

NILO FRANTZ¹
MARCELO FERREIRA²
MARCOS HÖHER³
ADRIANA BOS-MIKICH⁴

Gestações espontâneas após punção ovariana para maturação *in vitro* em mulheres com síndrome dos ovários policísticos

Spontaneous pregnancies after ovarian puncture for in vitro maturation in women with the polycystic ovary syndrome

Artigo original

Palavras-chave

Fertilização *in vitro*/métodos
Síndrome do ovário policístico
Oócitos
Infertilidade
Anovulação

Keywords

Fertilization *in vitro*/methods
Polycystic ovary syndrome
Oocytes
Infertility
Anovulation

Resumo

OBJETIVO: relatar três casos de gestações espontâneas em portadoras da síndrome dos ovários policísticos (SOP) que ocorreram nos meses subsequentes à realização de punção ovariana transvaginal para captação oocitária para a maturação *in vitro*. **MÉTODOS:** foram incluídas no estudo três pacientes inférteis portadoras de SOP submetidas à maturação *in vitro* dos oócitos sem estimulação ovariana prévia. Durante o procedimento da coleta dos oócitos, cada ovário foi perfurado de quatro a oito vezes. **RESULTADO:** nenhuma paciente engravidou com a técnica da maturação *in vitro*. Avaliando o seguimento dos casos, em sete meses após o procedimento, as três pacientes engravidaram sem o auxílio de técnicas de reprodução assistida, resultando em três nascimentos. **CONCLUSÕES:** as múltiplas perfurações nos ovários destas pacientes portadoras da SOP, durante o procedimento de coleta dos oócitos, podem ter contribuído para a obtenção da gestação nos meses subsequentes ao procedimento.

Abstract

PURPOSE: to report three cases of spontaneous gestation in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS), that occurred in the months subsequent to transvaginal oocyte retrieval for in vitro maturation (IVM). **METHODS:** three infertile patients with PCOS, submitted to oocytes' IVM without previous ovarian stimulation, were included in the study. During the procedure of oocytes' collection, each ovary was drilled from four to eight times. **RESULTS:** none of the patients got pregnant with the IVM technique. Evaluating the cases' follow-up, in seven months after the procedure, the three patients got pregnant without the help of techniques of assisted reproduction, which resulted in three births. **CONCLUSIONS:** the multiple drillings in the ovary of these patients with PCOS, during the process to collect oocytes, may have contributed to their pregnancy in the months following the procedure.

Correspondência:

Marcelo Ferreira
Centro de Pesquisa e Reprodução Humana Nilo Frantz
Avenida Carlos Gomes, 1111/1.204
CEP 90480-003 – Porto Alegre (RS), Brasil
Telefone: (51) 3328-4680 – Fax: (51) 3328-4680
E-mail: marcelo@nilofrantz.com.br

Recebido

21/10/2008

Aceito com modificações

26/2/2009

Centro de Pesquisa e Reprodução Humana Nilo Frantz – Porto Alegre (RS), Brasil.

¹ Diretor do Centro de Pesquisa e Reprodução Humana Nilo Frantz – Porto Alegre (RS), Brasil.

² Diretor Científico do Centro de Pesquisa e Reprodução Humana Nilo Frantz – Porto Alegre (RS), Brasil.

³ Ginecologista e Ultrassonografista do Centro de Pesquisa e Reprodução Humana Nilo Frantz – Porto Alegre (RS), Brasil.

⁴ Professora Doutora do Departamento de Ciências Morfológicas do Instituto de Ciências Básicas da Saúde – ICBS – da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS), Brasil.

Introdução

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é a alteração endocrinológica mais comum entre as mulheres, afetando de 5 a 10% da população feminina em idade reprodutiva¹. Diversos tratamentos têm sido testados em pacientes com SOP com o objetivo de restabelecer a fertilidade. A ressecção em cunha do córtex ovariano foi o primeiro tratamento proposto², mas esse procedimento foi abandonado, devido ao risco elevado de formação de aderências pós-cirúrgicas. Atualmente, a primeira escolha para o tratamento medicamentoso da infertilidade nessas pacientes é o citrato de clomifeno (CC), e, nas pacientes resistentes a essa medicação, é recomendado o uso de gonadotrofinas, de cirurgia laparoscópica com perfurações ovarianas (drilling ovariano) e de técnicas de reprodução assistida, como a fertilização *in vitro*³. O uso de drogas sensibilizadoras da insulina (metformina) está indicado somente nas pacientes resistentes à insulina, e drogas inibidoras da aromatase (letrozole) necessitam de mais estudos para serem indicadas com segurança³.

Uma metodologia alternativa para o tratamento das pacientes com SOP foi desenvolvida por Trounson, Wood e Kausche⁴: a maturação *in vitro* (*in vitro* maturation, IVM), que consiste na coleta de oócitos em ciclos não estimulados por gonadotrofinas exógenas, com a posterior maturação em laboratório e transferência dos embriões. Essa é uma técnica que vem sendo testada e desenvolvida em diversos centros de reprodução assistida, com resultados promissores para pacientes portadoras da SOP ou somente com ovários policísticos⁵. É uma opção atraente em comparação com a fertilização *in vitro*, por apresentar custos menores – uma vez que dispensa o uso de gonadotrofinas – e ainda por eliminar o risco de hiperestímulo – complicação mais grave e frequente nesse grupo de pacientes⁶.

Na coleta de oócitos da IVM são realizadas várias punções nos ovários, resultando em um procedimento, mesmo que involuntário, de drilling (múltiplas perfurações) ovariano. O drilling, realizado classicamente por laparoscopia, é uma das opções propostas para o tratamento da infertilidade na SOP^{3,7}. Dessa maneira, a paciente com ovários policísticos que se submete à IVM poderá ter a chance de gestar pela técnica da maturação *in vitro* e, adicionalmente, ser submetida ao drilling resultante das punções ovarianas no momento da coleta dos oócitos.

Nosso serviço vem desenvolvendo a IVM desde 2006⁸ e, nesse artigo, relatamos três casos de gestações que ocorreram sem o uso de técnicas de reprodução assistida nos meses subsequentes à realização do procedimento da maturação *in vitro*.

Métodos

Descreveremos o seguimento de três pacientes submetidas à técnica da maturação *in vitro*. Todas as pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Centro de Pesquisa e Reprodução Humana Nilo Frantz.

As três pacientes tinham histórico de oligomenorreia e ovários com padrão micropolicístico, preenchendo os critérios diagnósticos de SOP conforme o Consenso de Rotterdam⁹. Os parceiros apresentavam espermograma com valores normais, segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS). As pacientes não foram submetidas a nenhuma estimulação ovariana e as punções foram realizadas entre o 8º e o 13º dia do ciclo, 36 horas após injeção de gonadotrofina coriônica alfa (Ovidrel®, Merk Serono). Para punção, foi utilizada uma agulha de calibre 19, especialmente desenhada pela fabricante (Cook®) para aspiração de pequenos folículos, sob pressão de sucção de 75 a 80 mmHg. Todas as punções foram guiadas por ultrassonografia transvaginal com sonda multifrequencial de 5 a 9 MHz (Ultrasonix OP, Sonix, Burnaby, Canadá). No procedimento de punção dos pequenos folículos foram feitas aproximadamente quatro a oito perfurações na superfície de cada ovário, com profundidade de 5 a 30 mm. Após a coleta dos oócitos, houve a maturação *in vitro*, a fertilização pela técnica de injeção intracitoplasmática de espermatozoides e a transferência dos embriões. Nenhuma das pacientes engravidou com o procedimento da IVM.

Caso 1: paciente de 32 anos e com infertilidade primária há três. Índice de massa corpórea (IMC) de 31,2; FSH: 4,2 mU/mL; LH: 13,9 mU/mL. Em um período de aproximadamente um ano e seis meses antes do procedimento, a paciente havia feito uso do CC em doses crescentes até 200 mg. Ela não soube informar com exatidão o número de ciclos, mas afirmou que foram pelo menos seis induções. A paciente associou metformina ao clomifeno por aproximadamente quatro meses. Durante todo este período, porém, a paciente não se submeteu ao controle ultrassonográfico dos ciclos, apresentando algumas menstruações espontâneas, mas, predominantemente, fazia uso de progesterona para promover o sangramento de privação. Nos meses subsequentes ao ciclo de IVM, a paciente passou a apresentar ciclos menstruais regulares sem o uso de nenhuma medicação. Transcorridos sete meses do procedimento, a paciente engravidou espontaneamente, com nascimento de bebê a termo.

Caso 2: paciente com 29 anos, com infertilidade secundária do casal há três anos (uma gestação espontânea há cinco anos); IMC de 24,2; FSH: 5,3 mU/mL; LH: 9,8 mU/mL. A paciente usou por três meses CC e ovulou em dois ciclos. Um mês após o ciclo de IVM, a paciente engravidou espontaneamente, mas a gestação foi interrompida

na sexta semana. Dois meses após, foi submetida a novo procedimento de IVM, sem obter gestação; no entanto, no mês seguinte engravidou naturalmente, com nascimento de bebê a termo.

Caso 3: paciente de 30 anos, com infertilidade secundária do casal há três, com história de abortamento espontâneo na nona semana, gestação ocorrida em ciclo de indução da ovulação com CC. Posteriormente, em um intervalo de dois anos, usou CC por oito ciclos intercalados por pausas de tratamento. Em um dos ciclos em que usou clomifeno, foi associado FSH recombinante. A paciente não soube informar com exatidão em quantos ciclos ovulou, mas alternou ciclos ovulatórios com ciclos anovulatórios. O IMC era de 18,2; FSH: 7,4 mU/mL; LH: 18,3 mU/mL. Após o ciclo de IVM, a paciente persistiu com amenorreia, sendo submetida, pelo seu ginecologista, a nova tentativa de indução da ovulação com clomifeno e engravidou.

Antes de indicada a maturação *in vitro*, foi proposto às pacientes a indução da ovulação com gonadotrofinas. Devido ao custo destas medicações e ao risco de hiperestimulação ovariana, foi oferecida, alternativamente, a IVM com valores diferenciados, pois estávamos iniciando este programa em nosso serviço. As pacientes optaram pela maturação *in vitro*.

Resultados

Nenhuma das pacientes engravidou com o procedimento da IVM. Quanto ao caso número 1, nos meses subsequentes ao ciclo de IVM, a paciente passou a apresentar ciclos menstruais regulares sem o uso de nenhuma medicação. Transcorridos sete meses do procedimento, a paciente engravidou espontaneamente, com nascimento de bebê a termo. A paciente 2, após dois procedimentos de IVM, apresentou gravidez sem intervenções um mês após o segundo deles. No caso da paciente de número 3, a gestação ocorreu após indução da ovulação com clomifeno, quatro meses após o tratamento, com nascimento a termo.

Discussão

A maturação *in vitro* de oócitos é uma técnica que, desde a primeira gestação descrita, tem tido uma maior aceitação nos centros de reprodução assistida. As taxas de implantação, inicialmente baixas, aumentaram significativamente com a adoção de novos protocolos^{10,11}. As mulheres portadoras de SOP constituem um grupo de pacientes com indicação para a IVM, pois apresentam grande quantidade de pequenos folículos no córtex ovariano e são as pacientes com risco para a síndrome da hiperestimulação ovariana⁵. Durante o procedimento de coleta dos óvulos, são realizadas várias perfurações nos ovários, similarmente ao drilling ovariano. Como nosso

objetivo primário não era corrigir problemas de infertilidade utilizando a técnica de punções ovarianas, não foi registrado o número exato de punções executadas. No entanto, estimamos que foram feitas entre quatro e oito perfurações em cada ovário. Estudo relata que cinco punções realizadas durante o drilling ovariano são suficientes para produzir o mesmo efeito que dez ou mais perfurações, visando amenizar o estado de hiperandrogenismo em mulheres com SOP, de forma a melhorar seu perfil clínico e reprodutivo¹².

A técnica de perfurações ovarianas é uma intervenção médica bem aceita para tratamento de pacientes portadoras da SOP resistentes ao CC¹³. Em estudo de Donesky e Adashi¹⁴, um ano após a realização da cirurgia laparoscópica para o drilling ovariano, foram obtidas taxas de ovulação de 84% e, de gestação, de 56%. O consenso sobre tratamento da infertilidade nas pacientes com SOP³, publicado recentemente, recomenda que a segunda escolha de tratamento seja a cirurgia laparoscópica ovariana (drilling) ou a indução da ovulação com gonadotrofinas – o caso deve ser individualizado.

Em nosso estudo, descrevemos três casos em que a gestação ocorreu um, sete e quatro meses após o procedimento da IVM – em dois casos espontaneamente e, no terceiro, após indução da ovulação com clomifeno. A ação das punções ovarianas na terceira paciente pode ser questionada, devido ao uso do indutor da ovulação, no entanto, antes da IVM a paciente já estava tentando gestar há dois anos, também com o uso de clomifeno, e, após o procedimento, somente quatro meses (dois ciclos de CC) foram necessários para gestar. O drilling está relacionado a elevadas taxas de ovulação e de gestação no período de até um ano após do tratamento¹⁴ e à melhor resposta ao CC^{7,15}.

O mecanismo de ação do drilling não está claramente definido. Inicialmente, sugeriu-se que o trauma ovariano poderia influenciar à síntese local de estrogênio, com a redução nos níveis de androgênio intraovariano e a diminuição de seu efeito inibitório na maturação folicular¹⁶. Também, a diminuição dos níveis de androgênio pode resultar em menor conversão periférica de androgênio em estrogênio e, então, em um decréscimo no feedback positivo na secreção de LH¹⁷. A remoção desses fatores inibidores, por meio da drenagem dos microcistos ovarianos ou da destruição do tecido do estroma, pode permitir o recrutamento de uma nova coorte de folículos, tanto espontaneamente quanto com estimulação de FSH¹⁸.

O drilling ovariano tem sido realizado por meio de cautério monopolar, tesoura ou laser, mas sempre com cirurgia laparoscópica. Existem evidências, entretanto, de que os diferentes métodos de drilling ovariano realizados de forma cirúrgica estão associados com um decréscimo nos valores sorológicos do fator de crescimento vascular endotelial, do fator de crescimento tipo insulina, do LH e das velocidades

de fluxo ovariano por doplervelocimetria¹⁹. A formação de aderências e a destruição de tecido ovariano também são preocupações relevantes do pós-operatório dessas técnicas.

Existem poucas publicações descrevendo drilling realizado com agulha pela punção transvaginal; entretanto, todas demonstram melhora na fertilidade das pacientes. Em estudo de Mio et al.²⁰, as pacientes com SOP foram submetidas à aspiração folicular guiada por ultrassonografia na fase lútea média para todos os folículos persistentes, não tendo ocorrido gestações durante o ciclo de aspiração. No entanto, a resposta à indução da ovulação foi superior nos ciclos subsequentes. Conclusão similar ao do nosso estudo foi relatada anteriormente por Balen²¹ que, após a realização de IVM, observou ciclos ovulatórios sem o auxílio de drogas indutoras da ovulação. Em publicação

recente, em trabalho prospectivo e randomizado com 162 pacientes, comparou-se o drilling laparoscópico com o drilling feito por agulha acompanhado pela ultrassonografia, e não se observou diferença significativa em relação aos desfechos gestação (21,9 x 24,7%)²², restauração dos ciclos, hirsutismo, acne e ovulação, sugerindo a técnica como primeira escolha para pacientes resistentes ao CC.

Em conclusão, observamos que as múltiplas punções ovarianas realizadas na coleta dos oócitos para a maturação *in vitro* podem estar associadas a um aumento nas chances de gestação nas pacientes com SOP. Entretanto, nesse estudo, avaliamos um número muito reduzido de pacientes. Há a necessidade de mais estudos controlados para melhor avaliar o efeito em longo prazo das punções ovarianas no aumento da fertilidade.

Referências

- Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293(6543):355-9.
- Stein IF Sr. The management of bilateral polycystic ovaries. *Fertil Steril*. 1955;6(3):189-205.
- Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2008;23(3):462-77.
- Trounson A, Wood C, Kausche A. *In vitro* maturation and the fertilization and developmental competence of oocytes recovered from untreated polycystic ovarian patients. *Fertil Steril*. 1994;62(2):353-62.
- Jurema MW, Nogueira D. *In vitro* maturation of human oocytes for assisted reproduction. *Fertil Steril*. 2006;86(5):1277-91.
- McElhinney B, Ardill J, Caldwell C, Lloyd F, McClure N. Ovarian hyperstimulation syndrome and assisted reproductive technologies: why some and not others? *Hum Reprod*. 2002;17(6):1548-53.
- Li TC, Saravelos H, Chow MS, Chisabingo R, Cooke ID. Factors affecting the outcome of laparoscopic ovarian drilling for polycystic ovarian syndrome in women with anovulatory infertility. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998;105(3):338-44.
- Frantz N, Bos-Mikich A, Frantz G, Höher M, Ferreira M. Maturação *in vitro* de oócitos obtidos de pacientes com a síndrome dos ovários policísticos em ciclos sem estimulação ovariana controlada: resultados iniciais. *J Bras Reprod Assist*. 2007;11(3):39-42.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81(1):19-25.
- Chian RC, Gülekli B, Buckett WM, Tan SL. Priming with human chorionic gonadotropin before retrieval of immature oocytes in women with infertility due to the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 1999;341(21):1624, 1626.
- Chian RC, Buckett WM, Tulandi T, Tan SL. Prospective randomized study of human chorionic gonadotropin priming before immature oocyte retrieval from unstimulated women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod*. 2000;15(1):165-70.
- Malkawi HY, Qublan HS. Laparoscopic ovarian drilling in the treatment of polycystic ovary syndrome: how many punctures per ovary are needed to improve the reproductive outcome? *J Obstet Gynaecol Res*. 2005;31(2):115-9.
- Youssef H, Atallah MM. Unilateral ovarian drilling in polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online*. 2007;15(4):457-62.
- Donesky BW, Adashi EY. Surgical ovulation induction: the role of ovarian diathermy in polycysticovary syndrome. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1996;10(2):293-309.
- Homburg R. Polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008;22(2):261-74.
- Greenblatt E, Casper RF. Endocrine changes after laparoscopic ovarian cautery in polycystic ovarian syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;156(2):279-85.
- Sumioki H, Utsunomiya T. Ovarian drilling. In: Kempers R, Cohen J, Haney AF, Yongers JB, editors. *Fertility and reproduction medicine*. New York: Elsevier Science; 1998. p. 537-9.
- Tropeano G, Liberale I, Vuolo IP, Barini A, Caroli G, Carfagna P, et al. Effects of ovary suppression by a long-acting GnRH-agonist on circulating GH, insulin-like growth factor I and insulin levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 1997;20(4):220-4.
- Amin AF, Abd el-Aal DE, Darwish AM, Meki AR. Evaluation of the impact of laparoscopic ovarian drilling on Doppler indices of ovarian stromal blood flow, serum vascular endothelial growth factor, and insulin-like growth factor-1 in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2003;79(4):938-41.
- Mio Y, Toda T, Tanikawa M, Terado H, Harada T, Terakawa N. Transvaginal ultrasound guided follicular aspiration in the management of anovulatory infertility associated with polycystic ovaries. *Fertil Steril*. 1991;56(6):1060-5.
- Balen A. Polycystic ovary syndrome: medical or surgical treatment? In: Templeton A, Cooke I, O'Brien S, editors. *Evidence-based fertility treatment*. London: RCOG; 1999. p. 157-77.
- Badawy A, Khiary M, Regab A, Hassan M, Sherief L. Ultrasound-guided transvaginal ovarian needle drilling (UTND) for treatment of polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*. In press 2008.