

Estimulação Ovariana



Dr. João Pedro Junqueira

Abordagem da Paciente com Baixa Resposta

Prof Dimitris Loutradis, (GRC)

Panorama
UIT 2010
Updates in Infertility Treatment



Abordagem da Paciente com Baixa Resposta

✓ Definição

- 1) < 3-5 folículos dominantes dia hCG e/ou < 3 ou 5 oócitos obtidos
- 2) Pico Estradiol < 300-500 pg/ml dia hCG (< 100 pg/ml no dia 5 de estimulação tb)
- 3) FSH 3º dia ciclo > 7-15 mIU/mL
- 4) Idade > 40 anos
- 5) Testes dinâmicos alterados (Navot, “Lupron Test”)
- 6) Pelo menos 1 ciclo de FIV cancelado
- 7) Mais de 44 ampolas (75 UI) ou > 300 UI/dia
- 8) Duração prolongada da estimulação

Abordagem da Paciente com Baixa Resposta

✓ Definição

Poderíamos adicionar as dosagens do Hormônio Anti-Mulleriano (HAM):

- Valor de referência: 1,2 a 9,6
- Não depende da data do ciclo, uso de pílulas, gravidez, etc
- Se expressa somente em folículos antrais de até 5-7 mm

Abordagem da Paciente com Baixa Resposta

PERGUNTA

✓ Na paciente com baixa resposta em ciclo anterior de FIV, qual a dosagem de gonodotrofina que você utilizaria?

- 1) 75 a 150 UI (1-2 ampolas de 75 UI)
- 2) 225 a 300 UI (3-4 ampolas de 75 UI)
- 3) 375 a 450 UI (5-6 ampolas de 75 UI)
- 4) 525 a 600 UI (7-8 ampolas de 75 UI)



Abordagem da Paciente com Baixa Resposta

RESPOSTA

✓ Na paciente com baixa resposta em ciclo anterior de FIV, qual a dosagem de gonodotrofina que você utilizaria?

1) 75 a 150 UI (1-2 ampolas de 75 UI)

2) 225 a 300 UI (3-4 ampolas de 75 UI)

3) 375 a 450 UI (5-6 ampolas de 75 UI)

4) 525 a 600 UI (7-8 ampolas de 75 UI)

Abordagem da Paciente com Baixa Resposta

✓ Estratégias

Gonodotrofinas

- 1) Os poucos estudos prospectivos mostraram mínimos ou nenhum efeito no aumento da dose diária (de 375 até 450 UI – 5 a 6 ampolas)
- 2) Não há diferença entre os tipos de gonodotrofinas

Abordagem da Paciente com Baixa Resposta



PERGUNTA

✓ Qual o melhor protocolo de desensibilização da hipófise para uso em paciente com baixa resposta anterior ?

- 1) Curto
- 2) Longo
- 3) Antagonista
- 4) “Stop” Protocolo

Abordagem da Paciente com Baixa Resposta

RESPOSTA

✓ Qual o melhor protocolo de dessensibilização da hipófise para uso em paciente com baixa resposta anterior ?

1) Curto

2) Longo

3) Antagonista

4) “Stop” Protocolo

Abordagem da Paciente com Baixa Resposta

✓ Estratégias

Análogos do GnRH

Kyrou et al, Fertil Steril 2009 , 91:749-766

- 22 estudos randomizados controlados elegíveis para medir taxa de gravidez:

- Antagonista vs Longo
- Antagonista vs Curto
- “Stop” vs “non-stop” longo
- Curto vs Ciclo Natural



NS

Abordagem da Paciente com Baixa Resposta

✓ Estratégias

Análogos do GnRH - Conclusões

- 1) Os dados disponíveis na literatura são **INCONCLUSIVOS**
- 2) Não existe **EVIDÊNCIA SUFICIENTE** para a utilização rotineira de nenhum protocolo em especial para desensibilização hipofisária na pac com baixa resposta
- 3) **Não é possível**, no momento, recomendar nenhuma intervenção para mudar o uso atual do protocolo longo nestas pacientes

Abordagem da Paciente com Baixa Resposta

✓ Estratégias

Uso de FSH na fase lútea

- 1) Hipótese: melhorar o recrutamento folicular abrindo a janela de recrutamento
- 2) Evidências disponíveis sugerem não haver benefício claro nesta atitude, mas não mostra efeitos deletérios em ciclos de FIV/ICSI

Uso de LH

- 1) Mulheres com resposta alterada ao FSH poderiam se beneficiar do uso de LHr
- 2) Níveis circulantes de LH não tem poder preditivo da resposta ovariana

Uso de hCG para estimular ativ LH

- 1) Ambos hormônios atuam sobre o mesmo receptor
- 2) Hipótese: suplementação de hCG na fase folicular média teria um efeito benéfico sobre as taxas de gravidez nas pacientes com baixa resposta

Conclusão: Não existe evidência sobre o efeito benéfico da adição de hCG na estimulação ovariana para FIV

Abordagem da Paciente com Baixa Resposta

✓ Estratégias - Outras abordagens

- 1) Hormônio do Crescimento (GH) **Alguma evidência mas não qual grupo se beneficiaria**
- 2) GHRF ou Pirodostigmina (inib da colinesterase) – Androgênios - **Controverso**
- 3) Baixas doses de “Aspirina” – **Sem Evidência**
- 4) Óxido Nítrico (L-Arginina) – **Sem Evidência**
- 5) Letrozol – **pode ser efetivo como adjuvante em protocolos de baixo custo**
- 6) CSF-1 (Macrophage Colony-Stimulating factor-1) – **dados insuficientes**
- 7) Corticóides (Dexametasona, Predinisona) – **dados insuficientes**
- 8) CHO ou progestágenos – **Sem Evidência**
- 9) Uso rotineiro de ICSI – **não é justificado**
- 10) Transferência Dia 2 vs Dia 3 – **1 estudo DCR mostrou benefício D2 sobre D3**
- 11) “Assisted Hatching” - **Evidência Insuficiente**
- 12) Uso de marcadores genéticos – **em estudo, promissores**

**Podemos abolir completamente o
risco da Síndrome de
Hiperestimulação Ovariana? (SHO)**

Prof Juan Antonio García-Velasco, (ESP)



Podemos abolir completamente o risco de SHO



PERGUNTA

✓ Atualmente qual o melhor preditor para SHO ?

- 1) Índice de Massa Corporal
- 2) Idade
- 3) Dosagem de Estradiol
- 4) Dosagem do Hormônio Anti-Mulleriano (HAM)
- 5) Contagem de folículos antrais

Podemos abolir completamente o risco de SHO

RESPOSTA

✓ Atualmente qual o melhor preditor para SHO ?

1) Índice de Massa Corporal

2) Idade

3) Dosagem de Estradiol

4) Dosagem do Hormônio Anti-Mulleriano (HAM)

5) Contagem de folículos antrais

Podemos abolir completamente o risco de SHO

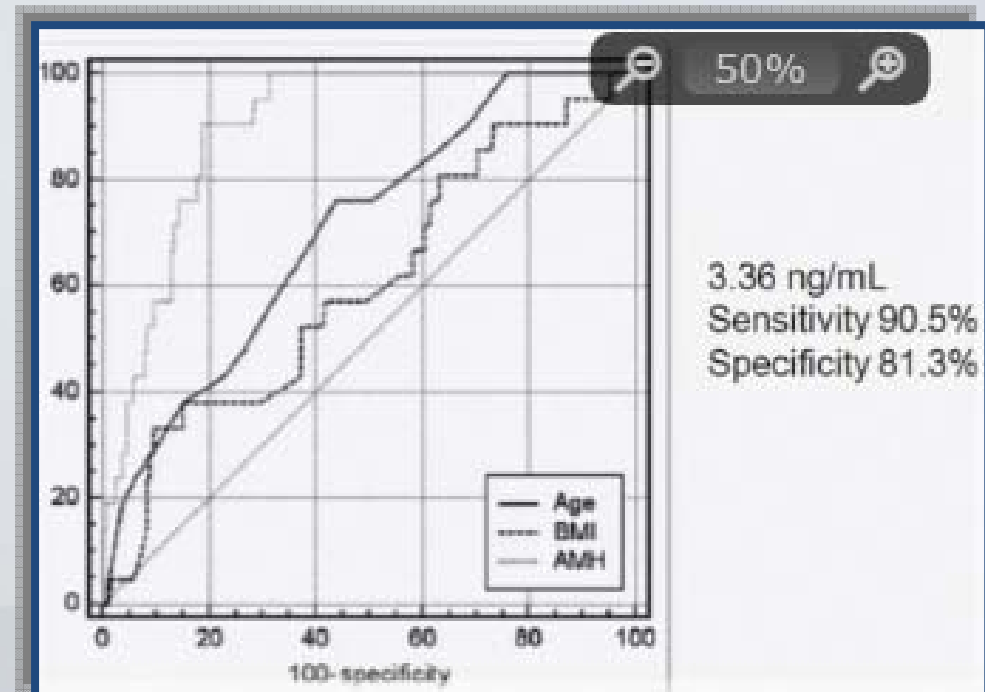
✓ Predição

AUSÊNCIA UM TESTE CONFIÁVEL

- No momento HAM parece promissor

(Lee TH et al, Hum Reprod 2008; 23: 160-167):

- Sensibilidade 90,5%
- Especificidade 81,3 %
 - Ponto de corte:
3,36 ng/mL



Podemos abolir completamente o risco de SHO



PERGUNTA

✓ Qual a melhor opção para prevenção da SHO?

- 1) “Coasting”
- 2) Uso de Antagonista GnRH fase lútea
- 3) Uso de Letrozol na fase lútea
- 4) Agonista do GnRH para desencadear ovulação
- 5) Uso de Agonista Dopaminérgico

Podemos abolir completamente o risco de SHO

RESPOSTA

✓ Qual a melhor opção para prevenção da SHO?

1) “Coasting”

2) Uso de Antagonista GnRH fase lútea

3) Uso de Letrozol na fase lútea

4) Agonista do GnRH para desencadear ovulação

5) Uso de Agonista Dopaminérgico

Podemos abolir completamente o risco de SHO

✓ Prevenção

- 1) Ciclo Natural
- 2) IVM
- 3) Estimulação “LEVE”
- 4) Cancelamento do ciclo
- 5) “Coasting”
- 6) Uso de Antagonista GnRH fase lútea
- 7) Uso de Antagonista do hCG
- 8) Agonista do GnRH para desencadear ovulação
- 9) Congelamento e Transfer posterior
- 10) Uso de Agonista Dopaminérgico

Podemos abolir completamente o risco de SHO

✓ Prevenção - Coasting

Orientações (Garcia-Velasco JA et al. Fertil Steril 2006; 85: 547-554)

- Iniciar quando:

- E2 > 4500 pg/mL
- E2 > 150 pg/folículo 16-18 mm
- > 15 e < 30 folículos maduros

- Medir E2 diariamente para prevenir queda abrupta

- Fazer hCG (5.000 UI ou GnRH agonist 0,2 mg qdo E2 cair < 3500 pg/mL

- Abandonar se:

- E2 > 6.500 pg/mL
- > 30 folículos maduros
- coasting > 4 dias

Podemos abolir completamente o risco de SHO

✓ Prevenção

Antagonista na fase lútea

- nova opção

 - (Lainas TG et al. Reprod Biomed Online, 2009 19: 789-795)

- poucos casos

Podemos abolir completamente o risco de SHO

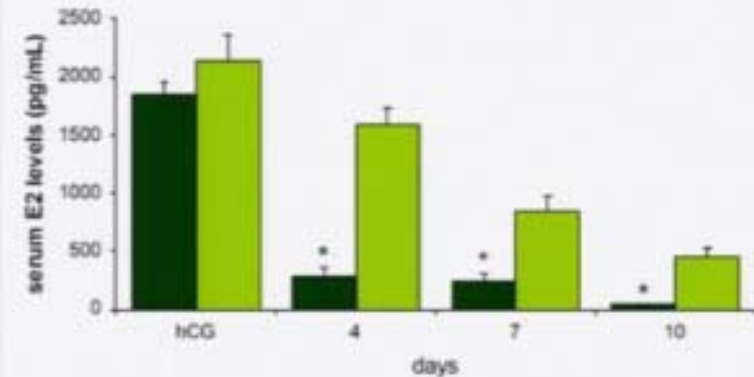
✓ Prevenção

Letrozol na fase lútea

(Garcia-Velasco JA et al. Fertil Steril 2009; 92:222-225)

- Não utilizar quando for transferir
- Útil em ciclos de doadoras *

Serum E₂ values of egg donors taking letrozole after egg retrieval (dark green) versus 50% (light green) throughout the luteal phase. * $P < .001$.



Garcia-Velasco. Letrozole during the luteal phase. Fertil Steril 2008.

Podemos abolir completamente o risco de SHO

✓ Prevenção

Antagonista do hCG

(Vardhana PA et al. Endocrinology 2009; 150: 3807-3814)

- Muito recente
- **Estudo em animais**
- Promessa

Podemos abolir completamente o risco de SHO

✓ Prevenção

Agonista do GnRH para desencadear ovulação (Beckers et al. J Clin Endocrinol Metab 2003)

- Não é um conceito novo: Itskovitz 1988
- Somente quando ANTAGONISTA é usado
- Apresenta dificuldades com suporte de fase lútea

Programa de Congelamento: oócitos/embrões

- 0,2 mg Triptorelina / 1,0 mg Leuprolide
- Nenhum caso de SHO (n=760)

Podemos abolir completamente o risco de SHO



PERGUNTA

✓ Qual o esquema terapêutico mais indicado para a Carbegolina (0,5 mg)?

- 1) 4 comprimidos , dose única no dia do hCG ?
- 2) 2 comprimidos, BID, em dias alternados a partir do dia do hCG
- 3) 1 comprimido ao dia durante 8 dias a partir do dia do hCG

Podemos abolir completamente o risco de SHO

RESPOSTA

✓ Qual o esquema terapêutico mais indicado para a Carbegolina (0,5 mg)?

- 1) 4 comprimidos , dose única no dia do hCG ?
- 2) 2 comprimidos, BID, em dias alternados a partir do dia do hCG
- 3) 1 comprimido ao dia durante 8 dias a partir do dia do hCG

Podemos abolir completamente o risco de SHO

✓ Prevenção

Agonista Dopaminérgico

- Carbegolina reduz o aumento da permeabilidade vascular (bloqueia a fosforilação do VEGF-R2)
- Carbegolina diminui o aumento da permeabilidade vascular ligada ao hCG
- Reduz a incidência de SHO, hemoconcentração e ascite
- Reduz a intensidade da SHO
- Parece não afetar a implantação
- Opção: Quinagolida

Podemos abolir completamente o risco de SHO

✓ **Medidas Maiores**

1º Agonista GnRH para desencadear ovulação
associado ao congelamento

2º Agonista Dopaminérgico
(Carbegolina, quinagolida)

3º Coasting

✓ **Medidas Menores**

1º Antagonista GnRH fase lútea

2º Letrozol (não transferir)

3º **Antagonista hCG (Futuro ?)**

Abordagem da Síndrome de Hiperestimulação Ovariana (SHO)

Prof Botros Rizk, (USA)

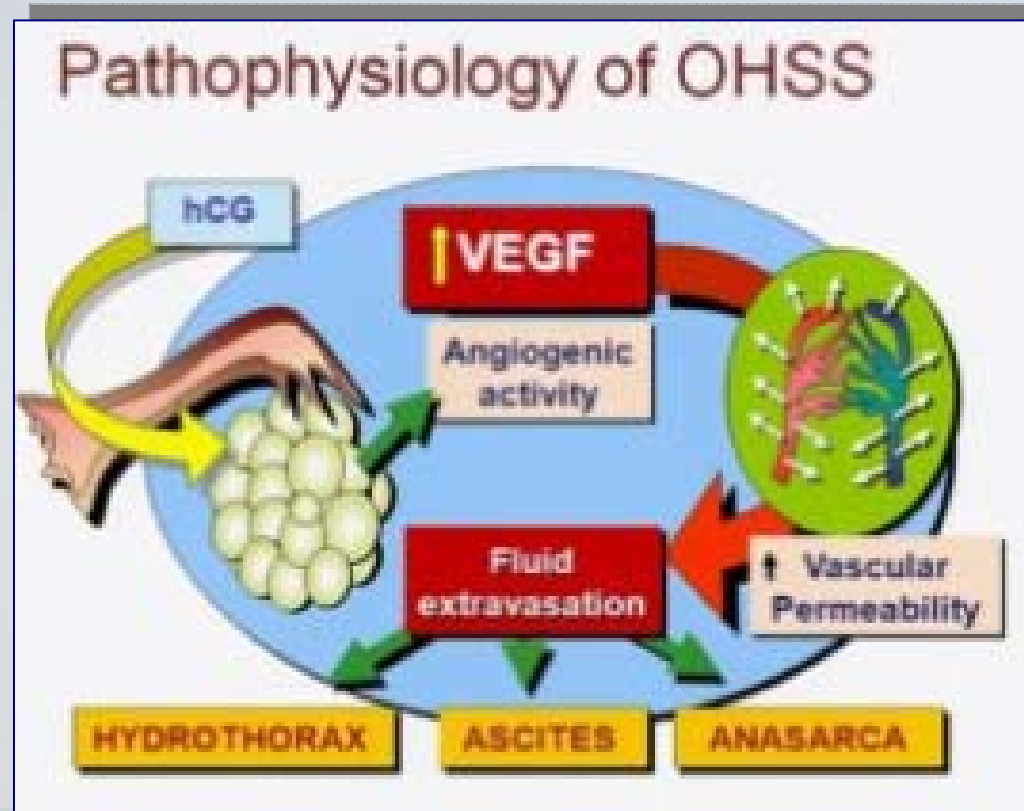
Panorama
UIT 2010
Updates in Infertility Treatment



Abordagem da SHO

✓ Fisiopatologia

- SHO Severa: Graus **A**, **B** e **C**



Abordagem da SHO

✓ Classificação

- SHO Moderada:

- Disconforto
- Dor
- Náusea
- Distensão abdominal

Mas sem sinais clínicos de ascite e aumento ovariano

- SHO Severa

- Graus **A, B e C**

Abordagem da SHO

Classificação

- **SHO Severa: Graus A, B e C**
- **Ajuda a decidir qual paciente terá acompanhamento ambulatorial ou hospitalar**
- A. Dispneia, oligúria, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal. Evidência clínica de ascite associada a distensão abdominal ou hidrotótax**
- B. Todos os sintomas acima mais ascite com distensão abdominal e aumento ovariona importantes, dispneia severa e oligúria importante**
Hematócrito elevado, creatinina elevada e enzimas hepáticas alteradas
- C. Síndrome da insuf. Respiratória, falência renal ou tromboembolismo venoso**

Abordagem da SHO

Indicação para hospitalização na SHO

SHO Severa: Graus **A**, **B** e **C**

- Dor abdominal severa
- Náusea e vômitos incoercíveis
- Oligúria severa ou anúria
- Ascites grave com tensão abdominal severa
- Dispneia ou taquipneia
- Hipotensão, tontura ou síncope
- Distúrbio hidro-eletrolítico severo (hiponatremia, hipercalemia)



PERGUNTA

✓ **Você utiliza expansores do plasma em todas as pacientes com SHO severa?**

1) SIM

2) NÃO

Abordagem da SHO

PERGUNTA

✓ **Você utiliza expansores do plasma em todas as pacientes com SHO severa?**

1) **SIM**

2) **NÃO**

Abordagem da SHO

✓ Abordagem da SHO Severa

Expansores de Plasma:

- Albumina*, Hemacel, hidroxythyl
- Manter contínuo pois o consumo é constante*
 - Reduz o peso
 - Reduz hematócrito
 - Aumenta débito urinário



PERGUNTA

✓ **Você utiliza anticoagulante em todas as pacientes com SHO moderada/severa?**

1) SIM

2) NÃO

Abordagem da SHO

RESPOSTA

✓ **Você utiliza anticoagulante em todas as pacientes com SHO moderada/severa?**

1) SIM

2) NÃO

Abordagem da SHO

✓ Abordagem da SHO Severa

Uso de Anticoagulantes:

- Evitar tromboembolismo
- Uso mais liberal pelo risco de tromboembolismo mesmo sem evidência de hemoconcentração
- Heparina Sódica 5.000 UI, SC. 12/12 hs
 - Fraxparina 0,3ml ou Fragmin 2500 UI ou Clexane 20mg



PERGUNTA

✓ **Você utiliza diuréticos para melhorar o débito urinário ?**

1) SIM

2) NÃO

RESPOSTA

✓ Você utiliza diuréticos para melhorar o débito urinário ?

1) SIM

2) NÃO

Abordagem da SHO

✓ Abordagem da SHO Severa

Uso de Diuréticos:

- Altamente controverso
- Não é recomendado pela grande maioria dos serviços e autoridades (ASRM, ESHRE)
- Deve ser avaliado em caso de edema pulmonar



PERGUNTA

✓ **Você utiliza aspiração do líquido ascítico com que frequência ?**

- 1) Em todos os casos
- 2) Frequentemente
- 3) Dificilmente
- 4) Nunca

RESPOSTA

✓ **Você utiliza aspiração do líquido ascítico com que frequência ?**

1) Em todos os casos

2) Frequentemente

3) Dificilmente

4) Nunca

Abordagem da SHO

✓ Abordagem da SHO moderada/Severa

Aspiração do líquido ascítico:

- Melhora sobremaneira os sintomas
- Melhora o débito urinário (compressão extrínseca)
- Evita ou reduz o tempo de internação
- Melhora retorno venoso e débito cardíaco

Abordagem da SHO

✓ RESUMO 1

1- SHO moderada: tratamento conservador, ambulatorial

2- SHO severa:

Admissão para monitoramento

- 1) Balanço hídrico**
- 2) Osmolaridade plasmática e urinária**
- 3) Eletrólitos e ureia**
- 4) Coagulograma**
- 5) Testes de função hepática**
- 6) Ultra-som**
- 7) Monitorização hemodinâmica invasiva**

Abordagem da SHO

✓ RESUMO 2

1- SHO moderada: tratamento conservador, ambulatorial

2- SHO severa:

Tratamento medicamentoso

- 1) Correção do distúrbio hidroeletrólítico
- 2) Albumina
- 3) Anticoagulantes
- 4) Inibidores da Prostagladina sintetase: NÃO USAR
- 5) Anti-Histamínicos: NÃO EFETIVO
- 6) DANAZOL: NÃO EFETIVO
- 7) Diuréticos: NÃO UTILIZAR, só casos edema pulm
- 8) Dopamina: em casos de pacientes oligúricos

Abordagem da SHO

✓ RESUMO 3

1- SHO moderada: tratamento conservador, ambulatorial

2- SHO severa:

Tratamento Cirúrgico

1) Aspiração do líquido ascítico

- 1) Aspiração transvaginal ou paracentese
- 2) Melhora sintomas, função renal e débito urinário, diminui tempo de hospitalização e melhora retorno venoso e débito cardíaco
- 3) Repor proteínas
- 4) Pode e deve ser repetida mais vezes

2) Laparotomia / Laparoscopia: casos muito especiais



Panorama
UIT 2010
Updates in Infertility Treatment

