

A influência das substâncias oxigênio-reativas na infertilidade conjugal

Dirceu Henrique Mendes Pereira*

INTRODUÇÃO

Os Radicais Livres (RL) são bioprodutos naturais do metabolismo oxidativo capazes de causar danos irreversíveis à membrana lipídica, às proteínas e aos ácidos nucléicos lipofuscina e ditirosina no interior das células. Os RL incluem o radical superóxido (O_2^-), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), o radical hidroxila ($-OH$) e os peróxidos de ácidos graxos.

O mecanismo bioquímico de ação dos RL dá-se em função da instabilidade química que os elétrons livres lhe conferem (O_2^- e $-OH$) ou, como no caso do H_2O_2 e dos peróxidos de ácidos graxos, pela facilidade com que geram RL em reações que, na presença de ferro, produzem $-OH$. O principal dano causado pelos RL resulta diretamente da peroxidação de lípidos, especialmente daqueles presentes na membrana celular, levando à perda de sua fluidez e à geração de lisofosfolídeos.

Os efeitos dos RL são contrapostos e regulados por mecanismos de defesa celular que incluem a água, varredores lipossolúveis de RL como o ácido ascórbico, o β -caroteno e a vitamina E; enzimas como a catalase, glutathione peroxidase e superóxido dismutase (SOD) e mecanismos de isolamento das enzimas capazes de gerar RL em compartimentos ligados à membrana mitocondrial e aos peroxissomas (Riley e Behrman 1991).

Vários pesquisadores têm estudado a fisiologia da mitocôndria, uma vez que desempenha papel central na geração de RL durante a produção de energia na fosforilação oxidativa. Cada mitocôndria é capaz de gerar cerca de 10^{-7} M RL/dia durante esse fenômeno e qualquer interrupção nesse mecanismo (regulado por cinco complexos enzimáticos nucleares e mitocondriais) que acarrete o não-transporte dos elétrons ao receptor final eleva ainda mais os níveis de RL dentro da mitocôndria.

INFERTILIDADE MASCULINA

O ataque de Substâncias Oxigênio-Reativas (ROS) à membrana de fosfolídeos do espermatozóide (sptz) pode gerar peróxidos lipídicos, hidroalquênios e mal-

aldeído cujo efeito é extremamente deletério à motilidade espermática e à sua habilidade fecundatória. A geração e liberação de RL estão normalmente associadas à fagocitose exercida por leucócitos, especialmente os neutrófilos; mas em 1987, uma evidência direta da produção de ROS pelos espermatozoides anômalos foi demonstrada por duas publicações independentes (Alvarez e cols., 1987; Aitken e Clarkson, 1987).

O espermatozóide tem capacidade limitada para defender-se da agressão oxidativa, sendo altamente dependente das propriedades de varredura do líquido seminal, exercidas pelas enzimas SOD, catalase e glutathione peroxidase, bem como outras substâncias com atividade similar, tais como: albumina, piruvato, taurina, hipotaurina e vitaminas E e C (De Lamirande e Gagnon, 1995).

O sistema enzimático protetor está localizado no citoplasma do sptz, principalmente na peça intermediária sendo insuficiente, portanto para salvaguardar a totalidade da membrana plasmática (Aitken, 1994).

Os RL, no entanto, são necessários para que os sptz desempenhem o seu papel fisiológico. Enquanto a concentração de ROS, especialmente O_2^- é importante para hiperativá-los e capacitá-los, uma concentração excessiva, geralmente produzida pelos neutrófilos e sptz anômalos, pode exercer efeito detrimental na função espermática desempenhando papel importante na infertilidade idiopática masculina.

Em 1992, Iwasaki e Gagnon demonstraram que 40% dos homens inférteis tinham geração excessiva de ROS não observada em controles azoospermicos e normais. A mensuração de peroxidação lipídica pode ser também uma ferramenta diagnóstica mais valiosa e informativa que a análise de geração de ROS por si mesma.

Está bem estabelecido que os neutrófilos, comumente presentes em todas as amostras seminais em concentração, não-patológicas ($< 1 \times 10^6$ /mL), são produtores potenciais de ROS. Apesar de eles entrarem no compartimento seminal em estado de geração ativa de RL, somente o fazem no momento da ejaculação quando os

sptz podem ser protegidos pelos agentes “varredores” presentes no plasma seminal. Isso poderia explicar por que não se encontra correlação entre a presença de neutrófilos e a capacidade fecundante dos sptz em termos de movimento ou habilidade de fusão com o ovócito.

INFERTILIDADE FEMININA

É no ambiente do aparelho genital feminino que se desenrola a maior parte do processo reprodutivo; além das próprias características da oogênese, o gameta feminino é o elemento central do êxito procriativo.

O efeito dos RL pode ser deletério para os embriões na luz tubárica, bem como para o ambiente peritoneal. Portz e cols. (1991) demonstraram que a injeção de SOD e catalase pode bloquear a toxicidade de RL e prevenir a formação de aderências num modelo de endometriose em animal. Em relação à endometriose, Ishikawa e cols. (1993) mostraram que o líquido peritoneal de mulheres portadoras dessa doença contém quantidades expressivas de ROS e concentração reduzida de SOD. A fonte principal de RL provém da reação de Fenton, que converte H_2O_2 e O_2 em radicais hidroxila catalizada pelo ferro, do fluido peritoneal pélvico daquelas mulheres que apresentaram considerável quantidade de hemácias e, por conseguinte, grande quantidade de hemoproteínas e ferro responsáveis pela formação de peróxidos nos tecidos (Wills, 1996).

Um ambiente oxidativo, promovido pela presença de RL pode, ao menos a nível teórico, inibir reações que, para ocorrer, necessitam ambiente redutor. Sem contar que a peroxidação dos ácidos graxos, em nível de membrana e o conseqüente aumento da permeabilidade podem promover a liberação prematura dos grânulos corticais e o precoce envelhecimento oocitário.

Estudos específicos sobre os efeitos fisiológicos da idade da mulher na “qualidade” dos oócitos vêm sendo realizados a partir da teoria proposta por Harman (1972). Segundo o autor, o envelhecimento dos organismos ocorre devido a um acúmulo de RL que induz danos celulares irreversíveis. De fato, os efeitos da idade sobre os índices de sucesso dos programas de fertilização *in vitro* (Hughes e cols., 1990) colocou em foco a fisiologia do envelhecimento oocitário como evento inexorável, que no entanto não afeta a todas as mulheres, não afeta todos os oócitos de uma mesma mulher e pode afetar mulheres jovens que inexplicavelmente apresentam índices de gestação semelhantes aos de mulheres próximas do fim da vida reprodutiva (Ezra e cols., 1992).

Nesse sentido, estudos sobre a senescência celular em vários tecidos humanos têm demonstrado um número de mecanismos universais envolvidos no envelhecimento, trazendo luz sobre o papel dos RL. Os oócitos, como células de longa vida, e as mitocôndrias, centro da

geração dos RL, são, em conjunto, modelos biológicos úteis para essa compreensão.

Estudos de microscopia eletrônica de oócitos e embriões descrevem alterações consistentes com danos causados por RL tais como disrupção da membrana, vacuolização, fragmentação citoplasmática e alteração morfológica das mitocôndrias (Keefe e cols. 1995; Dowson e Harris, 1981).

NUTRIÇÃO E COMPORTAMENTO

Embora os eventuais efeitos de fatores ambientais sobre a fertilidade permaneçam ainda contravertidos, o estilo de vida e atividade comportamental exercem influência negativa sobre a qualidade do sêmen, principalmente o tabagismo (Vine e cols., 1996; Pacifici e cols., 1993), o alcoolismo (Kuchera e cols., 1995), o estresse (McGrady, 1984) e a temperatura escrotal elevada (Thonneau e cols., 1998).

Muitos agentes físicos, químicos e farmacológicos podem afetar a qualidade seminal. A exposição ocupacional a metais pesados, tais como cádmio e chumbo, é reconhecidamente espermatotóxica (Tas e cols.). Em ratos, a administração de cádmio na dieta induz alterações patológicas nos testículos, com perda da capacidade reprodutiva (Saygi e cols.). O zinco e o selênio exercem efeito protetor ao dano testicular induzida pelo cádmio (Hsu e cols) concluíram que a exposição ao chumbo provavelmente afeta a função seminal ativando uma das vias de geração de ROS.

A relação entre nutrição e fertilidade foi estabelecida por Steegers-Theunissen, 1995, analisando as repercussões da evolução obstétrica de mulheres mal nutridas. No entanto, o impacto da nutrição na sub-fertilidade masculina tem sido escassamente estudado e muitas vezes negligenciado em infertilidade humana.

Em animais, a deficiência de vitamina A causa degeneração de células germinativas (Van Pelt e Rooij). Os sptz humanos são particularmente susceptíveis à agressão peroxidativa pelo fato de conter alta concentração de PUFA e também por terem habilidade significativa de gerar ROS, principalmente O_2^- e H_2O_2 .

Agentes antioxidantes como a Vitamina E, vitamina C e carotenóides podem restaurar o balanço pró-oxidante/antioxidante e manter a integridade genética dos sptz, prevenindo o dano oxidativo ao DNA. A suplementação de vitamina E e selenium parece melhorar a motilidade e morfologia dos sptz (Vezina e cols., 1996; Scott e cols., 1998).

O mineral que tem sido o maior foco de atenção na função reprodutiva é o zinco. Esse mineral exerce papel importante no desenvolvimento testicular, na espermatogênese e na motilidade espermática. O zinco tem sido referido como co-fator essencial para mais

de 80 metaloenzimas, além de exercer atuação importante na organização polimérica do RNA e DNA, na síntese protéica, na divisão celular e na estabilidade das membranas.

A concentração de zinco na genitália masculina e no sêmen humano é extremamente alta se comparada com a concentração encontrada em outros órgãos ou fluidos corporais. Os níveis secretores de zinco refletem basicamente a função prostática. O mineral também está presente na maturação dos sptz e há evidência de que a sua presença no líquido seminal influencia o consumo de O_2 pelo sptz (Eliasson e cols., 1971; Huacuja e cols., 1973), a decondensação de cromatina nuclear e a atividade de acrosina (Steven e cols., 1982).

Estudos clínicos com homens adultos experimentalmente privados de zinco mostraram que a síntese de testosterona pelas células de Leydig depende da concentração desse mineral (Prasad, 1991; Abbasi e cols., 1980). Além disso, o zinco exerce importante influência na ativação da enzima 5- α -reductase que é necessária para conversão de testosterona em 5- α -dihidro-testosterona (DHT).

Alguns estudos têm demonstrado que a suplementação de zinco melhora a concentração espermática (Stankovic e Mikac-Devic, 1976; Hartoma e cols., 1977), a motilidade (Kynaston e cols., 1988) e a morfologia de indivíduos subféteis com astenozoospermia idiopática e/ou oligozoospermia (Tikkiwal e cols., 1987). Entretanto, todos esses estudos incluem pequeno número de voluntários e, assim sendo, o impacto de suas conclusões é limitado. Até o momento, nenhum estudo duplo-cego foi realizado. Kynaston e cols. (1998) em estudo não-harmonizado avaliaram 33 pacientes com oligoastenozoospermia em

clínica de infertilidade masculina e prescreveram sulfato de zinco (220 mg duas vezes ao dia) por um período de três meses. Os dados compilados revelaram melhora significativa da motilidade e do percentual de sptz progressivos rápidos. Não houve alterações significativas quanto à morfologia dos sptz. As concentrações de zinco no líquido seminal aumentaram significativamente de $1,7 \pm 1,02$ a $2,0 \pm 1,1$ mmol/L ($P < 0,03$).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A infertilidade é uma entidade cuja etiologia envolve múltiplos fatores. O efeito detrimental dos RL pode estar envolvido em alguma etapa do desempenho morfofuncional dos gametas na fertilização, na implantação e na evolução inicial do concepto. Particularmente, as ROS podem ter importância relevante em infertilidade de causa inexplicada, situação em que toda investigação do casal mostrou-se dentro dos limites da normalidade.

O real benefício da administração de antioxidantes aos casais carece de investigação prospectiva e randomizada, pois as referências na literatura são escassas e envolvem casuística limitada.

Parece não haver dúvida sobre a participação dos RL nos distúrbios da fertilidade, como pudemos relatar; no entanto urge realizarmos observações consistentes para demonstrar a eficácia dos antioxidantes no incremento da função reprodutiva.

**Dirceu Henrique Mendes Pereira é doutor em Ginecologia e Obstetrícia – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e diretor médico da PROFERT – Reprodução Assistida.*

Endometriose Pélvica Profunda: o que fazer?

Paulo A. Ayroza Ribeiro

Nilson Donadio, Tsutomu Aoki*

A endometriose, considerada por muitos a doença da mulher moderna, nos dias de hoje é uma doença relativamente comum, acometendo de 10% a 15% das mulheres durante a fase reprodutiva da vida¹. Desde a descrição inicial, feita por Sampson, dos aspectos morfológicos relacionados à endometriose, nossos conhecimentos evoluíram muito². Se no início conhecíamos apenas a aparência das lesões de coloração castanha e dos cistos achocolatados, hoje sabemos que nossos limites vão bem além dessa fronteira outrora descrita. As lesões atípicas descritas por Jansen e Russell³ conduziram-nos ao mundo dos defeitos peritoneais, vesículas violáceas, placas brancas e outras mais.

Aprendemos também a valorizar os diversos sintomas que podem estar relacionados à endometriose, fazendo com que, atualmente, todo ginecologista pense na possibilidade de endometriose diante de um quadro de dismenorréia intensa, dor pélvica crônica ou infertilidade. Outro aspecto a se considerar é que habitualmente a intensidade da dor não está relacionada à extensão da doença, mas sim à profundidade de penetração das lesões⁴. Em algumas pacientes, podemos observar a invasão da parede do reto, que pode estar associada aos sintomas gastrintestinais.

Mais recentemente, descrevemos a importância do exame físico na identificação de alguns sinais sugestivos de comprometimento profundo por endometriose (EPP - Endometriose Pélvica Profunda). Assim, espessamentos focais, endurecimentos ou nódulos palpáveis ao exame de toque vaginal ou retal em fundo de saco posterior assumiram um papel importantíssimo, sendo considerados verdadeiros marcadores da endometriose pélvica profunda⁵.

A associação da endometriose profunda com os endometriomas ovarianos reforça a característica multifatorial desta doença. Apesar de diferentes, sob o ponto de vista fisiopatológico⁶, em nossa experiência, os endometriomas ovarianos foram diagnosticados histologicamente em 50% das portadoras de EPP, confirmando assim a freqüente coexistência destas duas formas de manifestação da doença.

Apesar de toda a evolução observada no estudo da endometriose, ainda restam dúvidas. Dentre elas, talvez a mais importante seja a que considera a etiologia desta forma de manifestação da moléstia. São descritas duas hipóteses principais: aquela que considera a endometriose profunda como um processo infiltrativo que surgiria a partir de lesões peritoneais superficiais⁴; e a outra tese que sugere a existência de três formas diferentes de manifestação da endometriose - peritoneal, ovariana e do septo reto-vaginal - com mecanismos fisiopatológicos diferentes. Nesta última, a endometriose profunda seria consequência de metaplasia do epitélio celômico⁶. Vale ressaltar que, independentemente de sua origem, esta forma de manifestação da doença tem características específicas, sendo extremamente ativa e apresentando sincronismo com o endométrio eutópico e progressão com o passar dos anos⁴. A endometriose profunda acomete com maior freqüência a escavação retrouterina ("fundo de saco de Douglas"), localizando-se habitualmente no septo reto-vaginal, ligamentos útero-sacrais, vagina e sigmóide⁷.

A propedêutica completa por imagem (ultrasonografia vaginal, ressonância magnética ou outros métodos endoscópicos, como a ecocolonosopia) permite evidenciar com elevada sensibilidade o grau de acometimento da escavação retrouterina, bem como a profundidade de invasão da parede do reto, tornando possível uma melhor programação cirúrgica^{8,9}.

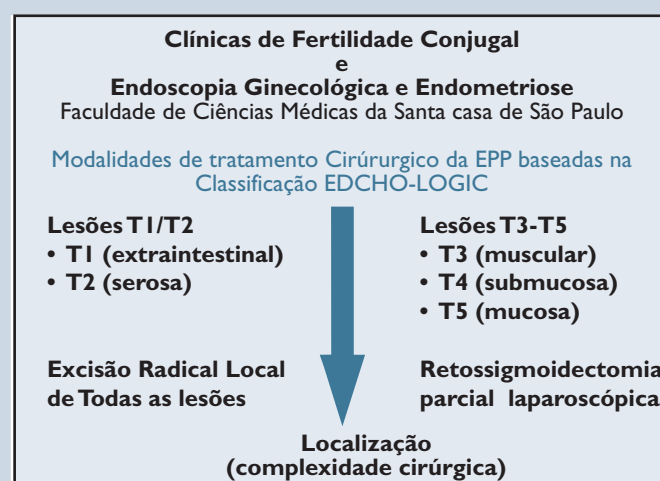
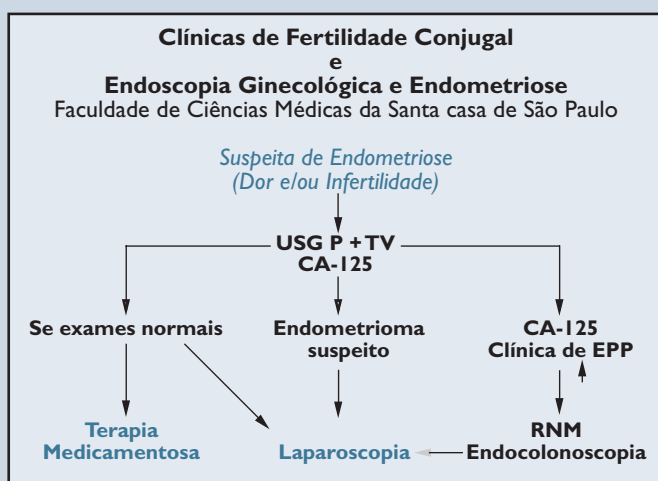
Apesar dos resultados satisfatórios obtidos com o emprego de diversas modalidades de tratamento medicamentoso no controle da dor, alguns autores consideram o tratamento clínico secundário nessa forma de apresentação da endometriose, pois, quando se suspende a medicação, pelo menos 50% das pacientes voltam a apresentar dor. Outro inconveniente da terapia medicamentosa isolada é sua ação contraceptiva que não corresponde às expectativas de algumas pacientes.

Dentro desta visão terapêutica, a cirurgia assume papel primário, pois é responsável pela citoredução e ressecção das lesões profundas e fibróticas. O desen-

volvimento tecnológico e o treinamento adequado de muitos cirurgiões permitiram o grande crescimento da cirurgia laparoscópica nas últimas décadas. Com isso, a laparoscopia tornou-se a via de escolha no tratamento da EPP, propiciando abordagem precisa e com reduzido trauma tecidual, mesmo em situações extremas, como no caso do comprometimento do retossigmoide.

Vale enfatizar que, apesar de complexo em algumas si-

tuações, o tratamento cirúrgico por via laparoscópica nos permitiu alcançar recentemente um índice de recidiva da moléstia bastante baixo (apenas 15% em 2 anos), elevado grau de satisfação (88%) e melhora da dor (90%)¹⁰. Alguns autores sugerem ainda taxa de gestação satisfatória (55%) com o emprego desta modalidade terapêutica¹¹. Assim, cabe nos sugerir o emprego dos algoritmos expostos na Figura 1 e Figura 2 no diagnóstico e tratamento da EPP.



*Paulo A. Ayroza Ribeiro, Nilson Donadio e Tsutomu Aoki são médicos da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Boling RO, Abbasi R, Ackerman G, Shipul Junior AH, Chaney SA. Disability from Endometriosis in United States Army. *J. Repr. Med.* 1988; 33:49-52.
- Sampson JA. Peritoneal Endometriosis due to the Menstrual Dis-semination to the Peritoneal Cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927; 14:422-69.
- Jansen RPS, Russell P. Non-pigmented Endometriosis: Clinical, Laparoscopic and Pathologic Definition. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:1154-9.
- Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere C. Suggestive Evidence that Pelvic Endometriosis is a Progressive Disease, whereas Deeply Infiltrating Endometriosis is Associated with Pelvic Pain. *Fertil Steril* 1991; 55:759-65.
- Ayroza-Ribeiro PA, Donadio N. Valor do diagnóstico clínico e por imagem na endometriose pélvica profunda. *Tese de Doutorado pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo*, 2003.
- Nissole M, Donnez J. Peritoneal Endometriosis, Ovarian Endometriosis and Adenomyotic Nodules of the Rectovaginal Sep-tum are three Different Entities. *Fertil Steril* 1997; 68(4):585-96.
- Santos ET, Ribeiro PAG, Gagliardi AMM, Basbaum C, Kehdi IPA. Endometriose avançada: abordagem clínico-cirúrgica. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2001; 23(2):TLPG-349
- Ribeiro PAG, Rossini L, Almeida-Prado RA, Aoki T, Donadio N, Ferreira TA, Gagliardi AMM, Basbaum C, Kehdi I. The Echo-logic for Deep Pelvic Endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002; 9(3):S74.
- Chapron C, Dumontier I, Dousset B, Fritel X, Tardif D, Roseau G, Chaussade S, Couturier D, Dubuisson JB. Results and Role of Rectal Endoscopic Ultrasonography for Patients with Deep Pelvic Endometriosis. *Hum Reprod* 1998; 13(8):2266-70.
- Ayroza-Ribeiro P, Rodrigues FC, Donadio N, Aoki T e cols. Pain Relief after Laparoscopic Rectosigmoidectomy for the Treatment of Intestinal Endometriosis. *In: Proceedings of the World Meeting on Minimally Invasive Surgery in Gynecology* 2003, Ed. Monduzzi, Itália.
- Minelli L. Laparoscopic Radical Excision of deep Endometriosis. *In: Proceedings of the World Meeting on Minimally Invasive Surgery in Gynecology* 2003, Ed. Monduzzi, Itália.

O Uso do LH recombinante na prática clínica

Silvana Chedid

Entender os mecanismos envolvidos no processo de ovulação e encontrar o esquema de estimulação ovariana que produza a melhor resposta folicular da maneira mais fisiológica possível: eis o objetivo de todos os ginecologistas que atuam em Medicina Reprodutiva.

Felizmente, temos tido a oportunidade de constantemente aprimorar os esquemas de hiperestimulação através da utilização de novas opções terapêuticas. O desenvolvimento dessas novas drogas tem, além disso, ajudado a realizar projetos de pesquisa que têm permitido uma melhor compreensão do processo de foliculogênese ovariana, da maturação oocitária e da atuação dos hormônios em nível dos receptores de suas células-alvo.

O desenvolvimento das gonadotrofinas recombinantes (FSH e LH), que são altamente puras e que possuem extrema acuracidade de dose, permitiu o entendimento de praticamente todos os processos de *feedback* ovariano/hipofisário e intra-ovariano.

O papel do LH e do FSH como hormônios regulatórios essenciais da função ovariana fica cada vez mais claro.

A maturação folicular ocorre pela multiplicação das células foliculares e formação do antro (Gosden *et al.*, 1988). Imaginemos o folículo ovariano formado por um conjunto circular de células contendo um líquido em seu interior. O folículo primordial forma-se a partir de um pequeno oócito circundado por uma única camada de células escamosas que vão dar origem à camada de células da granulosa. As células da granulosa vão sofrendo divisões mitóticas até o folículo conter de 2.000 a 3.000 células e apresentar diâmetro de 150 a 400 μm . A partir de então, coleções de líquido folicular aparecem para coalescer e formar uma cavidade única e esférica, o antro. A formação do antro é dependente de estimulação de FSH e E2.

As células da granulosa são as únicas células do nosso organismo que possuem receptores para o FSH.

As células da teca, que estão localizadas na camada mais externa dos folículos, possuem vascularização abundante. As células da granulosa não possuem aporte sanguíneo. Para que o FSH que vem pela corrente sanguínea chegue até as células da granulosa, tem de passar através

das células da teca e através da membrana basal.

A função do FSH é estimular o crescimento folicular e a formação de estrogênio através da ocupação dos receptores das células da granulosa.

O FSH, porém, não é capaz de sintetizar estrogênios sozinho; uma pequena quantidade de LH também é necessária.

As células da teca possuem receptores para o LH que estimula a produção de androgênios, os quais, por sua vez, são metabolizados em estrogênios nas células da granulosa e agem diretamente nessas células, modificando sua responsividade ao FSH.

A ação do FSH nos receptores das células da granulosa causa proliferação e diferenciação. Ocorre produção de fatores regulatórios que, através de *feedback* local nas células da teca, vão influenciar sua resposta ao LH.

O LH age nas células da teca onde estão os receptores de LH para estimular a proliferação da teca, a síntese de biomoléculas etc. que são necessárias para modelar o ambiente no qual o folículo está crescendo e também comunicar-se com a camada das células da granulosa.

Quando injetamos FSH, estimulamos a formação de moléculas que podem influenciar a responsividade da teca ao LH. Quando injetamos LH, estimulamos a formação de moléculas que podem influenciar a responsividade da granulosa ao FSH.

O LH estimula a síntese e a formação de esteróides sexuais masculinos, testosterona e androgênios. O FSH metaboliza o androgênio em estrogênio. Os receptores para androgênios estão nas células da granulosa e não na teca. Isso explica por que o LH pode agir na teca, influenciando indiretamente as propriedades das células da granulosa.

Um dos efeitos mais importantes que o androgênio tem sobre a célula da granulosa é modificar sua resposta ao FSH. O LH, agindo na parede do folículo através da produção de androgênios e outros fatores, é capaz de afetar o crescimento e o desenvolvimento do folículo, modificando a habilidade das células da granulosa para responder ao FSH. O recrutamento folicular é causado pelo FSH. A seleção do folículo pré-ovulatório depende

da estimulação pelo LH. Este folículo desenvolverá também receptores de LH nas células da granulosa, podendo, portanto, responder aos baixos níveis de LH presentes no sangue.

O folículo que estiver respondendo ao LH nas suas células da granulosa será capaz de crescer mais rapidamente e produzir mais estrogênio. Esse é o efeito “FSH like” do LH.

ESQUEMAS DE HIPERESTIMULAÇÃO OVARIANA COM GONADOTROFINAS

Na década de 1960, iniciou-se a utilização das gonadotrofinas extraídas da urina de mulheres menopausadas (HMG) e que continham níveis aproximados de FSH e de LH (aproximadamente 75 UI de cada) e alto teor de impurezas (Pergonal®) (1961).

Na década de 1980, foi desenvolvida uma outra formulação urinária contendo aproximadamente 75 UI de FSH e menos de 0,1 UI de LH (Metrodim HP®) em função do entendimento da necessidade de uma quantidade maior de FSH em relação ao LH para o adequado desenvolvimento folicular (1983).

Na década de 1990, iniciaram-se as pesquisas com as gonadotrofinas recombinantes. Primeiramente, o FSH (Gonal-F®) (1993), contendo 75 UI de FSH e nada de LH e depois o LH (Luveris®) (1995), contendo 75 UI de LH e nada de FSH.

O uso do HMG mostrou-se insatisfatório, pois o máximo que se conseguiu fazer foi aumentar a dose injetando-se sempre proporções fixas de FSH e LH. A variação da dose, alterando a proporção de FSH em relação ao LH, só foi possível com o uso dos recombinantes.

Além disso, o aumento indiscriminado das gonadotrofinas levou a índices inaceitáveis de gestações múltiplas, com todas as suas complicações. A oportunidade de se utilizar LH recombinante permite que os ajustes de dose sejam mais acurados, não se utilizando doses involuntariamente inadequadas, e produzindo um melhor controle da resposta ovariana, com menos chance de gestações múltiplas em excesso.

QUANTO PRECISAMOS DE LH?

Hipótese do “teto” de LH (*LH Ceiling Hypothesis*) (Hillier, 1993). Os folículos têm necessidade de estimulação por LH relacionada ao seu desenvolvimento,

LH em excesso pode suprimir a proliferação da granulosa, luteinizar prematuramente o folículo ou torná-lo atrésico.

Folículos maduros são mais resistentes (teto mais alto) ao LH do que folículos imaturos. Durante a indução de ovulação, a dose de LH não deve exceder o teto do folículo mais maduro.

USO DO LH RECOMBINANTE

O LH pode ser utilizado para indução de ovulação de qualquer paciente, mas é imprescindível nos casos de mulheres inférteis com anovulação do tipo I da OMS.

Tais pacientes têm níveis baixos demais ou ausentes de LH, tornando impossível a produção de estrogênios. O LH é imprescindível para promover resposta ao FSH, uma vez que ambos promovem sinalização parácrina entre teca e granulosa. Níveis baixos de LH são capazes de produzir resposta ao FSH.

Pacientes com supressão hipofisária induzida por análogos do GnRH podem apresentar profunda supressão do LH, prejudicando uma adequada síntese de estradiol (Westergaard *et al.*, 1996; Fleming *et al.*, 1998, 2000; Janssens *et al.*, 2000), resultando em taxas de fertilização baixas e no aumento do risco de abortamento (Westergaard *et al.*, 1996, 2000).

F. Lisi *et al.* (2002) demonstraram que pacientes com profunda supressão hipofisária ou que necessitam de altas doses de FSH apresentaram taxas de implantação melhoradas com a adição de LH recombinante ao protocolo de estimulação com FSH recombinante.

PROTOCOLO CLÍNICO

O desenvolvimento do LH recombinante permitiu que os protocolos de hiperestimulação ovariana tivessem uma lógica, um sentido, e fossem aplicados de maneira a mimetizar ao máximo a fisiologia ovariana. A aplicação clínica do conhecimento científico adquirido ao longo das pesquisas de seu desenvolvimento permite individualizar o tratamento, ministrando doses mais adequadas de acordo com cada indicação.

As oscilações nos níveis de FSH e LH que ocorrem durante o ciclo menstrual têm efeitos em nível folicular. Quando administramos HMG, estamos dando LH e FSH em proporções fixas o tempo todo, o que não é o mais desejado para se obter um melhor desempenho folicular. A individualização que cada paciente necessita, seja ela uma má respondedora, uma respondedora normal, uma portadora de ovários policísticos, uma obesa etc., só é possível através da administração do LH e do FSH separadamente e em doses customizadas.

CONCLUSÕES

Os protocolos ora propostos devem e serão modificados à medida que o uso do LH recombinante familiarizar o ginecologista com a facilidade de seu manuseio em função de sua pureza e de suas várias interações com o FSH.

A flexibilidade do protocolo de indução utilizando-se LH recombinante permitirá o uso do FSH de uma maneira mais produtiva e com um controle mais fino, permitindo maior segurança e mais eficácia, de uma maneira mais simples.

Silvana Chedid atua no Centro de Endoscopia Pélvica e Reprodução Humana do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo (CEPERH) e na clínica CHEDID GRIECO Medicina Reprodutiva.

O Psicólogo e a Reprodução

Cilly de A. Pereira de Carvalho

A maternidade faz parte da natureza feminina e faz da mulher o eixo da família; disso parece difícil desvincular-se, pois assim foi convencionado pelas leis da “mãe natureza”.

A falha do que foi convencionado – um aborto, uma infertilidade – aciona o processo de frustração.

Os casais, já há alguns anos, priorizam a sua formação profissional, o seu emprego, postergando a vinda dos filhos. O fato de “deixar para depois” torna-se o *projeto de vida*.

A contracepção estabeleceu-se de forma segura, oferecendo quase que exclusivamente à mulher a opção e o domínio sobre seu corpo e à função procriadora – impedindo as gestações acidentais não-desejadas.

A contracepção é uma prática muito antiga: data da Antigüidade egípcia e era proscria pelo Cristianismo, porém sempre existiu na clandestinidade. Por muito tempo, acreditou-se que só o ato sexual com orgasmo feminino era “uma das condições para uma geração bem sucedida. Acreditava-se também, até o século XIX, que o homem e a mulher eram providos do mesmo sexo, um pênis, situado no exterior para um, e no interior para outro” (Thomas Laqueur, 1992).

Com os contraceptivos, pode-se fazer amor sem riscos de uma criança indesejada, possibilitando ao casal programar segundo o seu desejo.

Como resultado da evolução da contracepção, surgiu a infecundidade discreta, mas progressiva, como consequência da gravidez cada vez mais tardia, com mulheres apressadas a engravidar, com medo de serem estéreis depois de longo período de anticoncepcionais (pílulas).

A infertilidade tornou-se objeto de preocupações constantes, objeto de medo, um verdadeiro *sintoma*.

Concretamente, uma mulher consulta seu ginecologista e espanta-se por não estar grávida, depois de haver interrompido a contracepção já há algum tempo. Outras, sem uso de métodos que impeçam a gravidez, descobrem que não tiveram o resultado esperado.

O desafio para os médicos é como administrar a solicitação dos casais de ter um filho e também a compreensão do que eles trazem sobre os sentimentos, emoções e reações do organismo.

Profissionais de saúde mental, devidamente treinados, atuam nos centros de reprodução humana como um recurso para os pacientes e a equipe, oferecendo serviços psicológicos especializados que apóiam e melhoram a qualidade de vida e os cuidados médicos.

Encontra-se uma ampla variedade de efeitos negativos, psicológicos, comportamentais e sociais que a infertilidade pode provocar em um ou nos dois membros de um casal que deseja um filho e não consegue a gravidez. Sentem uma variedade de emoções negativas: ansiedade, medo, culpa, isolamento, depressão e frustração (Menning, 1980; Seibel Taymor, 1982).

Temos muito que aprender sobre ajustamentos psicológicos à infertilidade, e muitas contribuições poderão surgir, alicerçando os nossos conhecimentos.

Com a maior compreensão do problema, as pacientes serão mais bem preparadas para os procedimentos. Isso só poderá ser conquistado quando a equipe e paciente tiverem uma consciência conjunta maior de suas responsabilidades individuais.

O aconselhamento psicológico deve estar sempre alerta para o bem-estar da criança que vai nascer daquele casal. Os tratamentos podem resultar em crianças que de outro modo não teriam nascido e cujas necessidades deverão ser levadas em consideração.

Ninguém é obrigado a aceitar o aconselhamento psicológico, entretanto, o aconselhamento é geralmente reconhecido como benéfico:

- aconselhamento sobre as implicações;
- aconselhamento de apoio – períodos de estresse (resultado negativo);
- aconselhamento terapêutico – como enfrentar as consequências da infertilidade e do tratamento.

Portanto, aconselhamento psicológico deve cobrir não só as dificuldades emocionais decorrentes do uso dos métodos contraceptivos, como também as dificuldades emocionais relacionadas com os processos da reprodução humana.

Cilly de A Pereira de Carvalho é membro do Comitê de Psicologia da SBRH.