

## ANÁLISE DA COAGULAÇÃO SANGÜÍNEA EM PACIENTES SUBMETIDAS À HIPERESTIMULAÇÃO OVARIANA PARA FERTILIZAÇÃO *IN VITRO*

JOÃO MICHELON\*, ALVARO PETRACCO, DANIELA MARIA BRUXEL, MARCELO MORETTO, MARIANGELA BADALOTTI  
Trabalho realizado no Fertilitat (Centro de Medicina Reprodutiva) e Serviço de Ginecologia do Hospital São Lucas da PUCRS, Porto Alegre, RS

**RESUMO – OBJETIVO.** Identificar alterações na coagulação sanguínea em mulheres submetidas à fertilização *in vitro* (FIV).

**MÉTODOS.** Trata-se de um estudo prospectivo onde foram incluídas 15 pacientes submetidas à FIV. No período pré-ovulatório imediato, do ciclo menstrual precedente à FIV, foi coletada amostra sanguínea para coagulograma, com dosagem de Estradiol, Hemograma, Fibrinogênio, Tempo de Protrombina, Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada, Tempo de Coagulação e Plaquetas. Durante a hiperestimulação ovariana para FIV, nova amostra para coagulograma foi coletada no dia da aplicação da Gonadotrofina Coriônica Humana. Os dados referentes à análise das duas amostras foram avaliados usando teste estatístico Paired T-Test.

**RESULTADOS.** O estudo comparativo das médias das amostras identificou aumento significativo nos níveis de fibrinogênio, 304,9 pg/ml na primeira amostra e 383,1 pg/ml na segunda ( $p=0,01$ ), já os níveis de hematócrito tiveram um

decréscimo significativo, com valores de 40,5% e 38,4%, respectivamente ( $p=0,0001$ ). As demais provas de coagulação não apresentaram diferença significativa. As médias do estradiol foram significativamente diferentes, sendo 167pg/ml na primeira amostra e 1435pg/ml na segunda ( $p=0,0001$ ).

**CONCLUSÕES.** Os dados refletem uma tendência a um estado de hipercoagulabilidade sanguínea, o que é esperado nas situações de hiperestrogenismo. Apesar da significância estatística nos níveis de fibrinogênio e hematócrito, esses resultados têm pouca expressão clínica, visto que os valores máximos das duas amostras permaneceram dentro dos limites da normalidade. A pesquisa sugere que, apesar do grande aumento nos níveis de estradiol e mudanças nas provas de coagulação, os programas de FIV mostram-se seguros quanto aos riscos tromboembólicos.

**UNITERMOS:** Fertilização *in vitro*. Coagulação sanguínea.

### INTRODUÇÃO

A fertilização *in vitro* (FIV) foi criada para oferecer aos casais inférteis a possibilidade de gestação. O método, inicialmente, tratava exclusivamente as disfunções tubárias, mas rapidamente expandiu-se para outras indicações, em especial ao fator masculino, possibilitando que a maioria das indicações de inseminação heteróloga fossem substituídas ou resolvidas com o sêmen do próprio paciente<sup>1,2</sup>.

Como todo procedimento médico, a FIV não está imune a complicações. Na maioria dos casos são de escassa incidência e repercussão, porém, algumas vezes, podem ser tão graves a ponto de comprometer a vida da paciente.

Durante a estimulação ovariana para fins de FIV, as concentrações de estradiol endógeno excedem os níveis fisiológicos. As alte-

rações na coagulação sanguínea são pouco frequentes nestas situações, porém, nos casos de hiperestimulação folicular, especialmente na síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO), onde há uma hipersecreção de estrogênios, a repercussão sobre o sistema vascular pode ser significativa<sup>3-6</sup>. O repouso que estas pacientes normalmente são submetidas, associado à possibilidade de alterações no equilíbrio hemostático, tornam essas mulheres muito propensas aos fenômenos tromboembólicos<sup>7,8</sup>.

Estudos mostram que o estrogênio também induz a um estado de hipercoagulabilidade por aumento da atividade dos fatores VIII, fator de von Willebrand e fibrinogênio. Observa-se também uma diminuição na atividade da proteína C e da antitrombina III, um potente inibidor natural dos fatores de coagulação<sup>7</sup>.

A relação entre estado de hipercoagulabilidade, induzido por estrogênio endógeno, e a ocorrência de fenômenos tromboembólicos não está clara e pode envolver outros fatores específicos. Quadros de trombose podem

manifestar-se em inúmeros locais do organismo, que vão desde a artéria cerebral média até a poplítea, passando pela aorta<sup>9</sup>.

Embora a avaliação laboratorial dos fatores de coagulação não seja rotina em pacientes submetidas à FIV na maioria das clínicas de fertilidade, ela pode constituir-se numa medida profilática para aquelas mulheres com fatores de risco para transtornos da coagulação. Os exames rotineiramente utilizados para este fim são o tempo de protrombina (TP) e o tempo de tromboplastina parcial ativada (ATTP), que avaliam indiretamente a função de todos os fatores principais da coagulação exceto o fator XIII, a contagem de plaquetas, e a sua análise de ativação e função que podem ser medidas através do tempo de sangramento. A dosagem de fibrinogênio também se mostra um exame acessível e, quando se apresenta em níveis aumentados, está relacionado diretamente com estado de hipercoagulabilidade<sup>10</sup>.

O objetivo do presente estudo foi comparar as modificações na coagulação sanguínea durante os picos de estradiol sérico, nos ciclos menstruais espontâneos

\* Correspondência:  
Av. Ipiranga 6690 - conj. 801  
Bairro Jardim Botânico  
90540-000 - Porto Alegre - RS

Tabela 1 – Comparação das provas de coagulação, hemograma e estradiol entre a primeira e segunda amostra

	HTC%	LEUC n/mm <sup>3</sup>	TP%	ATTP%	PLAQ n/mm <sup>3</sup>	T.SANGseg	FIBR mg/dl	ESTR Pg/ml
1ª Amostra	40,5	6.509	89,3	1,01	214.000	6,467	304,9	167
2ª Amostra	38,4	8.102	89,3	0,97	209.000	7,200	383,1	1.435
Diferença	-2,1	1.593	0,0	-0,04	-5.000	0,733	78,2	1.268
Valor de P	0,0001	0,001	1,00	0,25	0,59	0,18	0,01	0,0001

HTC= Hematócrito; LEUC= Leucócitos; TP= Tempo de Protrombina; ATTP= Tempo de tromboplastina parcial privada; PLAQ= Plaquetas; T.SANG= Tempo de sangramento; FIBR= Fibrinogênio; ESTR= Estradiol; p= Nível de significância.

e durante a hiperestimulação ovariana para FIV, utilizando, para tanto, exames laboratoriais de uso rotineiro na avaliação da coagüabilidade sanguínea.

### MÉTODOS

A pesquisa foi um estudo prospectivo com controle histórico das pacientes.

A amostra constituiu-se de 15 pacientes oriundas da clínica Fertilitat (Centro de Medicina Reprodutiva) incluídas em protocolo de fertilização *in vitro*. Previamente à inclusão, foi realizado um controle ultra-sonográfico do ciclo menstrual natural para determinar o período pré-ovulatório imediato, onde há o maior pico de estradiol. Neste momento foi coletada amostra de sangue periférico (primeira amostra) para dosagem de estradiol, hemograma, TP, ATTP, plaquetas, fibrinogênio e tempo de sangramento.

Na segunda fase do mesmo ciclo menstrual, as pacientes iniciavam com as drogas do protocolo de fertilização assistida. No 24º dia do ciclo foi utilizado o análogo do hormônio liberador das gonadotrofinas (a-GnRH) para se obter uma hipofisectomia medicamentosa. Quando se atingia níveis séricos de hipoestrogenismo (estradiol < 40pg/ml), eram introduzidas as gonadotrofinas com o objetivo de estimular a produção folicular ovariana. A monitorização da estimulação foi feita através de ultrasonografia. Quando se observou a maturação folicular (folículos com tamanho médio de 19mm), foi novamente coletado sangue periférico (segunda amostra) para as mesmas dosagens laboratoriais.

As amostras de sangue foram coletadas na própria clínica, em frascos apropriados, e encaminhados ao laboratório de análises clínicas do Hospital São Lucas da PUCRS.

Foram excluídas da pesquisa pacientes

em uso de medicamentos fora do protocolo da FIV, que pudessem alterar os fatores de coagulação, e aquelas que, por livre e espontânea vontade, negaram-se a participar ou seguir a pesquisa.

Análise dos dados foi realizada usando-se o teste estatístico Paired T-Test.

Todas as pacientes foram orientadas quanto ao objetivo e metodologia do estudo e assinaram um termo de consentimento informado.

### RESULTADOS

Na comparação das médias da primeira e segunda amostras de sangue periférico, observou-se um aumento no número de leucócitos, tempo de sangramento, fibrinogênio e estrogênio na segunda amostra, sendo estatisticamente significativas as diferenças no número de leucócitos, nos níveis de fibrinogênio e estradiol. Houve uma diferença negativa em relação à primeira amostra nos níveis de hematócrito, plaquetas e ATTP, tendo apenas o primeiro obtido significância. Em média, os valores de TP não se alteraram (Tabela 1).

Na análise das amostras, o único exame para avaliação da coagulação sanguínea que sofreu variação significativa foi o fibrinogênio (p=0,01), porém os níveis permaneceram dentro dos valores de referência para normalidade.

A média do estradiol na primeira amostra foi de 167pg/ml, e na segunda de 1435pg/ml. Apesar do significativo aumento na segunda amostra, nenhuma paciente apresentou quadro clínico de SHO.

### DISCUSSÃO

Na literatura podemos encontrar diversos estudos e relatos de casos que correlacionam eventos tromboembólicos com altos níveis de estrogênio plasmático,

semelhante aos que são submetidas as pacientes nos protocolos de FIV, porém, na maioria dos casos, esse tipo de complicação está relacionada com a SHO<sup>9,11</sup>. Arousseau et al.<sup>7</sup> relataram três casos graves de tromboembolismo em pacientes submetidas à FIV sem evidência clínica de SHO: uma paciente apresentou embolia pulmonar, outra trombose de carótida e a terceira isquemia mesentérica.

O aumento nos níveis plasmáticos de fibrinogênio está associado a um aumento de risco cardiovascular, acidente vascular encefálico e outros eventos tromboembólicos. Além disso, influencia diretamente na viscosidade e velocidade do fluxo sanguíneo<sup>10</sup>.

O presente estudo encontrou um aumento médio significativo de fibrinogênio de 78,2mg/dl nas pacientes submetidas à FIV compatível com resultados encontrados em trabalhos semelhantes na literatura<sup>12-15</sup>. Apesar do aumento significativo, os valores permaneceram dentro da faixa da normalidade laboratorial.

A diminuição do ATTP (p=0,25) na segunda amostra sugere uma tendência à ativação da cascata hemostática, porém não demonstrou significância estatística.

A redução significativa do hematócrito nas pacientes submetidas à FIV pode ser explicado pela provável hemodiluição relacionada aos altos níveis de estrogênio, fato este também referido por Biron et al.<sup>12</sup> em um estudo com 25 pacientes.

O aumento significativo no número de leucócitos na segunda amostra em relação à primeira (p=0,01) pode estar relacionado com o aumento da viscosidade sanguínea<sup>10</sup>. Apesar do aumento significativo na concentração de leucócitos, seus valores permaneceram dentro dos parâmetros de normalidade clínico-laboratoriais.

## CONCLUSÃO

Embora não tenham sido observadas mudanças significativas na maioria das provas de coagulação, os dados refletem uma tendência à hipercoagulabilidade, o que é esperado nas situações de hiperestrogenismo. Estes achados, provavelmente, não tenham significado clínico maior, tendo em vista que os resultados dos exames permaneceram dentro dos parâmetros da normalidade.

O estudo sugere que, apesar dos níveis elevados de estradiol, os programas de FIV mostram-se seguros quanto aos riscos de eventos tromboembólicos.

## SUMMARY

### ANALYSIS OF COAGULATION PARAMETERS IN PATIENTS UNDERGOING CONTROLLED OVARIAN HYPERSTIMULATION FOR IN VITRO FERTILIZATION

**BACKGROUND.** Hyperestrogenic conditions have been related to alterations in the coagulation parameters. The objective of this study was to identify changes in coagulation parameters in women undergoing in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET).

**METHODS.** A group of 15 patients was studied prospectively, immediately before and during the course of an IVF-ET cycle. Blood was drawn in the preovulatory period of the cycle preceding IVF-ET for complete blood count, fibrinogen, prothrombin time (TP), thromboplastin partial activated time (ATTP), coagulation time and estradiol. A another blood sample for the same tests was collected during controlled ovarian hyperstimulation, on the hCG day. Both samples were compared by a paired t-test

**RESULTS.** There was an increase in fibrinogen

(340.9 pg/mL to 383.1 pg/mL,  $p = 0.01$ ). On the other hand, hematocrit levels decreased (40.5% to 38.4%,  $p = 0.0001$ ). The other coagulation tests showed no difference. Estradiol levels increased (167 pg/mL to 1435 pg/mL,  $p = 0.0001$ ), as expected during such treatment.

**CONCLUSIONS.** The data suggest a tendency towards an increase in coagulability, as expected in hyperestrogenic situations. However, even considering the statistical significance of the results, they might have limited clinical impact, since they were within the normal range. This study suggests that, despite the marked increase in estradiol and changes in coagulation parameters, IVF-ET is a safe procedure in terms of thromboembolic risks. [Rev Assoc Med Bras 2002; 48(4): 345-7]

**KEY WORDS:** In vitro fertilization. Blood coagulation.

## REFERÊNCIAS

1. Acosta AA. Fertilização *in vitro* e transferência de embriões: indicações atuais. In: Badalotti M, Telöken C, Petracco A, editores. Fertilidade e infertilidade humana. São Paulo: Medsi; 1997. p.601-12.
2. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. Lancet 1992; 340:17-8.
3. Engel T, Jewelewicz R, Dyrenfurth J, Speroff L, Vande Wiele RL. Ovarian hyperstimulation syndrome: report of a case with notes on pathogenesis and treatment. Am J Obstet Gynecol 1972; 112:1052-60.
4. Fournet N, Surrey E, Kerin J. Internal jugular vein thrombosis after ovulation induction with gonadotropins. Fertil Steril 1991; 56:354-6.
5. Haning RV Jr, Strawn EY, Nolten WE. Pathophysiology of the ovarian hyperstimulation syndrome. Obstet Gynecol 1985; 66:220-4.
6. Schenker JG. Prevention and treatment of ovarian hyperstimulation. Hum Reprod 1993; 8:653-9.
7. Arousseau MH, Samama MM, Belhassen A, Herve F, Hugues JN. Risk of thromboembolism in relation to an *in vitro* fertilization programme: three case reports. Hum Reprod 1995; 10:94-7.
8. Lunenfeld B, Lunenfeld E, Insler V. Síndrome da hiperestimulação ovariana. In: Badalotti M, Telöken C, Petracco A, editores. Fertilidade e infertilidade humana. São Paulo: Medsi; 1997. p.247-60.
9. Germond M, Wirthner D, Thorin D, Ruchat P, Essinger A, De Grandi P. Aorto-subclavian thromboembolism: a rare complication associated with moderate ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Reprod 1996; 11:1173-6.
10. Lip GYH. Fybrinogen and cardiovascular disorders. Q J Med 1995; 88:155-65.
11. Hignett M, Spence JE, Claman P. Internal jugular vein thrombosis: a late complication of ovarian hyperstimulation syndrome despite mini-dose heparin prophylaxis. Hum Reprod 1995; 10:3121-3.
12. Biron C, Galtier-Dereure F, Rabesandratana H, Bernard I, Aguilar-Martinez P, Schved JF, et al. Hemostasis parameters during ovarian stimulation for a *in vitro* fertilization: results of a prospective study. Fertil Steril 1997; 67:104-9.
13. Kodama H, Fukuda J, Karube H, Matsui T, Shimizu Y, Tanaka T. Status of the coagulation and fibrinolytic systems in ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 1996; 66:417-24.
14. Lox C, Canez M, DeLeon F, Dorsett J, Prien S. Hyperestrogenism induced by menotropins alone or in conjunction with luprolide acetate in *in-vitro* fertilization cycles: the impact on hemostasis. Fertil Steril 1995; 63:566-70.
15. Rice VC, Richard-Davis G, Saleh AA, Ginsburg KA, Mammen EF, Moghissi K, et al. Fibrinolytic parameters in women undergoing ovulation induction. Am J Obstet Gynecol 1993; 169:1549-53.

Artigo recebido: 30/01/2002

Aceito para publicação: 05/08/2002