

## ACUPUNTURA COMO TRATAMENTO ADJUVANTE EM CICLOS DE FERTILIZAÇÃO IN VITRO

Sergio Pereira Gonçalves

### *Introdução*

Costuma-se utilizar o termo infertilidade primária para mulheres que nunca conceberam apesar da prática de coitos regulares por um período mínimo de um ano. Já o termo infertilidade secundária se refere à mulher que já concebeu anteriormente mas não volta a fazê-lo, apesar de atividade sexual regular sem anticoncepção por um período mínimo de um ano.

As principais causas de infertilidade são os fatores tubo-peritoneais (35%), os fatores masculinos (35%) e os fatores ovulatórios (15%). Estima-se, ainda, que em 10% dos casos o fator de infertilidade não pode ser identificado (infertilidade sem causa aparente).

Admite-se que a prevalência de infertilidade entre casais em idade reprodutiva seja entre 10 a 15%, sendo que ela aumenta com a idade da mulher, chegando a acometer cerca de 30% dos casais após os 35 anos de idade.

A avaliação básica de um casal infértil deverá incluir, além de anamnese e exame físico geral e ginecológico, dosagens hormonais (FSH, LH, estradiol, prolactina, hormônios tireoidianos), ultrassonografia transvaginal, histerossalpingografia e espermograma.

Dividimos os tratamentos para infertilidade em baixa e alta complexidade. As técnicas de baixa complexidade incluem a indução da ovulação para coito programado e a inseminação intrauterina (também denominada inseminação artificial). Fazem parte dos procedimentos de alta complexidade a fertilização in vitro (FIV) convencional e a injeção intracitoplasmática de espermatozóide (ICSI). Na primeira, os oócitos são colocados em contato com espermatozóides em uma placa, ocorrendo a fertilização de forma espontânea. Já na ICSI, o espermatozóide é artificialmente injetado no oócito através de uma micro-agulha.

Em 1978, nasceu Louise Brown, o primeiro bebê nascido por FIV, resultante do trabalho pioneiro de Bob Edwards e Patrick Steptoe no Reino Unido. A técnica foi sendo aprimorada com o passar dos anos,

surgindo variações do tratamento. Em 1980, dois grupos australianos relataram o sucesso do tratamento de FIV com a utilização de drogas para estimular a ovulação. Em 1983, nasceu o primeiro bebê após o congelamento de embriões humanos por Alan Trounson e Linda Mohr. Um ano mais tarde, nascia a primeira criança gerada com óvulo doado e tratamento hormonal de suporte para uma mulher que não possuía ovários. Em 1986, foi obtida a primeira gestação a partir de espermatozóide obtido de testículo de paciente para o qual a reversão da vasectomia havia fracassado. Seis anos depois, era relatada a primeira gestação resultante da técnica ICSI.

### A Fertilização *in vitro*

A FIV é atualmente uma modalidade terapêutica amplamente indicada em casos de infertilidade. Suas maiores indicações são os casos de infertilidade decorrente de fator tubário (nos quais as tubas uterinas obstruídas ou disfuncionais não permitem o encontro dos espermatozoides com os oócitos) ou de fator masculino grave (para os quais a má qualidade seminal dificulta a concepção por vias naturais). Neste tipo de tratamento, os ovários são estimulados com hormônios com o objetivo de produzir vários oócitos simultaneamente. Estes oócitos serão então aspirados com o auxílio da ultra-sonografia e fertilizados em laboratório (daí o termo "in vitro") com os espermatozoides obtidos do marido. Os óvulos fertilizados originarão embriões, que serão cultivados por 2 a 5 dias em incubadoras especiais e, então, transferidos para dentro do útero. Após 12 dias, temos condições de dosar a quantidade do hormônio da gravidez (beta-HCG) no sangue e saber se houve implantação embrionária, ou seja, se a mulher engravidou com o tratamento.

Diferentes tipos de drogas são utilizados durante um ciclo de FIV:

- FSH-recombinante: é o FSH (hormônio que estimula o crescimento dos folículos) produzido por engenharia genética. Por não ser derivado de nenhum material biológico, é livre de qualquer tipo de contaminante e altamente eficaz.
- Gonadotrofinas de mulher menopausada: são preparados a partir da urina de mulheres menopausadas (que contém altas

concentrações de FSH e LH). Também estimulam os ovários de forma eficaz.

- Agonistas do GnRH: bloqueiam a hipófise quando utilizados de forma prolongada e contínua, impedindo que o organismo da mulher libere os hormônios que estimulam a ovulação.
- Antagonistas do GnRH: assim como os agonistas, também bloqueiam a função da hipófise, mas o fazem de forma imediata.
- Progesterona: é usada após a aspiração dos óvulos com o objetivo de preparar o endométrio para a transferência dos embriões. É mantida após a transferência.
- Estradiol transdérmico: é utilizado com o objetivo de evitar que ocorram flutuações bruscas dos níveis de estradiol após a aspiração dos óvulos.

O tratamento inclui diferentes etapas:

**Estímulo ovariano:** são utilizados hormônios que estimulam o crescimento dos folículos ovarianos.

**Captação oocitária:** estando a paciente anestesiada, realizamos a punção e esvaziamento dos folículos para a obtenção dos oócitos, sob visão direta ultrassonográfica.

**FIV/ICSI e cultivo dos embriões:** uma vez no laboratório, os oócitos são colocados em contato com os espermatozoides. Uma vez fertilizados, os embriões resultantes são colocados em um meio de cultura especial e armazenados em incubadoras sob condições ideais de temperatura, pressão, pH e concentração de gases.

**Transferência de embriões:** dois a cinco dias após a aspiração, os embriões resultantes são avaliados e aqueles de boa qualidade são selecionados e transferidos para o útero da paciente. O procedimento é simples, rápido e indolor, sendo feito sob visão ultrassonográfica. A escolha dos embriões, até o momento, leva em conta parâmetros morfológicos, como o número de células, simetria entre as células e grau de fragmentação citoplasmática. Quando melhor o embrião, maior o seu potencial de implantação.

**Suporte de fase lútea:** após a transferência, a paciente continua usando medicamentos a base de progesterona para suporte de fase lútea, ou seja, para que não lhe falte a progesterona, fundamental para a manutenção da gravidez, principalmente em sua fase inicial, quando ainda não se formou a placenta.

### *O uso da acupuntura como tratamento adjuvante em ciclos de FIV*

De acordo com os preceitos da Medicina Tradicional Chinesa (MTC), os quadros de infertilidade podem ser explicados pela existência de pelo menos quatro síndromes, que podem coexistir: deficiência do Rim (Shen), estagnação do Qi do Fígado (Gan) e do Coração (Xin), estagnação de sangue (Xue) e acúmulo de mucosidade. Diferentes condições clínicas observadas pelo médico ocidental podem ser correlacionadas com os diagnósticos da MTC. Assim, quadros de insuficiência ovariana ou de redução significativa da quantidade ou qualidade de espermatozóides podem ser englobados pela deficiência do Shen. Disfunções hormonais que comprometam o funcionamento harmônico do ciclo menstrual e resultem em ciclos anovulatórios podem ser explicados por estagnação de Qi do Gan e do Xin, por exemplo. Quadros dolorosos, obstrutivos e com efeitos de massa, como endometriose e miomatose uterina fazem parte da estagnação de Xue. Finalmente, acúmulos patológicos de líquido no aparelho genital feminino (cujo exemplo típico é a hidrossalpinge) são descritos como resultantes do acúmulo de mucosidade pela MTC.

No mundo ocidental, estudos sobre os mecanismos de ação da acupuntura resultaram em modelos neuroendócrinos que procuram explicar, com bases fisiológicas, um possível efeito benéfico das agulhas sobre as chances de gravidez de mulheres em tratamento. A acupuntura poderia, assim, modular a liberação de neurotransmissores e aumentar a liberação do GnRH, que teria efeito estimulador sobre os ovários. Poderia, ainda, inibir o sistema nervoso simpático, aumentando o fluxo sanguíneo para o útero. Stener-Victorin e cols. (1996) mostraram redução de PI das artérias uterinas em pacientes submetidas a eletroacupuntura. Tal ação poderia resultar em maior receptividade endometrial ao embrião, aumentando as chances de gestação. Fanchin e cols (1998) relataram que contrações uterinas no dia da transferência foram implicadas em menor chance de gravidez. Segundo Kim e cols (2000), agulhamento do ponto IG4 poderia reduzir a motilidade uterina. Finalmente, a produção de opióides endógenos poderia melhorar a resposta biológica ao stress, talvez modificando as chances de concepção. Em estudo de Ernst (2001), sensação de relaxamento foi relatada por 86% das pacientes submetidas à acupuntura.

A acupuntura já foi utilizada para tratamento de diversas condições associadas à infertilidade. Chen e Yu (1991) mostraram que 6 de 13 pacientes anovuladoras responderam ao tratamento. Cai (1997) usou acupuntura ao invés do hCG para induzir a ovulação e Stener-Victorin e cols. (2000) relataram que a taxa de ovulação foi de 15 para 66% em um grupo de 24 mulheres com anovulação crônica submetidas a eletroacupuntura. No que se refere ao tratamento do fator masculino, Siterman e cols (2000) relataram a presença de espermatozoides em 10 de 15 pacientes com diagnóstico pregresso de azoospermia. Zhang e cols (2002), por sua vez mostraram melhora da motilidade e morfologia espermática, com melhores taxas de fertilização, em pacientes com alterações seminais idiopáticas.

Em ciclos de FIV, Paulus e cols (2002) foram os primeiros a estudar efeitos da acupuntura realizada no dia da transferência (n=160). O grupo tratado recebia sessões de acupuntura e auriculoacupuntura 25 minutos e logo após o término da transferência. O grupo controle, por sua vez, não recebia nenhum tratamento. Foram demonstradas taxas de gravidez maiores no grupo submetido à acupuntura (42.5% vs. 26.3%; P=0.03). Embora haja variações quanto aos pontos selecionados para agulhamento, este estudo de Paulus e cols tem servido de base para diversos outros. Os pontos aqui selecionados foram os seguintes:

- Pré-transferência: PC6, BP8, F3, DM20 e E29.
- Auricular: Shenmen (55), Neifenmi (22), Zhigong (58) e Naodian (34).
- Pós-transferência: E36, BP6, BP10 e IG4.

Em 2006, Diertele e cols publicaram estudo em que comparavam acupuntura verdadeira com acupuntura placebo, realizadas logo após a transferência e 3 dias depois, juntamente com a auriculoacupuntura. O grupo submetido a acupuntura verdadeira apresentou maiores taxas de gestação clínica e evolutiva (33.6% vs. 15.6% e 28.4% vs. 13.8%; P<0.01). No mesmo ano, Westergaard e cols. (2006) estudaram 300 mulheres que foram divididas em 3 grupos: I) acupuntura antes e após a transferência dos embriões; II) acupuntura no dia da transferência e 2 dias depois e III) sem acupuntura. Verificaram que a taxa de gravidez do grupo I foi significativamente maior que a do grupo III (39% vs. 26.0%; P<0.04). Aparentemente, não havia benefício adicional em se repetir acupuntura 2 dias após a transferência.

Numa tentativa de se compilar os resultados obtidos por estudos isolados, algumas metanálises vêm sendo publicadas no últimos anos. Ng e cols (2008) publicaram metanálise de 10 estudos randomizados sobre o assunto e concluíram que a acupuntura melhor as taxas de gravidez em pacientes submetidas a FIV (odds ratio [OR] 1.42, 95% CI 1.17–1.72). Além disso, a análise dos subgrupos aponta para melhores resultados quando a acupuntura é realizada no dia da transferência embrionária (OR 1.83, 95% CI 1.40–2.39). Este estudo também comparou os efeitos da acupuntura para analgesia, necessária durante o procedimento de captação dos oócitos. Neste aspecto, a maioria dos estudos mostra que a analgesia convencional é superior à acupuntura em termos analgésicos, devendo esta ser reservada como técnica isolada para pacientes impossibilitadas de receber medicações usuais.

Em outra metanálise, Manheimer e cols (2008) analisaram estudos randomizados controlados comparando acupuntura no dia da transferência com acupuntura falsa ou ausência de agulhamento. Foram incluídos 7 estudos com 1366 submetidas a FIV, que apresentavam pouca heterogeneidade clínica. As análises foram feitas separadamente de acordo com o tipo de controle utilizado. Os autores concluíram que a acupuntura realizada no dia da transferência dos embriões aumentou a taxa de gestação clínica (odds ratio 1.65, 95% CI 1.27 - 2.14), sendo que o *number needed to treat* (NNT) foi de 10, isto é, para que uma gravidez adicional fosse obtida, 10 pacientes deveriam se submeter à acupuntura. Cinco estudos mostraram maior taxa de gestação evolutiva (ongoing) (odds ratio 1.87, 95% CI 1.40 - 2.49), com NNT = 9 (6 - 15). A análise de 4 estudos também mostrou maiores taxas de nascidos vivos (odds ratio 1.91, 95% CI 1.39 - 2.64), NNT = 9 (6 - 17).

El-Toukhy e cols (2008) publicaram uma terceira metanálise incluindo estudos randomizados controlados comparando acupuntura com controles no dia da aspiração folicular ou da transferência dos embriões. Cinco estudos avaliaram o efeito da acupuntura quando realizada no momento da captação dos oócitos. Em relação à taxa de gravidez, o risco relativo foi de 1,06 (sem diferença estatística).

Os autores avaliaram resultados de 8 estudos realizados com acupuntura no dia da transferência de embriões. Para as taxas de gravidez, tampouco houve diferença estatisticamente significativa (RR = 1.23, 95% CI 0.96–1.58, P = 0.1), sendo o risco relativo para nascidos vivos de 1,34 (com dados de 5 dos 8 estudos).

Portanto, esta terceira metanálise não demonstrou benefícios da acupuntura como intervenção para pacientes submetidas a FIV. É importante ressaltar, no entanto, que os trabalhos avaliados na metanálise de El-Toukhy são praticamente os mesmos que haviam sido incluídos no estudo de Manheimer e cols. El-Toukhy e cols, no entanto, não excluíram pacientes submetidas a acupuntura com laser em um dos artigos, fazendo com que os resultados fossem analisados juntamente com aqueles obtidos com agulhas. Além disso, o único estudo adicional incluído na metanálise de El-Toukhy (Craig e cols, 2007) mostrava associação negativa entre acupuntura e gravidez. Este resultado, obviamente, pode ter anulado uma possível significância demonstrada pelos outros 7 estudos.

### *Conclusões*

O tratamento de fertilização *in vitro* apresenta inúmeras variáveis, sendo, na maior parte das vezes, muito difícil determinar os fatores que levam ao sucesso ou ao fracasso do mesmo. Sabe-se que a idade da mulher é importante para determinar o prognóstico do tratamento, mas outros fatores podem ser também importantes e até mesmo exercer influência pontual sobre o sucesso de um ciclo em particular. Fator e tempo de infertilidade, resposta ovariana ao estímulo, qualidade embrionária, condições do meio de cultura e receptividade endometrial são apenas alguns fatores que podem ser determinantes para a ocorrência ou não de gravidez. Frente a resultados negativos, é muito comum a total impotência dos médicos em relação à identificação e correção do fator determinante. Procedimentos secundários ou complementares, ainda que polêmicos, são frequentemente bem-vindos. Espera-se que eles consigam modular eventos determinantes sobre os quais não tenhamos controle ou mesmo possibilidade de diagnóstico.

Neste contexto, a acupuntura tem encontrado muitos simpatizantes entre pacientes e médicos que exercem medicina reprodutiva. Diversos estudos vêm sendo publicados em revistas importantes da área, com resultados conflitantes. A avaliação e a comparação dos dados disponíveis na literatura encontra alguns sérios problemas, tais como a indicação do tratamento de FIV, o desenho dos estudos, tamanho das amostras e tipos de controles.

A pergunta que deve ser respondida é: a acupuntura aumenta as chances de nascimento de uma criança saudável após um tratamento de fertilização *in vitro*?

Infelizmente, ainda não existe resposta para esta questão. Com base no que já foi publicado sobre o assunto, devemos concluir que os resultados ainda são controversos, embora haja indícios de possíveis benefícios da acupuntura em ciclos de reprodução assistida. É fundamental que os métodos sejam padronizados e que seja realizada uma seleção criteriosa de pacientes. Os tratamentos de reprodução assistida são caros e submetem os casais a grande estresse. A acupuntura surge como uma intervenção adjuvante segura e de baixo custo e que, possivelmente, beneficia alguns casais. Antes que seja oferecida, entretanto, é fundamental o esclarecimento dos casais quanto ao estado de conhecimento atual.

#### *Referências Bibliográficas*

Cai X. Substitution of acupuncture for HCG in ovulation induction. *J Tradit Chin Med*. 1997;17:119–121.

Chen BY, Yu J. Relationship between blood radioimmunoreactive beta-endorphin and hand skin temperature during the electro-acupuncture induction of ovulation. *Acupunct Electrother Res*. 1991;16:1–5.

Cho ZH, Chung SC, Jones JP, Park JB, Park HJ, Lee HJ, et al. New findings of the correlation between acupoints and corresponding brain cortices using functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;3:2670–2673.

Dieterle S, Ying G, Hatzmann W, Neuer A. Effect of acupuncture on the outcome of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a randomized, prospective, controlled clinical study. *Fertil Steril*. 2006;85:1347–1351.



El-Toukhy T, Sunkara SK, Khairy M, Dyer R, Khalaf Y, Coomarasamy A. A systematic review and meta-analysis of acupuncture in in vitro fertilisation. *BJOG*. 2008 Sep;115(10):1203-13.

Ernst E, White AR. Prospective studies of the safety of acupuncture: a systematic review. *Am J Med*. 2001;110:481-485.

Ferin M, Van de Wiele R. Endogenous opioid peptides and the control of the menstrual cycle. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1984;18:365-373.

Kim J, Shin KH, Na SC. Effect of acupuncture treatment on uterine motility and cyclooxygenase-2 expression in pregnant rats. *Gynecol Obstet Invest*. 2000;50:225-230.

Manheimer E, Zhang G, Udoff L, Haramati A, Langenberg P, Berman BM, Bouter LM. Effects of acupuncture on rates of pregnancy and live birth among women undergoing in vitro fertilisation: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008 Mar 8;336(7643):545-9.

Ng EH, So WS, Gao J, Wong YY, Ho PC. The role of acupuncture in the management of subfertility. *Fertil Steril*. 2008 Jul;90(1):1-13.

Paulus WE, Zhang M, Strehler E, El-Danasouri I, Sterzik K. Influence of acupuncture on the pregnancy rate in patients who undergo assisted reproduction therapy. *Fertil Steril*. 2002;77:721-724.

Siterman S, Eltes F, Wolfson V, Lederman H, Bartoov B. Does acupuncture treatment affect sperm density in males with very low sperm count? A pilot study. *Andrologia*. 2000;32:31-39.

Stener-Victorin E, Waldenstrom U, Andersson SA, Wikland M. Reduction of blood flow impedance in the uterine arteries of infertile women with electro-acupuncture. *Hum Reprod*. 1996;11:1314-1317.

Stener-Victorin E, Waldenstrom U, Tagnfors U, Lundeberg T, Lindstedt G, Janson PO. Effects of electro-acupuncture on anovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000;79:180-188.

Westergaard LG, Mao Q, Kroglund M, Sandrini S, Lenz S, Grinsted J. Acupuncture on the day of embryo transfer significantly improves the reproductive outcome in infertile women: a prospective, randomized trial. *Fertil Steril*. 2006;85:1341–1346.

Zhang M, Huang G, Lu F, Paulus WE, Sterzik K. Influence of acupuncture on idiopathic male infertility in assisted reproductive technology. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2002;22:228–230.