

Tratamento de baixa complexidade em infertilidade: Indução da Ovulação, Coito Programado, Inseminação Artificial

JOÃO PEDRO JUNQUEIRA CAETANO - ASSOCIADO TEGO N°
Presidente da Sogimig 2006-2008. Diretor da Clínica Pró-Criar / Mater Dei. Doutorado em Cirurgia – UFMG. Mestrado em Ginecologia – UFMG. Pós-Graduação em Infertilidade e Fertilização In Vitro- Universidade de Paris..

BALTAZAR BRÍGIDO LEMOS – TEGO N°
Ginecologista e Obstetra. Diretor da Regional da Associação de Ginecologistas e Obstetras de MG (Sogimig 2006-2008) em Ponte Nova – MG. Título de Habilitação em Ultrasonografia.

ANA MÁRCIA MIRANDA COTA TEGO N°
Ginecologista do corpo clínico da Clínica Pró-Criar/Mater Dei - Belo Horizonte . Pós-Graduação "latu senso" em Climatério e Medicina Reprodutiva das Clínicas Pró-Criar e Maturitas / FELUMA - FCMMG - Belo Horizonte.

Endereço:
Clínica Pró-Criar / Mater Dei
Rua Alvarenga Peixoto 1379
Belo Horizonte - Minas Gerais
Brasil CEP: 30.180-121
(0 31 31) 3292-5299
E-mail: joaopedro@pro-criar.com.br

INTRODUÇÃO:

A indução da ovulação entrou propriamente no temário da ginecologia reprodutiva a partir da descoberta do citrato de clomifeno na década de 50 e de seu uso clínico no início da década de 60. Até então, eram poucos os tratamentos disponíveis, e os que existiam eram de difícil acesso à população em geral. A utilização do citrato de clomifeno permitiu que um número considerável de pacientes com infertilidade anovulatória alcançasse uma

gestação.

As gonadotrofinas representam um outro grupo de medicamentos para se estimular a ovulação e diferem do citrato de clomifeno por atuarem diretamente sobre o ovário, assim como as gonadotrofinas endógenas. Podemos utilizar a gonadotrofina da mulher menopausada (hMG), a qual contém LH e FSH, o FSH purificado ou as gonadotrofinas puras obtidas através da engenharia genética (FSH e LH recombinante). A tendência atual é utilizar as gonadotrofinas obtidas pela engenharia genética, mas os custos atuais precisam ser reduzidos para que estas sejam acessíveis a um maior número de pacientes. Discutiremos neste capítulo os esquemas de indução da ovulação utilizados habitualmente pelos ginecologistas, não cabendo aqui as induções para a realização das técnicas de reprodução assistida (TRA).

De forma geral, podemos dividir a indução da ovulação em:

CICLO INDUZIDO EM PACIENTES ANOVULATÓRIAS COM NÍVEL ESTROGÊNICO ADEQUADO:

CITRATO DE CLOMIFENO:

- *Citrato de clomifeno*, 50-200mg/dia, durante 5 dias a partir do 2º, 3º, 4º ou 5º dia do ciclo menstrual. Quando iniciado precocemente, no 2º ou 3º dia, aumenta-se o risco de gestação múltipla em função do maior recrutamento folicular.
- *Monitorização do crescimento folicular por ultra-som (ideal)*. Não havendo disponibilidade desse método, pode-se utilizar a curva de temperatura basal (CTB) ou dosagem de progesterona sérica no 21º dia do ciclo menstrual.
- O primeiro exame de ultra-som deve ser realizado entre o 8º e 10º dias do ciclo, por via vaginal e repetido a cada 2 dias para monitorização do recrutamento e crescimento folicular.
- Geralmente a ovulação ocorre entre 5 e 10 dias após o último comprimido de clomifeno:
 - *se ovular*: manter por 3 meses;
 - *se não ovular*: aumentar a dose do clomifeno até o máximo de 200mg (monitorizar com

ultra-som vaginal). Devemos ter em mente que os melhores resultados são alcançados com doses menores de citrato de clomifeno (até 100mg) e, se tivermos de aumentar muito a dose, o prognóstico é pior; provavelmente deveremos utilizar gonadotrofinas nesses casos;

– *se ovular com doses maiores:* manter por 3 meses;

– *se não ovular:* associar hCG, 5.000 a 10.000UI quando o folículo atingir entre 18 e 20mm de diâmetro médio;

– Período fértil se inicia 24 horas após o uso do hCG e tem duração de 72 horas;

– Rotura folicular ocorre 36 horas após a aplicação do hCG.

Observações:

- A base do uso exógeno de hCG é o fato de a anovulação poder ser conseqüente a uma onda de LH insuficiente ou mesmo inexistência do pico endógeno de LH.
- A administração prematura do hCG pode interferir na ovulação, alterando os receptores de LH.

Resultados:

- Em pacientes selecionadas adequadamente (de acordo com o tipo de anovulação), 80% vão ovular e aproximadamente 40% vão engravidar. Essa discrepância entre taxa de ovulação e taxa de gestação pode ocorrer devido a ação antiestrogênica do citrato de clomifeno tanto no muco quanto no endométrio.
- Nessas pacientes, a taxa cumulativa de concepção em 6 meses fica em torno de 60%.
- Taxa de gestação múltipla com o citrato de clomifeno é em torno de 5 a 10%
- É importante ressaltar que não foi evidenciado *aumento* na taxa de *malformações congênitas* nos ciclos induzidos com clomifeno.

Informações sobre o Citrato de Clomifeno

- É um estrogênio não-esteróide derivado do trifeniletileno que exerce um *efeito*

estrogênico fraco.

- Mecanismo de ação: o clomifeno ocupa receptores para estrogênio no *hipotálamo* e na *hipófise*, bloqueando o *feedback* negativo dos estrogênios e induzindo à *liberação de GnRH, LH e FSH*.
- O clomifeno pode exercer algum efeito *antiestrogênico*, mas não apresenta efeito progestacional, androgênico ou corticotrófico.
- Em alguns casos, o clomifeno *pode estar associado ao muco cervical desfavorável*, ou então a um *desenvolvimento endometrial insatisfatório* (espessura endometrial < 8mm) devido ao efeito antiestrogênico.
- Efeitos colaterais: fogachos, distensão abdominal, náuseas, cefaléia, distúrbios visuais, urticária, nervosismo.

Algumas opções podem ser associadas aos tratamentos com citrato de clomifeno visando a melhorar a resposta:

1. Corticóides:

- Em pacientes com hirsutismo ou com concentrações elevadas de androgênios, podemos associar *dexametasona 0,5mg/dia, à noite*, ou prednisona 5mg/dia ou então outros corticóides equivalentes.
- Essas pacientes são mais resistentes ao clomifeno e essa manobra visa a *diminuir o pico noturno de ACTH*, visando, assim, a *diminuir os androgênios foliculares (microambiente androgênico x estrogênico)*.

2. Bromocriptina/Carbegolina/Lisurida:

- Pacientes com níveis elevados de prolactina, após a propedêutica necessária para exclusão de tumores, podem ovular com o uso da bromocriptina.
- A *hiperprolactinemia altera os pulsos de GnRH*, podendo levar desde alteração da fase lútea até amenorréia hipoestrogênica.
- Usar até a paciente engravidar (*80% de chance*); se não ovular, associar clomifeno.

Outras Situações

- *Problema 1* – pacientes que ovulam, mas não engravidam: reavaliar propedêutica de outros fatores, tais como espermograma com capacitação e morfologia estrita; avaliar muco cervical e teste pós-coito; avaliar fase lútea com biopsia de endométrio.
- *Problema 2* – pacientes que não ovulam com clomifeno: esquemas prolongados com clomifeno; associação com corticóides; utilização de metformina (ver a seguir), ou então passar para esquemas com gonadotrofinas.

METFORMINA:

- Biguanida de 2^a geração.
- Posologia: Metformina 500mg TID ou 850mg BID
- Pode ser utilizada para a indução da ovulação em pacientes com síndrome dos ovários policísticos isoladamente ou em associação com o citrato de clomifeno.
- A restauração da ovulação com o uso da metformina é em torno de 40%.
- Se não houver o retorno da ciclicidade menstrual com o uso da metformina, deve-se associar o citrato de clomifeno.
- Mecanismo de ação: diminui a gliconeogênese hepática e a absorção intestinal de glicose, além de promover uma maior captação e utilização de glicose periférica, aumentando assim, a sensibilidade à insulina. Com a diminuição da resistência à insulina, promove uma redução na secreção de insulina (diminuindo a hiperinsulinemia). Com a redução da hiperinsulinemia, observa-se uma diminuição nas concentrações séricas de LH e androgênios e um aumento nos níveis de FSH.
- Efeitos colaterais: náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia. Os efeitos colaterais são dose dependente. É aconselhável iniciar com doses baixas, aumentando-a gradualmente. A acidose láctica é um efeito adverso raro.
- Contra indicações: insuficiência renal e hepática, doença cardiovascular importante.

LETROZOL

- Mecanismo de ação: é um potente e reversível *inibidor oral da aromatase* usado como

agente quimioterápico em mulheres pós-menopausadas e portadoras de câncer de mama metastático. Proporciona uma supressão ovariana na conversão e produção de estradiol quando utilizado na fase folicular do ciclo menstrual, levando conseqüentemente a um aumento do FSH similar ao efeito produzido pelo citrato de clomifeno e correspondente aumento no número de folículos maduros destinados a ovular.

- Há relato de aumento na incidência de malformações ósseas e anomalias cardíacas com o uso do Letrozol, estando o seu uso proscrito para a indução da ovulação, até que novos estudos esclareçam os riscos.

CICLO HIPERESTIMULADO:

Protocolo I:

Clomifeno + hMG ou FSH

- Clomifeno, 100mg/dia por 5 dias, a partir do 2º, 3º, 4º ou 5º dia.
- Gonadotrofinas, 75UI ou 150UI, três doses em dias alternados durante o uso do clomifeno; primeira ampola no 1º dia do clomifeno.
- Primeiro exame de ultra-som vaginal entre o 8º e 10º dias.
- Todo ciclo hiperestimulado deve ser monitorizado com ultra-som transvaginal; a dosagem seriada de estradiol (E₂) pode ser necessária em alguns casos de hiper-resposta.
- Ajustar dose da gonadotrofina pelo ultra-som: crescimento folicular em torno de 2mm/dia.
- *hCG* (gonodotrofina coriônica humana), 5.000 ou 10.000UI quando o diâmetro médio do folículo dominante for > 17mm.

Protocolo II (step up):

hMG ou FSH

- Gonadotrofinas (ou FSH), 50-150UI/dia, a partir do 2º ao 4º dia do ciclo, diariamente.

- Ultra-som em torno do 6º dia de uso da gonadotrofina (8º dia do ciclo).
- Ajustar dose da gonadotrofina pelo ultra-som: crescimento folicular em torno de 2mm/dia.
- *hCG* (gonadotrofina coriônica humana), 5.000 ou 10.000UI quando o *diâmetro médio* do folículo dominante for > 17mm.

Protocolo III (step down):

hMG ou FSH

- Iniciar com 150UI/dia.
- Diminuir para 112,5UI/dia na presença de um folículo dominante ao US (> 10mm).
- Diminuir para 75UI/dia após 3 dias.
- Ajustar dose da gonadotrofina pelo ultra-som: crescimento folicular em torno de 2 mm/dia.
- *hCG* (gonadotrofina coriônica humana), 5.000 ou 10.000UI quando o diâmetro médio do folículo dominante for > 17mm.

Comentários

- Pacientes anovulatórias normogonadotrópicas alcançam uma *taxa cumulativa de gravidez de 40%*, mas com altas taxas de abortamento – 24% a 40%.
- Período fértil para realizar *coito programado*: inicia-se 24 horas após o uso do hCG e tem duração de 72 horas.
- Realizar a *inseminação intra-uterina* 34-38 horas após a injeção de hCG.
- *Não fazer hCG* quando houver quatro ou mais folículos > 16mm e/ou quando o estradiol plasmático for > 1.500pg/mL.
- *POR QUÊ?* Risco de se desenvolver a *síndrome de hiperestímulo ovariano* e aumento das taxas de gestações múltiplas!!
- Em razão dos níveis elevados de estradiol, torna-se prudente a *reposição de fase lútea* com *progesterona* ou *hCG* (que eleva a produção de progesterona pelo corpo lúteo) 4 dias

após a aplicação de hCG.

- As taxas de gravidez com *inseminação intra-uterina* são melhores quando é utilizado *ciclo hiperestimulado (gonadotrofinas)*.
- *Não existe aumento* na taxa de malformações congênitas nos ciclos hiperestimulados.
- Em caso de falha após cinco ciclos hiperestimulados (coito programado e/ou inseminação intra-uterina), pensar em técnicas de reprodução assistida (*FIV*).
- Os melhores resultados de gravidez utilizando-se a inseminação intra-uterina são alcançados até a *terceira tentativa*; *não realizar mais do que cinco tentativas de inseminação artificial* – resultados medíocres e provavelmente não é o melhor *tratamento* para o casal.
- Em caso de realização de inseminação intra-uterina, não existe indicação de mais de uma inseminação no mesmo ciclo.

PACIENTES COM HIPOESTROGENISMO HIPOGONADOTRÓPICO

- Pacientes com *amenorréia hipotalâmica* apresentam boa indicação para estimulação com gonadotropinas.
- Usar 75 UI de hMG ou FSH durante 5 dias.
- Monitorizar com ultra-som.
- Avaliar a necessidade da dosagem de estradiol.
- Se não houver resposta, ajustar a dose com aumento de meia a uma ampola.
- Fazer hCG quando o folículo dominante for $> 17\text{mm}$ (*diâmetro médio*).

SÍNDROME DE HIPERESTÍMULO OVARIANO (SÍNDROME DO TERCEIRO ESPAÇO)

- O risco é grande, apesar de idiossincrásico, a partir de 1.500pg/mL de estradiol.
- A *incidência da SHO grave* varia de 0,5 a 2 dos ciclos de fertilização *in vitro* (FIV), enquanto quadros mais *leves* ocorrem em 20% a 30% dos ciclos.
- A *fisiopatologia* relaciona-se com os *altos níveis estrogênicos*, entre outros.

- O extravazamento de líquido para o terceiro espaço leva a uma contração do volume intravascular, o que faz estimular a secreção do hormônio antidiurético (ADH) e também ativar o sistema renina-angiotensina. A retenção hídrica causa hiponatremia e impede a excreção renal, levando a hipercalemia e acidemia nos casos mais graves. O ADH reduz o *clearance* de água livre e diminui a concentração de proteína plasmática, o que provoca uma diminuição da pressão oncótica intravascular, com conseqüente perda de líquido para o terceiro espaço.
- Não administrar hCG quando o nível de estradiol for $> 2.000\text{pg/mL}$, ou quando houver mais de quatro folículos $> 16\text{mm}$, ou então a presença de vários folículos pequenos.
- O tratamento é conservador e expectante, uma vez que a resolução é espontânea (reposição de líquidos).
- Em casos graves, pode ser necessária internação no CTI.
- *Classificação*: leve/moderada/grave.

RESSECÇÃO EM CUNHA OU ELETROCOAGULAÇÃO OU LASER

- A grande maioria das pacientes retorna ao seu estado anovulatório, uma vez que o problema é endocrinológico, e não anatômico.
- A destruição ou retirada de tecido produtor de androgênios altera a relação entre androgênios e estrogênios, evitando, assim, a atresia folicular precoce e, conseqüentemente, permitindo a ovulação.
- *Esse tipo de tratamento pode corrigir um problema (ovulatório), mas causar outro (tuboperitoneal = aderências).*
- Há trabalhos que analisam o papel do *laser* por via laparoscópica, mas a base é a mesma da cirurgia.
- DESTA FORMA, NÃO EXISTE INDICAÇÃO DESSES PROCEDIMENTOS COM INTUITO DE FAZER A PACIENTE “OVULAR”.

OUTROS MEDICAMENTOS

Ciclofenil, epimestrol e tamoxifen não devem ser utilizados em função dos baixos

resultados.