

Boas Práticas Clínicas em Medicina da Reprodução – Recomendações da ESHRE

Tradução para a SPMR de J.L. Silva Carvalho e Vladimiro Silva

Sumário Executivo – Junho de 2008

A prevalência da infertilidade está a aumentar nos países desenvolvidos, devido principalmente a factores como o adiamento da gravidez para idades mais avançadas e o aumento da prevalência da obesidade e de infecções de transmissão sexual. Esta tendência foi reconhecida pelo Parlamento Europeu que, em Fevereiro de 2008, apelou aos Estados Membros para “garantirem o direito dos doentes a acesso universal ao tratamento da infertilidade”. Deste modo, existe uma necessidade progressivamente maior de cuidados médicos na área da saúde reprodutiva.

A ESHRE, enquanto instituição que a nível europeu representa os profissionais das medicina e biologia da reprodução, procurou sempre promover a prestação dos melhores cuidados médicos possíveis aos casais inférteis, tentando simultaneamente assegurar que estes não seriam expostos a tratamentos desnecessários ou não efectivos. Segundo a ESHRE, o tratamento da infertilidade deve basear-se numa escolha equilibrada a partir da melhor evidência clínica disponível, tendo também em consideração aspectos como a eficácia e a segurança. A Sociedade Europeia promove melhorias nas práticas médicas e laboratoriais e procura desenvolver cuidados médicos e laboratoriais de elevada qualidade, através da elaboração de programas de formação. É objectivo da ESHRE que estas recomendações reflectam os princípios de boa prática clínica em Medicina da Reprodução numa perspectiva profissional e baseada na evidência.

A acessibilidade é um aspecto chave de cuidados clínicos com qualidade. Os tratamentos que se demonstrarem benéficos deverão estar facilmente acessíveis em toda a Europa, independentemente dos rendimentos ou local de residência dos casais. As políticas de financiamento dos tratamentos têm impacto na utilização dos serviços de saúde reprodutiva, sendo que a ausência de financiamento constitui uma barreira para os que procuram tratamento. Cada país da União Europeia (UE) deverá proporcionar acesso a cuidados de saúde de financiamento público, incluindo, mas não apenas, os que envolvem os tratamentos de Procriação Medicamente Assistida (PMA), como a inseminação intrauterina (IIU), a fecundação *in vitro* (FIV) e a

microinjecção intracitoplasmática de espermatozóide (ICSI).

Demonstrou-se que 84% dos casais que não utilizem contracepção e tenham relações sexuais com regularidade conseguirão gravidez no espaço de um ano. A estes, acrescem 8% que conseguirão engravidar durante o segundo ano de tentativa. Deste modo, o primeiro objectivo da investigação da infertilidade deverá ser a identificação dos doentes que provavelmente não necessitarão de cuidados médicos. Como a ausência involuntária de filhos pode ser psicologicamente traumática, deverá ser oferecido aos doentes aconselhamento psicológico adequado sobre todos os aspectos médicos, psicológicos e sociais associados. A disponibilização deste serviço, juntamente com a prestação de informação médica de fácil compreensão e baseada na evidência, deverá proporcionar aos doentes a tomada de decisões informadas em relação ao seu futuro reprodutivo e ao tipo de cuidados que desejam receber.

No caso dos doentes em que o processo de diagnóstico é mais demorado não se justificam mais adiamentos e o tratamento deverá ser proposto. O tratamento poderá incluir aconselhamento sobre alterações ao estilo de vida, alimentação, tabagismo e stress profissional, ou então, tratamento médico com fármacos, indução da ovulação, cirurgia, IIU, FIV, ICSI e doação de espermatozóide ou ovócitos (por vezes após criopreservação). No passado, as modernas técnicas de PMA estavam associadas a riscos elevados: síndrome de hiperestimulação ovárica, tromboembolismo, gravidez múltipla ou complicações cirúrgicas. A responsabilidade da ESHRE pela prestação de cuidados médicos de elevada qualidade estimulou o desenvolvimento de abordagens mais suaves à PMA, à promoção de transferências de um único embrião, ao desenvolvimento de melhores programas de criopreservação e ao abandono de intervenções cirúrgicas mais agressivas a favor de cirurgias minimamente invasivas.

De modo a assegurar uma adequada monitorização qualitativa e quantitativa da Medicina da Reprodução, é importante que sejam publicados relatórios anuais elaborados de acordo com os princípios definidos pela ESHRE em relação a aspectos como o tipo, eficácia, segurança e riscos dos tratamentos.

Objectivos como a prestação aos casais inférteis de cuidados médicos dedicados e responsáveis e acesso universal ao tratamento da infertilidade deverão ser comuns à ESHRE, associações de doentes e políticos da UE.

Introdução

Apesar dos apelos internacionais para adopção de medidas preventivas e de disponibilização de acesso a tratamento adequado, a infertilidade é ainda um problema significativo nos países desenvolvidos (Nações Unidas, 1994). O aumento da prevalência da infertilidade nos últimos anos pode, pelo menos parcialmente, ser atribuído a factores de estilo de vida tais como a obesidade e o tabagismo, bem como à elevada incidência de infecções de transmissão sexual, como à por *Chlamydia*. Além disso, o adiamento da primeira gravidez é cada vez mais comum nos países desenvolvidos (Comissão das Comunidades Europeias, 2005 e 2006), o que poderá contribuir para o envelhecimento ovárico e consequente infertilidade.

A dificuldade que alguns doentes encontram em conseguir aconselhamento e tratamento adequados foi recentemente reconhecida pelo Parlamento Europeu que, em 21 de Fevereiro de 2008, adoptou uma resolução em que expressa que “cabe aos Estados Membros garantir o direito dos doentes ao acesso universal ao tratamento da infertilidade” (Parlamento Europeu, 2008).

Analisados em conjunto, estes factores reflectem e implicam um progressivo aumento da necessidade de tratamentos de PMA (dados do *European IVF Monitoring Committee* – EIM – da ESHRE).

É objectivo da ESHRE, enquanto instituição que a nível europeu representa os profissionais da medicina e biologia da reprodução, assegurar que em toda a Europa os casais inférteis recebem os melhores cuidados médicos possíveis, não sendo expostos a riscos desnecessários. Isto significa que os tratamentos oferecidos devem basear-se na melhor evidência científica disponível em relação a aspectos de segurança e eficácia. O papel da ESHRE é também o de apoiar desenvolvimentos na prática médica e promover a segurança e qualidade dos procedimentos clínicos, cirúrgicos e laboratoriais. A ESHRE considera, como princípio fundamental, que os profissionais de medicina e biologia da reprodução devem ser autorizados a utilizar a totalidade do potencial biológico dos gâmetas e embriões. Neste contexto, a ESHRE considera importante que exista coerência entre a decisão de num determinado país se apoiar a Medicina da Reprodução e as estratégias de financiamento e regulação que influenciem a qualidade dos serviços prestados.

O objectivo deste documento é também descrever os princípios de boa prática clínica em algumas áreas da Medicina da Reprodução, numa perspectiva profissional e

baseada na evidência. Outras áreas extremamente importantes do tratamento da infertilidade, como a cirurgia, os problemas da implantação e as primeiras fases da gravidez foram intencionalmente omitidas neste documento.

Acessibilidade

Uma das bases fundamentais da prestação de cuidados de Medicina da Reprodução é a de que diversos tratamentos estejam facilmente disponíveis. De facto, existem evidências que demonstram que as políticas de financiamento podem ter um impacto significativo na acessibilidade e utilização dos tratamentos de PMA e que a ausência de comparticipação destes tratamentos pode constituir uma barreira à respectiva utilização. De modo a disponibilizar tratamentos de qualidade, cada país deverá proporcionar o acesso a tratamentos de PMA comparticipados publicamente de um modo realista e atempado. Todos os países deveriam estar em condições de demonstrar que proporcionam um programa público consistente com a necessidade real de PMA e sem período de espera que tenha impacto negativo nas percentagens de sucesso dos tratamentos.

Investigação dos problemas de fertilidade

Todos os que estiverem preocupados com a sua fertilidade deverão ser informados de que, na população em geral, 84% dos casais irão conseguir gravidez após um ano sem contracepção com relações sexuais regulares. Além disso, deverão também ser informados de que a fertilidade feminina diminui com a idade e dos possíveis efeitos negativos do álcool, tabagismo e peso corporal (excessivamente elevado ou baixo) na fertilidade. Os cuidados pré-concepcionais deverão centrar-se na avaliação do risco do tratamento e da gravidez em cada caso individualmente considerado. Os casais que não tiverem conseguido gravidez após um ano de relações sexuais desprotegidas e regulares deverão ser alvo de estudo clínico mais aprofundado, incluindo análise do esperma e avaliação da ovulação.

Deverá ser efectuado estudo hormonal adequado nas situações em que existirem sinais de problemas da ovulação. A análise de esperma deve ser efectuada com base nas recomendações da OMS e da ESHRE. É aconselhável a realização de outros testes, incluindo o estudo andrológico, nos casos em que se detectem anomalias.

Os resultados da análise do esperma e avaliação da ovulação deverão ser conhecidos antes da realização da avaliação da permeabilidade tubar. As mulheres relativamente às quais exista suspeita de factores de co-morbilidade ou patologia associada devem efectuar laparoscopia, de modo a que qualquer outra patologia pélvica ou tubar possa ser investigada e tratada durante o procedimento. Os ovários podem ser avaliados por ecografia endovaginal. Em alguns casos poderá existir indicação para a realização de histeroscopia. Com base no resultado do estudo clínico, cada casal deverá receber informação que inclua uma estimativa da probabilidade de gravidez espontânea ou com cada uma das alternativas de tratamento disponíveis. Esta informação deverá ser prestada de um modo acessível a pessoas com condições especiais (por exemplo, deficiências físicas, cognitivas e sensoriais), ou que não dominam a língua mãe do local onde o tratamento é efectuado.

Informação e aconselhamento psicológico

Os doentes devem ter oportunidade de tomar decisões informadas sobre o seu processo de tratamento com base em informação baseada na evidência. Estas decisões devem ser reconhecidas como uma parte integrante do algoritmo de decisão. A informação verbal deverá ser complementada com material escrito e/ou audiovisual, incluindo informação sobre outras opções, como por exemplo a adopção. Deverão ser também fornecidos os contactos de grupos de apoio a casais inférteis.

Uma vez que a ausência involuntária de filhos pode ser psicologicamente traumática, deverá ser disponibilizado aconselhamento psicológico aos casais relativamente a todas as questões psicológicas, médicas e sociais. O aconselhamento psicológico deverá ser parte integrante do programa de tratamento de cada centro e deverá ser realizado por médicos, enfermeiros ou psicólogos.

O aconselhamento psicológico deverá ser oferecido antes, durante e após os processos de diagnóstico e tratamento, independentemente do resultados. Os doentes devem ser informados de que o stress, quer do homem quer da mulher, pode afectar o relacionamento e ter uma influência negativa na sexualidade.

Indução da Ovulação

A indução da ovulação tem por objectivo o restabelecimento da fertilidade em mulheres anovulatórias. Deve ser proposta tendo em consideração outros factores, tais como o masculino ou pélvico, a existência de problemas de peso ou alimentação, stress ou excesso de exercício físico. Deste modo, deverá ser feito pelo menos um espermograma antes de se iniciar o processo de indução da ovulação, devendo a permeabilidade tubar ser verificada nas situações em que a história clínica assim o aconselhe.

Se não existirem preocupações com a saúde pélvica ou tubar, poderá ser adequado realizar três ciclos de indução da ovulação antes de se verificar a permeabilidade tubar.

Na presença de um problema de ovulação, o tratamento deverá ser proposto tendo em conta a etiologia:

1. Às mulheres com índice de massa corporal (IMC) demasiado alto ou baixo deverá ser oferecido aconselhamento psicológico e orientação relativamente a hábitos de alimentação e stress. Este aspecto é igualmente importante no caso das mulheres que sofrem de síndrome dos ovários poliquísticos, que podem retomar a ovulação normal após perda de peso;
2. O citrato de clomifeno continua a ser o tratamento médico de primeira linha e pode ser administrado por um período que pode atingir os 12 meses, devendo as doentes ser informadas da existência de um pequeno risco de gravidez múltipla. Às mulheres anovulatórias, com síndrome dos ovários poliquísticos, IMC > 25 e que não respondam à monoterapia com clomifeno poderá também ser prescrita metformina;
3. A terapêutica com gonadotrofinas é adequada em mulheres com ausência de ovulação ou concepção após terapêutica anti-estrogénica (citrato de clomifeno) ou com falência/disfunção hipotalâmica. Neste último grupo, o tratamento com GnRH pulsátil também é adequado e geralmente apresenta um menor risco de gravidez múltipla. No entanto, qualquer centro que realize tratamentos de indução da ovulação com gonadotrofinas deverá ter capacidade (instalações e experiência) para realizar a monitorização ecográfica destes tratamentos;

4. As mulheres com hiperprolactinemia deverão ser tratadas com agonistas da dopamina como a bromocriptina ou a cabergolina após avaliação da função tiroideia e correção de eventuais anomalias.

Inseminação Intrauterina

Embora a IIU seja considerada um tratamento “leve” de PMA, deve ser realizada com prudência e de acordo com critérios estritos. A permeabilidade tubar e a qualidade do esperma devem ser verificadas antes da realização deste procedimento.

Actualmente, existe um grande consenso na literatura científica em torno do facto das probabilidades de sucesso serem maiores após estimulação ovárica suave e maturação de um máximo de dois ou três folículos. No entanto, o ciclo deverá ser monitorizado ecograficamente e através da realização de análises hormonais. Se existirem mais que três folículos maduros o ciclo deverá ser cancelado. Embora a utilização de estimulação ovárica na IIU possa aumentar a percentagem de gravidez, isso é também conseguido à custa do aumento da probabilidade de ocorrência de gravidez múltipla.

A maioria das gravidezes ocorre durante os primeiros seis ciclos. Em nenhuma circunstância o número de tentativas deverá exceder os nove ciclos. Na avaliação da duração de um programa de IIU, a idade da mulher deve ser analisada, de modo a garantir a transferência atempada para tratamentos mais complexos, caso exista indicação nesse sentido.

Fecundação *in vitro* (FIV)

A oclusão tubar bilateral constitui indicação absoluta para a realização de FIV. Outras indicações incluem: permeabilidade tubar duvidosa, endometriose, alterações moderadas das características do esperma, infertilidade inexplicada ou falha em vários ciclos prévios de indução da ovulação ou IIU. A FIV deve ser oferecida como tratamento de primeira linha em mulheres com idade avançada, independentemente da causa de infertilidade. A FIV convencional não deve ser proposta na presença de alterações graves do espermograma ou após várias falhas de fecundação em tentativas anteriores.

Microinjeção intracitoplasmática de espermatozóide (ICSI)

Existe indicação para ICSI nos casos em que existem alterações graves no espermograma ou história de falha de fecundação em FIV convencional. É importante referir que a ICSI não constitui o tratamento mais adequado para patologias de causa feminina como a má resposta ovárica ou a falha de implantação em tratamentos anteriores.

Criopreservação

Uma vez que é frequente a ocorrência de embriões supranumerários durante os tratamentos de FIV/ICSI, a criopreservação deverá ser rotineiramente disponibilizada como parte integrante dos tratamentos de infertilidade. A implementação de um bom programa de criopreservação aumentará as percentagens cumulativas de nados vivos e tornará os tratamentos de transferência de um único embrião numa opção cada vez mais eficiente. Com um número progressivamente maior de ciclos com transferência electiva de um único embrião haverá mais embriões de boa qualidade disponíveis para criopreservação. Este processo não só faz com que esses embriões estejam disponíveis para futuras utilizações pelo casal, como também é extremamente útil na prevenção dos riscos da hiperestimulação ovárica.

Gravidez múltipla

A gravidez múltipla é a mais frequente complicação dos tratamentos de PMA, pois apresenta níveis de morbidade e mortalidade materna significativamente mais elevados do que os observados na gravidez de feto único. Os gémeos estão associados a uma maior incidência de complicações perinatais, como o risco de problemas neurológicos, incluindo paralisia cerebral. A gravidez gemelar é cada vez mais considerada como uma complicação grave dos tratamentos de PMA para os casais, para os recém-nascidos e para a sociedade. A diminuição do número de nascimentos múltiplos é conseguida pela redução do número de embriões transferidos em cada ciclo de tratamento. Esta política restritiva da transferência de embriões poderá ser considerada como a única forma de evitar gravidezes múltiplas de ordem elevada. Embora a transferência de dois embriões tenha prevenido a gravidez tripla, os duplos

continuam a corresponder a 25% dos partos no caso das transferências de embriões ao segundo ou terceiro dias e a 35% dos partos nas situações em que se transferem dois blastocistos.

Transferência de um único embrião (SET)

A transferência de um único embrião em determinados grupos de doentes tem sido defendida como a única forma efectiva de diminuir a percentagem de gravidez dupla. A transferência de um embrião de boa qualidade a partir de uma situação em que há pelo menos dois, pode reduzir significativamente a percentagem de gravidez dupla. A implementação da eSET – transferência selectiva de um único embrião – é apenas possível em laboratórios de elevada qualidade e com bons programas de criopreservação.

As normas de orientação, que definam quais as doentes elegíveis para eSET, devem ter em consideração a idade da mulher, o número de tentativas de FIV/ICSI anteriormente realizadas e a qualidade embrionária.

Estudos observacionais recentes dão conta de resultados relativamente fracos nos casos em que existia apenas um embrião disponível para transferência e de bons resultados nas situações em que o embrião transferido era seleccionado de entre outros.

Por outro lado, uma revisão sistemática Cochrane, de estudos aleatorizados e controlados, demonstrou uma diminuição da probabilidade de nascimento vivo em ciclos de FIV/ICSI após transferência selectiva de um único embrião em comparação com a transferência de dois embriões (DET). No entanto, a combinação da eSET com um programa de criopreservação de boa qualidade e a subsequente transferência de um único embrião proveniente de descongelação, permite a obtenção de uma percentagem de gravidez comparável com a da DET. A transferência de três ou quatro embriões deve ser desencorajada.

A política de transferência de dois embriões é actualmente comum na maioria dos países europeus. A eSET faz parte de uma política de transferência de embriões em cinco países da UE (imposta por legislação, normas de orientação ou acordo voluntário).

Monitorização

De modo a assegurar uma completa monitorização qualitativa e quantitativa na PMA, é importante que sejam publicados relatórios anuais, elaborados de acordo com os princípios definidos pela ESHRE em relação ao tipo, eficácia, segurança e riscos dos procedimentos. O registo de dados de PMA deve ser efectuado quer ao nível das clínicas, quer por autoridades independentes e de âmbito nacional.

Bibliografia: Este documento baseia-se nas normas de orientação da ESHRE e do NICE, monografias da ESHRE e relatórios do EIM.

Nota dos tradutores: A tradução deste “Boas Práticas Clínicas em Medicina da Reprodução” da ESHRE foi efectuada independentemente do acordo ou desacordo quanto a alguns aspectos do seu conteúdo. Para preservação de fidelidade da substância optou-se por uma tradução literal, embora conscientes do prejuízo da língua portuguesa e da incomodidade da leitura.