

ENDOMETRIOSE E FERTILIZAÇÃO *IN VITRO*

In Vitro Fertilization and Endometriosis

JOÃO PEDRO JUNQUEIRA CAETANO * **

BRUNO AUGUSTO BRUM SCHEFFER **

RENÉ FRYDMAN *

* Serviço de Fertilização In Vitro do Hospital “Antoine Béchère” - Clamart - França.

** FERTIMATER - Unidade de Reprodução Assistida do Hospital Mater Dei

Endereço para Correspondência:

João P. Junqueira Caetano

Av. Barbacena 1018, sala 505

Belo Horizonte - Minas Gerais

CEP: 30190-130

RESUMO

Com a investigação propedêutica em infertilidade, o número de diagnósticos de endometriose vem aumentando, tornando-se essa mais uma indicação para o programa de fertilização *in vitro* (FIV). O trabalho, através da comparação dos resultados obtidos por FIV entre pacientes com diferentes estágios de endometriose e também quando comparados a outro fator de infertilidade, avalia os efeitos causados pela patologia em questão, e conclui um decréscimo no sucesso da FIV quando utilizado em pacientes com endometriose, sendo variável de acordo com o estadiamento da endometriose.

UNITERMOS:

FIV, endometriose, fator tubário, infertilidade.

RESUMO CONCISO

Parece que a endometriose tem um efeito negativo nos resultados do programa de Fertilização *in vitro* e que estes efeitos são variáveis de acordo com os estágios da doença.

ABSTRACT

With the propedeutical investigation in infertility, the number of diagnosed endometriosis has been increasing and becoming another indication for the IVF program. Comparing the outcome obtained from IVF among patients presenting different stages of endometriosis and the results of tubal infertility, the text values the effects due to the pathology being analysed and concludes that, when used for patients with endometriosis, has a negative effect in the results of IVF programs. it varies according to the stage of the disease.

INTRODUÇÃO

A técnica de fertilização *in vitro* (FIV) e a transferência de embrião FIV-TE) foi criada originariamente para tratar pacientes portadoras de infertilidade tubária, mas com o desenvolvimento da técnica, o número de indicações aumentou e endometriose tornou-se um exemplo. A relação entre endometriose e infertilidade é bem sabida, Mahmmad & Templeton (1991), Weed & Holland (1977), Brosens (1991), El Roeiy & Murphy (1990), e hoje, tem grande importância, uma vez que o diagnóstico dessa doença está aumentando na população infértil pela utilização da laparoscopia na investigação do fator de infertilidade. Com isso, o reconhecimento de lesões não clássicas juntamente com novos diagnósticos estão sendo feitos e diagnósticos passados de infertilidade por causas inexplicadas sabe-se, hoje, são devido a endometriose. É importante notar que a prevalência de endometriose na população infértil é aproximadamente de 20 a 40%, Mahmmad & Templeton (1991) e de 10 a 15% em mulheres na população em geral, El Roeiy & Murphy (1990).

MATERIAL E MÉTODOS

Quando a endometriose causa aderências tubo-ovarianas, distorção tubária e endometrioma ovariano, a anatomia se modifica explicando a infertilidade. Mas quando as tubas estão normais, o ovário está normal, não existe aderências, o mecanismo que leva à infertilidade permanece desconhecido e algumas hipóteses são postuladas. Muitas proposições foram feitas para tentar explicar como provavelmente a endometriose pode afetar a fertilidade, Brosens (1991), El-roeyi & Murphy (1990):

1. Aderências tubo-ovarianas
2. Distorção tubária
3. Endometrioma ovariano

4. Disfunção ovariana:

4a- Anovulação

4b- Distúrbio na maturação folicular

4c- Síndrome de LUF

4d- Deficiência lútea

5. Disfunção tubária

5a- Prostaglandinas peritoniais

6. Falência de implantação e abortos

6a- Falência na implantação por resposta auto-imune ao endométrio ectópico.

6b- Anticorpos anti-endometriais

7. Meio peritonal alterado.

Com a fertilização *in vitro*, nós podemos anular alguns efeitos negativos da endometriose. A maturação folicular pode ser induzida por estimulação ovariana. A aspiração de óocitos pode aumentar o número coletado na síndrome de LUF. A manipulação de gametas e embriões *in vitro* evitam um possível meio peritonal adverso. Por outro lado, os efeitos imunológicos e problemas na implantação do embrião nós não podemos alterar.

Os efeitos da endometriose em mulheres que realizam os programas de FIV e transferência de embrião são bem conhecidos. Wardle et al (1985) mostraram que mínimos e moderados estágios de endometriose quando comparados ao fator tubário, afetam a qualidade dos oócitos e conseqüentemente uma taxa menor de fertilização, apesar do grande número de oócitos coletados. Além das taxas diminuídas de fertilização e gravidez, O'Shea et al (1985) mostraram um aumento no número de ciclos monitorizados cancelados: 23% dos pacientes monitorizados pelo programa de FIV, devido à endometriose tinham cancelado, devido a resposta hormonal insuficiente quando comparados a 12% e 14% nos casos de fator tubário e infertilidade idiopática.

De acordo com o relatório FIV-NAT (1986, França) não existe diferença entre o número de folículos aspirados e o número de oócitos, quando se compara os grupos fator endometriose e fator tubário como causas de infertilidade. Mas a proporção de mulheres que realizaram a transferência de embrião, foi significativamente menor no grupo da endometriose, 67,9% contra 79,6% ($P < 0,001$). Yovich et al (1985) encontraram uma taxa de gravidez mais baixa em pacientes que realizavam FIV por endometriose (9,1%) em comparação com as que realizaram FIV por fator tubário (23,3%) ($P < 0,01$). Essa diminuição na taxa de gravidez é atribuída em parte a diminuição de oócitos aspirados (devido as aderências peri-ovarianas) e em parte ao contato dos oócitos com o material contido nos cistos endometrióticos aspirados por erro, diminuindo assim a taxa de fertilização desses oócitos.

Alguns autores apresentam resultados de acordo com os estágios da doença. Chilik et al (1985) distinguem três grupos: primeiro grupo (1) com diagnóstico prévio de endometriose mas não encontrado quando realizado o programa de FIV; segundo grupo (2) com o estágio I ou II (de acordo com a sociedade americana de fertilidade; e terceiro grupo (3) com severa e extensa endometriose (estágios III e IV pela classificação da sociedade americana de fertilidade). Não houve diferença entre o número de oócitos coletados entre os grupos 1 e 2 (1,6 e 2,5). Entretanto com o grupo 3 houve uma diminuição. Em relação à taxa de gravidez não houve uma diferença significativa entre os grupos 1 e 2 mas entre os grupos 2 e 3 a diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,01$). Ele propôs que a diferença encontrada na taxa de gravidez seria devido a qualidade do embrião e do endométrio. Matson, Yovich (1986) encontraram a existência de uma taxa significativamente menor de oócitos coletados e gravidez nos grupos de endometriose graus III e IV quando comparados com os estágios I e II e fator tubário. Eles também demonstraram que não existe diferença na taxa de gravidez entre estágios I e II e infertilidade por fator tubário. Gehminger et al (1988) não encontraram diferença nos programas de FIV quando comparados os grupos de pacientes com estágio I e II de endometriose com o grupo de pacientes com fator tubário ou inexplicado, mas relatam

um comprometimento quando as pacientes apresentaram estágios III e IV de endometriose.

Em relação ao tratamento de endometriose muitos foram testados e validados, Olive & Kaney (1986), Hull et al (1987), Shaw (1992), Wardle et al (1986) e Matson & Yovich (1986) encontraram uma melhora nas taxas de pacientes que estavam no programa de FIV quando previamente tratados de endometriose. Ao contrário de Thomas & Cooke (1987) que não encontraram melhora nas pacientes previamente tratadas. Hummon et al (1991) certificam que não existe melhora no programa de FIV quando anteriormente se trata a endometriose, mas acharam uma associação entre o período de infertilidade e o resultado melhorado, ou seja, quanto menor o período de infertilidade melhor os resultados do programa de FIV.

Do período de 1988 até 1991, nós encontramos taxas piores para FIV em pacientes com endometriose em relação às pacientes que realizaram FIV por infertilidade de causa tubária.

RESULTADOS

Os resultados podem ser vistos na tabela 1. O número de oócitos coletados não foi diferente entre os grupos, mas o número de não divisões foi significativamente menor no grupo de endometriose ($P < 0,001$). A taxa de fertilização também foi significativamente menor. Nas pacientes com endometriose ($P < 0,001$) o número de embriões transferidos foi menor no grupo de endometriose mas não estatisticamente significativo. O grupo de fator tubário apresentou maior número de transferências ($P < 0,0017$). Finalmente a taxa de gravidez por aspiração e transferência foi significativamente menor no grupo da endometriose; $P < 0,03$ e $P < 0,003$, respectivamente.

DISCUSSÃO

O efeito negativo da endometriose no programa de FIV está relacionado com seus estágios. Outra correlação importante é o período de infertilidade por endometriose. A duração da infertilidade influencia os resultados da FIV, Tummon et al (1991). Com relação aos estágios de endometriose, as taxas nos programas de FIV nos estágios I e II parecem ser as mesmas quando o fator é tubário.

CONCLUSÃO

Parece claro que a endometriose tem um efeito negativo nos resultados dos programas de FIV, e que esse efeito tem relação direta com os diferentes estágios da doença. Em relação ao tratamento prévio da endometriose, mostrou-se desnecessário nos estágios I e II, porém nos estágios III e IV, tratamento medicamentoso ou cirúrgico, antes do programa de FIV, parece melhorar as taxas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brosens I. Endometriosis related to infertility. *Cur. Opinion. Obstet. Gynecol.*, 1991; 3, 205-10.
2. Chilik C F, Acosta A A, Garcia J E and Perera S. The role of in vitro fertilization in infertile patients with endometriosis. *Fertil. Steril.*, 1985; 44, 56-9.
3. El-Roeiy A and Murphy A A. Endometriosis and infertility. *Cur. Opinion Obstet. Gynecol.*, 1990; 2, 166-72.
4. Hull M E, Moghissi K S, Magyar D F and Hayes M F. Comparison of different treatment modalities of endometriosis in infertile women. *Fertil. Steril.*, 1987; 47, 40-4.
5. Mahmmoa I A and Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. *Hum. Reprod.*, 1991; 6, 544-9.
6. Martin D C, Hubert G D, Van der Zivaag R and El-Zerey F A. Laparoscopic appearance of peritoneal endometriosis. *Fertil. Steril.*, 1989; 51, 63-7.
7. Matson P L and Yovich J L. The treatment of infertility associated with endometriosis by in vitro fertilization. *Fertil. Steril.*, 1986; 46, 432-4.
8. Oehninger S, Acosta A A, Kreiner D, Muasher S J, Jones Jr H W and Rosenwaks Z. In vitro Fertilization and Embryo Transfer (IVF/ET): An Established and Successful Therapy for Endometriosis. *J In Vitro Fertil. Emb. Transf.*, 1988; 5, 249-56.
9. Olive D L and Haney A F. Endometriosis Associated Infertility: A Critical Review of Therapeutic Approaches. *Obstet. Gynecol. Survey*, 1986; 41, 538-55.
10. O'Shea R T, Chen C, Weiss T and Jones, W R. Endometriosis and in vitro fertilization. *Lancet*, 1985; 2, 723.
11. Shaw R W. The role of GnRH Analogues in the treatment of endometriosis. *Br. J. Obstet-Gynaecol.*, 1992; 99, 9-12.

12. Thomas E.J. and Cooke I D. Successful treatment of asymptomatic endometriosis: Does it benefit infertile women? *Br. Med. J.*, 1987; 294, 1117-9.
13. Tummon I S, Colwell K A, Mackinnon C J, Nisker J A and Yuspe A A. Abbreviated, Endometriosis - Associated Infertility Correlates with in Vitro fertilization Success. *J. in Vitro Fertil. Emb. Transf.*, 1991; 8, 149-53.
14. Wardle P G, Mchaughlin, E A, McDermott A, Mitchell J D, Ray B D and Hull M G R. Endometriosis and ovulatory disorder: reduced fertilization in vitro compared with tubal and unexplained infertility. *Lancet*, 1985; 2, 236-9.
15. Wardle P G, Foster P A, Mitchell J D, McLaughlin E A, Sykes J A C, Corrigan E, Hull M G R, Ray B D and McDermott A. Endometriosis and IVF: effect of prior therapy. *Lancet*, 1986; 1, 276.
16. Weed J C and Holland J B. Endometriosis and Infertility: an Enigma. *Fertil. Steril.*, 1977; 28, 135-40.
17. Yovich J L, Yovich J M, Tuvik A I, Matson P L and Willcox D L. In vitro Fertilization for endometriosis. *Lancet*, 1985; 2, 552.

Tabela I - Resultados do Programa IVF para Endometriose (Clamart, 1989-1992).

Parâmetro	Etiologia		Significância
	Endometriose	Fator Tubário	
Nº de punções	90	1438	-
Nº de punções brancas	2 (2,2%)	16 (1,1%)	NS
Taxa de oócitos / punção	8,7	5,0	-
Nº de não-divisão	24,4% (22/90)	10,0% (140/1438)	P<0,0001
Taxa de fertilização	48,7% (382/784)	79,9% (5726/7181)	P<0,0001
% embriões transferidos	44,2%	55,0%	P<0,0001
Nº embriões Transf./punção	1,9 (169/90)	2,2 (3152/1438)	NS
Nº de ciclos com transferência	72,2% (65/90)	87,7% (1261/1438)	P<0,0001
Nº de gestações	13	413	-
Taxa de gravidez / punção	14,4% (13/90)	29% (413/1438)	P<0,003
Taxa de gravidez / transferência	20,0% (13/65)	32,8% (413/1261)	P<0,003