

Comparação entre Ciclos de Injeção Intracitoplasmática de Espermatozóides (ICSI) em Pacientes com Fator Ovulatório Normal e com Síndrome dos Ovários Policísticos

Comparison of ICSI Cycles in Normo-ovulatory Patients and in Polycystic Ovarian Syndrome Patients

Mario Cavagna, Larissa Fontes, Dirceu Mendes-Pereira, Litsuko Shimabukuro, Edir Catafesta, Moacir Netto Ladeira
Divisão de Reprodução Humana, Hospital Pérola

Byington e PROFERT – Programa de Reprodução Assistida, São Paulo.

Recebido: 26/01/2004

Avaliado e aceito: 10/02/2004

Abstract

Objective: *The aim of this study was to compare the treatment outcome in patients with and without polycystic ovary syndrome undergoing ICSI cycles.*

Patients and Methods: *We studied retrospectively 33 controlled ovarian stimulation cycles for ICSI in 19 normo-ovulatory women and 25 cycles in 13 women with PCOS. The main outcome measures evaluated were: cancellation of the cycles, number of aspirated follicles and percentage of oocyte recovery, oocyte maturity, fertilization rate,*

pregnancy and implantation rates, and clinical abortion rate. Fischer's test was used for differences between normo-ovulatory and PCOS patients and the limit of significance was set at $p < 0.05$.

Correspondência para:
Mario Cavagna
Rua Viradouro, 58/111
04538-110 – São Paulo/SP – Brasil

Results: *PCOS patients showed a higher cancellation rate of controlled ovarian stimulation cycles (20.0% versus 9.0%, $p = 0.21$). The mean number of follicles was higher in patients with PCOS (16.5 versus 10.2), but these patients showed a lower oocyte recovery percentage (55.9% versus 71.8%, $p < 0.001$) when compared to normo-ovulatory patients undergoing ICSI. Oocyte maturity (group A: 85.9%; group B: 83.7%), fertilization rate (group A: 88.8%; group B: 86.4%), pregnancy and implantation rates (group A: 27.2% and 14.8%; group B: 20.0% and 11.8%) did not differ significantly in the two groups. In group A there was one miscarriage in 9 clinical pregnancies (11.1%) and in group B there were 2 miscarriages in 5 clinical pregnancies (40.0%) ($p = 0.27$).*

Conclusions: *The findings of this study suggest that pregnancy and implantation rates are not different in normo-ovulatory women and PCOS patients undergoing ICSI, but the higher clinical abortion rate gives evidence that deleterious factors not connected to oocyte morphology may be present in PCOS patients.*

Key words: *Polycystic ovary syndrome, ICSI, ovulation induction*

Introdução

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é a endocrinopatia mais comum entre as mulheres, caracterizada clinicamente por anovulação crônica e hiperandrogenismo; essa anomalia afeta de 6 a 10% das mulheres em idade reprodutiva (Knochenhauer *et al.*, 1998). Atualmente, sabe-se que a morfologia policística dos ovários pode estar presente em mulheres que possuem ciclos menstruais regulares e não apresentam sinais de hiperandrogenismo (Michelmores *et al.*, 1999). De acordo com Adams *et al.* (1986), a morfologia dos ovários policísticos, observada à ultra-sonografia, é caracterizada por 10 ou mais folículos ≤ 10 mm na periferia dos ovários, com estroma aumentado e hiperecogênico. Essa morfologia, quando associada a alterações menstruais, como a oligomenorréia, e/ou sinais e sintomas clínicos de hiperandrogenismo, define a SOP (Grigorescu, 1998; Belosi *et al.*, 2004).

O presente trabalho tem como objetivo comparar os resultados de ciclos de estimulação ovariana controlada para ICSI em pacientes com função ovulatória normal e com SOP.

Casuística e Métodos

Foram estudadas, retrospectivamente, 32 pacientes submetidas a ciclos de fertilização assistida com ICSI, por fator masculino, na Clínica Profert – Programa de Reprodução Assistida, em São Paulo. As pacientes foram divididas em dois grupos: 19 delas, que apresentavam fator ovulatório normal, caracterizado por ciclos eumenorréicos e dosagens basais de FSH dentro dos limites da normalidade, foram alocadas no grupo A; 13 pacientes com diagnóstico de síndrome dos ovários policísticos constituíram o grupo B. As características necessárias para inclusão no grupo B foram a textura policística dos ovários observada por ultra-sonografia transvaginal, associada a irregularidade no ciclo menstrual, como espaniomenorréia ou amenorréia. Foram avaliados 33 e 25 ciclos de fertilização assistida, nos grupos A e B, respectivamente. A idade das pacientes do grupo A variou de 28 a 39 anos (média: 34,8), e do grupo B de 27 a 37 anos (média: 32,3). Em todos os casos, a estimulação ovariana controlada foi realizada com o esquema longo, utilizando-se um análogo agonista do GnRH, o acetato de leuprolida, na fase lútea do ciclo precedente e iniciando-se a estimulação, após o bloqueio, com 300 UI de FSH recombinante (Gonal-F®, Serono, Brasil), reduzindo-se a dosagem do agonista pela metade. A partir do quinto dia de estímulo, substituiu-se o FSH recombinante por hMG (Menogon®, Ferring, Brasil) e a dosagem foi ajustada de acordo com a resposta observada à ultra-sonografia. Administraram-se 10.000 UI de hCG (Profasi®, Serono, Brasil), com a visualização ecográfica de folículos com diâmetro ≥ 18 mm, sendo a coleta oocitária programada para 35-36 horas depois. A suplementação da fase lútea foi realizada através da administração diária, por via intravaginal, de 600 mg de progesterona micronizada (Utrogestan®, Enila, Brasil). Os dois grupos foram comparados através dos seguintes parâmetros:

1. Taxa de cancelamento dos ciclos;
2. Número de folículos puncionados;
3. Taxa de recuperação oocitária;
4. Maturidade oocitária (oócitos em metáfase II);
5. Taxa de fertilização;
6. Taxas de gravidez e implantação;
7. Taxa de abortamento.

Os dados obtidos foram avaliados estatisticamente através dos testes exato de Fischer e do qui quadrado, e o limite de significância atribuído foi $p < 0,05$.

Resultados

No grupo A três ciclos foram cancelados (9,09%), e no grupo B houve o cancelamento de cinco ciclos (20%)

($p = 0,21$). A média de folículos aspirados foi maior no grupo B (16,5 por ciclo) do que no A (10,2 por ciclo), mas a taxa de recuperação oocitária foi maior no grupo A (71,8 contra 55,9%), o que constitui diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Não houve diferença significativa entre os dois grupos no que se refere a maturidade dos oócitos (grupo A: 85,9%; grupo B: 83,7%), taxa de fertilização (grupo A: 88,8%; grupo B: 86,47%) e taxas de gravidez e implantação (grupo A: 27,2 e 14,8%; grupo B: 20,0 e 11,8%). No grupo A verificou-se um abortamento em nove gestações clínicas (11,1%), e no grupo B houve dois abortamentos em cinco gestações clínicas (40,0%) ($p = 0,27$).

Os resultados obtidos encontram-se sintetizados na **Tabela I**.

Tabela I
Comparação entre os Grupos A e B

Grupo	A		B
Nº de pacientes	19		14
Nº de ciclos	33		25
Ciclos cancelados	3 (9,09%)		5 (25%) ^(ns)
Folículos aspirados	306		363
Média de folículos por ciclo	10,2		16,5 ^(s)
Oócitos obtidos	220		203
Recuperação oocitária	71,8%		55,9% ^(s)
Oócitos em MII	189 (85,9%)		170 (83,7%) ^(ns)
Taxa de fertilização	168/189 (88,8%)		147/170 (86,4%) ^(ns)
Embriões transferidos	94 (2,84 por ciclo)		59 (2,36 por ciclo)
Taxa de gravidez	9/33 (27,2%)		5/25 (20,0%) ^(ns)
Taxa de implantação	14/94 (14,8%)		7/59 (11,8%) ^(ns)
Abortamento	1 (11,1%)		2 (40,0%) ^(ns)

(s): diferença estatisticamente significativa.

(ns): diferença não estatisticamente significativa.

Discussão

O processo de estimulação ovariana controlada em mulheres com SOP pode apresentar dificuldades, havendo uma maior taxa de cancelamento de ciclos devida à iminência ou ocorrência de síndrome do hiperestímulo ovariano (Dale *et al.*, 1991; MacDougall *et al.*, 1993; Buyalos & Lee, 1996). Alguns estudos mostram que o número de folículos desenvolvidos e de oócitos obtidos por ciclo de indução é maior em pacientes com SOP do que em pacientes com infertilidade de causa tubária, e que a taxa de fertilização é menor no primeiro grupo; porém, as taxas de gravidez por transferência embrionária não parecem ser diferentes (Urman *et al.*, 1992; Homburg *et al.*, 1993; MacDougall *et al.*, 1993). Kodama *et al.* (1995) relataram alta incidência de cancelamento de transferência de embriões, devido a falha tanto na recuperação oocitária quanto na fertilização em pacientes com SOP, sugerindo que esse fenômeno possa ser devido à baixa qualidade dos gametas dessas mulheres; outras referências, porém, não mostram diferenças na incidência de anomalias cromossômicas ou imaturidade oocitária, comparando-se oócitos não fertilizados de pacientes com SOP e com ovários normais (Sengoku *et al.*, 1997).

Em nosso estudo, a maior taxa de cancelamento nos ciclos de EOC em mulheres com SOP deveu-se, predominantemente, ao risco da síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO). Nas mulheres normo-ovulatórias, os três ciclos cancelados foram por má resposta ovariana, enquanto nas mulheres com SOP, dos cinco ciclos cancelados apenas um foi por má resposta e quatro por risco de SHO, determinado por desenvolvimento de excessivo número de folículos e concentrações de estradiol superiores a 4.000 pg/ml. As pacientes com SOP são de risco elevado para SHO, fazendo que a indução ovulatória nessas pacientes requiera cuidados especiais. Apesar de haver desenvolvimento de maior número de folículos em pacientes com SOP, a recuperação de oócitos por folículo aspirado é melhor nas pacientes normo-ovulatórias, sugerindo uma foliculogênese alterada nas mulheres com SOP.

Em nossa investigação, a taxa de gravidez aponta para uma tendência de melhores resultados em pacientes normo-ovulatórias, embora a diferença não tenha mostrado significância estatística, o que deveria acontecer em uma amostragem mais ampla. Nossos resultados apresentam uma maior taxa de abortamento em pacientes com SOP; ainda aqui, embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa, ela o é clinicamente; o resultado do teste estatístico é consequência da pequena amostra avaliada.

Esses achados concordam com outros relatos, que mostram maior incidência de abortamento após tratamento com técnicas de reprodução assistida (TRA) em pacientes com SOP (Balen *et al.*, 1993; Tarlatzis *et al.*, 1995; Grochowski *et al.*, 1997). Wang *et al.* (2001) relatam que esse fato pode ser devido à obesidade que freqüentemente acompanha as mulheres com SOP. Atualmente, há uma tendência na utilização de agentes sensibilizadores da insulina, como a metformina, no tratamento das mulheres com SOP (Nestler *et al.*, 2000; Tauchert *et al.*, 2003). Devem ser avaliados os resultados de ciclos de TRA em pacientes com SOP em terapia com tais agentes, para que se verifique se as taxas de abortamento tendem a se aproximar daquelas das mulheres normo-ovulatórias.

Em nosso grupo de pacientes, a taxa de abortamento espontâneo faz que o resultado final ("bebê em casa") seja significativamente mais pobre em mulheres com SOP. Ao levarmos em consideração os abortamentos, temos um percentual de 24,2% de "bebê em casa" nas mulheres normo-ovulatórias; nas pacientes com SOP, essa taxa cai para 12%. Embora a morfologia e a maturidade oocitárias não sejam diferentes entre os dois grupos, possivelmente haja fatores deletérios nos oócitos das mulheres com SOP não relacionados aos aspectos puramente morfológicos.

A SOP ainda permanece uma endocrinopatia sobre a qual pairam muitas controvérsias. Quando as portadoras da síndrome são submetidas a TRA, como observamos em nossa casuística com indicação para ICSI por fator masculino, os resultados

podem não ser tão satisfatórios como em mulheres normo-ovulatórias, principalmente pela ocorrência de maiores taxas de cancelamento dos ciclos de estimulação ovariana e de abortamento; tais fatos se refletem em um menor percentual de mulheres que levam uma gestação ao termo após tratamento com TRA. A maior taxa de abortamento em pacientes com SOP pode refletir anomalias oocitárias não relacionadas a aspectos puramente morfológicos.

Resumo

Objetivo: Comparar os resultados obtidos em pacientes com função ovulatória normal e com SOP submetidas a ciclos de ICSI.

Material e Métodos: Foram estudados, respectivamente, 33 e 25 ciclos de estimulação ovariana controlada para ICSI em pacientes com função ovulatória normal e com SOP, avaliando-se recuperação oocitária, maturidade dos oócitos e taxas de fertilização, gravidez e abortamento. As diferenças foram avaliadas pelo teste exato de Fischer, e o limite de significância atribuído foi $p < 0,05$.

Resultados: No grupo A, três ciclos foram cancelados (9,09%) e no grupo B houve o cancelamento de cinco ciclos (20%) ($p = 0,21$). A média de folículos aspirados foi de 16,5 no grupo B e 10,2 no grupo A; entretanto, a taxa de recuperação oocitária foi maior no grupo A (71,8%, contra 55,9%, $p < 0,001$). Não houve diferença significativa entre os dois grupos no que se refere a maturidade dos oócitos (grupo A: 85,9%; grupo B: 83,7%), taxa de fertilização (grupo A: 88,8%; grupo B: 86,47%) e taxas de gravidez e implantação (grupo A: 27,2 e 14,8%; grupo B: 20,0 e 11,8%). No grupo A, verificou-se um abortamento em nove gestações clínicas (11,1%), e no grupo B houve dois abortamentos em cinco gestações clínicas (40,0%) ($p = 0,27$).

Conclusões: Os ciclos de estimulação ovariana para ICSI, em termos de taxas de gravidez e implantação, não parecem ser mais eficientes em mulheres normo-ovulatórias, mas a maior taxa de abortamento

em pacientes com SOP pode refletir anomalias oocitárias não relacionadas a aspectos puramente morfológicos.

Unitermos: *Síndrome dos ovários policísticos, ICSI, indução da ovulação*

Referências

1. Adams J., Polson D. W., Franks S. – Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br. Med. J.*, 193:355-359, 1986.
2. Balen A. H., Tan S. L., MacDougall J., Jacobs H. S. – Miscarriage rates following in vitro-fertilization are increased in women with polycystic ovaries and reduced by pituitary desensitization with buserelin. *Hum. Reprod.*, 8:959-964, 1993.
3. Belosi G., Giuliani M., Suriano R. *et al.* – Diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol.*, 56:7-13, 2004.
4. Buyalos R. P., Lee C. T. – Polycystic ovary syndrome: pathophysiology and outcome with in vitro fertilization. *Fertil. Steril.*, 65:1-10, 1996.
5. Dale P. O., Tanbo T., Abyholm T. – In-vitro fertilization in infertile women with the polycystic ovarian syndrome. *Hum. Reprod.*, 6:238-41, 1991.
6. Grigorescu A. – PCO: What is it? How is it diagnosed? In: *Proceedings of the XVI Congress on Fertility and Sterility*. Amsterdam: Elsevier Science, 283-292, 1998.
7. Grochowski D., Kulikowski M., Wolczynski S., Kuczynski W., Szamatowicz M. – The outcome of an in vitro fertilization program in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol.*, 11:259-262, 1997.
8. Homburg R., Berkowitz D., Levy T., Feldberg D., Ashkenazi J., Ben-Rafael Z. – In vitro fertilization and embryo transfer for the treatment of infertility associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.*, 60:858-63, 1993.
9. Knochenhauer E. S., Key T. J., Kahsar-Miller M. *et al.* – Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 83: 3078-3082, 1998.
10. Kodama H., Fukuda J., Karube H., Matsui T., Shimizu Y., Tanaka T. – High incidence of embryo transfer cancellations in patients with polycystic ovarian syndrome. *Hum. Reprod.*, 10:1962-7, 1995.
11. MacDougall M. J., Tan S. L., Balen A., Jacobs H. S. – A controlled study comparing patients with and without polycystic ovaries undergoing in-vitro fertilization. *Hum. Reprod.*, 8:233-237, 1993.
12. Michelmore K. F., Balen A. H., Dunger D. B., Vessey M. P. – Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin. Endocrinol.*, 51:779-786, 1999.
13. Nestler J. E., Jakubowicz D. J., Luomo M. J. – Role of inositol phosphoglycan mediators of insulin action in the polycystic ovary syndrome. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 13:1295-1298, 2000.
14. Sengoku K., Tamate K., Takuma N. *et al.* – The chromosomal normality of unfertilized oocytes from patients with polycystic ovarian syndrome. *Hum. Reprod.*, 12:474-477, 1997.

15. Tarlatzis B. C., Grimbizis G., Pournaropoulos F. *et al.* – The prognostic value of basal luteinizing hormone: follicle-stimulating hormone ratio in the treatment of patients with polycystic ovarian syndrome by assisted reproduction techniques. *Hum. Reprod.*, 10:2545-2549, 1995.
16. Tauchert S., Schroder A. K., Ortmann S. *et al.* – The use of oral antidiabetic drugs in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Zentralbl. Gynakol.*, 125:507-514, 2003.
17. Urman B., Fluker M. R., Yuen B. H., Fleige-Zahradka B. G., Zouves C. G., Moon Y. S. – The outcome of in vitro fertilization and embryo transfer in women with polycystic ovary syndrome failing to conceive after ovulation induction with exogenous gonadotropins. *Fertil. Steril.*, 57:1269-73, 1992.
18. Wang X. W., Davies M. J., Norman R. J. – Polycystic ovarian syndrome and the risk of spontaneous abortion following assisted reproductive technology treatment. *Hum. Reprod.*, 16:2606-2609, 2001.