

IMPACTO DA ACUPUNCTURA NA INFERTILIDADE FEMININA: CONSIDERAÇÕES A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO E REVISÃO DO ESTADO DA ARTE

Mariana Cunha¹, Mário Sousa², Pedro Xavier³, Joaquina Silva¹, Paulo Viana¹, José Teixeira Da Silva¹, Cristiano Oliveira¹, Ana Gonçalves¹, Cláudia Osório¹, Nuno Barros¹, José Carlos Pimentel⁴, Alberto Barros^{1,5}

RESUMO

A fertilização in vitro (FIV) é um tratamento dispendioso, invasivo e de acessibilidade limitada. O efeito psicofisiológico da acupuntura, técnica com origem na Medicina Tradicional Chinesa (MTC), na abordagem da infertilidade tem sido alvo de intensa investigação científica, em particular quando administrada durante a FIV. Descreve-se o caso de uma mulher de 34 anos de idade, com infertilidade grave (volume/reserva ováricos diminuídos, mau desenvolvimento embrionário e falhas repetidas de implantação), que havia sido submetida a vários tratamentos de FIV sem sucesso. O protocolo convencional foi otimizado tendo-se realizado adicionalmente uma sessão de acupuntura (Ac) manual, durante 25 minutos, imediatamente antes e após a transferência embrionária (TE), seguindo protocolos de Ac previamente publicados. Esta estratégia terapêutica combinada, durante o 4º ciclo de FIV, resultou numa gravidez bem-sucedida, apesar de não se poder concluir sobre o efeito particular da Ac. Partindo deste caso clínico foi realizada uma revisão não sistemática da literatura sobre a Ac na infertilidade feminina. Os principais mecanismos de acção da Ac parecem relacionar-se com: (a) regulação de factores neuro-humorais, (b) aumento do fluxo sanguíneo para o aparelho reprodutivo, (c) para além da redução da ansiedade e depressão. A investigação atual sugere que Ac poderá ter um efeito benéfico na infertilidade feminina, como adjunto da FIV. Contudo, a taxa de sucesso é variável e os resultados são conflituosos.

Assim, a Ac revelou-se significativamente eficaz em relação às taxas de gravidez clínica (GC) quer com electroacupuntura (EAc) aplicada durante a aspiração folicular usando como controle a analgesia (46-59% vs 28-34%) ou Ac aplicada imediatamente antes e após a TE usando como controle não efectuar Ac (39-43% vs 24-26%). Pelo contrário, a Ac revelou-se significativamente ineficaz em relação às taxas de GC quer com EAc (31.1% vs 34.4%) ou Ac aplicada na TE usando como controles não efectuar Ac, aplicando as agulhas de Ac em locais diferentes (sham) ou nos mesmos locais de estimulação com agulhas não penetrantes (placebo) (31-45% vs 23-53%). À luz da medicina baseada na evidência não é possível recomendar até à data a incorporação *rotineira* da Ac nos guidelines de tratamento convencionais. Mais estudos são necessários de forma a esclarecer a eficácia clínica da Ac e seu mecanismo biológico na infertilidade.

PALAVRAS-CHAVE: ACUPUNCTURA; MEDICINA REPRODUTIVA; INFERTILIDADE

IMPACT OF ACUPUNCTURE ON FEMALE INFERTILITY: CONSIDERATIONS APROPOS OF A CASE AND REVIEW OF THE STATE OF THE ART

ABSTRACT

In vitro fertilization (IVF) is an expensive treatment, invasive and of limited accessibility.

The psychological effect of acupuntura (Ac), a technique with origin in Traditional Chinese Medicine (TCM) in infertility has been the object of intensive research in particular as applied during IVF treatments. We describe the case of a woman aged 34 years old, with severe infertility (decreased ovarian/reserve diminished, poor embryo development and repeated implantation failures), which was submitted to several unsuccessful IVF treatments. The conventional stimulation protocol was then optimized and an additional manual Ac session was performed, 25 min before and after embryo transfer (ET), according to published protocols. From this combined therapeutic approach during the 4th treatment cycle, a successful pregnancy was established with birth of a healthy child, although we can not conclude about the particular effect of Ac in this success. From this clinical case-report we performed a non-systematic revision of the literature about Ac in female infertility. The main mechanisms of Ac action seem to be related to: (a) modelling of neuro-humoral factors, (b) increase in blood flow to the reproductive tract, (c) and decrease in anxiety and depression. The actual research suggests that Ac may have a beneficial effect in female infertility only as an adjuvant therapy. However, there are conflicting results on the success of the clinical pregnancy rates (CP). In several studies, Ac significantly increased CP rates, either using electro-acupuntura (EAc) during oocyte retrieval and using conventional analgesia as controls (46-59% vs 28-34%), or during ET (39-43% vs 24-26%). On the contrary, other studies revealed non-significant increased CP rates either with EAc (31.1% vs 34.4%), or during ET, using as controls non-Ac, sham-Ac (Ac in different acupoints) or in the same acupoints with a non-penetrating needle (Ac-placebo) (31-45% vs 23-53%). At present, under evidence-based -medicine it is not possible to recommend to routinely incorporate Ac in the guidelines of IVF conventional treatments. Evidently, more studies are needed to clarify the clinical efficacy of Ac and its biological mechanism in female infertility.

KEY-WORDS: ACUPUNCTURE; REPRODUCTIVE MEDICINE; INFERTILITY

INTRODUÇÃO

Aproximadamente 10-15% dos casais apresentam infertilidade primária ou secundária de acordo com os dados da *European Society for Human Reproduction and Embryology*, 2010.¹ Esta elevada incidência associa-se a um importante impacto biopsicossocial nos doentes bem como a um elevado custo económico para as sociedades. Os custos económicos são sentidos, na nossa realidade, ao nível do sector público, com gastos estritamente controlados, o que condiciona o acesso público.

As taxas de sucesso relativamente aos tratamentos por reprodução medicamente assistida (RMA) são muito variáveis entre países e entre centros públicos

e privados. A experiência do nosso grupo aponta para taxas de gravidez dos ciclos de inseminação intra uterina homóloga de cerca de 17-20% e de fecundação in vitro e de microinjecção de 40-60%, conforme a transferência de embriões seja realizada ao 3º ou 5º dia do desenvolvimento, respectivamente. Existem diferentes taxas de sucesso para outras técnicas tais como: doação de gâmetas e embriões, uso de sêmen criopreservado, espermatozoides testiculares, ejaculado de pacientes com ejaculação retrógrada ou paraplégicos, sêmen de seropositivos, e diagnóstico genético pré-implantação.

Há a percepção de um crescente recurso a terapêuticas não convencionais por parte dos casais afectados, apesar de não existirem estudos nacio-

1. CENTRO DE GENÉTICA DA REPRODUÇÃO
PROF. ALBERTO BARROS

2. DEPARTAMENTO DE MICROSCOPIA
LABORATÓRIO DE BIOLOGIA CELULAR,
UNIVERSIDADE DO PORTO

3. RUA EUGÉNIO DE CASTRO

4. DIRECÇÃO DE ENFERMAGEM
INSTITUTO PORTUGUÊS DE ONCOLOGIA

5. DEPARTAMENTO DE GENÉTICA
FACULDADE DE MEDICINA DO PORTO

nais, em parte devido ao sucesso ainda que limitado da RMA. A Medicina Tradicional Chinesa (MTC) oferece uma abordagem específica ao tratamento, incluindo tratamentos de fitoterapia e acupunctura. Esta última modalidade terapêutica tem sido mais estudada relativamente à infertilidade.

A acupunctura tem uma história milenar, sendo mesmo anterior à escrita.²⁻⁵ Consiste na inserção de agulhas finas (de aço inoxidável e descartáveis) em pontos da pele com uma topografia anatómica definida. A versão tradicional da acupunctura sustenta que o *Qi* (“chi”), energia vital do corpo, circula através de canais (ou meridianos), que se ramificam até aos diversos sistemas de órgãos. A doença surge quando ocorre um desequilíbrio ou interrupção de tais fluxos energéticos. Para decorrer um efeito clínico eficaz, a inserção das agulhas deve gerar um padrão complexo de sensações na área do ponto de acupunctura que se traduz em dor, desconforto, parestesia, pressão, distensão, ou alterações de temperatura (designada por *DeQi*) e que se correlaciona com conceitos modernos de neurofisiologia.⁶⁻⁹ De um modo geral, para perpetuar a sensação *DeQi*, a estimulação local (técnicas de rotação ou de inserção da agulha), é realizada com uma determinada frequência conforme a condição clínica (5/5 ou de 10/10 minutos, por exemplo). A profundidade da inserção é de 10-20 mm, dependendo da região corporal, e de 0,2-13 mm nas aplicações sobre o pavilhão auricular.⁶⁻⁹ Nos últimos 30 anos, os mecanismos biológicos e efeitos clínicos da acupunctura têm sido mais esclarecidos, permanecendo ainda ausência de evidência clínica. Em Portugal, a acupunctura foi aprovada como uma Competência Médica em 2002. O Conselho Jurisdicional da Ordem dos Enfermeiros emitiu um parecer declarando que a prática da acupunctura pode ser exercida como Competência por enfermeiros. Vários profissionais, incluindo sem formação prévia na área da saúde, praticam acupunctura e Medicina Tradicional Chinesa, sustentada em cursos não acreditados pelas entidades nacionais oficiais. Acresce a este problema, a ausência de regulamentação sobre as terapêuticas não convencionais, preconizada pela Lei de enquadramento base destas áreas [Lei nº 45/2003 de 22 de Agosto 136 de 2003 (Diário da República-I Série-A)].

No presente trabalho apresenta-se um caso clínico de aplicação da acupunctura como coadjuvante do tratamento convencional de reprodução medicamente assistida. Partindo do caso clínico, expõe-se uma revisão crítica da literatura mais recente sobre a acupunctura na infertilidade feminina.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo de caso clínico com base nos dados clínicos e laboratoriais do processo clínico respectivo. A paciente foi avaliada e o diagnóstico clínico estabelecido num Hospital Público do Porto, onde iniciou os primeiros tratamentos de RMA: indução da ovulação (6 meses), inseminação intra-uterina homóloga (duas) e as duas primeiras ICSI (2005-2006). A 3ª e a 4ª tentativa por ICSI foram efectuadas na nossa clínica (2006). Os protocolos de hiperestimulação controlada do ovário, a preparação dos gâmetas, a microinjecção intracitoplasmática de espermatozóide (ICSI), a cultura dos embriões, o desenvolvimento embrionário, a eclosão assistida, a transferência embrionária (TE), a preparação do endométrio e o seguimento da paciente seguiram protocolos publicados.¹⁰⁻¹⁴ Em todos os tratamentos, um médico do centro foi responsável pela paciente, exceptuando a punção dos ovários e a TE.

Complementando o estudo do caso foi realizada uma pesquisa, não sistemática, sobre acupunctura na infertilidade feminina, nos últimos 20 anos, recorrendo-se principalmente à consulta da *PubMed*, livros científicos e consulta de revisões *Cochrane*. Foram selecionados os artigos considerados pelos autores como metodologicamente mais válidos.

O presente trabalho não envolveu experiências com humanos ou animais. Apenas se usaram os dados das bases de dados clínica e laboratorial, para descrição do caso clínico em causa, e que serviu de base a esta revisão da literatura sobre a aplicação da Acupunctura na infertilidade feminina. Os dados foram utilizados após consentimento informado e escrito pelo casal do tratamento em causa, de acordo com a Lei Nacional de Procriação Medicamente Assistida de 2006 (PMA, Lei 32/2006) e os requisitos do Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida de 2008 (CNPMA, 2008).

A acupunctura foi realizada (na presença de Médico do centro) por Enfermeiro com formação em Acupunctura (5 anos) pela Associação Portuguesa de Acupunctura e com cerca de 15 anos de experiência.

Foi realizada acupunctura, imediatamente antes e depois da TE, 3 dias após a punção ovárica. Os pontos de acupunctura e o protocolo foram selecionados segundo protocolos publicados^{2, 15} e não de acordo com um diagnóstico individualizado de MTC. Na perspectiva tradicional da MTC, os pontos de acupunctura usados visaram “relaxar o útero, aumentar o fluxo de sangue ao endométrio, optimizando a sua receptividade, regular o *Qi* (energia) e acalmar a paciente” (Tabela 1).

TABELA 1 PROTOCOLO DA ACUPUNCTURA REALIZADA.

PONTOS IMEDIATAMENTE ANTES DA TRANSFERÊNCIA EMBRIONÁRIA:				
ACUPONTOS	DESIGNAÇÃO ANGLOSAXÓNICA	pinyin	FUNÇÃO SEGUNDO A MTC	LOCALIZAÇÃO ANATÓMICA
GV20	GOVERNOR VESSEL	BAIHUI	ACALMA A MENTE, RELAXA O ÚTERO.	CABEÇA. LINHA MÉDIA DO CRÂNIO, EQUIDISTANTE DOS VÉRTICES DOS PAVILHÕES AURICULARES
ST29	STOMACH	GUILÁI	TONIFICA A CIRCULAÇÃO, RELAXA O ÚTERO.	ABDÔMEN. FUNDO DO ABDÔMEN, BILATERAL, 2 CUN PARA FORA DA LINHA PECTÍNEA, LIGEIRAMENTE ACIMA DA SINFISE PÚBICA
SP8	SPLEEN	DÌJI	REGULA O QI, TONIFICA A CIRCULAÇÃO, RELAXA O ÚTERO.	PERNA. NA DEPRESSÃO DO REBORDO INFERIOR DO CÔNDILO TIBIAL INTERNO, ENTRE O REBORDO TIBIAL POSTERIOR E O MÚSCULO GASTROCNÊMIO
PC6	PERICARDIUM	NÈIGUAN	REGULA O QI, TONIFICA O SANGUE.	PUNHO DA PALMA DA MÃO. ACIMA DA PREGA TRANSVERSAL DO PUNHO, ENTRE OS TENDÕES DO MÚSCULO LONGUS PALMAR E DO MÚSCULO FLEXOR RADIAL.
LR3	LIVER	TÀICHONG	ACALMA A MENTE, TONIFICA A CIRCULAÇÃO DO SANGUE, RELAXA O ÚTERO.	DORSO DO PÉ. SOBRE O DORSO DO PÉ, NA DEPRESSÃO DISTAL À JUNÇÃO DOS OSSOS METATÁRSICOS, PRIMEIRO E SEGUNDO.
PONTOS IMEDIATAMENTE APÓS A TRANSFERÊNCIA EMBRIONÁRIA:				
ST36	STOMACH	ZÚSANLI	TONIFICA O SANGUE.	PERNA. UM DEDO A PARTIR DA CRISTA ANTERIOR DA TÍBIA, ENTRE O MÚSCULO TIBIAL ANTERIOR E O EXTENSOR LONGO DOS DEDOS
SP6	SPLEEN	SANYINJIAO	ACALMA A MENTE, INFERTILIDADE (PRINCIPAL PONTO PARA O TRATAMENTO DA INFERTILIDADE), TONIFICA O SANGUE.	PERNA. FACE INTERNA DA PERNA, NO REBORDO TIBIAL POSTERIOR, NA VERTICAL E A 3 CUN DO MALÉOLO INTERNO
SP10	SPLEEN	XUÈHAI	TONIFICA A CIRCULAÇÃO SANGUÍNEA, RELAXA O ÚTERO.	COXA. ACIMA DO BORDO MÉDIO-SUPERIOR DA RÔTULA, NO BOJO DA PORÇÃO MEDIAL DO MÚSCULO QUADRÍCEPE FEMORAL.
LI4	LARGE INTESTINE	HÉGU	TONIFICA O QI, ALÍVIO DA DOR, INIBE CONTRACTILIDADE UTERINA.	DORSO DA MÃO. ENTRE O PRIMEIRO E SEGUNDO METACARPO, NA PROEMINÊNCIA MUSCULAR QUANDO OS DEDOS POLEGAR E INDICADOR SE ENCONTRAM JUSTAPOSTOS

-CUN OU "TSUN" PODE TRADUZIR-SE POR POLEGADA OU DISTÂNCIA. DE ACORDO COM AS DIFERENTES DESCRIÇÕES CHINESAS É A "DISTÂNCIA" TRANSVERSAL DO DEDO POLEGAR AO NÍVEL DA ARTICULAÇÃO INTER FALÂNGICA DISTAL. É UMA MEDIDA "PESSOAL", VARIÁVEL E APENAS INDICATIVA PARA FACILITAR A LOCALIZAÇÃO/REFERENCIAÇÃO DO PONTO.

NO CASO DO MERIDIANO DO ESTÔMAGO, NO SEU TRAJECTO ABDOMINAL, É VERTICAL, DESCENDENTE, LOCALIZADO A 2 CUN DA LINHA MÉDIA, CENTRO DA LINHA PECTÍNEA, ONDE SE LOCALIZA O MERIDIANO MÉDIO ANTERIOR OU REN MAI E CONSEQUENTEMENTE OS PONTOS DESTES MERIDIANO, PONTOS A PARTIR DOS QUAIS SE CONTAM OS 2 CUN NA HORIZONTAL.

As agulhas (*Shenzhou Acupuncture Needles*, cabo revestido de prata, *Tianjin, China; CMC Tasy Group B.V.* Amsterdão, Holanda), estéreis, descartáveis com 0,25 x 25 mm (calibre, comprimento), foram inseridas (com profundidade da inserção de 10-20 mm, dependendo da região corporal) nos pontos acima referidos até obter a sensação *Deqi*.⁸ Após 10 minutos de retenção, as agulhas foram de novo manipuladas. Vinte e cinco minutos depois, as agulhas foram removidas.¹⁵ De notar que se optou por não realizar adicionais sessões de acupuntura com base nos dados de um estudo prévio¹⁵ que mostrou resultados inferiores com uma sessão extra dois dias após a TE.

CASO CLÍNICO

Trata-se de uma doente do sexo feminino, de 30 anos de idade e com história de infertilidade primária desde 2003, sem outras co-morbidades. Tinha

história de interlúnios regulares, de 28-30 dias, com catamênios de cerca de 5 dias. Teve menarca aos 13 anos, tendo vindo a desenvolver dismenorria moderada a grave. Fez contracepção oral durante 11 anos; não tinha passado de gravidezes ou abortamentos prévios. Os restantes antecedentes pessoais e familiares eram irrelevantes, bem como a sua história medicamentosa, de hábitos de vida, ou de alergias.

No exame objectivo, apresentava um peso de 50 Kg, altura de 1,62 m (IMC= 19,05). O exame ginecológico era normal, com útero em retroversão, de dimensões 42 x 44 x 49 mm, colo de 36 mm e endométrio linear. O ovário direito tinha dimensões de 2,3 x 1,5 cm (volume: 2,74 cc), e o ovário esquerdo 2,4 x 1,4 mm (2,42 cc). Na ecografia endovaginal apresentava menos de 3 folículos antrais. A citologia cérvico vaginal foi normal. A histerosalpingografia mostrou uma cavidade uterina normal com permeabilidade bilateral. Apresentava um cariótipo 46,XX e grupo sanguíneo A negativo (A-). Todo

o estudo serológico foi negativo (VDRL; HIV1,2; AgHBs; Anti-HCV, Toxoplasma, Rubéola, CMV). No estudo hormonal não se detectaram anomalias, quer do terceiro dia quer ao 21º dia (Tabela 2).

O marido, de 34 anos de idade, não apresentava uma história médica significativa. Os seus exames analíticos gerais eram irrelevantes. O estudo serológico foi igualmente negativo (VDRL, HIV1,2, AgHBs, Anti-HCV). O seu cariótipo era normal e o seu grupo sanguíneo A+. O espermograma era normal, com uma concentração de $29,5 \times 10^6/\text{ml}$ ($N \geq 20$), 5% de morfologia normal ($N \geq 15$; ≥ 5 desde 2010), motilidade progressiva rápida de 37,9% ($N \geq 25$), pH 7,8, volume 4,5 ml, sem aglutinação, Leucócitos negativo ($< 1\text{M}/\text{ml}$), Vitalidade 75% ($N \geq 60$) e um teste de hipo-osmolaridade de 70% ($N \geq 60$).

O estudo realizado sustentou o diagnóstico final de infertilidade de etiologia ovárica. A estratégia terapêutica incluiu inicialmente indução da ovulação durante 6 meses, com relações sexuais programadas, sem sucesso. Mais tarde, realizaram-se dois ciclos de inseminação artificial homóloga, com doses crescentes de gonadotrofinas, tendo desenvolvido em cada ciclo um folículo ovárico, mas não engravidou. Posteriormente, completou-se 4 ciclos consecutivos de ICSI (2005-2006), usando o protocolo antagonista (1º-3º ciclos: ganirelix; Orgalutran; Organon, Oss, Holanda; 4º ciclo: cetorelix; Cetrotide; Serono, Halle, Alemanha), hormona folículo-estimulante recombinante (rFSH: Puregon; Organon) + gonadotrofina menopáusicas humana (2º-4º ciclos; HMG: mistura de FSH com LH; Menogon; Ferring, Kiel, Alemanha) e letrozole (a partir do 3º ciclo: inibidor da aromatase; Femara; NOVARTIS FARMA, Stein, Suíça), com doses crescentes de gonadotrofinas. Não se observaram diferenças substanciais nos valores de estradiol sérico, HCG administrada (Pregnyl, Organon) ou na espessura

do endométrio. No 4º ciclo de tratamento a paciente obteve um aumento do número de ovócitos maduros, tendo sido possível transferir dois embriões de elevada qualidade ao 3º dia, após eclosão assistida e acupuntura (Tabela 3). Foi nesta altura realizada a sessão de acupuntura, imediatamente antes e depois da transferência embrionária, 3 dias após a punção ovárica. Deste ciclo de tratamento obteve-se uma gravidez bioquímica que evoluiu para gravidez clínica tópica, única, com um saco e um embrião com batimentos cardíacos, e de seguida para uma gravidez evolutiva, que evoluiu sem problemas maternos nem fetais, e que culminou num parto por cesariana em 2007, de termo, com 9 meses de gestação. Tratou-se de um recém-nascido do sexo masculino, pesando 3080 g e medindo 49 cm, saudável.

DISCUSSÃO E REVISÃO DO ESTADO DA ARTE

Entre os 30-39 anos, o volume esperado do ovário é de $6,1 \pm 0,06 \text{ cm}^3$.¹⁶ A contagem de folículos antrais (2-5 mm) é geralmente de 4-10, sendo que o valor inferior a 3 está associado a uma baixa resposta ovárica.¹⁷ Apesar de esta paciente apresentar valores normais de FSH basal (6,7 mIU/ml), o volume ovárico ($2,74 \text{ cm}^3$ e $2,42 \text{ cm}^3$) e a reserva ovárica (≤ 3) estavam reduzidos. O desenvolvimento de apenas um ovócito maduro no primeiro, segundo e terceiro ciclos de tratamento, confirmou uma fraca resposta à estimulação. Juntamente com um aumento nas doses de FSH (3375 UI) e o uso de um inibidor da aromatase, visando aumentar o número de recetores de FSH nas células foliculares (aumenta os níveis dos androgénios e diminui o estradiol), cuja expressão se encontra diminuída nas más respondedoras, e em que o seu uso permite aumentar os níveis de FSH e, portanto, a resposta ovárica,¹⁸ na quarta

TABELA 2 ESTUDO HORMONAL DA PACIENTE.

HORMONAS	VALOR	INTERVALO DE REFERÊNCIA
3º DIA (FASE FOLICULAR)		
FSH	6,7 mIU/ml	2,5-10,2 mIU/ml
LH	3,5 mIU/ml	1,9-12,5 mIU/ml
Estradiol	20 pg/ml	26,6-161,3 pg/ml
Prolactina	23,8 ng/ml	2,8-29,2 ng/ml
17-OH-Progesterona	0,55 ng/ml	0,20-2,6 ng/ml
Testosterona total	11,1 ng/dl	5,7-77 ng/dl
Testosterona livre	0,06 pg/ml	0,01-7,01 pg/ml
TSH	0,76 QU/ml	0,15-4,90 QU/ml
T4 livre	1,32 Qg/dl	5,53-10,90 Qg/dl
SDHEA	65	35,0-430,0 Qg/dl
$\Delta 4$ -Androstenediona	1,4 ng/ml	0,30-3,8 ng/ml
21º DIA (FASE LUTEÍNICA)		
Progesterona	5,94 ng/ml	1,42-16,60 ng/ml

TABELA 3 RESULTADOS EMBRIOLÓGICOS E CLÍNICOS DA PACIENTE.

CICLOS	DE	DOSE	COC	MII	2PN	D2	D3	EA	TE	βHCG	GC	RN
CICLO 1: ICSI												
P. Antag. ganirelix			1	1	1	1			3B	-		
rFSH (UI/ml)	6	1200										
E2 (pg/ml)		380										
HCG (UI)		10000										
Endométrio (mm)		12										
CICLO 2: ICSI												
P. Antag. ganirelix			3	1	1	1			5C	-		
rFSH + HMG (UI/ml)	6	1500										
E2 (pg/ml)		420										
HCG (UI)		10000										
Endométrio (mm)		11										
CICLO 3: ICSI												
P. Antag. Ganirelix + Letrozole			5	1	1	1			3C	-		
rFSH + HMG (UI/ml)	8	2900										
E2 (pg/ml)		602										
HCG (UI)		10000										
Endométrio (mm)		10										
CICLO 4: ICSI												
P. Antag. Cetrorelix + Letrozole			6	5	4	4	3	+	8B,15AB	346	+	1
rFSH + HMG (UI/ml)	9	3375										
E2 (pg/ml)		399,8										
HCG (UI)		10000										
Endométrio (mm)		12										

MICROINJEÇÃO INTRACITOPASMÁTICA (ICSI); PROTOCOLO ANTAGONISTA (PANTAG.); INIBIDOR DA AROMATASE (LETROZOLE); HORMONA ESTIMULADORA FOLICULAR HUMANA RECOMBINANTE (rFSH); GONADOTROFINA MENOPÁUSICA HUMANA (HMG: FSH E UM POUCO DE LH E HCG); ESTRADIOL (E2); GONADOTROFINA CORIÔNICA HUMANA (HCG); ESPESSURA DO ENDOMETRIO (MM); DIAS DE ESTIMULAÇÃO (DE); OVÓCITOS RECOLHIDOS NA ASPIRAÇÃO FOLICULAR DOS OVÁRIOS (COC); OVÓCITOS MADUROS (MII); OVÓCITOS NORMALMENTE FECUNDADOS (2PN); DIA DOIS DO DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO (D2); DIA TRÊS DO DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO (D3); ECLOSÃO ASSISTIDA (EA); GRAVIDEZ CLÍNICA (GC); RECÉM-NASCIDO (RN).

tentativa foi possível induzir uma quantidade superior de ovócitos maduros (cinco). Neste tratamento também se efetuou eclosão assistida (o desgaste mecânico torna a ZP mais fina e frágil, ajudando à eclosão natural dos blastocistos) e foi realizado o tratamento com acupuntura, antes e depois da TE. Neste ciclo de tratamento, obteve-se uma gravidez de termo sem complicações.

Resumidamente, na perspectiva da MTC, a infertilidade poder ser resultante de mais do que um mecanismo fisiopatológico: “insuficiência de rim”, “insuficiência de fígado”, “insuficiência de baço / estômago”, e insuficiência do “Qi” ou “Xue” (“sangue”). De notar que persistem problemas relevantes na tradução da terminologia chinesa da MTC para as línguas ocidentais, o que tem contribuído para inúmeros erros científicos e uso de linguagem confusa e esotérica. Com efeito, a versão da MTC atualmente predominante, consiste de uma versão redutora que foi exportada pelos Chineses a partir da década de 40, o que levou a um distanciamento significativo da Medicina Chinesa “clássica”.

É possível hoje estabelecer analogias entre os conceitos tradicionais e conceitos da fisiologia médica contemporânea. Por exemplo, os referidos “órgãos” (“rim”, “fígado”, etc), para os médicos Chineses tradicionais, não seriam equivalentes aos órgãos ana-

tômicos da medicina ocidental, sendo designações usadas para representar síndromes com padrões disfuncionais específicos, resultado de análises empíricas ao longo de milhares de anos.

De acordo com o Modelo científico “de Heidelberg” da MTC¹⁹ postula-se que tais “órgãos” [mais correctamente: *orbs*, de “orbis”, “órbita”, funções circulares²⁰] correspondem a padrões específicos neurovegetativos, com comportamento funcional matematicamente sinusoidal (como a maioria das funções do organismo), e que se manifestam como síndromes clinicamente tipificáveis, em resultado da interação de agentes patológicos endógenos ou exógenos com a constituição genética e fenotípica do indivíduo. “Yang” representará um estado de hiperactivação simpática relativa, aumento da taxa metabólica (maior actividade tiroideia), libertação de cortisol e catecolaminas, hipertonicidade muscular, diminuição da actividade entérica, etc, a que se associam determinadas manifestações clínicas. “Yin” refere-se a um status fisiológico tendencialmente oposto. Os diversos síndromes (“orbs”) definidos pela MTC são clinicamente reconhecidos através de uma abordagem racional, sistematizada, em que o método de diagnóstico médico, respeitando critérios clínicos estritos (à semelhança da Medicina convencional), assume um papel fundamental

para a decisão terapêutica individualizada.

A questão do uso de acupontos protocolados versus acupontos segundo um diagnóstico de MTC é controversa. De facto existem várias escolas de acupunctura, desde a clássica, que segue os princípios ancestrais da MTC, à contemporânea (“acupunctura médica”; “modelo de Heidelberg”) com princípios metodológicos distintos.^{9, 19, 21} Segundo alguns autores, a ausência da inclusão de tratamentos de acupunctura individualizados em consequência de um *correcto* diagnóstico funcional seguindo uma interpretação moderna da MTC, e a opção frequente pela selecção de pontos de acupunctura “protocolados” e com base em argumentos puramente neurofisiológicos, recorrendo à análise de dermatomos-miótomos-viscerótomos e vias neurológicas respectivas (negligenciando portanto o diagnóstico pela MTC), será uma das principais causas para o predomínio de resultados contraditórios nos estudos publicados sobre acupunctura.¹⁹ Faltam estudos que comparem estas diferentes abordagens.

No presente trabalho foram usados os pontos de acupunctura apresentados em estudos prospectivos, aleatórios e controlados, em que os autores obtiveram uma melhor taxa de gravidez bioquímica, clínica, evolutiva e de termo com a realização de acupunctura imediatamente antes e após a TE,^{2, 15} ou seja, optou-se por não se realizar um tratamento individualizado segundo um diagnóstico pela MTC por forma a respeitar a atual medicina baseada na evidência. Num estudo prospectivo, aleatório e controlado, de comparação entre os diagnósticos da medicina tradicional ocidental e chinesa, os autores verificaram uma elevada correspondência entre os dois métodos, descrevendo-se os pontos de acupunctura relacionados com as diferentes patologias e benefícios associados a cada um.²²

Genericamente, a acupunctura na infertilidade feminina parece aumentar o nível de β -endorfinas que por sua vez estimulam a FSH e HCG, actuando ainda sobre o eixo hipotálamo-hipófise-ovário e sobre a mucosa uterina (aumento da espessura do endométrio), aumentando a perfusão sanguínea no útero (diminuição da impedância da artéria uterina, com aumento do fluxo sanguíneo no endométrio) e nos ovários, bem como relaxar (regularizar as contracções uterinas) o útero. Estas acções uterinas parecem aumentar a receptividade do endométrio, aumentando as taxas de implantação, de gravidez e de nados-vivos, e diminuir o número dos abortamentos espontâneos. Quanto ao ovário, os estudos sugeriram que a regulação hormonal facilitaria a indução da ovulação (aplicação na disfunção ovulatória), e que a acupunctura pode melhorar a função

dos ovários na produção de um maior número de folículos e de ovócitos de melhor qualidade (e portanto aumentar a maturidade, a fertilização e o desenvolvimento embrionário).^{6, 9, 23-31}

A acupunctura parece também reduzir efeitos secundários dos medicamentos utilizados em RMA, ajudando a reduzir a suas doses, devido ao efeito somado da acupunctura e tratamento convencional, e parece reforçar o sistema imunitário.^{9, 32} Os estudos também sugerem que diminui a ansiedade ligada aos procedimentos (diminui os níveis das hormonas associadas ao *stress*), nomeadamente nas picadas da estimulação, na punção dos ovócitos, na TE e no período que medeia após a TE até se saber o resultado do teste de gravidez, sendo também usada nos casos de depressão desencadeada quando a mulher não engravida, e mesmo nos enjoo da gravidez.^{23, 26-28, 33}

Os dados da literatura indicam que a acupunctura parece diminuir custos do tratamento convencional de RMA, após observação de que as mulheres sujeitas a acupunctura parecem engravidar com menos tentativas.^{23, 34} Adicionalmente, a acupunctura, se praticada por profissionais devidamente qualificados, não apresenta qualquer efeito nocivo (enquanto que os fármacos e procedimentos utilizados podem ter efeitos laterais relevantes), sendo os efeitos laterais praticamente desprezíveis.^{30, 31, 35}

Para além destes estudos que parecem indicar que a acupunctura poderá ter efeitos positivos nas taxas de gravidez de ciclos de RMA quando aplicada no dia da transferência embrionária, diversos trabalhos realizados com electro-acupunctura aplicada durante a aspiração folicular, sugeriram que esta é capaz de diminuir o desconforto, a ansiedade e as náuseas no período pós-punção, apresentando menos efeitos laterais. A acupunctura também parece aumentar as taxas de gravidez, de implantação e de recém nascidos.^{36, 37} De modo similar, observou-se uma diminuição do tempo de hospitalização,³⁴ um menor cansaço e confusão das pacientes.³⁸ A aplicação da electro-acupunctura no pavilhão auricular também se revelou capaz de diminuir a dor durante a aspiração folicular, bem como a sua intensidade durante e após o tratamento, de aumentar a sensação de bem-estar, diminuir o cansaço, as náuseas, os vômitos e o consumo de analgésicos, aumentou a taxa de gravidez e não apresentou efeitos laterais.^{39, 40}

Outras modalidades da terapia chinesa poderão ser benéficas no tratamento da infertilidade. Na fitoterapia chinesa usam-se fórmulas complexas que combinam vários extractos de plantas, com propriedades que supostamente modulam o sis-

tema nervoso vegetativo, no sentido de uma “otimização” da regulação funcional. O Qi-Gong, exercícios lentos de *biofeedback* neurovegetativo, associado a um componente de meditação importante, parece igualmente ser benéfico.^{3,9} Faltam contudo mais estudos sobre este tipo de tratamentos.

Existem várias contra-indicações em acupuntura (absolutas ou relativas), nomeadamente, certas doenças cardiovasculares, neoplásicas, quimio/radioterapia, anticoagulação, imunossupressão, doenças hematológicas, alergias a metais, presença de *pacemakers*, epilepsia, etc. Do mesmo modo existem efeitos secundários, denominados menores (6-8% dos utentes), significativos (0.01%) e graves (raros). Muitos destes efeitos secundários podem e devem ser evitados com os devidos procedimentos de segurança sendo a acupuntura uma técnica segura quando executada por profissionais com formação devidamente acreditada.⁴¹

Algumas das questões principais na investigação científica da acupuntura prendem-se com os fundamentos biológicos,³¹ experimentais⁴² e metodologias dos ensaios clínicos.²¹ Em relação aos ensaios clínicos, um dos problemas consiste na decisão de se utilizar um procedimento placebo, com ocultação, para se ter a certeza da realidade dos seus efeitos. Porém, dos vários tipos de controlos, nenhum parece ser um verdadeiro placebo, pois todos estimulam a pele,⁴³⁻⁴⁶ e ocorrem efeitos inespecíficos associadas à picada. Neste contexto, os autores de um trabalho de revisão defendem não ser necessário usar um

placebo, mas tão-somente dividir casos com e sem tratamento adjuvante. Consideram que, mesmo que haja apenas efeito psicológico associado à acupuntura, também as pacientes que vão efectuar o tratamento convencional se encontram num estado optimista, sendo que estes estados emocionais não afectam significativamente o resultado final que em RMA é muito objectivo: a gravidez.⁴⁷

No sentido de melhorar a apresentação dos resultados dos ensaios com acupuntura, o desenho do estudo deve ser altamente eficiente, conforme explícito nos “Standards for Reporting Interventions in Controlled Trials of Acupuncture”-STRICTA,^{21, 48} *guidelines* criados com o objectivo de uniformizar os procedimentos dos ensaios clínicos em acupuntura.

Vários autores consideram não haver provas definitivas do valor da acupuntura na RMA,^{37, 46, 49-53} defendendo a necessidade de mais estudos controlados e cegos, com maior número de casos e com revelação das taxas de nados vivos. Por outro lado outros investigadores consideram haver estudos bem desenhados (prospectivos, aleatórios, controlados com placebo), cujos resultados revelam que a integração da acupuntura como complemento no processo da TE se associa, significativamente, a uma melhoria das taxas em RMA, sendo um técnica praticamente inócua e que pode melhorar a qualidade de vida^{23, 47, 54, 55} (Tabela 4).

Uma meta-análise recente,⁵⁶ à semelhança de outros estudos,^{50, 51-53, 56, 57} sugere que a acupuntura poderá não exercer qualquer efeito quando aplicada

TABELA 4 RESUMO DE ALGUNS DOS ARTIGOS MAIS RELEVANTES SOBRE ACUPUNCTURA NA INFERTILIDADE FEMININA.

AUTORES (REF)	N	Ac	DESENHO/CONTROLO	PARÂMETROS	P	COMENTÁRIOS
29 (1992)	90	Auricular	PNR/Tratamento hormonal	GC	NS	Alternativa válida na disfunção ovulatória.
24 (1996)	10	EA	PNR	IP na TE	Sig	↓ IP; ↑ fluxo sanguíneo. ↓ Contractilidade uterina.
36 (1999)	150	EA	PRMC/Analgesia	PO	Sig	↑ GC, IR, RN Alternativa válida ao analgésico.
25 (2000)	24	EA	PNR/sem Ac	Ovulação	NS	Alternativa válida na disfunção ovulatória.
2 (2002)	160	TE	PR/sem Ac	GC	Sig	Alternativa válida na RMA.
37 (2003)	286	EA/PO	PRMC/Analgesia	Dor/GC	NS	Alternativa válida ao analgésico. ↓ dor, náuseas, stress; ↑ calma.
34 (2004)	200	EA/PO	PR/Analgesia	Dor/GC/IR	NS	↓ tempo no hospital e custos.
38 (2005)	160	EA/PO	PR/Analgesia	Dor	NS	↓ cansaço, confusão após PO. NS: dor, ansiedade, tempo, doses.
15 (2006)	273	TE	PR/sem Ac	CG/GE	Sig	Alternativa válida na RMA.
39 (2006)	94	EA-auricular/PO	PR/Analgesia	Dor	Sig	Alternativa válida ao analgésico.
55 (2006)	225	Fase lútea	PRC/Ac Placebo	GC/GE/IR	Sig	Alternativa válida na RMA.
50 (2008)	2500	PO/TE	Meta-análise	GC/RN	NS	Não é alternativa válida na RMA.
54 (2008)	1366	TE	Meta-análise	GC/GE/IR/RN	Sig	Alternativa válida na RMA.
33 (2009)	150	TE	PRCSB/sem Ac	GC	NS	↓ Ansiedade. ↑ Optimismo. Alternativa válida na RMA.
46 (2009)	370	TE	PRCDB/Ac Placebo	GC/GE/RN	Sig	Placebo superior.
51 (2010)	635	TE	PRC/Ac Placebo	GC/CE/RN	NS	Não é alternativa válida na RMA.
52 (2011)	160	TE	PRC/Ac Sham	GC	NS	Não é alternativa válida na RMA.

NS: NÃO SIGNIFICATIVO; SIG: SIGNIFICATIVO.

EA: ELECTRO-ACUPUNCTURA;
TE: ACUPUNCTURA NO DIA DA TRANSFERÊNCIA EMBRIONÁRIA.

PNR: ESTUDO PROSPECTIVO NÃO-ALEATÓRIO.

PR: ESTUDO PROSPECTIVO ALEATÓRIO.

PRMC: ESTUDO PROSPECTIVO ALEATÓRIO, MULTICÊNTRICO.

PRC: ESTUDO PROSPECTIVO ALEATÓRIO E CONTROLADO.

PRCSB: ESTUDO PROSPECTIVO ALEATÓRIO E CONTROLADO, COM OCULTAÇÃO-ÚNICA.

PRCDB: ESTUDO PROSPECTIVO ALEATÓRIO E CONTROLADO, COM OCULTAÇÃO-DUPLA.

IP: ÍNDICE PULSÁTIL DAS ARTÉRIAS UTERINAS.

RMA: REPRODUÇÃO MEDICAMENTE ASSISTIDA.

PO: PUNÇÃO OVÁRICA.

GC: GRAVIDEZ CLÍNICA; GE: GRAVIDEZ EVOLUTIVA; TE: TRANSFERÊNCIA EMBRIONÁRIA; IR: TAXA DE IMPLANTAÇÃO EMBRIONÁRIA; RN: TAXA DE NADOS-VIVOS.

antes e após a TE, pelo que alguns autores⁵⁶ concluem que, até prova em contrário, à luz da medicina baseada na evidência, não se deverá recomendar a incorporação da acupunctura de forma rotineira nas clínicas de RMA.

CONCLUSÕES

Em virtude da dificuldade de sucesso do tratamento convencional no caso clínico exposto, a equipa médica optou por incluir um tratamento com acupunctura, decisão apoiada em evidência previamente publicada, e com o acordo do casal. O resultado desta estratégia combinada foi positivo, não sendo possível, contudo, inferir o efeito específico da acupunctura.

A literatura sugere que a acupunctura poderá ter efeitos positivos nas taxas de gravidez dos ciclos de RMA principalmente quando aplicada no dia da transferência embrionária, através de vias fisiológicas cada vez mais esclarecidas (regulação neurohumoral, aumento do fluxo sanguíneo uterino, imunomodulação), e da melhoria de condições psíquicas associadas a esta doença (ansiedade; stress, depressão). Adicionalmente, o seu custo económico é reduzido e os seus efeitos adversos são desprezíveis. Persistindo ainda dados de eficácia clínica conflituosos, necessidade de mais ensaios clínicos e de investigação básica, os autores defendem a integração da acupunctura no tratamento da infertilidade após análise de cada caso clínico, com o consentimento informado do casal, e preservando o respeito pelos princípios éticos das boas práticas médicas.

AGRADECIMENTOS

Mariana Cunha e Mário Sousa contribuíram de igual modo em relação a este trabalho.

Agradecemos a Jorge Beires, MD, PhD (Director, Serviço de Ginecologia, Hospital de São João, Porto) e a José Manuel Teixeira da Silva, MD, Ginecologistas (punção ovárica e aspiração folicular); a José Correia, MD, (Serviço de Anestesia, Hospital de São João, Porto), Anestesta.

Queria muito especialmente agradecer o trabalho extenso e determinante do(a) Revisor(a), que merecia ser co-autor principal.

REFERÊNCIAS

1. European Society for Human Reproduction and Embryology. ART-fact-sheet, 2010: <http://www.eshre.eu/ESHRE/English/Guidelines-Legal/ART-fact-sheet/page.aspx/1061>.
2. 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(4): 721-4.
3. Quaresma G. Introdução. In: Ferreira AA, editor. *A Acupunctura na Medicina*. Lisboa-Porto: Lidel; 2010. p. XIII-XIV.
4. Ferreira HP. Resenha histórica. In: Ferreira AA, editor. *A Acupunctura na Medicina*. Lisboa-Porto: Lidel; 2010. p. 3-7.
5. Francisco MP. Acupunctura na Europa. In: Ferreira AA, editor. *A Acupunctura na Medicina*. Lisboa-Porto: Lidel; 2010. p. 9-13.
6. Chang R, Chung PH, Rosenwaks Z. Role of acupuncture in the treatment of female infertility. *Fertil Steril* 2002; 78(6): 1149-53.
7. Stener-Victorin E, Wikland M, Waldenstrom U, Lundeberg T. Alternative treatments in reproductive medicine: much ado about anything. *Acupuncture-a method of treatment in reproductive medicine: lack of evidence of an effect does not equal evidence of the lack of an effect*. *Hum Reprod* 2002; 17(8): 1942-46.
8. Hui KKS, Nixon EE, Vangel MG, Liu J, Marina O, Napadow V, Hodge SM, Rosen BR, Makris N, Kennedy DN. Characterization of the “dequi” response in acupuncture. *BMC Complem Altern Med* 2007; 7 (33): 1-16.
9. Francisco E. Acupunctura médica-desafios para o futuro. In: Ferreira AA, editor. *A Acupunctura na Medicina*. Lisboa-Porto: Lidel; 2010. p. 29-42.
10. Pinto F, Oliveira C, Cardoso MF, Teixeira-da-Silva JM, Silva J, Sousa M, Barros A. Impact of GnRH stimulation protocols on intracytoplasmic sperm injection outcomes. *Reprod Biol Endocrinol* 2009; 7: 5. (DOI: 10.1186/1477-7827-7-5).
11. Sousa M, Cremades N, Silva J, Oliveira C, Teixeira da Silva J, Viana P, Ferrás L, Barros A. Predictive value of testicular histology in secretory azoospermic subgroups and clinical outcome after microinjection of fresh and frozen-thawed sperm and spermatids. *Hum Reprod* 2002; 17 (7):1800-10.
12. Staessen C, Camus M, Bollen N, Devroey P, Van Steirteghem AC. The relationship between embryo quality and the occurrence of multiple pregnancies. *Fertil Steril* 1992; 57 (3): 626-30.
13. Gardner DK, Lane M. Embryo culture systems. In: Trouson AL, Gardner DK, editors. *Handbook of In Vitro Fertilization*, 2nd ed. CRC Press, Boca Raton, Florida, USA; 2000. Chapter 11, p. 205-64.
14. Hagemann AR, Lanzerdorf SE, Jungheim ES, Chang AS, Ratts VS, Odem RR. A prospective, randomized, double-blinded study of assisted hatching in women younger than 38 years undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010; 93(2): 586-91.
15. Westergaard LG, Mao QM, Krogslund 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(5): 1341-6.
16. Pavlik EJ, DePriest PD, Gallion HH, Ueland FR, Reedy MB, Kryscio RJ, van Nagell JR Jr. Ovarian volume related to age. *Gynecol Oncol* 2000; 77(3):410-2.
17. Sils ES, Alper MM, Walsh APH. Ovarian reserve screening in infertility: Practical applications and theoretical directions for research. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 146: 30-6.
18. Garcia-Velasco JA, Moreno L, Pacheco A, Guillen A, Duque L, Requena A, Pellicer A. The aromatase inhibitor letrozole increases the concentration of intraovarian androgens and improves in vitro fertilization outcome in low responder patients: a pilot study. *Fertil Steril* 2005; 84(1): 82-7.
19. Greten, H. *Kursbuch Traditionelle Chinesische Medizin*. 2006. 1st edition. Thieme.
20. Porkert, M.H., Hempfen, C-H. *Classical acupuncture. The standard textbook*. 1995, 1st edition. Phainon.
21. Viana JS. Medicina baseada na evidência e método científico em acupunctura. In: Ferreira AA, editor. *A Acupunctura na Medicina*. Lisboa-Porto: Lidel; 2010. p. 15-27.
22. Coyle M, Smith C. A survey comparing TCM diagnosis, health status and medical diagnosis in women undergoing assisted reproduction. *Acupunct Med* 2005; 23(2): 62-69.
23. Magarelli PC, Cridenda DK, Cohen M. The revolution of assisted reproductive technologies: how traditional chinese medicine impacted reproductive outcomes in the treatment of infertile couples. In: Rizk BRMB, Garcia-Velasco JA, Sallam HN, Makrigiannakis A, editors. *Infertility and assisted reproduction*. New York: Cambridge University Press; 2008. p. 576-603.
24. 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(6): 1314-17.
25. 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 (3): 180-8.
26. Facchinetti F, Matteo ML, Artini GP, Volpe A, Genazzani AR. An increased vulnerability to stress is associated with a poor outcome of in vitro fertilization-embryo transfer treatment. *Fertil Steril* 1997; 67(2): 309-14.
27. Klonoff-Cohen H, Chu E, Natarajan L, Sieber W. A prospective study of stress among women undergoing in vitro fertilization or gamete intrafollicular transfer. *Fertil Steril* 2001; 76(4): 675-87.

28. Smeenk MJ, Verhaak CM, Vingerhoets AJM, Sweep CGJ, Merkus JMW, Willemsen SJ, van Minnen A, Straatman H, Braat DDM. Stress and outcome success in IVF: the role of self-reports and endocrine variables. *Hum Reprod* 2005; 20(4): 991-6.
29. Gerhard, Postneek F. Auricular acupuncture in the treatment of female infertility. *Gynecol Endocrinol* 1992; 6(3): 171-81.
30. Guiraud-Sobral A. Acupuntura na obstetrícia e na infertilidade. In: Ferreira AA, editor. *A Acupuntura na Medicina*. Lisboa-Porto: Lidel; 2010. p. 141-145.
31. Pinto H. Neurofisiologia da acupuntura-princípios básicos do modo de acção. In: Ferreira AA, editor. *A Acupuntura na Medicina*. Lisboa-Porto: Lidel; 2010. p. 43-52.
32. Gallinelli A, Roncaglia R, Matteo ML, Ciaccio I, Volpe A, Facchinetti F. Immunological changes and stress are associated with different implantation rates in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2001; 76(1): 85-91.
33. Domar AD, Meshay I, Kellihier J, Alper MA, Powers RD. The impact of acupuncture on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 2009; 91(3): 723-6.
34. Humaidan P, Stener-Victorin E. Pain relief during oocyte retrieval with a new short duration electro-acupuncture technique-an alternative to conventional analgesic methods. *Hum Reprod* 2004; 19(6): 1367-72.
35. Vários autores. In: Filshie J, Cummings M, editors. *Acupuncture in medicine*. *Ac Med* 2001; 19(2): 83-146.
36. Stener-Victorin E, Waldenstrom U, Nilsson L, Wikland M, Janson PO. A prospective randomized study of electro-acupuncture versus alfentanil as anaesthesia during oocyte aspiration in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1999; 14(10): 2480-4.
37. Stener-Victorin E, Waldenstrom U, Wikland M, Nilsson L, Hagglund L, Lundberg T. Electro-acupuncture as a peroperative analgesic method and its effects on implantation rate and neuropeptide Y concentrations in follicular fluid. *Hum Reprod* 2003; 18(7): 1454-60.
38. Gejervall A-L, Stener-Victorin E, Moller A, Janson PO, Werner C, Bergh C. Electro-acupuncture versus conventional analgesia: a comparison of pain levels during oocyte aspiration and patient experiences of well-being after surgery. *Hum Reprod* 2005; 20(3): 728-35.
39. Sator-Katzenschlager SM, Wolfner MM, Kozek-Langenecker SA, Sator K, Sator P-G, Li G, Sator MO. Auricular electro-acupuncture as an additional perioperative analgesic method during oocyte aspiration in IVF treatment. *Hum Reprod* 2006; 21(8): 2114-20.
40. Ferreira AA. Microsistemas mais relevantes em acupuntura. In: Ferreira AA, editor. *A Acupuntura na Medicina*. Lisboa-Porto: Lidel; 2010. p. 65-74.
41. Quaresma G. Efeitos adversos, contra-indicações e procedimentos de segurança em acupuntura. In: Ferreira AA, editor. *A Acupuntura na Medicina*. Lisboa-Porto: Lidel; 2010. p. 61-64.
42. Cabrita AMS. Modelos em acupuntura experimental. In: Ferreira AA, editor. *A Acupuntura na Medicina*. Lisboa-Porto: Lidel; 2010. p. 53-59.
43. Streitberger K, Kleinhenz J. Introducing a placebo needle into acupuncture research. *Lancet* 1998; 352(9125): 364-5.
44. Park J, White A, Lee H, Ernst E. Development of a new sham needle. *Acupunct Med* 1999; 17(2): 110-2.
45. Park J, White A, Stevison C, Ernst E, James M. Validating a new non-penetrating sham acupuncture device: two randomized controlled trials. *Acupunct Med* 2002; 20(4): 168-74.
46. So EWS, Ng EHY, Wong YY, Lau EYL, Yeung WSB, Ho PC. A randomized double blind comparison of real and placebo acupuncture in IVF treatment. *Hum Reprod* 2009; 24(2): 341-8.
47. Manheimer E. Selecting a control for in vitro fertilization and acupuncture randomized controlled trials (RCTs): how sham controls may unnecessarily complicate the RCT evidence base. *Fertil Steril* 2011; 95(8): 2456-61.
48. MacPherson H, White A, Cummings M, Jobst K, Rose K, Mientzow R, for the STRICTA Group. Standards for reporting interventions in controlled trials of acupuncture; the STRICT recommendations. *Ac Med* 2002; 20(1): 22-25.
49. Smith C, Coyle M, Norman RJ. Influence of acupuncture stimulation on pregnancy rates for women undergoing embryo transfer. *Fertil Steril* 2006; 85(5): 1352-8.
50. El-Toukhy T, Sunkara SK, Khairy M, Dyer R, Khalaf Y, Coomarasamy A. A systematic review and meta-analysis of acupuncture in in vitro fertilization. *BJOG* 2008; 115: 1203-13.
51. Andersen D, Lossl K, Andersen AN, Furbringer J, Bach H, Simonsen J, Larsen EC. Acupuncture on the day of embryo transfer: a randomized controlled trial of 635 patients. *Reprod BioMed Online* 2010; 21: 366-72.
52. Moy I, Milad MP, Barnes R, Confino E, Kazer RR, Zhang X. Randomized controlled trial: effects of acupuncture on pregnancy rates in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2011; 95(2): 583-7.
53. Dieterle S, Yng G, Hatzmann W, Neur 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(5): 1347-51.
54. Stener-Victorin E, Humaidan P. Use of acupuncture in female infertility and a summary of recent acupuncture studies related to embryo transfer. *Acupunct Med* 2006; 24(4): 157-63.
55. 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 fertilization: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336(7643): 1-8.
56. Sunkara SK, Coomarasamy A, El-Toukhy T. Acupuncture and in vitro fertilization: an updated meta-analysis. *Hum Reprod* 2009; 24(8): 2047-8.
57. El-Toukhy T, Khalaf Y. A new study of acupuncture in IVF: pointing in the right direction. *Reprod BioMed Online* 2010; 21: 278-9.

CORRESPONDÊNCIA:

MÁRIO SOUSA
DEPARTAMENTO DE MICROSCOPIA
UNIDADE MULTIDISCIPLINAR DE INVESTIGAÇÃO BIOMÉDICA (UMIB)
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS DE ABEL SALAZAR (ICBAS)
LG. PROF. ABEL SALAZAR, 2 - 4099-003 PORTO

EMAIL:

MSOUSA@ICBAS.UP.PT