para a atresia.

Está muito bem estabelecido que as mulheres produzem a cada quatro semanas apenas um oócito fertilizável. A dinâmica desse mecanismo processa-se nas três fases descritas a seguir.

FASE FOLICULAR

Na fase folicular destacam-se três eventos (Figura 3).

Recrutamento

Esse termo caracteriza a gonadotrofina-dependência do folículo (fase de crescimento rápido). O recrutamento começa ao final da fase lútea do ciclo prévio, até o quinto ou, no mais tardar, sétimo dia do ciclo atual. O mecanismo é pouco conhecido, mas depende basicamente da atuação de fenômenos parácrinos no parênquima ovariano.

Seleção

Indica a redução final do tamanho da coorte no processo ovulatório, levando um grande número de folículos à atresia. É a culminação do recrutamento e o momento no qual a influência de um folículo único condiciona um ambiente onde somente ele poderá amadurecer e atingir a postura ovular.

Dominância

É o intervalo de crescimento que sucede a seleção e precede a postura ovular. O folículo que mais rapidamente adquire aromatase e receptores FSH torna-se dominante. O eixo hipotálamo-hipofisário requer níveis de 200 pg/ml de 17β-estradiol, por um período mínimo de 36 horas, para descarregar um pico de LH suficientemente capaz de detonar a postura do óvulo.

POSTURA OVULAR

O mais significativo marcador é o pico de LH que é precedido de um aumento acelerado de estradiol sérico. A ovulação ocorre 10 a 12 horas após o pico, e 36 horas após o início da onda de LH.

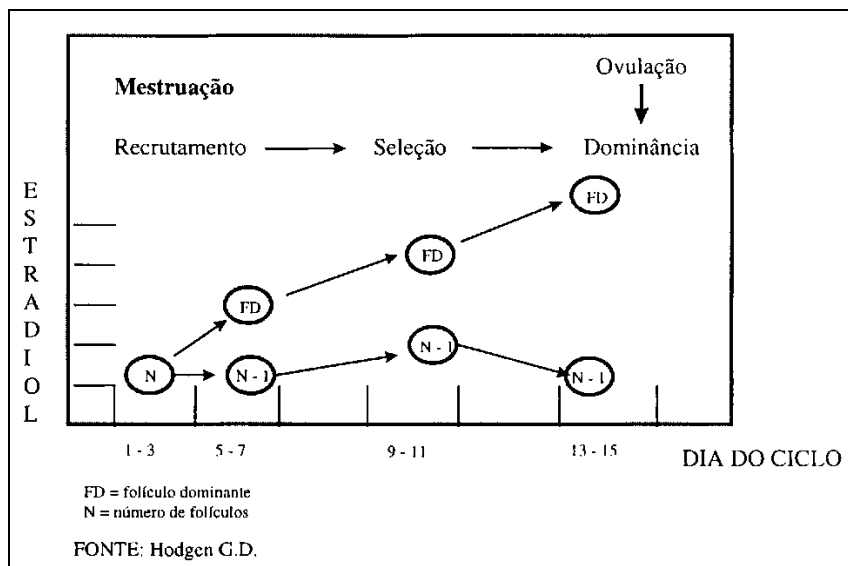


Figura 3 – Mecanismo da Ovulação

Esse evento garante o prosseguimento da meiose, com a extrusão do primeiro corpúsculo polar, tornando o oócito apto a ser fertilizado.

FASE LÚTEA

A função do corpo lúteo depende, fundamentalmente, do desenvolvimento adequado das células da teca e da granulosa durante a fase folicular.

Essa estrutura endócrina é necessária para manter a gestação, até que a placenta adquira competência para secretar quantidade adequada de progesterona. Estudos recentes utilizando o modelo de receptora em programa de doação de oócitos confirmaram a oitava semana de gravidez como a fase de transição da dominância entre o corpo lúteo e a placenta, na secreção de progesterona.

ETIOPATOGENIA

Os distúrbios da ovulação podem ser conseqüência do comprometimento anatômico ou funcional do eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano, associado a distúrbios de glândulas anexas (tireóide e adrenais) ou a alterações do meio ambiente interno ou externo (Figura 4).

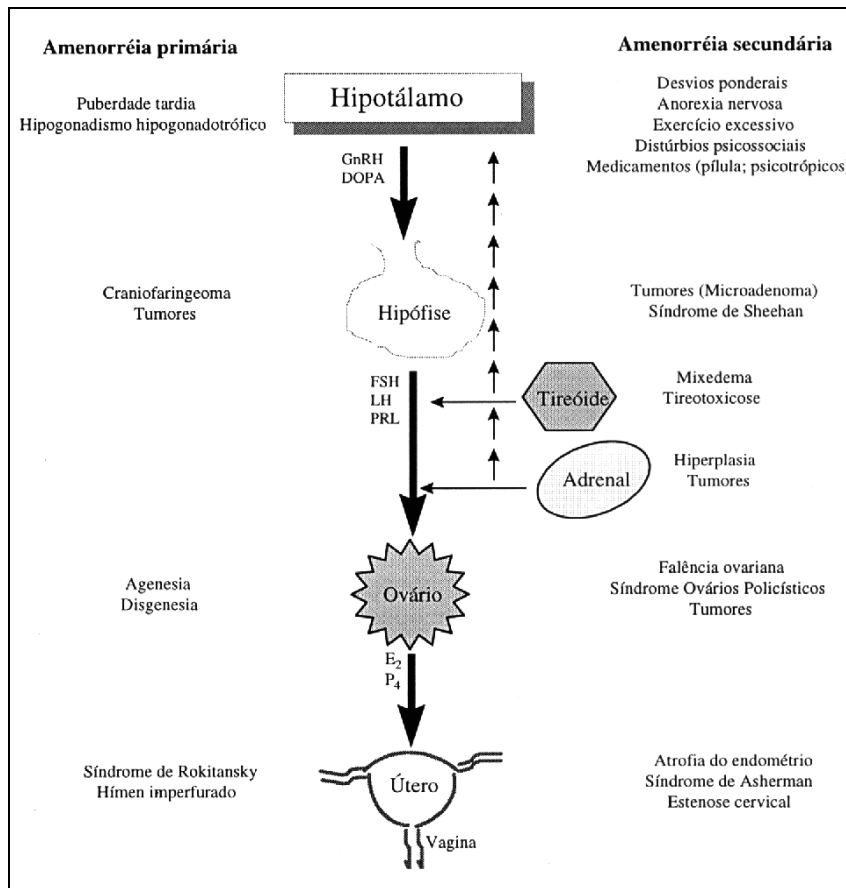


Figura 4- Etiologia da amenorréia

PROPEDÊUTICA

Existem três meios comprobatórios da ocorrência da ovulação: presença de gravidez, captura do óvulo na tuba uterina, ou no fundo de saco posterior, e a recuperação de embriões na cavidade endometrial. As demais constituem provas de avaliação indireta, baseadas na ação dos esteróides ovarianos sobre os efeitos periféricos.

TEMPERATURA CORPÓREA BASAL (TCB)

É o meio mais simples e menos dispendioso para sugerir retrospectivamente a ocorrência de ovulação. A ação termogênica da progesterona ou de metabólitos eleva a temperatura corporal após a ovulação, configurando uma curva bifásica (Capítulo II).

ANÁLISE DO MUCO CERVICAL

O muco do canal cervical apresenta variação cíclica dependente da estimulação dos esteróides sexuais, devendo ser avaliado qualitativa e quantitativamente. Os teores secretórios condicionam várias propriedades reológicas ao muco, que variam de acordo com a fase de dominação estrogênica ou progesterônica (Capítulo II). Nessas condições, pode-se suspeitar de anovulação na vigência de atraso menstrual com presença de muco estrogênico.

BIÓPSIA DO ENDOMÉTRIO (BE)

A interpretação histológica de um fragmento de endométrio, obtido com auxílio de uma cureta de Novak, entre a fase lútea média e tardia, talvez seja o melhor método para avaliar a função lútea. Deve ser analisada em conjunto com dados do ciclo menstrual e idealmente com informações da ecografia pélvica seriada. A presença de endométrio assincrônico, segundo o padrão histológico de Noyes, Hertig & Rock, confrontado com os resultados hormonais, constitui elemento de alta acurácia para a confirmação da disfunção ovulatória

DOSAGENS HORMONAIS

A dosagem de progesterona sérica permite a avaliação da fase lútea. Deve ser solicitada uma coleta na fase lútea média, entre três a cinco dias após a elevação térmica. Outra alternativa é solicitá-la seis a oito dias após o colapso folicular detectado pela ecografia pélvica seriada.

Quando existe evidência de hiperandrogenismo, deve-se requisitar, na fase folicular: testosterona sérica, testosterona livre, androstenediona e sulfato dehidroepiandrosterona (S-DHBA).

A dosagem de 17-OH-progesterona é muito importante quando existe suspeita de hiperplasia congênita de adrenal. O cortisol sérico matutino também é solicitado na hipótese de disfunção adrenal.

Na possibilidade de disfunção da tireóide, faz-se necessário obter as dosagens de hormônio tireoestimulante (TSH), tiroxina (T₄), e triiodotironina (T₃). Provas imunológicas podem ser necessárias para detectar a presença de auto-anticorpos (antimicrosomal e antitireoglobulina).

Uma avaliação da prolactina (PRL) é útil na vigência de desvio menstrual ou galactorréia. Níveis superiores ou iguais a 100 mg/ml indicam a necessidade de estudo da sela turca.

Finalmente, nas mulheres com idade superior a 35 anos ou portadoras de desvio menstrual, é recomendado proceder à avaliação da reserva folicular ovariana, mediante a dosagem do FSH no terceiro ciclo (Capítulo II).

Os testes de estimulação (ACTH, GnRH, TSH) raramente são efetuados.

ULTRA-SONOGRAFIA ENDOVAGINAL (US-EV)

A realização seriada de três a quatro exames possibilita a documentação do fenômeno ovulatório, cuja importância se reveste em: estabelecer data para provas propeidêuticas; monitorizar a resposta ovariana e endometrial em uso, ou não, de indutores de ovulação.

Além do desenvolvimento folicular, desde a fase do recrutamento até a postura ovular, a ultra-sonografia endovaginal permite caracterizar o estágio evolutivo do endométrio, através da sua espessura e pardo. A correlação entre o desenvolvimento do folículo e do endométrio reveste-se de importância como fator prognóstico em procedimentos terapêuticos.

ROTEIRO SEMIOLÓGICO DE ACORDO COM O PADRÃO DO CICLO MENSTRUAL

A avaliação básica da função ovariana *vai* depender do ritmo menstrual da mulher.

Mulher Eumenorréica

Cerca de 95 % das mulheres ovulam quando apresentam ciclos regulares. No entanto, segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), a mulher deixa de ovular em dois a três ciclos durante o ano, razão pelo qual são necessários dois meses de avaliação para se concluir pela presença de ciclo anovulatório. O importante não é só detectar o momento da rotura folicular, mas, também, a qualidade funcional do corpo lúteo. Isso pode ser avaliado pelos seguintes métodos semiológicos (Capítulo II): temperatura corpórea basal (TCB); progesterona sérica; biópsia do endométrio (BE).

Mulher Ospo-Espaniomenorréica ou Amenorréica

As mulheres que menstruam com intervalos longos (seis semanas ou mais) geralmente apresentam disfunções no eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano. As glândulas anexas, como tireóide e adrenal, podem, também, manifestar inadequação fisiológica, capazes de influenciar a periodicidade menstrual. Nessas condições patológicas abem os seguintes exames:

- ultra-sonografia endovaginal;
- dosagens de FSH, LH, E₂ e PRL;
- dosagens de TSFH, T₃ e T₄ livre;
- dosagens de S-DHEA, testosterona total e livre e androstenediona;
- estudo da sela turca (se a PRL estiver aumentada);
- videolaparoscopia e análise genética em situações especiais.

TRATAMENTO

PROTOCOLO DE ESTIMULAÇÃO DA OVULAÇÃO

- dosagens de TSH, T₃ e T₄ livre;
- dosagens de S-DHEA, testosterona total e livre e androstenediona;
- 4 estudo da sela turca (se a PRL estiver aumentada);
- , videolaparoscopia e análise genética em situações especiais.

TRATAMENTO

PROTÓCOLOS DE ESTIMULAÇÃO DA OVULAÇÃO

Até há pouco tempo, a indução ovulatória com fármacos era restrita às mulheres com opso-espasiomenorréia ou amenorréia sem dano ovariano. Mais recentemente, essas drogas têm sido utilizadas, também, para tratar defeitos da fase lútea, estimular a captura de um número maior de oócitos para realização de fertilização *in vitro* e prover terapia empírica em mulheres portadoras de infertilidade sem causa aparente. Quando os ovários são estimulados para obtenção de vários oócitos, a técnica é denominada superovulação.

Citrato de Clomifeno

O citrato de clomifeno (CC) é usualmente administrado na dose de 50 a 150 mg, diariamente, durante cinco dias, iniciando entre o terceiro e o quinto dia após a menstruação espontânea, ou induzida pela medroxiprogesterona (10mg por dia, durante oito dias).

A monitorização ovulatória pode ser feita pela temperatura corpórea basal e/ou ecografia pélvica. Quando está em pauta o coito programado, ou a inseminação intra-uterina (IIU), preferencialmente deve-se utilizar a ecografia pélvica. Quando o folículo dominante atinge 18-22 mm de diâmetro médio, administra-se o hCG (5.000 a 10.000 UI), via intramuscular.

Por ciclo, as taxas obtidas de ovulação oscilam entre 70 e 85%; de gravidez entre 30 e 35%; de abortamento ao redor de 20% e, de gemelaridade, aproximadamente 10%.

Oitenta e cinco por cento das pacientes que respondem ao CC o fazem nos quatro primeiros ciclos, não se justificando prorrogar a terapia por mais que seis ciclos.

As principais complicações e efeitos colaterais são: hiperestimulação ovariana, multigemelaridade, sintomas vasomotores, desconforto abdominal, e escotomas visuais.

Após três ciclos de tratamento sem êxito, deve-se rever globalmente o caso, optando-se eventualmente por outra droga indutora, tal como gonadotrofinas.

Citrato de Clomifeno Associado a Outras Drogas

Muitas mulheres com distúrbios ovulatórios podem ter hiperandrogenismo associado. Nesse caso, é útil administrar dexametasona (0,5 mg) ou prednisolona (5 mg) diariamente à noite, durante duas semanas, antes do início do citrato de clomifeno. O corticóide só deverá ser interrompido com a confirmação de gravidez.

Outra forma de associação é com estrogênios, para compensar a ação deletéria do CC sobre o muco cervical e o endométrio. No entanto, os resultados não são alentadores e, em algumas oportunidades, inibem a ovulação.

A combinação com gonadotrofinas é a mais freqüente, atualmente, para a programação de IIU. Pode-se utilizar o esquema de Kistner, que consiste na administração de: 100 mg/dia de CC, do 2º ao 9º o dia, e 150

UI de hMG, no 10º, 11º e 12º dias. Quando os folículos tiverem, no mínimo, 17mm de diâmetro, administra-se 5.000 UI de hCG.

Ciclos onde se atingiu a maturação folicular e o endométrio não apresentou espessura igual ou maior que 7mm, acompanham-se de escassas chances de gestação.

Bromo-Ergocriptina

A maioria das mulheres amenorréicas com hiperprolactinemia têm níveis séricos baixos de estradiol (<40 pg/ml); por conseguinte não sangram com o teste da progesterona e não respondem ao citrato de clomifeno. Nestes casos, está indicado o tratamento com esse alcalóide.

A dose é de 2,5 mg a 10 mg/dia, administrada à noite, ininterruptamente ou somente na fase folicular, nas pacientes que ainda ciclam. Deve-se interromper a droga durante a gravidez, embora não haja referências de aumento de teratogênese.

Existem alguns efeitos colaterais, como cefaléia, diarreia, vômitos e obstipação intestinal. O mais freqüente é a ocorrência de náuseas, responsáveis na maioria das vezes pela descontinuidade do tratamento. Nesse caso, pode-se optar pelo uso, intravaginal, do mesmo comprimido, com boa eficácia e melhor tolerabilidade.

O índice de ovulação é alto quando a mulher é hiperprolactinêmica, oscilando de 70 a 90%.

Indução satisfatória e conseqüente gravidez têm sido relatadas em mulheres portadoras de prolactinoma. A droga reduz o volume dos micro e dos macroadenomas. Nesses casos, as doses necessárias podem alcançar 20 a 30 mg/dia, podendo o tratamento continuar durante toda a gravidez, se houver necessidade.

Gonadotrofina de Mulher Menopausada (hMG e FSH)

A indicação primordial é para pacientes com distúrbios ovulatórios que não responderam ao CC ou à bromoergocriptina, e nas mulheres amenorréicas com o eixo hipotálamo-hipofisário comprometido.

Cada paciente responde individualmente à administração de hMG, podendo a resposta variar de um ciclo ao outro na mesma paciente. Daí ser imperativo monitorizar de forma adequada a estimulação mediante ecografia e, eventualmente, realizar dosagens de estradiol. A análise do muco cervical não é suficiente para detectar a zona de risco entre a estimulação ideal e o hiperestímulo.

Existe excelente correlação entre o diâmetro do folículo dominante e o nível sérico de E2. O folículo dominante (acima de 15 mm) expressa nível de estradiol ao redor de 250 pg/ml. Se houver muitos folículos dominantes, pode ocorrer o risco de gestação múltipla ou hiperestimulação ovariana. Nesses casos, deve-se cancelar o ciclo, não se administrando o hCG, uma vez que este é o agente desencadeante da síndrome de hiperestímulo ovariano.

As mulheres normoestrogênicas, e sobretudo portadoras de ovários aumentados e policísticos, com taxa alta de LH ou relação LH/FSH aumentada, são as mais propensas a apresentar hiper-resposta.

O tratamento com gonadotrofinas é complexo e dispendioso. Índices de gravidez giram em torno de 58%, após 6 a 12 meses de tratamento.

Novas preparações de gonadotrofinas foram desenvolvidas com o intuito de aumentar o índice de gravidez. Assim, surgiram formulações com relação FSH/LH 3:1 (Folítropina) e 99:1 (Folítropina altamente purificada), especialmente indicadas para as pacientes portadoras de síndrome dos ovários policísticos (SOP) que têm taxas mais elevadas de LH em circulação.

Os esquemas de indução da ovulação com hMG exigem uma criteriosa monitorização do recrutamento e crescimento folicular, para que se consiga otimizar satisfatórios índices de gravidez, com baixos percentuais de efeitos desagradáveis. Diante disso, preconiza-se o seguinte roteiro:

1. realizar ecografia endovaginal no 3º dia do ciclo, para análise das condições basais endométrio-ovarianas;
2. administrar 75 a 225 UI, diariamente, iniciando no 3º dia do ciclo (a dose varia na dependência da idade e de outras condições da paciente);
3. ecografia endovaginal no 8º dia e, de acordo com o resultado, programar as ecografias seguintes e ajustar as doses subseqüentes do hMG;
4. ministrar 5.000 a 10.000 UI de hCG via intramuscular, quando um ou mais folículos atingirem no mínimo 17mm;
5. recomendar coito natural ou IIU, 24 a 42 horas após hCG;
6. evitar o uso de hCG, se houver mais de 4 folículos dominantes.

As complicações podem incluir hiperovulação e, como conseqüência, gestação múltipla e síndrome de hiperestimulação ovariana. Esta consiste de aumento súbito dos ovários, ascite, derrame pleural, insuficiência renal e fenômenos tromboembólicos decorrentes de hemoconcentração.

FSH Recombinante Humano (r-hFSH)

O r-hFSH é um hormônio humano obtido em laboratório mediante tecnologia do DNA recombinante. O processo de preparação desta gonadotrofina consiste na transfecção de células ovarianas de Hamster chinesa, com plasmídeos contendo as duas subunidades dos genes com o código do FSH humano.

A substância final guarda perfeita identidade com o produto oriundo de fluidos humanos tanto na seqüência de aminoácidos, quanto na afinidade por receptores específicos e atividade biológica. Acrescente-se a isso, que o r-hFSH não possui nenhuma contaminação pelo LH, constituindo-se assim em um agente monoterapêutico.

Está disponível no mercado brasileiro em apresentações contendo 75 e 150 UI (Gonal-F - SERONO) e 50, 100 e 150 UI (Puregon-ORGANON). O conteúdo de até três ampolas pode ser dissolvido em um mililitro de

solução salina. Deve ser conservado ao abrigo da luz, em temperatura de 2 a 30⁰C. Face à sua alta pureza (>99%), pode, além da aplicação intramuscular, ser injetado por via subcutânea, pela própria paciente.

O r-hFSH apresenta uma meia vida na circulação que gira em torno de 40 horas, o que permite a administração de uma aplicação diária.

Está indicado no tratamento da infertilidade conjugal, em todas as situações nas quais se pretenda estimular o recrutamento e desenvolvimento folicular ovariano. Assim sendo, as principais indicações são as que se seguem.

Anovulação

1 - Anovulação normoestrogênica (Grupo II da OMS) onde temos com freqüência os casos de síndrome de ovários policísticos (SOP), que se acompanham, freqüentemente, de níveis de LH elevados e a produção de FSH diminuída. Na SOP, o principal indutor de ovulação ainda é o clomifeno, entretanto, sabe-se que 25 a 30 % dos casos deixam de responder a essa medicação. Face a isso, preparados que veiculam FSH puro, com baixos teores de LH, ou melhor ainda o FSH recombinante, isento de LH, passam a ter uma especial indicação. Deve-se iniciar o estímulo com doses baixas do r-hFSH, dentro dos três primeiros dias do ciclo, após menstruação espontânea ou induzida. A dose diária preconizada é de 50 a 75 UI de r-hFSH, durante sete dias. No oitavo dia de estímulo, procede-se avaliação ultra-sonográfica da resposta ovariana. A dose poderá ser mantida ou aumentada (100 a 150 UI por mais sete dias e, se necessário, 150 a 225 UI na terceira semana) na dependência do recrutamento folicular.

Na vigência de um ou até quatro folículos com diâmetro médio de 17 mm, aplica-se 5.000 ou 10.000 UI de HCG, para mimetizar a ação do LH e desencadear a ovulação. A rotura folicular é esperada em torno de 36 horas após a injeção de HCG, período no qual o casal deve ser estimulado à prática sexual. Existindo mais que quatro folículos dominantes não se recomenda manter a medicação, face ao risco de hiperestímulo e multigemelaridade, devendo ser cancelada a aplicação do HCG.

O apoio da fase lútea pode ser realizado como foi previsto anteriormente, em usuárias de indução da ovulação com gonadotrofinas convencionais.

2 - Anovulação hipoestrogênica hipogonadotrófica (Grupo 1 da OMS), habitualmente, de origem hipotalâmica. Incluem-se nele a síndrome de Kallman, a amenorréia das atletas, a anorexia nervosa e os casos de amenorréia hipotalâmica idiopática. Nessa condição, a alternativa mais prática e eficaz são os preparados que veiculam FSH e LH em proporções iguais. Face aos teores de LH e FSH reduzidos, a utilização isolada de FSH, quer seja de origem urinária, ou mesmo recombinante, é capaz de induzir o crescimento folicular, entretanto os níveis de estradiol circulantes permanecem baixos e o endométrio fino, inapropriado à nidação. Isso comprova a necessidade da presença de algum teor de LH circulante para que as células da teca e da granulosa possam, de modo integrado, fabricar estradiol a partir de androgênios, cuja produção é estimulada pela ação do LH. Diante disso, a aplicação do r-hFSH deve se fazer de modo associado ao LH recombinante, a ser lançado em nosso mercado nos próximos meses. O esquema preconizado é iniciar-se com dose de 150 UI de FSH, associado ao LH recombinante numa dose de 75 a 225 UI, diária, por IM ou subcutânea.

A ultra-sonografia seriada a partir do 80 dia de medicação orienta as doses subseqüentes e determina o momento da aplicação do HCG, na dose de 5.000 a 10.000 UI. É igualmente recomendado não aplicar a gonadotrofina coriônica se mais que quatro folículos dominantes (acima de 15 mm) estão presentes, face ao risco de gestação múltipla e hiperestímulo ovariano.

Como opção para esse grupo de mulheres, pode-se lançar mão do fator liberador de gonadotrofina (RH-LH), que pela sua incômoda aplicação intravenosa, mediante bomba de infusão, ou mesmo por via subcutânea, não conseguiu até hoje obter larga aceitação.

Outras Disovulias

Nesse grupo incluem-se os defeitos da fase lútea, a LUF (luteinização do folículo não roto) e a infertilidade sem causa aparente, onde atribui-se que defeitos ovulatórios ocultos possam justificar a infertilidade. Quando o objetivo é corrigir tais alterações, existe a preocupação em limitar-se o recrutamento folicular a um número menor que quatro folículos dominantes. Nessas condições pode-se utilizar gonadotrofinas e entre elas o r-hFSH, sobretudo quando outros esquemas mais simples, a exemplo do clomifeno, não surtiram o efeito desejado. No caso do r-hFSH, a indução do estímulo ovariano é iniciada nos três primeiros dias do ciclo, com uma aplicação diária, IM ou subcutânea, na dose de 75 a 150 UI. A monitorização ultra-sonográfica a partir do oitavo dia do ciclo determina, como descrito acima, o momento de aplicação do HCG. O apoio da fase lútea segue princípios semelhantes àqueles descritos para mulheres que usam gonadotrofinas convencionais.

Técnicas de Reprodução Assistida

Habitualmente são utilizados indutores de ovulação quer seja em procedimentos de baixa complexidade, a exemplo da inseminação intra-uterina, quer seja naqueles de alta complexidade, como a fertilização "in vitro" (FIV), onde a realização desse procedimento em ciclo natural se acompanha de resultados insatisfatórios. Quando o objetivo é obter estímulo ovariano controlado para inseminação intra-uterina (IIU), pode-se adotar o esquema de indução de ovulação utilizado em pacientes com infertilidade de causa desconhecida e outras disovulias, devendo a amostra seminal, após preparo laboratorial, ser inseminada em torno de 36 horas após a aplicação do HCG.

Nos casos de fertilização *in vitro* busca-se recrutamento folicular mais amplo. Para isso necessitamos de doses maiores de gonadotrofinas. Habitualmente, inicia-se o estímulo ovariano, após inibição da secreção gonadotrófica hipofisária com análogo do GnRH, aplicando-se 150 a 225 UI de r-hFSH. Após o quarto dia de estímulo, a dose pode ser flexibilizada de acordo com a resposta ovariana mensurada pela ultra-sonografia. Quando pelo menos três folículos atingem um diâmetro médio igual ou maior que 17 mm, aplica-se 10.000 UI de HCG. O suporte da fase lútea pode ser realizado com HCG ou progesterona.

A experiência mundial tem mostrado índices de gravidez em torno de 22% por ciclo. As taxas de hiperestímulo, gestação múltipla e abortamento estão em níveis semelhantes àqueles observados com o uso do FSH urinário.

GnRH

O uso de fator liberador de gonadotrofina tem sua maior indicação nos casos de amenorréia hipotalâmica. Entretanto, a sua utilização é complexa, devendo ser administrado sob a forma de bomba de infusão portátil para a injeção endovenosa, ou subcutânea de maneira pulsátil. Esses fatores limitam seu uso na prática clínica.

Agonista do Hormônio Liberador Hipotalâmico (GnRH-a)

No tratamento das disovulias, a indicação preferencial para o uso de GnRH-análogo é na indução da ovulação em pacientes portadoras de SOP, com o objetivo de reduzir os níveis de LH. Após uma a duas injeções do hormônio, na formulação de depósito, os ovários adquirem condições mais favoráveis para responder às gonadotrofinas.

Existem, entretanto, diversos protocolos de indução do hiperestímulo ovariano com GnRH-a em reprodução assistida. O mais utilizado é o protocolo longo, no qual o análogo é iniciado na fase lútea média. Seguindo-se à dessensibilização hipofisária e hipoestrogenismo subsequente, associam-se gonadotrofinas para indução do crescimento folicular. Outro, é o protocolo curto, onde o análogo é introduzido no início da fase folicular, seguindo-se a administração de gonadotrofinas. Existem ainda outros esquemas, entre eles o ultracurto, pouco utilizado. Os principais objetivos de tais protocolos são: melhorar o recrutamento folicular e prevenir a descarga prematura de LH.

Gonadotrofina Coriônica (hCG)

Extraída da urina de mulher grávida, tem ação LH símile, portanto reúne condições para desencadear a postura ovular, promover a extrusão do primeiro corpúsculo polar, e bloquear o fator inibidor da maturação oocitária. Deve ser administrada, de rotina, às pacientes sob ação estimulatória de gonadotrofinas e, eventualmente, naquelas com ciclo induzido com citrato de clomifeno.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

A ressecção cuneiforme dos ovários, idealizada por Thaller e muito utilizada no passado, foi destituída de importância em face dos excelentes resultados da terapia medicamentosa. Além de propiciar resultados transitórios e recidivantes, esse procedimento causa freqüentemente aderências perianexiais.

Recentemente, foi proposta uma modificação no tratamento cirúrgico: a cauterização ou ablação a laser dos múltiplos cistos.

Essa técnica, também chamada pérfuro-cauterização, é realizada por via laparoscópica. Logo após a cirurgia, os níveis de LH, testosterona e androstenediona caem abruptamente, permanecendo suprimidos durante período de tempo variável. Apesar de ter apresentado animadores resultados de gravidez e regularização do ciclo menstrual, a técnica ainda gera controvérsias.

Por essas razões expostas, o tratamento medicamentoso continua sendo o método de escolha para os distúrbios ovulatórios.

TRATAMENTO DA FASE LÚTEA DEFICIENTE

Tratando-se de entidade multifatorial, faz-se necessário identificar, através da semiologia, a causa do distúrbio: insuficiência de FSH na fase folicular; pico de LH inadequado; hiperprolactinemia, etc. Cabe corrigir desvio ponderal, hábitos inadequados, como exercícios excessivos, e investigar o uso de drogas.

O tratamento consiste, basicamente, na correção do distúrbio endócrino. Na impossibilidade de elucidar o diagnóstico etiológico, a terapêutica é dirigida desde o início da fase folicular, no sentido de incrementar o desenvolvimento folicular através dos métodos anteriormente analisados. Na segunda fase, utiliza-se progesterona natural ou hCG, com o intuito de propiciar suporte adequado para a nidificação. Pode-se utilizar um dos esquemas a seguir.

a) hCG: três aplicações de 1.000 ou 2.000 UI/IM, com intervalo de três dias, iniciando-se no terceiro dia após a primeira aplicação do hCG.

b) progesterona (que deve ser administrada do terceiro dia após a detecção da ovulação, até a oitava semana, se ocorrer a gravidez).

- Via vaginal, 25 mg duas vezes ao dia, sob a forma de supositório ou creme; ou na forma micronizada (Utrogestan), 100 a 200 mg por dia.
- Via intramuscular (progesterona oleosa), 50 mg/diariamente.
- Via oral micronizada (Utrogestan), 100 a 200 mg por dia.

CAPÍTULO VII

FATOR MASCULINO

INTRODUÇÃO

O fator masculino, isoladamente, é responsável por cerca de 35% dos casos de infertilidade conjugal, e está associado a fatores femininos em 20% das uniões inférteis. Apesar de, ainda hoje, na grande maioria das vezes, ser a mulher quem procura o ginecologista para queixar-se da dificuldade de ter filhos, o fator masculino é o que deve ser inicialmente investigado. Isto se deve ao fato de ser mais objetivo, econômico, e menos agressivo.

CAUSAS DE INFERTILIDADE MASCULINA

As causas de infertilidade do homem podem ser classificadas como pré-testiculares, testiculares e pós-testiculares. Para fins práticos, pode-mos classificá-las de acordo com os achados dos espermogramas.

- a) AZOOSPERMIAS EXCRETORAS: podem ser causadas por malformações congênitas (agenesias de segmentos da via seminal), infecções, traumatismos e vasectomia.
- b) AZOOSPERMIAS SECRETORAS: podem ser determinadas por síndrome das células de Sertoli isoladas (síndrome de del Castillo, Trabucco y la Balze), síndrome de Klinefelter, síndrome de Reifenstein, síndrome de Steiner ou distrofia miotônica, orquite pós-parotidite, criptorquidia bilateral, torção do cordão espermático, irradiação, uso de citostáticos, pan-hipopituitarismo do adulto, síndrome de Kallman, maturação incompleta ou bloqueio da espermatogênese, e por hipogonadismos hipogonadotróficos pós-puberais.
- c) OLIGOASTENOZOOSPERMIAS: podem ser causadas por insuficiência gonadotrófica, patologias da via seminal e das glândulas anexas (patologias congestiva, infecciosa, obstrutiva e espasmódica); alterações testiculares primitivas (varicocele, alterações inflamatórias, patologias imunológicas, hipoplasia testicular e criptorquidia); alterações gerais: profissionais, psíquicas, infecções gerais, medicamentos, endocrinopatias, causas genéticas e outras causas (tabagismo, etilismo, drogas, etc).
- d) ASTENOZOOSPERMIAS: podem ser causadas por alterações morfológicas; alterações ultra-estruturais; alterações na constituição do plasma seminal (viscosidade, osmolaridade, pH e na concentração de potássio, frutose, ácido cítrico e ascórbico); pela presença de infecções, efeito de antibióticos e ação de anticorpos contra os SPTZ.
- e) TERATOZOOSPERMIA: provocada na maioria dos casos pela varicocele, ou, então, por alterações citogenéticas.

f) OUTRAS: necrozoospermias (que podem ser transitórias nas infecções do trato genital); hipospermia; hiperespermias.

INVESTIGAÇÃO

HISTÓRIA CLÍNICA

Deve ser elaborada na presença do casal, através de uma entrevista orientada, procurando focar os dados de maior importância na infância, puberdade e idade adulta do paciente. Além de contribuir para esclarecimento diagnóstico, em aproximadamente 25% dos pacientes, a história serve para definir o prognóstico e influenciar as decisões a respeito do tratamento.

O quadro que se segue mostra os itens mais importantes a serem pesquisados.

| SIM | NÃO | DISCRIÇÃO | COMENTÁRIOS |
|-------------------------|-----|---|-------------|
| | | Parentesco entre os pais | |
| | | Idade dos pais acima de 35 anos | |
| | | Irmãos e parentes - estado de saúde | |
| | | Filhos oriundos de uniões anteriores | |
| | | Doenças próprias da infância | |
| | | Testículo ectópico | |
| | | Parotidite - orquite - idade | |
| | | Doenças venéreas; infecção do escroto | |
| | | Trauma em escroto, hemospermia | |
| | | Exposição p1 químicos e solventes | |
| | | Exposição pi RX, injeção de radioisótopos | |
| | | correção de hérnia | |
| | | Outras cirurgias | |
| | | Altas mudanças térmicas, banhos quentes | |
| | | Tabagista | |
| | | Etilista | |
| | | Drogas ou medicamentos | |
| | | Impotência: frequência dos coitos | |
| | | Ereção mantida durante o coito | |
| | | Presença de ejaculação | |
| | | Investigação prévia de infertilidade | |
| | | Tempo de exposição à gravidez | |
| | | Métodos anticoncepcionais utilizados | |
| | | Parceira já estudada | |
| Informações Adicionais: | | | |

EXAME FÍSICO

O exame físico deve ser realizado em um ambiente privado, que não seja frio. Nessa ocasião, pergunta-se o que não foi possível na presença da parceira (DST, fertilidade anterior ou extraconjugal, etc.).

Peso, altura, envergadura, distribuição do tecido adiposo, distribuição dos pêlos, desenvolvimento muscular e características da pele fazem parte do exame físico geral. Em seguida, realiza-se um exame por segmento, ou seja, cabeça, pescoço, tórax, abdome e extremidades.

O exame físico genital direciona-se para o pênis, bolsa escrotal, próstata e vesículas seminais.

a) Pênis: observar, a presença de fimose, aparência da mucosa balânica, presença da doença de Peyronie, situação do meato uretral e secreção uretral.

b) Bolsa escrotal: inspeção e palpação, atentando para a presença de cicatrizes, rugosidades e espessura. Através da manobra de Valsalva, observar se há ou não presença de varicocele clínica, visto ser esta uma das causas mais frequentes de alteração da fertilidade masculina. A estetoscopia dopler e a termofita são utilizadas para diagnóstico da varicocele subclínica. Os deferentes são facilmente palpáveis. Na falta dos mesmos ao exame físico, suspeita-se de agenésia devido a malformação congênita.

c) Testículos.

* Sensibilidade e superfície: a sensibilidade à palpação faz com que o paciente normalmente manifeste reflexo de defesa. Não há relação do aumento na sensibilidade com patologia testicular. A superfície deve ser lisa e sem irregularidades.

* Situação: devem estar livres na bolsa escrotal e não ascender além do anel inguinal superficial.

* Volume: medem-se os três diâmetros com um paquímetro ou através dos vários orquidômetros existentes. O volume deve ser superior a 15 cm³.

* Consistência: deve ser firme e elástica. Testículos amolecidos ou com aumento da consistência são sempre patológicos.

d) Epidídimos: deve-se palpar o órgão como um todo e em seguida por segmentos.

*Cabeça: procuram-se cistos e aumento do volume (*globus major*).

*Corpo: não é palpável, devido à sobreposição do cordão espermático.

*Cauda: investiga-se a presença de nódulos na alça epidídimo-deferencial.

e) Próstata e vesículas seminais: o exame da próstata deve atentar para a sensibilidade, mobilidade, superfície, consistência e limites. Observa-se a ocorrência de tumefação, processos congestivos e de prostatite, fibroses, nódulos, etc. As vesículas seminais e as ampolas dos deferentes não são palpáveis em condições de normalidade.

EXAMES LABORATORIAIS

Espermograma

De todos os protocolos que se propõem a estudar a infertilidade, a avaliação do sêmen figura em primeiro lugar. Na eventualidade de uma análise ser considerada "normal", podemos, a princípio, excluir o fator masculino como responsável pela infertilidade conjugal. Detectando-se alterações, deve-se repetir pelo menos mais duas amostragens, com intervalo de dez a quinze dias. Se os achados forem similares, procede-se à investigação da causa da infertilidade masculina.

Alguns requisitos são importantes para a sua realização: abstinência sexual de dois a cinco dias, coletar em frascos próprios fornecidos pelo laboratório e fazer coleta por masturbação. Pode ser colhido em casa, desde que se anote o horário da coleta e que a amostra chegue ao laboratório no período máximo de 1 hora.

A padronização do espermograma deve seguir as normas da OMS (WIHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction). De acordo com a mesma, considera-se como valores de referência:

a) Volume

* 2,0 a 5,0 ml - NORMOSPERMIA

* ausência de ejaculado ASPERMIA

* <2,0 ml - HIOSPERMIA

* >5,0 ml - HIPERESPERMIA

b) pH 7,2 a 8,0

c) Número de espermatozóides

* acima de 20.000.000/ ml = NORMOZOOSPERMIA

* abaixo de 20.000.000/ml = OLIGOZOOSPERMIA

* ausência de espermatozóides = AZOOSPERMIA

* acima de 200.000.000/ml = POLIZOOSPERMIA

d) Motilidade

* maior ou igual a 25% de categoria A, ou maior que 50%, categoria A e B = NORMAL

* motilidade abaixo de 25%, categoria A = ASTENOZOOSPERMIA

Obs.: Categoria A = progressão linear rápida

Categoria B = progressão linear lenta ou não linear

Categoria C = motilidade não progressiva

Categoria D = imóveis

e) Morfologia

Segundo os critérios da OMS, considera-se:

* Normal > 30% de formas normais

* Abaixo de 30% = TERATOZOOSPERMIA

Alguns centros sugerem que a porcentagem de formas normais deve ser ajustada segundo o critério estrito de Kruger, cujo valor de referência para um paciente normal é maior ou igual a 14% de formas normais.

f) Vitalidade

* normal > 50% de SPTZ vivos

* acima de 75% de espermatozóides mortos = NECROZOOSPERMIA

g) Leucócitos

* normal, quando se encontram menos de 1.000.000/ml

* acima de 1.000.000 de leucócitos/ml = LEUCOSPERMIA

h) Bioquímica

* ácido cítrico (avaliação da função prostática): 52 mmol (equivalentes a 10 mg ou mais por ejaculado)

* frutose (avalia a função das vesículas seminais) segundo a OMS:

13 mmol por ejaculado

i) Testes para verificar a capacidade de fertilização do espermatozóide: teste de migração espermática, avaliações da capacitação espermática, da reação acrossômica, e da ligação do espermatozóide (teste de

ligação à zona pelúcida e teste de penetração na zona livre de óvulo de hamster), além do teste de hipoosmolaridade e laranja de acridina.

Estudo Bacteriológico

As infecções genitais podem afetar a fertilidade, principalmente, por: ação das toxinas dos germes diretamente sobre os espermatozoides; presença de detritos celulares no ejaculado alterando o meio; modificação do tono funcional dos epitélios das glândulas anexas; infecções crônicas, resultando em obstrução parcial ou total da via seminal e atrofia do parênquima testicular adjacente.

Diante de um espermograma com leucospermia, diminuição de frutose e ácido cítrico, pH alcalino e aumento do zinco, com ou sem antecedentes de uma infecção genital prévia, devemos realizar uma investigação bacteriológica.

A rotina consiste no estudo bacteriológico do primeiro jato urinário, da secreção prostática e do esperma. É importante a coleta individualizada destes materiais para diferenciarmos uma infecção urinária de uma genital. O material deve ser coletado em frasco estéril, semeado o mais rápido possível e conservado em estufa a 37°C, utilizando-se meio agar sangue de carneiro, para crescimento geral.

A *Chlamydia trachomatis* é freqüentemente encontrada como agente etiológico de infecção genital. Sua investigação pode ser feita por diversos métodos: cultura em células de McCoy, sorologia e pesquisa da presença de inclusão intracitoplasmática pela imunofluorescência direta. Este último é o método mais utilizado.

Estudo Hormonal

A integridade do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal está diretamente relacionada com uma espermatogênese normal. Para a avaliação hormonal, realiza-se a determinação do FSH, LH, testosterona e prolactina, seja através de radioimunoensaio ou de fluoroimunoensaio. É importante que os laboratórios forneçam os valores de normalidade. Pelo método de fluoroimunoensaio, considera-se como valores de normalidade:

* testosterona = 2,6 - 11,0 ng/ml

* LH = 1 - 8,4 U/L

* FSH = 1 - 10,5 mU/ml

* prolactina = 83,0 - 414,0 mUI/ml

Não é freqüente o achado de alterações significativas na investigação do fator hormonal, a não ser no caso de hipogonadismo hipo ou hipergonadotrófico. O FSH não apresenta valores elevados em paciente com número de espermatozoides superior a 5.000.000/mi.

Estudo Imunológico

A auto-sensibilização de um indivíduo contra os seus espermatozóides, parênquima testicular, tecido prostático, vesículas seminais e líquido seminal é uma das causas de infertilidade. Isto decorre, principalmente, de traumatismo testicular, ligadura do deferente ou infecções do aparelho genital masculino.

Existem vários testes que podem ser utilizados para detectar a presença de anticorpos. Os mais utilizados são: MAR teste e Immunobeads (anticorpos de superfície contra os espermatozóides). O teste de Kibrick & cols, Frankling, Dukes e Isojima caíram em desuso.

Estudo Genético

A avaliação genética é baseada no estudo da mitose, da meiose e da cromatina sexual. Está indicada nos casos de azoospermia, oligozoospermia, astenozoospermia, teratozoospermia grave, na infertilidade sem causa aparente e na presença de estigmas.

Avalia não só alterações referentes ao número de cromossomos (monossomia, trissomia, polissomia, etc.), mas também modificações estruturais dos mesmos, tais como: translocação, deleção, duplicação e inversão.

A incidência de anomalias cromossômicas nos pacientes que consultam por infertilidade é três vezes superior à dos recém-nascidos. Nos casos de agenesia de deferente, deve ser descartada a fibrose cística.

Ultra-sonografia

Representa um método de grande utilidade na avaliação das estruturas escrotais, sobretudo se utiliza os recursos de dopler. Usando-se o transdutor retal, pode-se detectar anomalias na vesícula seminal e em outros segmentos do trato reprodutor masculino.

Estudo Radiológico

A deferentovesiculografia é um método radiológico capaz de identificar obstrução total ou parcial, uni ou bilateral em vários segmentos: ductos ejaculatórios (agenesia, dilatação e obstrução), vesículas seminais (dilatação, amputação, esclerose, calcificação, atonia e hipoplasia) e canais deferentes (calcificação, obstrução, ou mesmo lesão característica de tuberculose).

Consiste na dissecação cirúrgica do canal deferente bilateralmente, punção dos mesmos com butterfly nº 21 e injeção de contraste hidrossolúvel (10 ml em cada canal) com acompanhamento da progressão através de vídeo e posterior estudo radiológico. Deve haver perfusão do contraste por toda a via seminal, com extravasamento do mesmo para a bexiga, quando a permeabilidade for normal.

A venografia seletiva das veias espermáticas internas deixou de fazer parte da rotina propedêutica por ser um exame agressivo e depender de um radiologista experiente para a sua realização. A eco-dopler-fluxometria e a termofita permitem um diagnóstico de varicocele subclínica sem a necessidade da venografia.

Biópsia Testicular

A biópsia testicular tem, ainda, importante papel na investigação da infertilidade masculina, sendo as principais indicações: oligozoospermia severa (quando o estudo meiótico se faz necessário), azoospermia (principalmente no diagnóstico diferencial entre a síndrome das células de Sertoli isolada e azoospermia obstrutiva).

A obtenção do fragmento testicular pode ser feita por punção simples ou aspirativa, ou por biópsia cirúrgica. O material deve receber coloração e estudo quantitativo e qualitativo.

Analisa-se pelo menos 100 túbulos seminíferos e descreve-se a população intratubular (proporção de espermatogônias, espermatócitos, espermátides e espermatozóides) e a população intertubular (células de Leydig e outros elementos celulares encontrados).

A punção de epidídimo é realizada quando se quer investigar o nível da obstrução.

TRATAMENTO DO FATOR MASCULINO

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

O hMG/hCG ou o FSH puro tem indicação em: hipofisectomizados, eunucos hipogonadotróficos e em pacientes com oligo/oligoastenozoospermia ou azoospermia com níveis de FSH e LH baixos. Normalmente, utiliza-se 500 UI de hMG em dias alternados e 2000 UI de hCG, a cada 3 a 4 dias, por 3 meses.

O GnRH pode ser utilizado em paciente com hipogonadismo hipogonadotrófico que não responde ao teste de estimulação com clomifeno. Entretanto, a inconveniência posológica de sua aplicação limita o seu uso.

A bromoergocriptina está indicada nos casos de hiperprolactinemia na dose de 2,5mg/dia, via oral, até que se normalizem os níveis de prolactina.

Emprega-se a antibioticoterapia na vigência de uma espermocultura cuja contagem de colônias é superior a 10^3 para germes patogênicos e 10^3 para germes não patogênicos. Deve-se usar o antibiótico de acordo com o antibiograma, escolhendo-se aquele que apresenta adequada concentração em nível próstato-vesicular. Os mais utilizados são doxiciclina, minociclina, trimetoprima-sulfametoxazol, norfloxacin, eritromicina, ampicilina e cloranfenicol, por no mínimo 3 semanas. No caso de infecção por clamídia e micoplasma, o tratamento é administrado ao casal e pode ser utilizada como droga alternativa a azitromicina 1g, via oral, em dose única.

Os glicocorticoesteróides podem ser empregados no tratamento do fator imunológico, com resultados duvidosos. Usa-se prednisolona na dose de 15mg/dia, por 3 a 6 meses.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

A varicocelectomia visa corrigir a varicocele que acomete 35 a 40% dos pacientes com infertilidade. Está indicada quando a varicocele induz alterações na morfologia espermática caracterizadas por formas *tapering*, amorfas e imaturas. Deve-se excluir, previamente, outras causas de infertilidade masculina. É

importante, também, a exclusão do fator feminino, visto que a varicocele não é fator absoluto de infertilidade do casal.

A epidídimo-vasostomia, a anastomose testículo-deferente e a espermatocoe artificial são substituídas, hoje, pelas técnicas de reprodução assistida, principalmente pela injeção intra-citoplasmática de espermatozóides.

A vasovasostomia, indicada na reversão da vasectomia, é feita com auxílio de microscópio cirúrgico em dois planos, utilizando-se fio mononylon ou similar 10 e 7-0. As taxas esperadas de reopermeabilização são de 80%, e os índices de gravidez, após dois anos, giram em torno de 50 a 60% dos procedimentos. Os resultados declinam quanto maior for o intervalo entre a vasectomia e sua reversão. Devido aos bons resultados, é uma conduta que deve ser oferecida ao paciente antes de submeter o casal às técnicas de reprodução assistida, ou concomitantemente a estas.

TÉCNICAS DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA

A inseminação artificial é indicada quando conseguimos recuperar uma concentração de SPTZ do tipo A acima de 1,5 milhões. É realizada preferencialmente intra-útero, e sempre com sêmen capacitado.

A fertilização *in vitro* é empregada quando se consegue obter um número mínimo de 500 mil espermatozóides do tipo A. Em serviços que dispõem da técnica de ICSI, é mais seguro empregá-la sempre que a concentração final obtida for inferior a um milhão de SPTZ do tipo A. A ICSI é o grande avanço no tratamento do homem com alterações acentuadas no seminograma. Até mesmo diante de azoospermia é possível obter fertilização dos óvulos e gravidez, já que espermatozóides podem ser recuperados, com bastante frequência, dos epidídimos e testículos.

CAPÍTULO VIII

INFERTILIDADE SEM CAUSA APARENTE

DEFINIÇÃO

Identifica-se como portador de infertilidade sem causa aparente, aquele casal que não conseguiu atingir a concepção, após dois anos de união com vida sexual ativa sem uso de anticonceptivos e cuja investigação não logrou determinar o fator causal.

Alguns critérios básicos devem ser estabelecidos para rotularmos a infertilidade como sem causa aparente.

1. Comprovação de ciclo ovulatório normal por biópsia endometrial ou mediante dosagem de progesterona plasmática e TCB. Identificação de níveis adequados de prolactina.
2. Documentação de parâmetros seminais normais, o que equivale a dizer: volume $\geq 2\text{ml}$, e espermatozoides em concentração $\geq 20 \times 10^6/\text{ml}$; motilidade $\geq 25\%$ do tipo A ou $\geq 50\%$ da soma dos tipos A+ B; e, morfologia $\geq 30\%$ de SPTZ normais.
3. Identificação de espermomigração normal mediante a constatação de um TPC positivo.
4. comprovação de normalidade uterina e tubária por histerossalpingografia e, se possível, por laparoscopia, histeroscopia e ultra-sonografia.

Outros testes podem ser adicionados na tentativa de elucidar a etiologia de uma infertilidade de causa obscura: pesquisa de clamídia e micoplasma; teste de compatibilidade muco-sêmen em lâmina (teste de Kurzrok & Miller); pesquisa de anticorpos antiespermatozoides da classe IgA, IgG por MAR teste ou Immunobeads; teste de penetração em óvulo de "hamster"; dosagem de FSH basal no 3º dia do ciclo; monitorização ultra-sonográfica do crescimento e rotura folicular; dosagens de TSH, T₃ T₄; avaliação psicológica do casal.

Esse roteiro semiológico ampliado permite identificar:

- Disfunções ovulatórias inaparentes que podem influenciar na produção e liberação do óvulo, a exemplo da síndrome do folículo luteinizado não roto.
- Defeitos ocultos da função e transporte dos SPTZ, capazes de dificultar a interação espermooocitária.
- Defeitos ocultos da cavidade uterina, trompas e peritônio pélvico, a exemplo de sinéquias intra-uterinas, aderências peritubárias e focos pequenos de endometriose.

- Disfunções imunológicas que podem agredir os SPTZ, pela presença de anticorpos.
- Infecções ocultas que podem alterar tanto a espermomigração, como a implantação embrionária.

TRATAMENTO

EXPECTANTE

Sabe-se que casais que aguardavam uma gestação há três anos e permaneceram sem uma causa determinada, após se submeterem ao roteiro semiológico básico, conseguiram, de forma espontânea, a concepção em mais de 60% dos casos, com mais três anos de observação. Entretanto, alguns fatores interferem nesses resultados e devem ser conhecidos do médico para que se possa nortear a melhor conduta. São eles: tempo de infertilidade, idade da paciente, história de gestação anterior e frequência coital.

As chances de gravidez espontânea em pacientes com infertilidade sem causa aparente são inversamente proporcionais ao tempo de infertilidade, à idade da mulher e, possivelmente, também, à idade do homem. Nas pacientes abaixo de 30 anos, a adoção de uma conduta expectante oferece uma perspectiva de gravidez acima de 40%. Por outro lado, aquelas com idade superior a 30 anos têm uma previsão de gravidez em torno de 30%. As chances de gravidez são, também, maiores em pacientes que gestaram antes e naqueles casais com maior frequência coital.

Em face ao exposto, em casais cuja mulher possui menos de trinta anos e apresenta uma infertilidade sem causa aparente de duração menor que três anos, cabe propor uma conduta expectante por dois anos. Contudo, deve ser analisado individualmente caso a caso, considerando-se as particularidades de cada casal, a exemplo de condições emocionais e grau de ansiedade, situação socio-econômica, idade do esposo, passado de gestação e outras. Tendo os parceiros sido submetidos apenas ao roteiro básico de investigação, discute-se com eles a conveniência de exames mais invasivos, a exemplo da laparoscopia, antes de se propor um tratamento empírico como o uso de indutores da ovulação com ou sem IIU associada.

CITRATO DE CLOMIFENO

Representa a opção mais simples de tratamento empírico da infertilidade sem causa aparente. O objetivo principal de sua utilização é corrigir defeitos ocultos do processo ovulatório. Preconiza-se o uso de 50 a 100 mg/dia, via oral, por cinco dias, iniciando-se entre o 32 e 52 dias do ciclo. Admite-se que a ovulação venha a ocorrer entre cinco e dez dias após a ingestão do último comprimido, período no qual a frequência de relações sexuais deve ser orientada. As perspectivas de gravidez giram em torno de 3 a 8% por ciclo.

Uma opção que parece aumentar os índices de gravidez é a associação de citrato de clomifeno com IIU. Recomenda-se a dose acima, com monitorização folicular ultra-sonográfica e/ou pelo teste do LH urinário executado pela própria paciente. Recomenda-se a inseminação 34 a 36 horas após o início da onda de LH. Pode-se, também, induzir a rotura folicular com 5.000 a 10.000 UI de hCG, intramuscular, quando o maior folículo atingir um diâmetro médio de 18 mm. A IIU é programada em torno de 36 horas após a injeção do hCG. Com esse procedimento, esperam-se índices de gravidez em torno de 8 a 10% por ciclo.

GONADOTROFINAS (hMG)

Muitos resultados positivos têm sido publicados com o uso de gonadotrofinas, sobretudo com hMG seguido da aplicação de hCG. Esses resultados podem ser melhorados, se associados, em tempo oportuno, à IIU. Preconiza-se a dose de 75 a 225 UI/dia de hMG (FSH/LH), a partir do terceiro dia do ciclo. Mensura-se o recrutamento e crescimento folicular mediante ultra-sonografia por volta do 10º dia do ciclo. Recomenda-se a aplicação de 5.000 a 10.000 UI de hCG, quando um ou mais folículos atingirem um diâmetro médio de 17 mm. A ovulação é prevista em torno de 36 horas após, momento adequado para o coito ou IIU. O apoio à fase lútea pode ser feito com subseqüentes aplicações de hCG, na dose de 1.000 a 2.000 UI, IM, no 3º, 6º e 9º dias após a aplicação inicial desta medicação.

As complicações principais são hiperestímulo ovariano e gestação múltipla, que podem ser minimizadas com uma vigilante monitorização do ciclo e a não aplicação do hCG na vigência de mais de quatro folículos acima de 15 mm. Os índices de gravidez esperados giram em torno de 6 a 10% por ciclo com estímulo ovulatório e sem IIU, e 7 a 25% quando se associa hMG/hCG e IIU.

O inconveniente desse protocolo é o custo da medicação e monitorização necessária para evitar as complicações acima descritas. Em função disso, tem sido utilizado um esquema associado de citrato de clomifeno e hMG, que, embora ofereça índices de gravidez um pouco menores que o hMG utilizado de forma isolada, reduz, consideravelmente, os riscos de hiperestímulo ovariano.

TÉCNICAS DE REPRODUÇÃO ASSISTIDAS DE ALTA COMPLEXIDADE (GIFT, FIV COM OU SEM ICSI)

Não se obtendo a gravidez com procedimentos de baixa complexidade como o uso de hMG/IIU, deve-se considerar a indicação de tais técnicas que oferecem perspectivas de gravidez em torno de 20 a 30% por ciclo (ver Capítulo IX).

CAPÍTULO IX

TÉCNICAS DE FERTILIZAÇÃO ASSISTIDA

INTRODUÇÃO

O tratamento da infertilidade lança mão das técnicas de reprodução assistida, quando as intervenções clínicas e/ou cirúrgicas não são suficientes por si só para a obtenção da gravidez. Classificam-se em intracorpóreas, quando o intuito é otimizar o encontro do óvulo com o espermatozóide dentro do organismo feminino, e em extracorpóreas, quando se faz necessário promover esse encontro em laboratório.

As técnicas intracorpóreas (Figura 5) requerem permeabilidade em pelo menos uma das trompas, e são elas a inseminação artificial (particularmente a intra-uterina) e a transferência intratubária de gametas (GIFT - gamete intra-falopian transfer).

As técnicas extracorpóreas são utilizadas quando não existem condições para fertilização no ambiente tubário devido a ausência, obstrução ou aderências das trompas; fator masculino; fatores desconhecidos; ou, quando já houve falha anterior das técnicas intracorpóreas. Podem-se acompanhar de transferência intra-uterina de embriões (FIV-ET), ou de transferência intratubária de zigotos (ZIFT; TET), após FIV convencional ou por micromanipulação dos gametas (Figura 5).

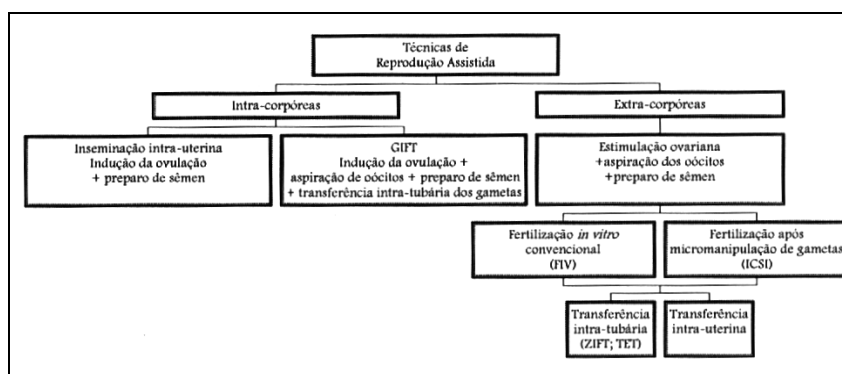


Figura 5 – Organograma das Técnicas de Reprodução Assistida

As técnicas de reprodução assistida podem ser conduzidas em ciclo natural (Society for Assisted Reproductive Technology, 1995) ou em ciclo com hiperestimulação ovariana₅ no intuito de aumentar o recrutamento folicular. O protocolo, nessa última condição, é selecionado na dependência do procedimento a ser adotado: nas técnicas intracorpóreas deve ser o suficiente para produzir no máximo quatro folículos dominantes, com o intuito de não aumentar o risco de gestação múltipla. Em casos de FIV pode-se utilizar uma estimulação ovariana mais agressiva, haja visto o recurso do congelamento dos embriões excedentes.

INSEMINAÇÃO INTRA-UTERINA (IIU)

Consiste em depositar dentro da cavidade uterina os espermatozóides, após preparo do sêmen durante o período peri-ovulatório da mulher. A utilização de sêmen fresco foi abandonada, devido aos riscos de reações inflamatórias e imunológicas. As indicações para IIU são as seguintes: fator cervical, fator masculino leve, aderências anexiais mínimas, endometriose sem distorção significativa da anatomia dos órgãos reprodutivos, insuficiência lútea, infertilidade sem causa aparente. Utiliza-se, habitualmente, hMG isoladamente ou a associação de CC e hMG, como foi descrito em outros capítulos, com objetivo de reduzir o custo da medicação, da monitorização, e o risco de hiperestimulação ovariana. Quando o folículo dominante atinge 17mm, é administrado o hCG (5.000 a 10.000UI), e a inseminação é realizada em torno de 36 horas após, com a deposição intra-uterina de uma suspensão de espermatozóides em 0,4 ml de meio de cultivo (usualmente mHTF). O apoio da fase lútea dá-se habitualmente com a aplicação de três ampolas de hCG 1.000 a 2.000 UI, IM, três, seis e nove dias após a injeção inicial de hCG, ou com progesterona micronizada, 100 a 200 mg por via vaginal ou oral.

O preparo de sêmen tem como objetivo concentrar o maior número possível de espermatozóides com motilidade progressiva rápida, livrando-os do líquido seminal e de outras células e *debris* presentes no sêmen. Os resultados de gestação são ruins com números abaixo de um milhão de espermatozóides. Apesar de alguns grupos não encontrarem diferença nos índices de gestação, quando inseminaram entre um e cinco milhões de espermatozóides ou mais que cinco milhões, outros observaram melhores resultados quando a inseminação foi realizada com uma concentração maior que 5×10^6 de SPTZ móveis.

As técnicas de preparo de sêmen, ilustradas na Figura 6, podem ser simples como a centrifugação seguida de lavagem com meio de cultivo tamponado e ressuspensão do *pellet* no volume a ser inseminado, ou mais elaboradas, como as técnicas da camada ou do *percoll*, seguidas ou não de *swim-up*. Estas últimas permitem uma suspensão de espermatozóides com menos formas mortas, ou seja, com uma concentração maior de espermatozóides com motilidade progressiva. Com 16 dias após a inseminação, é realizada a dosagem do β hCG e, sendo positiva, a gravidez é confirmada posteriormente por ultra-sonografia, para identificação do número de sacos gestacionais.

Os percentuais de gestação por ciclo variam de 6 a 25%, de acordo com o fator de infertilidade.

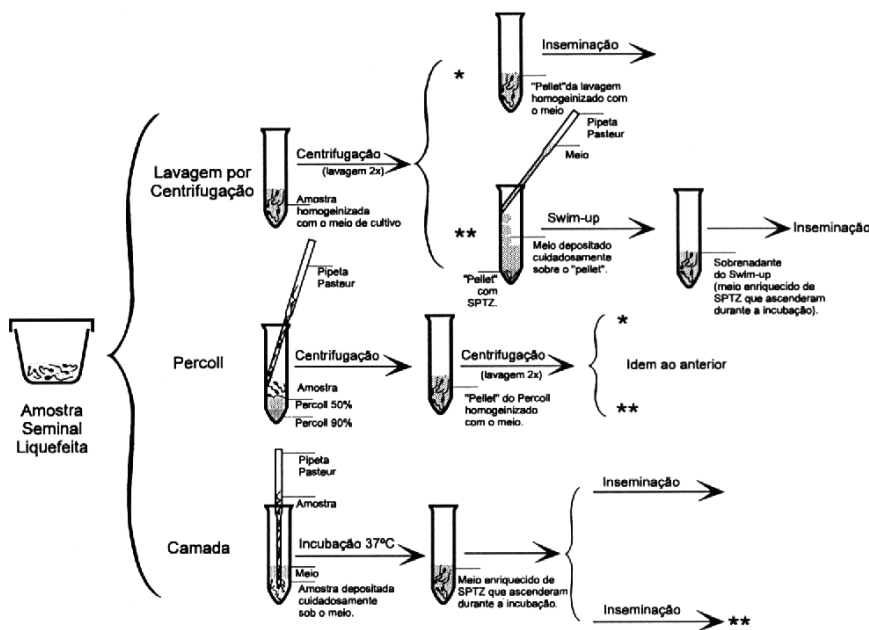


Figura 6 - Técnicas mais utilizadas para o preparo de sêmen com fins de reprodução assistida.

Os critérios de cancelamento do ciclo são: estimulação ovariana com produção de mais que quatro folículos dominantes (acima de 15mm) e espessura endometrial menor que 7 mm. Quando o endométrio encontra-se nessa condição, orienta-se coito espontâneo no período ovulatório.

TRANSFERÊNCIA INTRATUBÁRIA DE GAMETAS (GIFT)

Consiste na aspiração folicular por via endossonográfica vaginal ou por via laparoscópica, deposição dos oócitos em meio de cultivo, preparo do sêmen e transferência dos óvulos e espermatozoides para o interior da ampola tubária por via laparoscópica. O objetivo é assegurar a presença dos gametas no ambiente intratubário.

São indicações de GIFT a endometriose, fator masculino, infertilidade sem causa aparente, e fatores uterino-anatômicos que possam tornar extremamente difícil a transferência transcervical dos embriões obtidos por fertilização *in vitro*.

Os percentuais de gestação por ciclo são de 35% segundo o Registro da Sociedade Americana de Técnicas de Reprodução Assistida (Society for Assisted Reproductive Technology, 1995).

FERTILIZAÇÃO *IN VITRO* (FIV)

Inicialmente, a FIV foi idealizada para tratamento do fator tubário. No entanto, logo se percebeu os benefícios desta técnica no tratamento de outras causas de infertilidade conjugal, além de oferecer uma chance única de gravidez àquelas mulheres com falência ovariana, através dos programas de doação de óvulos.

São indicações de FIV o fator tubário, endometriose, fator ovulatório, fator imunológico, infertilidade sem causa aparente, fator masculino moderado. Em 1992, foi notificado o primeiro nascimento com a técnica de

ICSI, que consiste na introdução de um espermatozóide no citoplasma de cada óvulo. Tal procedimento tornou-se a solução nos casos de fator masculino severo, tendo, também, indicação nos pacientes com azoospermia, onde é possível a obtenção de espermatozoides em epidídimo e/ou testículo. Tem aplicação, também, em casos de falha de fertilização após FIV convencional.

Diversos esquemas podem ser utilizados para produção de um amplo recrutamento folicular. Atualmente, preferem-se os protocolos que associam os análogos GnRH ao hMG e/ou FSH. Após monitorização do crescimento e maturação folicular, aplica-se o hCG na dose de 10.000 UI e programa-se a colheita dos oócitos após 34 a 36 horas. Na quase totalidade dos casos, a aspiração é realizada por via endossonográfica vaginal. O apoio da fase lútea é feito habitualmente com progesterona injetável, oral ou vaginal.

Os oócitos são identificados no laboratório e dispostos em placa de cultivo de células com meio apropriado. O preparo de sêmen é realizado com o cuidado de selecionar uma técnica (Figura 6) em que se obtenha predominantemente espermatozoides do tipo A (técnicas do Percoll ou Camada, de preferência seguidas de *swim-up*).

A inseminação é realizada usualmente entre quatro e seis horas após a colheita dos óvulos, com uma concentração de aproximadamente 200.000 SPTZ para cada quatro a cinco óvulos. No caso de micromanipulação de gametas, os óvulos são desnudados das células do *cumulus* e da granulosa com solução de hialuronidase. Os espermatozoides são imobilizados em solução de PVP, injetando-se um espermatozóide em cada oócito.

Os óvulos são examinados entre 16 e 20 horas após a inseminação, para verificação da presença dos pró-núcleos. Os embriões são transferidos para a cavidade uterina ou para as trompas, aproximadamente 48 horas após a aspiração folicular, sendo recomendado a transferência de no máximo quatro embriões. A gestação clínica é definida pela visualização do saco gestacional através da ultra-sonografia, 21 dias após a transferência dos embriões.

Percentuais de gestação clínica por ciclo com aspiração de oócitos (Society for Assisted Reproductive Technology, 1995):

* FIV + ICSI: 18,8%

* ZIFT: 24,4%

Apesar dos índices indicarem que as técnicas com transferência intratubária de gametas e embriões apresentam melhores resultados, tais números devem ser avaliados com cuidado. Os dados do Registro da Sociedade Americana das Técnicas de Reprodução Assistida englobam resultados de 267 serviços dos Estados Unidos e Canadá, que variam amplamente entre si no grau de sofisticação das técnicas oferecidas. Aqueles que utilizam as técnicas com transferência intratubária são mais sofisticados e, provavelmente, nesses serviços, a variação dos índices entre as técnicas com transferência intra-uterina e transferência

intratubária não deve ser significativa. O ESHRE Workshop de 1996 relata que a FIV com transferência intra-uterina de embriões parece ser a que oferece melhores resultados na relação custo/benefício aos casais.

A seleção da técnica de reprodução assistida mais apropriada para o tratamento da infertilidade conjugal deve levar em conta não só a causa da mesma, mas também outros fatores, como os percentuais de sucesso por tentativa que cada técnica apresenta, idade da paciente, ansiedade e condições sócio-econômicas do casal, e história anterior de sucessos ou insucessos no tratamento da infertilidade. Por exemplo, um casal com indicação para inseminação intra-uterina (permeabilidade tubária e análises seminais que permitem a recuperação de quantidade

suficiente de espermatozoides com motilidade progressiva rápida) cuja idade da mulher excede aos 40 anos, deve ser alertado dos riscos da proximidade do esgotamento da reserva ovariana. Nesse caso, a fertilização *in vitro* deve ser aventada, já que apresenta maiores índices de gestação por tentativa. Enfim, a reprodução humana é uma área em que sempre deve ocorrer a participação ativa dos casais nas decisões a serem tomadas durante o tratamento e, para tal, o clínico e a equipe da qual faz parte têm um papel, também, educacional junto aos seus pacientes.

SIGLAS E ABREVIATURAS UTILIZADAS

ACTH: Hormônio adrenocorticotrófico
CCHS: Colpocitologia hormonal seriada
DST: Doença sexualmente transmissível
E2: 17 - beta - estradiol (pg/ml)
FIV: Fertilização *in vitro*
FLD: Fase lútea deficiente
FSH: Hormônio folículo-estimulante
FSH-HP: Urofolitropina altamente purificada
GIFT: Transferência intratubária de gametas
GnRH: Hormônio liberador hipotalâmico
GnRH-a: Análogo do hormônio liberador hipotalâmico
hCG: Gonadotrofina coriônica humana
hMG: Gonadotrofina de mulher menopausada
ICSI: Injeção intracitoplasmática de espermatozóide
HU: Inseminação intra-uterina
IUT: Inseminação intratubária
LH: Hormônio luteinizante (ng/ml)
LUF: Luteinização sem rotura folicular
MAR: *Mixed Agglutination Reaction*
P4: Progesterona (ng/ml)
PRL: Prolactina
PVP: Polivinilpirrolidona
S-DHEA: Sulfato dehidroepiandrosterona
SC: *Score cervical*
SPTZ: Espermatozóides
TCB: temperatura corpórea basal
USG: Ultra-sonografia
ZIFT: Transferência intratubária de zigoto