



FERTILITY[®]
MEDICAL GROUP

PRECEPTORIA EM
REPRODUÇÃO
HUMANA ASSISTIDA

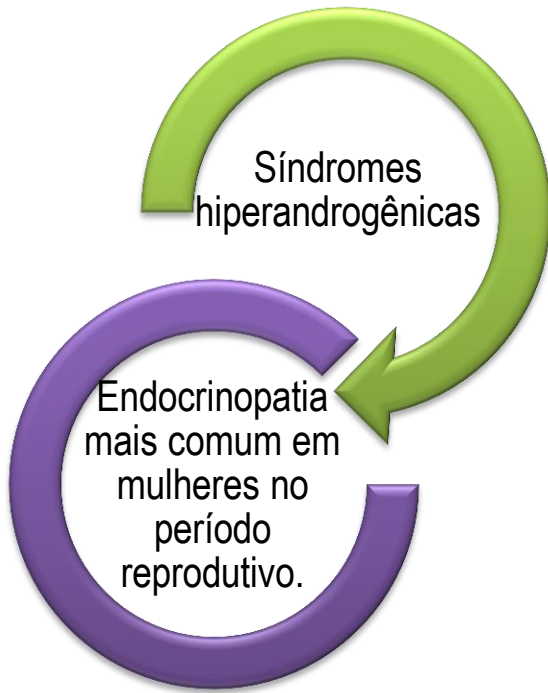
Diagnóstico e conduta nas Anovulias

Dr. Assumpto Iaconelli Jr.
assumpto@fertility.com.br
[@dr_assumpto_iaconelli](https://www.instagram.com/dr_assumpto_iaconelli)

INTRODUÇÃO

Manifestações clínicas

- Seborréia,
- acne,
- hirsutismo,
- alopecia,
- irregularidade menstrual,
- anovulação e infertilidade.



Acantose Nigrans



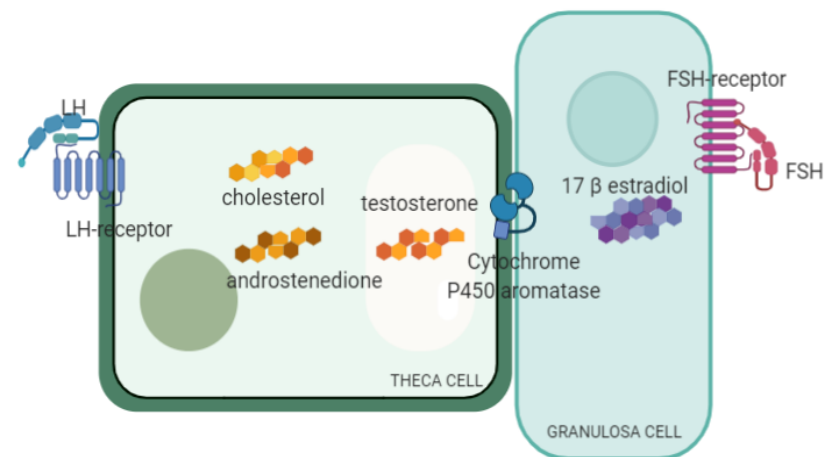
INTRODUÇÃO

Principais androgênios

- Testosterona,
- Di-hidrotestosterona,
- Androstenediona,
- Dehidroepiandrostenediona e sua forma sulfatada.

Síntese androgênica – Regulação

- ACTH
- LH
- fatores intraglandulares parácrinos e autócrinos



INTRODUÇÃO

Metabolismo dos androgênio

Pele

Di-hidrotestosterona

5 alfa redutase

Testosterona

Ovário
cels. teca

Androstenediona

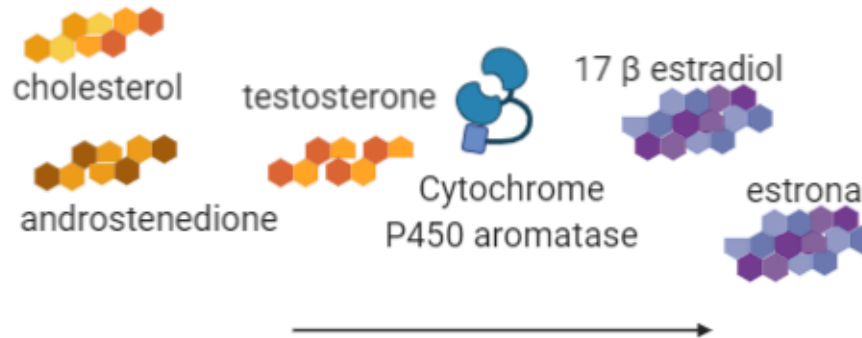
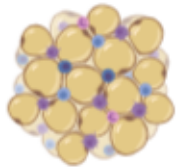
DHEA

Supra renal

DHEAS



INTRODUÇÃO



Metabolização
hepática



Formas menos ativas
e hidrossolúveis



Eliminação urinária

Importância da SHBG

- Glicoproteína que se liga a hormônios sexuais
- Maioria dos esteróides sexuais circula ligado à SHBG
- 10-40% ligam-se à albumina
- 1% está na forma livre – forma ativa

METABOLISMO DOS ANDROGÊNIOS

Excesso de androgênio pode ocorrer devido a:

Aumento da produção ovariana ou supra-renal

Diminuição da SHBG

Sensibilidade periférica aumentada dos tecidos-alvo

CAUSAS

Ovarianas: SOP, Hipertecose, Tumores ovarianos virilizantes

Adrenal: Hiperplasia adrenal congênita, Síndrome de Cushing, Tumores virilizantes

Hipofisária – acromegalia e hiperprolactinemia (aumento de DHEA)

Iatrogênica - androgênios, ciclosporina, danazol, diazóxido, minoxidil, fenitoína

CAUSAS

Origem Periférica

- hirsutismo idopático
- hiperandrogenismo resultante de drogas com ação androgênica

Outras

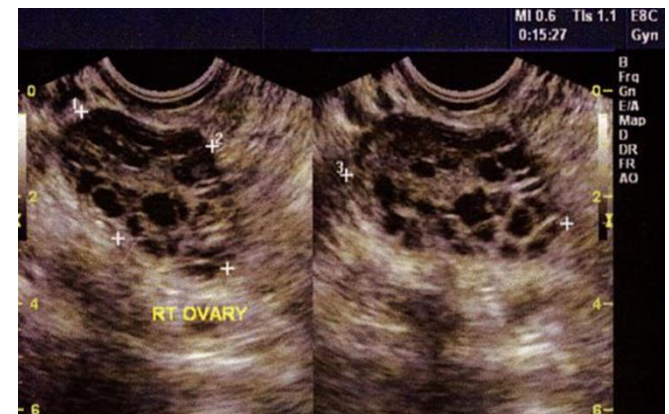
- Redução de SHBG
- Distúrbios de tireóide
- Obesidade
- Hiperprolactinemia
- Resistência insulínica

SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

A SOP constitui um grupo heterogêneo de alterações, onde as manifestações clínicas variam desde a forma chamada clássica, até a presença isolada de um ou mais dos componentes da síndrome.

Acomete 5-10% das mulheres em idade reprodutiva

Causa mais frequente da anovulação crônica.



SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

Descrita por Stein Leventhal 1935: Associação entre ovários policísticos e amenorréia, infertilidade, hirsutismo, obesidade e síndrome plurimetabólica.

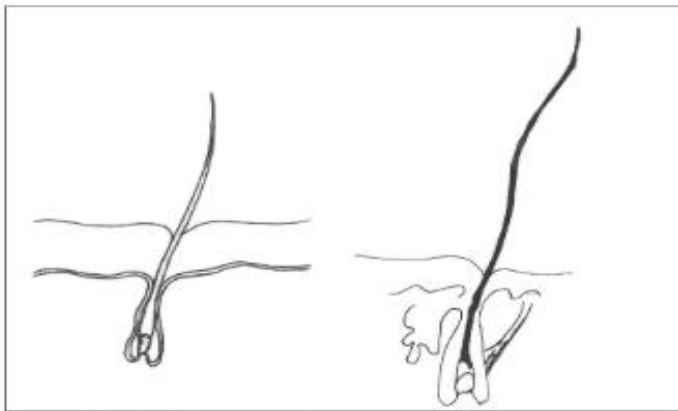


Figure 1. Terminal hair is longer, darker, and more coarse than vellus hair.



DIAGNÓSTICO

Consenso de Rotterdam (2003)

The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group

Table I. Revised diagnostic criteria of PCOS

1999 criteria (both 1 and 2)

1. Chronic anovulation
2. Clinical and/or biochemical signs of hyperandrogenism, and exclusion of other aetiologies

Revised 2003 criteria (2 out of 3)

1. Oligo- and/or anovulation
2. Clinical and/or biochemical signs of hyperandrogenism
3. Polycystic ovaries

and exclusion of other aetiologies (congenital adrenal hyperplasias, androgen-secreting tumours, Cushing's syndrome)

Thorough documentation of applied diagnostic criteria should be done (and described in research papers) for future evaluation.

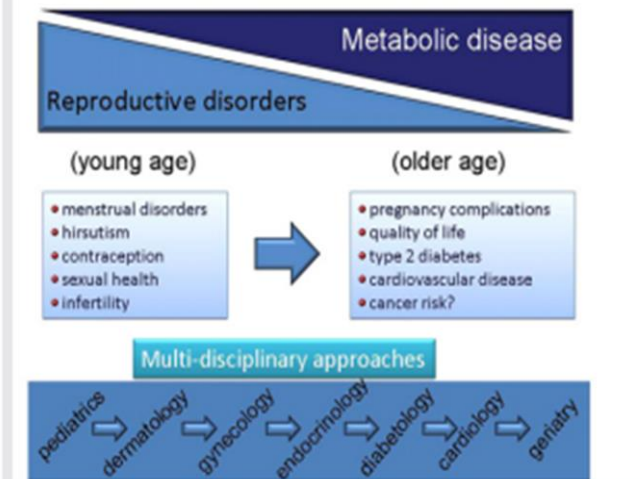
DIAGNÓSTICO

ASRM PAGES

Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group

FIGURE 1

PCOS: changing women's health paradigm



Schematic representation of the change in emphasis from early age reproductive disorders to long-term metabolic and cardiovascular health.

Fauser. ESHRE/ASRM PCOS Consensus. Fertil Steril 2012.

DIAGNÓSTICO

Definição ciclos irregulares

- Normal no 1º ano pós menarca, transição puberdade
- 1 a 3 anos pós menarca: < 21 ou > 45 dias
- 3 anos pós menarca até peri menopausa: < 21 ou > 35 dias ou < 8 ciclos por ano
- 1 ano pos menarca > 90 dias qualquer ciclo
- Amenorreia primária aos 15 anos ou > 3 anos após telarca

Teede. International evidence-based guideline Fertil Steril 2018

DIAGNÓSTICO

Etiologia desconhecida

- Alterações na pulsatilidade do GnRH e LH.
- Anormalidades na esteroidogênese ovariana.
- Ação da hiperinsulinemia.
- Fatores ambientais.



DIAGNÓSTICO

Laboratorial

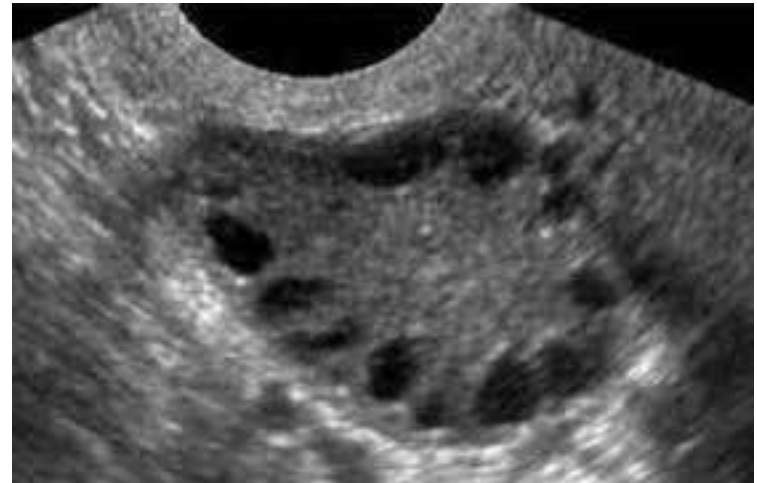
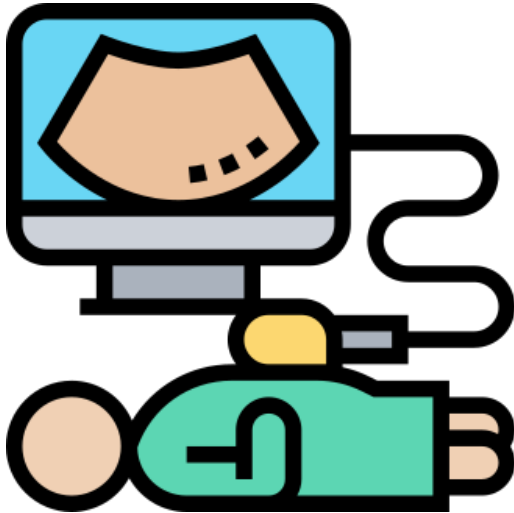
- Relação glicose/insulina < 4.5 e inversão FSH/LH.
- Dosagem de andrógenos e diagnóstico diferencial.
- - Avaliação de síndrome metabólica – TTGO.



DIAGNÓSTICO

Diagnóstico ultrassonográfico

- Não deve ser realizado para < 8 anos pós menarca
- ≥ 20 folículos/ovário ou ≥ 10 ml/ovário



FISIOPATOLOGIA

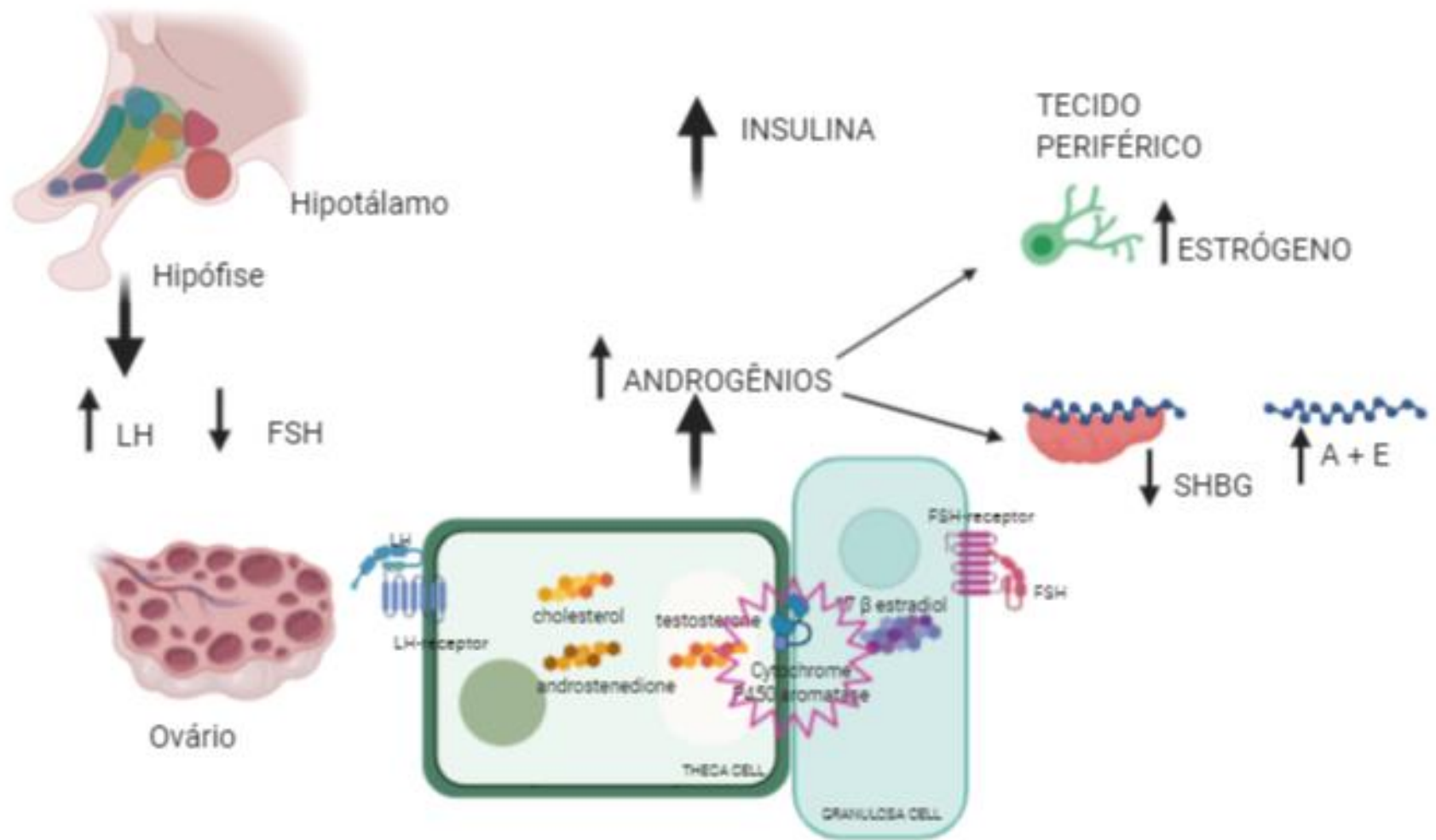
SOP

Alterações na pulsatilidade de GnRH e LH

Resistência à insulina e hiperinsulinemia

Aumento da testosterona livre

SOP

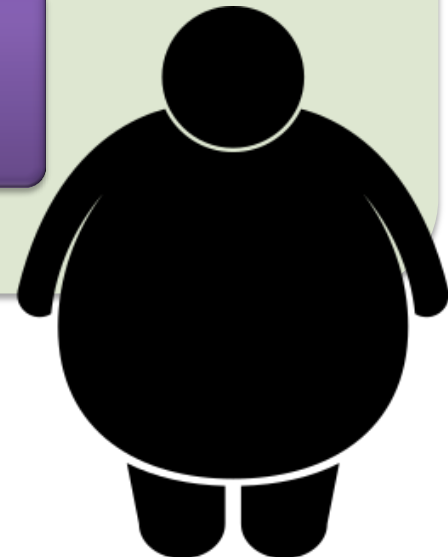


SOP E OBESIDADE

Gordura periférica - aumento da síntese de androgênios pela aromatização.

Inibição da síntese hepática de SHBG, aum. Testosterona livre

Elevação dos níveis de insulina que, junto com LH, estimula a síntese androgênica no estroma ovariano.



IRREGULARIDADE MENSTRUAL

Mulheres amenorréicas e oligomenorréicas podem ovular.

Ciclos irregulares estão associados a risco metabólico aumentado

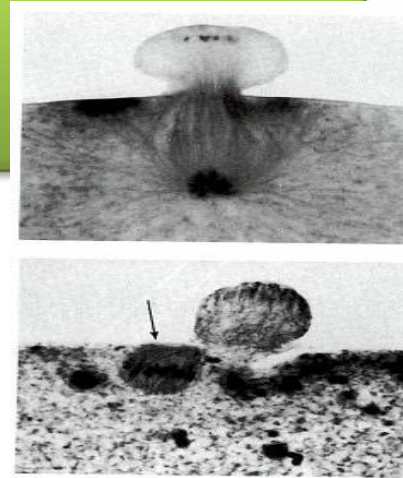
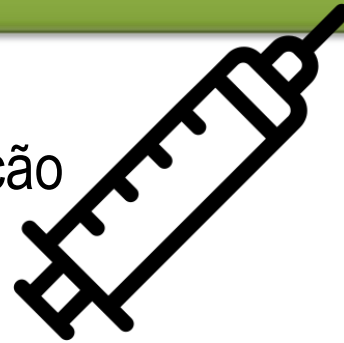
Maior a irregularidade menstrual, maior o fenótipo de SOP



TRATAMENTO

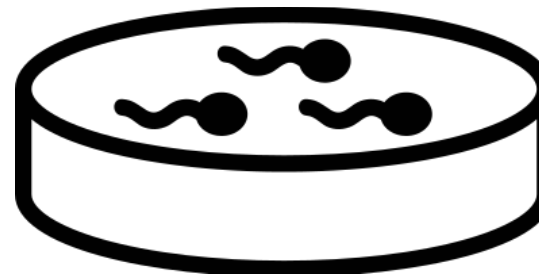
BAIXA COMPLEXIDADE

- Infertilidade x SOP: Anovulação crônica.
- Foco do tratamento: - Indução da ovulação



ALTA COMPLEXIDADE

- FIV : Falha de tratamento
- Fatores associados



TRATAMENTO

METFORMINA

- Biguanida : Diminui a RI, os níveis séricos de insulina e androgênios.
- Aumento da resposta endógena à insulina – Redução da necessidade da produção – Restauração dos níveis normais de insulina.(Alivannis et al., 2006)
- Indicado para paciente com resistencia periférica a insulina.
- Mas ainda há dúvidas sobre em quais perfis de paciente utilizar.

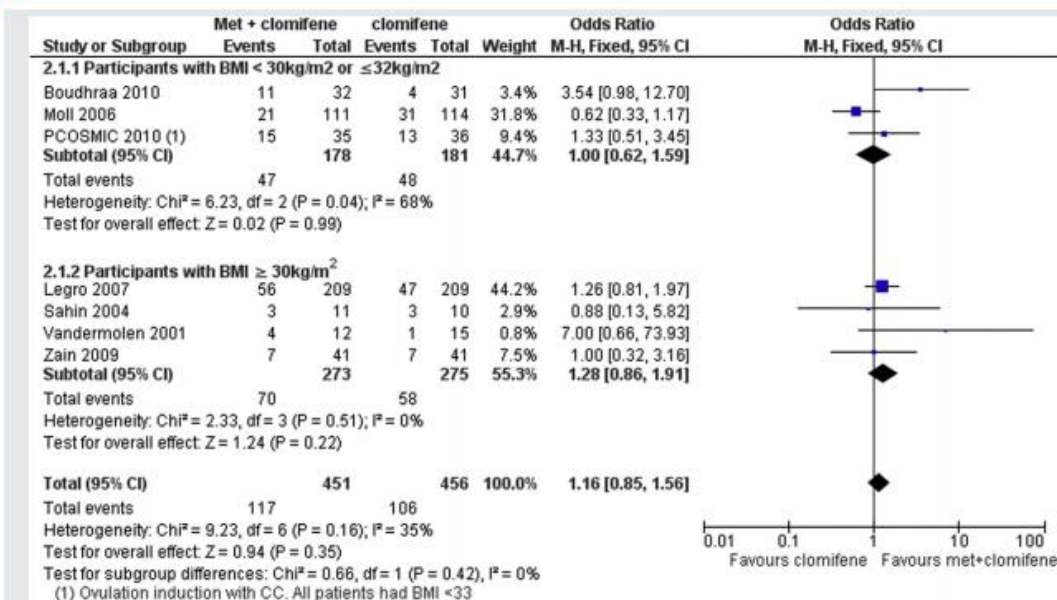
Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a guideline

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine
American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama

Fertility and Sterility®

Associação de
Metformina
com CC -
Melhores taxas
de gestação

FIGURE 1



Comparison of live-birth rates with domiphene citrate versus metformin with domiphene citrate (28). (Reprinted by permission of John Wiley & Sons, Inc. The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.)

ASRM Role of metformin in PCOS patients. Fertil Steril 2017.

TRATAMENTO

METFORMINA

DOES METFORMIN ALONE AS FIRST-LINE OVULATION INDUCTION THERAPY IMPROVE CLINICAL PREGNANCY AND LIVE-BIRTH RATES COMPARED WITH PLACEBO?

- There is good evidence that metformin alone vs placebo increases the ovulation rate in women with PCOS. (Grade A)
- There is insufficient evidence to suggest that metformin alone increases pregnancy rates or live-birth rates compared with placebo. (Grade C)

DOES METFORMIN ALONE AS FIRST-LINE OVULATION INDUCTION THERAPY IMPROVE CLINICAL PREGNANCY AND LIVE-BIRTH RATES COMPARED WITH CC?

- There is fair evidence from one large, well-designed RCT that metformin alone is less effective than CC alone for the achievement of ovulation induction, clinical pregnancy, and live birth in women with PCOS. (Grade B)

IS METFORMIN MORE EFFECTIVE IN LEAN OR OBESE PCOS PATIENTS?

- There is insufficient good-quality evidence to determine if metformin is more effective in non-obese or obese women with PCOS. (Grade C)

TRATAMENTO

CITRATO DE CLOMIFENO

- Baixo custo
- Administração oral
- Poucos efeitos colaterais
- Muita evidência na segurança da droga

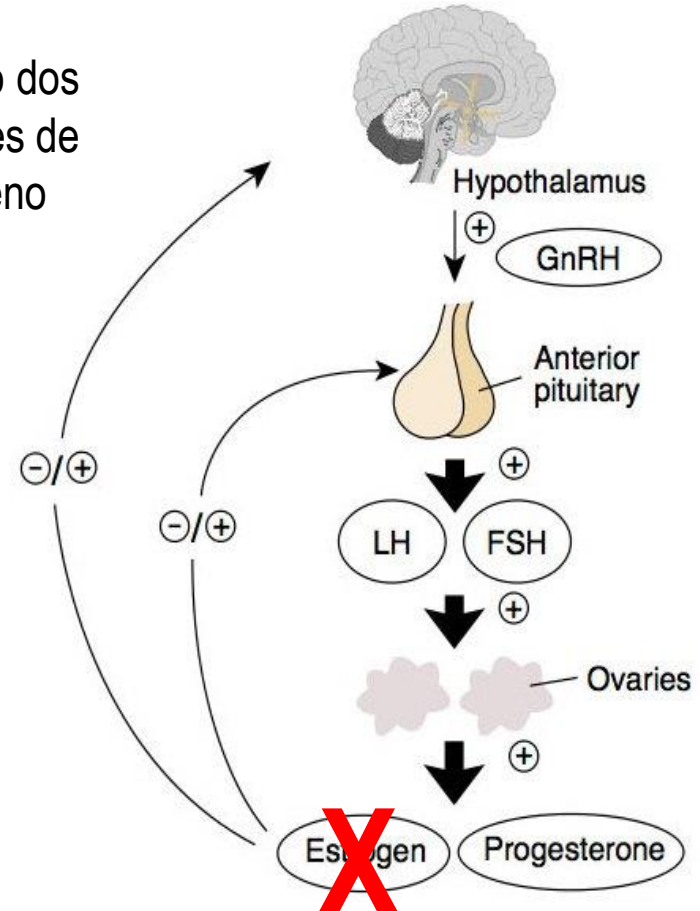
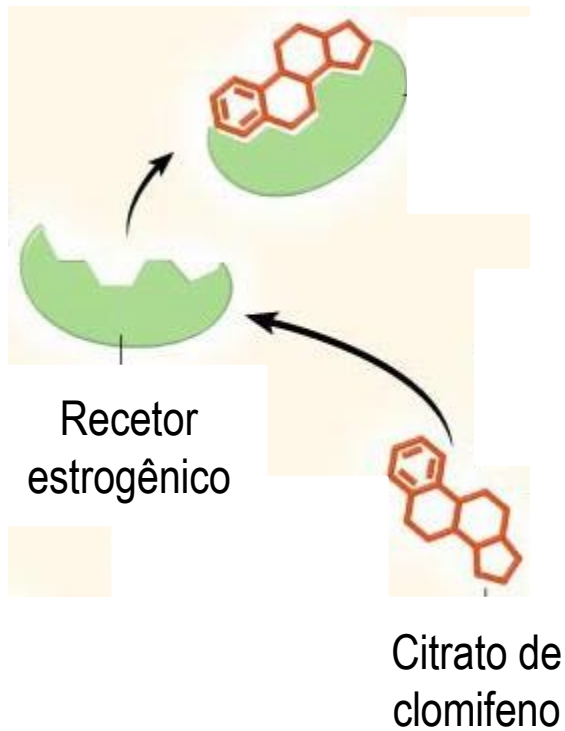


TRATAMENTO

CITRATO DE CLOMIFENO

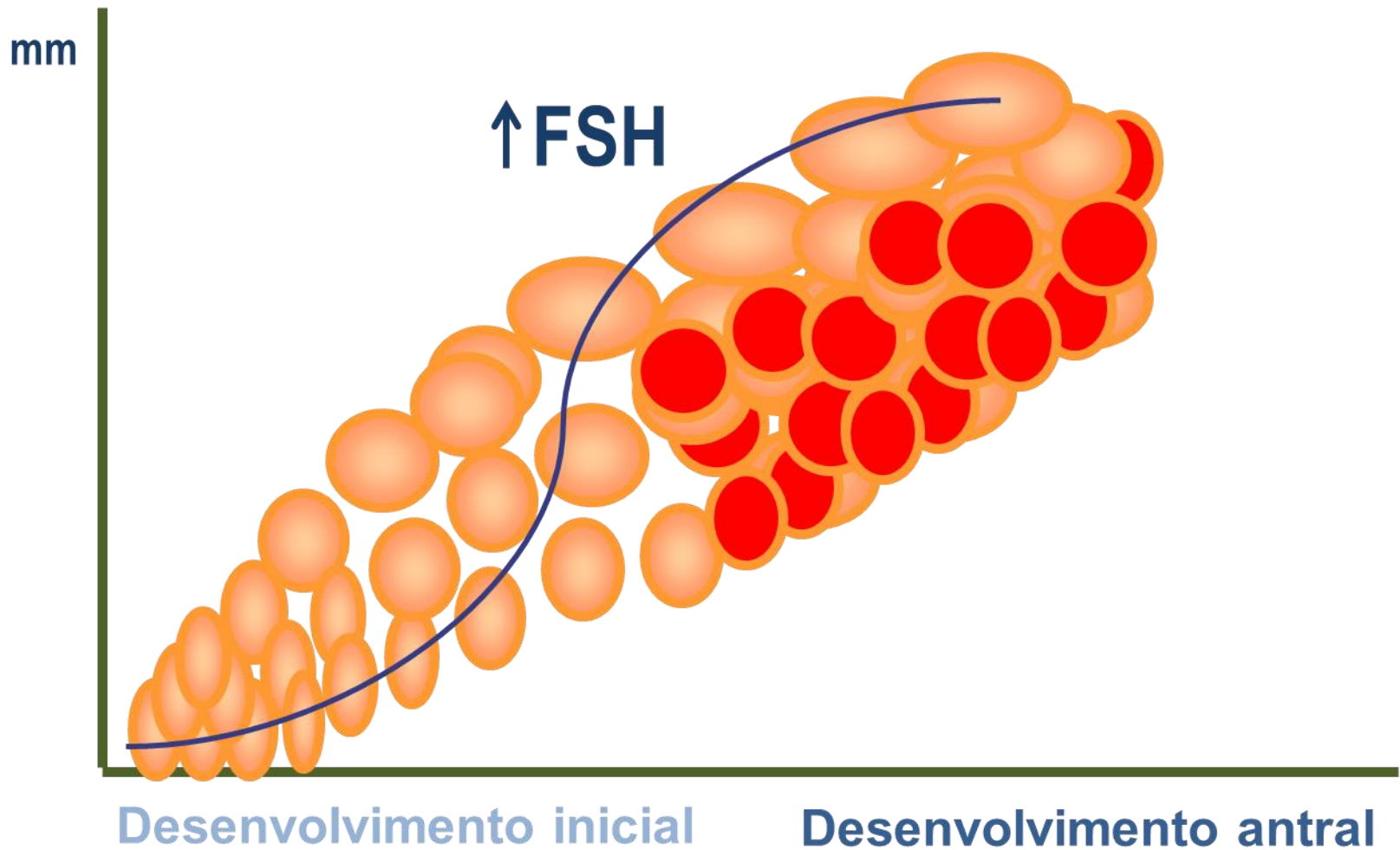
- Mecanismo de ação envolve o bloqueio do feedback negativo no eixo hipotálamo-hipofisário, resultando em aumento da produção de FSH.
- Age como estrogênio fraco – Bloqueio do feedback negativo e aumento da secreção de FSH.
- 50 a 150mg/dia.
- Início a partir do 2. dia do ciclo, por 5 dias. (**Dickey et al, 1996**)

CITRATO DE CLOMIFENO



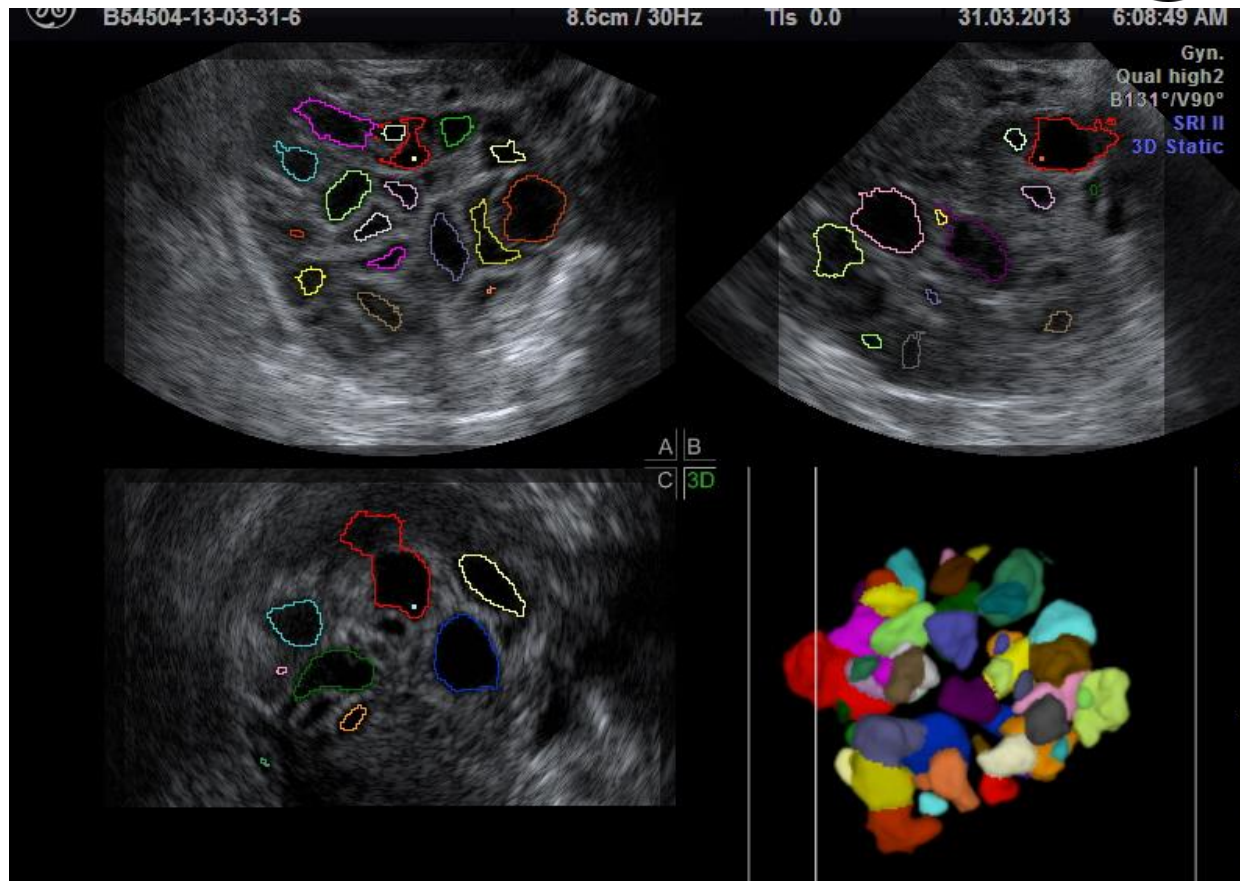
+ FSH

CITRATO DE CLOMIFENO



CITRATO DE CLOMIFENO

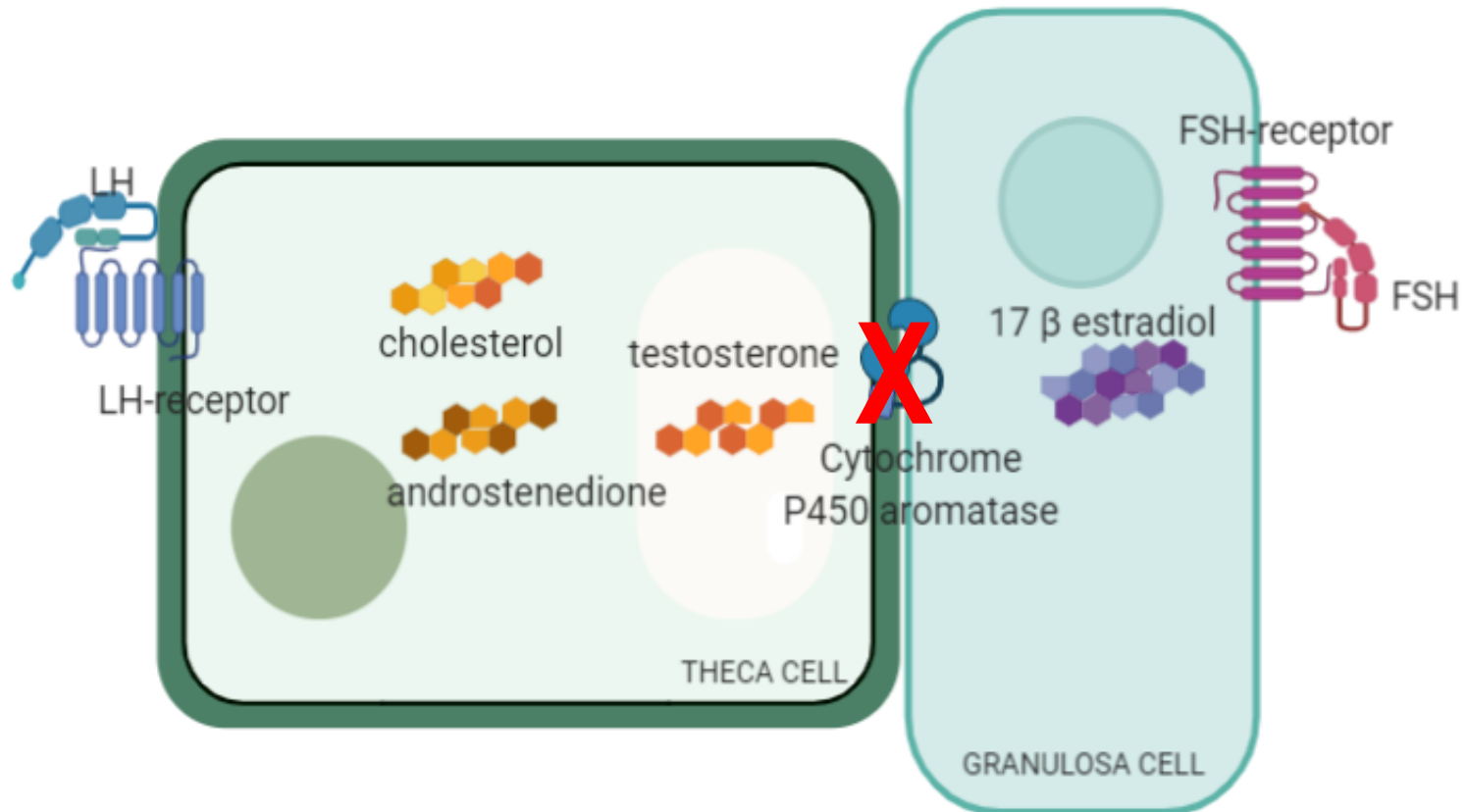
- Controle ultrassonográfico para ajuste da dose.



CITRATO DE CLOMIFENO

- 75-80% das pacientes com SOP irão ovular com CC (**Homburg et al, 2005; Messinis et al, 2005**).
- Aconselhável que a duração do tratamento deve ser de no máximo 6 meses (**Homburg et al, 2005**).
- FIV- Após, tratamento com FSH ou cirurgia laparoscópica deve ser considerado (**Eijkemans et al, 2003**).

INIBIDOR DE AROMATASE



INIBIDOR DE AROMATASE

Redução dos níveis de estrógenos à concentrações quase indetectáveis

Tratamento de pacientes com câncer de mama

Efeito anti-estrogênico

+ FSH

Uso para tratamentos de pacientes inférteis

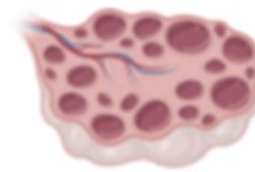
INIBIDOR DE AROMATASE

- 5mg/dia do 2º ao 6º dia do ciclo menstrual.
- Aparentemente tão eficiente quanto o CC mas sem efeitos deletérios ao endométrio.
- Uso off label.
- Sem risco de malformação

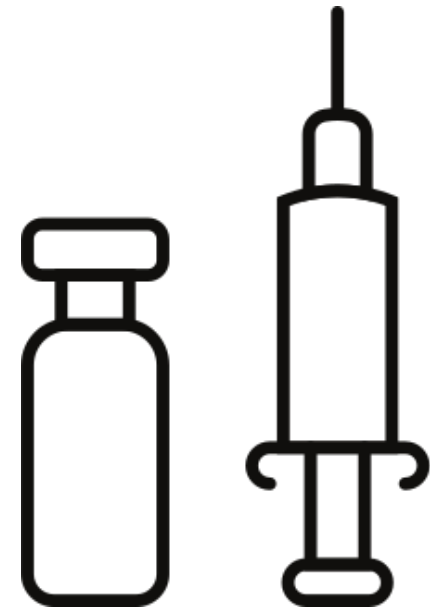
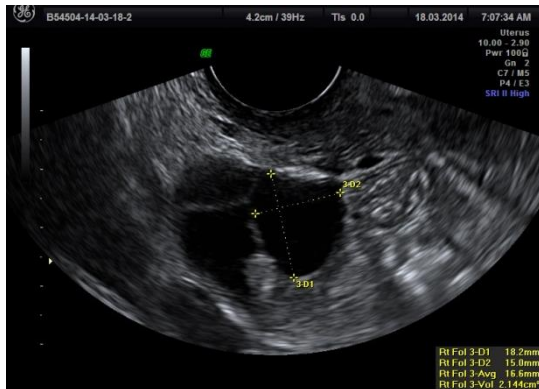


GONADOTROFINAS

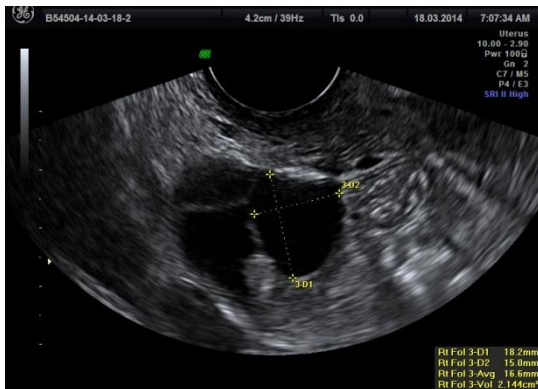
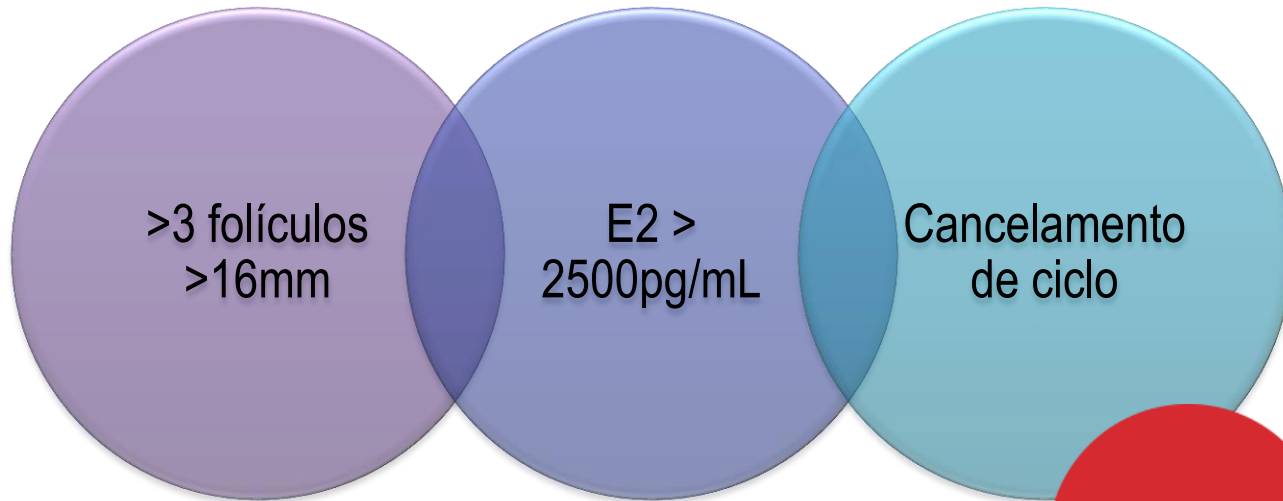
- Controle ultrassonográfico
- Documentação de todos os folículos maiores que 10mm
- Prevenção de risco para SHO.
- Orientação da paciente a respeito dos riscos.



Ovário

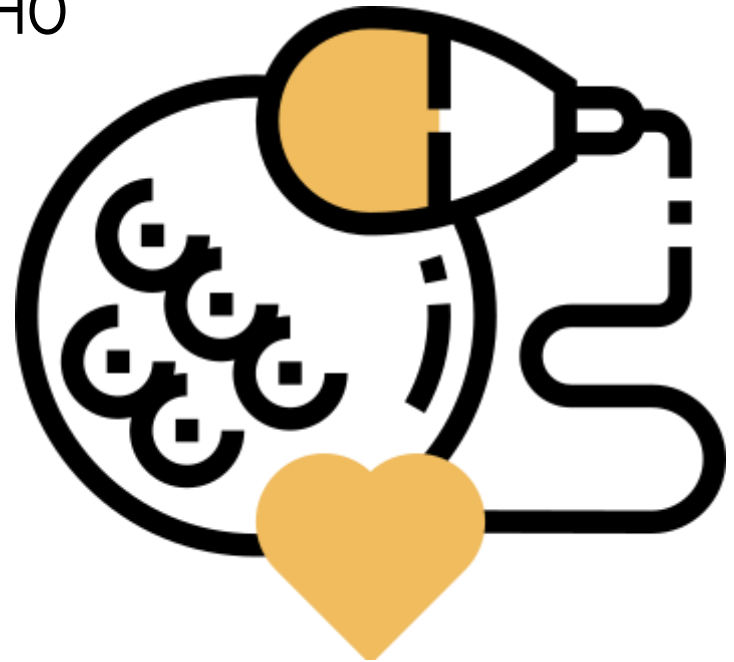


GONADOTROFINAS



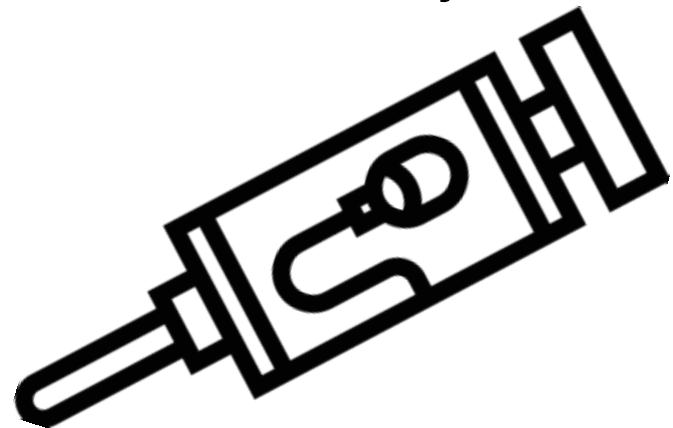
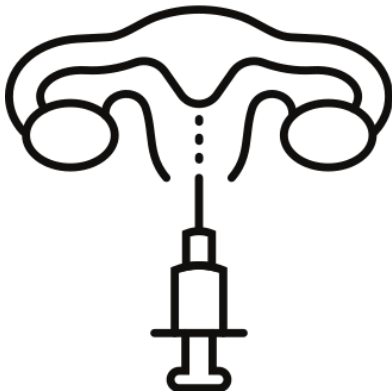
TERAPIA DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA

- Determinação do protocolo
- Dose de gonadotrofinas.
- Resposta adequada e prevenção à SHO



INSEMINAÇÃO INTRA-UTERINA

- Não existem estudos clínicos randomizados comparando os resultados entre coito programado e IIU, em pacientes com SOP.
- A indicação de IIU é a presença de fator masculino leve associado (**Cohlen et al, 2000**).
- Também pode ser considerada no caso de falha de indução de ovulação (**Tarlatzis et al, 2008**).



INSEMINAÇÃO INTRA-UTERINA

- Necessidade de controle ultrasonográfico para evitar gestação múltipla.
- Inseminação dupla não parece aumentar as taxas de gestação.



Cantineau et al, 2003.

ALTA COMPLEXIDADE – FIV/ICSI

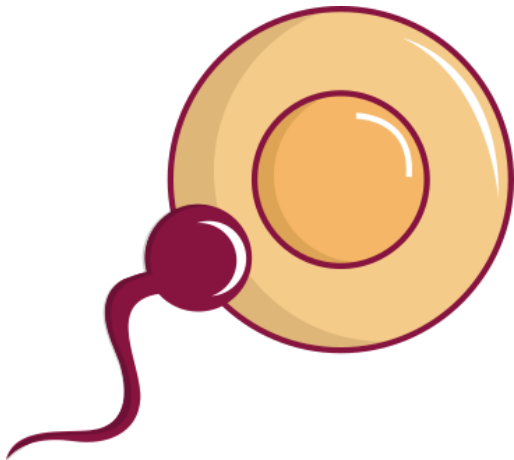
- Anovulação não é indicação de FIV.
- O tratamento lógico para pacientes com SOP é a indução da ovulação com CC ou, em caso de falha, com gonadotrofina exógena.



ALTA COMPLEXIDADE – FIV/ICSI



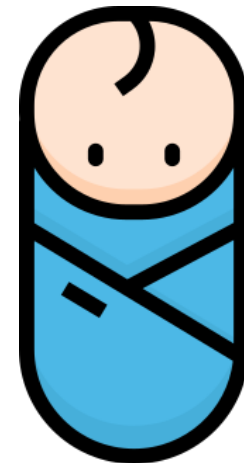
- Houve falha na redução de peso, terapia anti-estrogênica ou cirurgia laparoscópica ovariana.
- Mulheres com SOP que apresentam patologias associadas: Fator tubo-peritoneal, endometriose grave, teste genético pré-implantacional e fator masculino.



Tarlatzis et al, 2008.

ALTA COMPLEXIDADE – FIV/ICSI

- Objetivo: Restaurar a fertilidade e atingir o nascimento de feto único.
- FIV com transferência única de embrião apresenta um risco de gestação múltipla significativamente reduzido.



Papanikolaou et al, 2006; Heijnen et al, 2007

ALTA COMPLEXIDADE – FIV/ICSI

SOP : - Maior n. de oócitos recuperados.

- Oócitos de má qualidade?.
- Baixa taxa de fertilização.
- Taxa de fragmentação embrionária aumentada.
- Taxa de formação de blastocisto diminuída.
- Baixa taxa de implantação



(Cano et al., 1997; Urman et al., 2004)