

TAXA DE SUCESSO NO TRATAMENTO DA INFERTILIDADE EM MULHERES PREVIAMENTE DIAGNOSTICADAS COM ENDOMETRIOSE

SUCCESS RATE IN TREATING INFERTILITY IN WOMEN PREVIOUSLY DIAGNOSED WITH ENDOMETRIOSIS

Gabriela Tasca Zanluca¹, Greyce de Oliveira Galatto¹, Fabiana Barp Crema Bernardi²

¹ Acadêmico do curso de Medicina da Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC, Brasil.

² Doutora em Ciências da saúde, Professora da faculdade de Medicina da UNESC.

*Endereço para correspondência: Fabiana Barp Crema Bernardi, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Av. Universitária, 1105 - Bairro Universitário CEP: 88806-000 - Criciúma-SC. Fone: (48) 98832-8206 E-mail: fabibarp@terra.com.br

Resumo

Introdução: Foi realizado um estudo observacional retrospectivo, onde o mesmo teve como objetivo avaliar a taxa de sucesso no tratamento da infertilidade em mulheres previamente diagnosticadas com endometriose. **Métodos:** Um total de 17 pacientes que foram diagnosticadas com infertilidade causada pela endometriose e que foram submetidas a fertilização *in vitro* (FIV) participaram do presente estudo. Os dados foram obtidos através da análise de prontuários referentes ao período de maio de 2018 a outubro de 2019 em uma clínica particular do extremo sul catarinense. **Resultados:** Os resultados obtidos evidenciaram um perfil de pacientes com média de idade de 33,29 anos com desvio padrão de 3,84. O período médio obtido entre o diagnóstico de infertilidade e a realização da FIV foi de 3,5 anos. O tratamento cirúrgico para endometriose foi realizado quase que na totalidade das pacientes. Em relação ao desfecho do tratamento da infertilidade, 52,9% das pacientes apresentaram um exame de beta-hCG positivo ao final do tratamento. **Conclusão:** A taxa de gravidez clínica encontrada foi de 52,9%, demonstrando a eficácia da FIV em pacientes com infertilidade relacionada à endometriose.

Palavras-chave: Infertilidade, endometriose, fertilização *in vitro*

Keywords: Infertility, endometriosis, in vitro fertilization

Introdução

Endometriose é definida como a presença de glândulas e estroma endometriais fora da cavidade uterina, que induz uma reação inflamatória crônica, acarretando na formação de tecido cicatricial e aderências que podem distorcer a anatomia da pelve [1,2]. É uma doença estrogênio dependente, que afeta aproximadamente 10% das mulheres em idade reprodutiva [3]. Cerca de 25% a 50% das mulheres inférteis são portadoras de endometriose, e das pacientes com endometriose, 30% a 50% são inférteis [2]. A infertilidade é definida como a incapacidade de

engravidar após um ano de relações sexuais desprotegidas. As causas são multifatoriais e envolvem tanto o homem quanto a mulher [4]. Alguns estudos sugerem uma associação entre a extensão da doença e a redução das chances de gravidez espontânea na endometriose [5].

O tratamento para endometriose abrange métodos farmacológicos e cirúrgicos. Dentre os farmacológicos, o anticoncepcional oral combinado (ACO), os progestogênios e os agonistas do GnRH são os mais comumente usados. O tratamento cirúrgico é considerado nas pacientes que não respondem ou não toleram o tratamento medicamentoso, ou naquelas em que os focos endometriais acarretam estreitamento da luz intestinal. Também é indicado naquelas pacientes com dor intolerável e que desejam engravidar [6]. A fertilização *in vitro* (FIV), é uma das opções para as pacientes que desejam engravidar. A reprodução *in vitro* consegue pular o processo inflamatório que acontece na cavidade uterina e diminui as chances de fertilização *in vivo* por interrupção das interações espermatozoides-ovócitos [7].

O estudo realizado por Alkudmani et al. [8] concluiu que a taxa de gestações da FIV não teve correlação com a gravidade da endometriose, a presença de endometriomas não teve impacto no resultado da fertilização *in vitro* e que o momento ideal para realizar a fertilização *in vitro* parece ser entre 7 e 25 meses após a cirurgia de endometriose. Outro estudo realizado por Senapati et al. [9], demonstra que pacientes que apresentam um fenótipo mais leve da doença, apresentam uma taxa de nascidos vivos semelhante à pacientes que apresentam outras causas de infertilidade. Porém, em pacientes com endometriose com pior prognóstico, como as que possuem outros fatores de infertilidade associados à doença, a taxa de nascidos vivos é mais baixa e, ainda, a probabilidade dessas pacientes necessitarem de mais ciclos de FIV e protocolos mais agressivos é maior.

Um estudo atual correlacionando a endometriose e a taxa de sucesso nas pacientes submetidas à FIV, ajudará no esclarecimento sobre a efetividade do procedimento nas mais diversas pacientes, corroborando para a decisão terapêutica acerca da infertilidade associada à endometriose. Diante disso, o objetivo do presente estudo foi avaliar a taxa de sucesso no tratamento da infertilidade em mulheres previamente diagnosticadas com endometriose em uma clínica particular no extremo sul catarinense.

Métodos

Esse é um estudo observacional retrospectivo que foi realizado em uma clínica privada de reprodução humana em Criciúma – SC, Brasil. A população de estudo foi de mulheres diagnosticadas com endometriose e submetidas a fertilização *in vitro* no período de maio de 2018 a outubro de 2019 e aquelas que tiveram os prontuários preenchidos incorretamente, e pacientes diagnosticadas com endometriose que engravidaram espontaneamente foram excluídas do trabalho.

O comitê de ética em Pesquisa da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC) aprovou a realização desse trabalho sob o número 26639019.6.0000.0119.

Os dados da pesquisa foram coletados através de prontuários obtidos na clínica e as seguintes variáveis foram avaliadas, idade da paciente (anos completos), fator masculino (sim/não), HAM (ng/mL), tratamentos realizados para endometriose (já realizou tratamentos anteriores/não realizou), tempo decorrido entre o diagnóstico de infertilidade e o tratamento (meses ou anos).

Esses dados foram organizados e analisados com auxílio do programa IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 21.0. As variáveis quantitativas foram expressas por meio de média e desvio padrão. As variáveis qualitativas foram expressas por meio de frequência e porcentagem. Os testes estatísticos foram realizados com um nível de significância $\alpha = 0,05$ e, portanto, confiança de 95%. A distribuição dos dados quanto à normalidade será avaliada por meio da aplicação do teste de Shapiro-Wilk.

Resultados

Foram analisados prontuários de 17 pacientes, do sexo feminino, e que possuíam diagnóstico de endometriose e infertilidade. Todas as pacientes realizaram FIV como tratamento para infertilidade.

Em relação à faixa etária, a média de idade das pacientes foi de $33,29 \pm 3,84$ anos.

Sobre a presença do fator masculino como causa adicional de infertilidade, constatou-se que 5 pacientes apresentaram parceiros com o mesmo.

Grande parcela dos prontuários não possuía a informação referente ao tratamento medicamentoso para endometriose realizado anteriormente à FIV. Daqueles que continham resposta, apenas uma paciente realizou tratamento com anticoncepcional oral. Em relação ao tratamento cirúrgico para endometriose anterior à FIV, 12 pacientes realizaram o procedimento.

Em relação à dosagem do HAM, o valor médio encontrado foi de 1,46, sendo o valor mínimo observada de 0,08 e o máximo de 6,88.

A respeito do período entre o tempo do diagnóstico de infertilidade e a realização da FIV, evidenciou-se um período médio de 3,5 anos.

Sobre o desfecho do tratamento da infertilidade, 9 pacientes apresentaram um exame de beta-hCG positivo ao final do tratamento.

Tabela 1. Resultados

	Média ± DP, n (%), Mediana (Mín – Máx) n = 17
Idade (anos)	33,29 ± 3,84
Fator Masculino	5 (29,4)
Já Realizou Tratamento para Endometriose	13 (76,5)
Anticoncepcional Oral	1 (5,9)
Tratamento Cirúrgico	12 (70,6)
Já Realizou Tratamento para Infertilidade	17 (100,0)
Fertilização in Vitro	17 (100,0)
HAM	1,46 (0,08 – 6,88)
Tempo entre o Diagnóstico e o Início do Tratamento	3,50 (1,00 – 13,00)
Desfecho do Tratamento	
Engravidou	9 (52,9)
Não engravidou	8 (47,1)

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

HAM – Hormônio anti-Mülleriano

Discussão

A respeito da idade das pacientes diagnosticadas com endometriose e submetidas à FIV, notou-se uma média muito semelhante entre este trabalho e outros estudos. Nesta pesquisa a média de idade encontrada foi de $33,29 \pm 3,84$ anos. No estudo realizado em Belo Horizonte/MG [10], em 2018, a média de idade foi de $35,1 \pm 3,7$ anos. Outro estudo realizado em Santo André/SP [11], em 2015, encontrou média de idade de $34,3 \pm 4,6$ anos. Sabe-se que a idade da paciente é a variável que mais implica no resultado da fertilização *in vitro* [12]. Há um declínio natural da fertilidade com a idade devido ao prejuízo tanto quantitativo como qualitativo dos óocitos. Assim, pacientes que se submetem à FIV encontram resultados menos eficazes com o avançar da idade. As taxas de sucesso do procedimento a partir dos 50 anos apresentam uma queda significativa. Dados dos EUA demonstram taxas de nascidos vivos por ciclo de FIV de 33,1% em mulheres com menos de 35 anos, diminuindo para 8,3% em 41-42 anos, 3,2% em 43-44 anos e 0,8% acima dos 44 anos. [13].

Em relação ao tempo de infertilidade, Bhattacharya et al. [14] mostrou que a duração da infertilidade é um dos fatores que estão relacionados a piores chances de sucesso após a FIV. No presente estudo o tempo de infertilidade apresentou uma média de 3,5 anos. Tal dado vai de encontro com os resultados encontrados em outros estudos. No estudo realizado em Porto Alegre/RS [15], em 2012, o tempo de infertilidade encontrado foi de $48,5 \pm 31,2$ meses. Outro estudo que analisou pacientes inférteis com endometriose, realizado em Santo André SP, encontrou uma média de $3,7 \pm 2,6$ anos [11]. Um trabalho feito na Europa comparando o desfecho da FIV em ciclos naturais com a duração da infertilidade mostrou que a taxa de gravidez por transferência foi de 34.3% em pacientes com 1-2 anos de infertilidade, 21.8% em pacientes com 3-4 anos e 9.1% quando > 4 anos [16].

Quanto a concentração de HAM, a média em nosso estudo foi de 1,46 ng/mL. Um estudo feito na Sérvia em 2018 encontrou um valor de $1,36 \pm 1,12$ ng/mL [17]. O HAM é um marcador de reserva ovariana e os níveis séricos do mesmo apresentam um papel importante no desfecho reprodutivo [15]. Existem evidências afirmando que mulheres com endometriose possuem níveis séricos e no fluido folicular de HAM inferiores quando comparadas com pacientes que apresentam infertilidade tubária e quanto menor os níveis séricos de HAM, menor é a resposta na FIV [15, 18]. Em um artigo de revisão, Seyhan et al. [19] mostrou que o tratamento cirúrgico para endometriose também pode ser responsável pela queda nos níveis de HAM, pois a restauração da anatomia pélvica através da adesiólise pode interferir no suprimento vascular dos ovários, causando uma diminuição do fluxo sanguíneo que leva ao declínio da reserva ovariana. Apesar da baixa reserva ovariana encontrada em mulheres com endometriose, quando essas são comparadas com mulheres que possuem infertilidade por fator tubário as chances de gravidez são semelhantes. [10]

Para mulheres inférteis em que a endometriose é o único fator identificável, a excisão laparoscópica da endometriose aumenta a taxa de gravidez tanto pela concepção espontânea quanto pela FIV. [20, 21]. Tal fato acontece, pois, a endometriose tem uma série de efeitos que podem afetar a fertilidade, como inflamação crônica com um meio bioquímico pró-inflamatório, aderências pélvicas que afetam a anatomia e o transporte de oócitos ou embriões e reserva ovariana diminuída. O tratamento cirúrgico da doença pode teoricamente melhorar o ambiente para uma concepção bem-sucedida [22]. Trabalhos mostram que as combinações de FIV com o tratamento cirúrgico resultam em maiores taxas de fecundidade quando comparadas a cirurgia somente. [21]. Em nosso estudo, 70,6%

das pacientes realizaram tratamento cirúrgico para endometriose anterior à FIV. Em um estudo realizado na Itália, 78% das pacientes tinham histórico de cirurgia para endometriose [23].

A infertilidade masculina é causada por deficiência na produção e função dos espermatozoides por causas congênitas ou adquiridas [24]. Em nosso estudo, o fator masculino esteve presente em 29,4% dos casos. Um artigo de revisão mostrou que entre os casais que procuram tratamento para infertilidade, o fator masculino é encontrado como única causa em cerca de 20% dos casos, e quando em combinação com fatores femininos esse número cresce para cerca de 30% a 40% [25]. No trabalho realizado por Benaglia et al. [23], a infertilidade masculina associada a endometriose foi encontrada em 34% dos casais.

No presente estudo, o desfecho de interesse foi a positividade do beta-hCG. O valor encontrado em nosso trabalho que representa tal desfecho foi de 52,9%. Estudo realizado em Belo Horizonte/MG, em 2018, encontrou uma taxa de gravidez clínica de 38,4% [10]. Sabe-se que os resultados da FIV são influenciados pela endometriose, porém essa influência ainda é controversa pois pode depender de vários fatores como reserva ovariana deficiente, baixa qualidade dos oócitos e embriões e implantação deficiente. Percebe-se também que o grau da endometriose pode interferir no curso da doença, com doença em estágios menores apresentando pouco ou nenhum efeito adverso sobre a reserva ovariana e sobre a taxa de gravidez, diferentemente de quando a doença está em estágios mais avançados. [26, 27] A idade feminina é outro parâmetro que altera as taxas de gravidez pois é o fator que mais afeta os resultados dos tratamentos de infertilidade, particularmente na FIV [10]. Diante do exposto, entende-se o motivo pela divergência nos estudos sobre os resultados envolvendo a taxa de gravidez.

Conclusão

Em conclusão, este estudo encontrou uma taxa de gravidez clínica de 52,9%, demonstrando a eficácia da FIV em pacientes com infertilidade relacionada à endometriose.

Nosso estudo apresentou possíveis vieses relacionados ao tamanho limitado da amostra e ao caráter retrospectivo do estudo. O trabalho foi baseado em dados armazenados em prontuários, sendo assim, as informações clínicas podem ser incompletas.

Assim, apesar do alto impacto social e emocional na vida da mulher relacionado à endometriose e à infertilidade ocasionada pela doença, a FIV representa uma modalidade terapêutica que pode contribuir para um melhor desfecho da doença. Mais estudos devem ser realizados sobre o perfil das pacientes com endometriose e infertilidade submetidas à FIV para fornecer informações cada vez mais precisas sobre sua efetividade e, assim, um dos métodos mais eficazes para o tratamento dessas pacientes possa ser cada vez mais difundido.

Referências

1. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* maio de 2014;10(5):261–75.
2. Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, Borini A. Endometriosis and infertility. *J Assist Reprod Genet.* agosto de 2010;27(8):441–7.

3. Shafrir AL, Farland LV, Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, Zondervan K, et al. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* agosto de 2018;51:1–15.
4. Holoch KJ, Lessey BA. Endometriosis and infertility. *Clin Obstet Gynecol.* junho de 2010;53(2):429–38.
5. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand.* junho de 2017;96(6):659–67.
6. Nácúl AP, Spritzer PM. [Current aspects on diagnosis and treatment of endometriosis]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* junho de 2010;32(6):298–307.
7. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol.* novembro de 2019;15(11):666–82.
8. AlKudmani B, Gat I, Buell D, Salman J, Zohni K, Librach C, et al. In vitro fertilization success rates after surgically treated endometriosis and effect of time interval between surgery and in vitro fertilization. *Journal of minimally invasive gynecology.* 2018;25(1):99–104.
9. Senapati S, Sammel MD, Morse C, Barnhart KT. Impact of endometriosis on in vitro fertilization outcomes: an evaluation of the Society for Assisted Reproductive Technologies Database. *Fertility and sterility.* 2016;106(1):164–71.
10. Vieira GG, Ribeiro MF, Pereira LMR, Caetano JPJ, Marinho RM. Análise retrospectiva dos resultados dos ciclos de fertilização in vitro em pacientes inférteis com endometriose. *Revista interdisciplinar ciências médicas.* 2018;2(2):44–51.
11. de Oliveira R, Musich D dos S, Ferreira MPSF, Vilarino FL, Barbosa CP. Perfil epidemiológico das pacientes inférteis com endometriose. *Reprodução & Climatério.* 1º de janeiro de 2015;30(1):5–10.
12. Malizia BA, Hacker MR, Penzias AS. Cumulative live-birth rates after in vitro fertilization. *N Engl J Med.* 15 de janeiro de 2009;360(3):236–43.
13. Fritz R, Jindal S. Reproductive aging and elective fertility preservation. *J Ovarian Res.* 11 de agosto de 2018;11(1):66.
14. Bhattacharya S, Maheshwari A, Mollison J. Factors associated with failed treatment: an analysis of 121,744 women embarking on their first IVF cycles. *PLoS One.* 2013;8(12):e82249.
15. Caran JZ. Avaliação da qualidade embrionária (escore embrionário) em mulheres com endometriose. 2012;
16. von Wolff M, Schwartz AK, Bitterlich N, Stute P, Fäh M. Only women's age and the duration of infertility are the prognostic factors for the success rate of natural cycle IVF. *Arch Gynecol Obstet.* março de 2019;299(3):883–9.
17. Bila JS, Vidakovic S, Radjenovic SS, Dokic M, Surlan L, Sparic R. Predictors of IVF/ICSI success following treatment of endometriosis as the cause of primary infertility. *Ginekol Pol.* 2018;89(5):240–8.
18. Sacha CR, Chavarro JE, Williams PL, Ford J, Zhang L, Donahoe PK, et al. Follicular fluid anti-Müllerian hormone (AMH) concentrations and outcomes of in vitro fertilization cycles with fresh embryo transfer among women at a fertility center. *J Assist Reprod Genet.* novembro de 2020;37(11):2757–66.
19. Seyhan A, Ata B, Uncu G. The Impact of Endometriosis and Its Treatment on Ovarian Reserve. *Semin Reprod Med.* novembro de 2015;33(6):422–8.
20. Centini G, Afors K, Murtada R, Argay IM, Lazzeri L, Akladios CY, et al. Impact of Laparoscopic Surgical Management of Deep Endometriosis on Pregnancy Rate. *J Minim Invasive Gynecol.* janeiro de 2016;23(1):113–9.

21. Li X, Zeng C, Zhou Y-F, Yang H-X, Shang J, Zhu S-N, et al. Endometriosis Fertility Index for Predicting Pregnancy after Endometriosis Surgery. *Chin Med J (Engl)*. 20 de agosto de 2017;130(16):1932–7.
22. Singh SS, Suen MWH. Surgery for endometriosis: beyond medical therapies. *Fertil Steril*. março de 2017;107(3):549–54.
23. Benaglia L, Candotti G, Papaleo E, Pagliardini L, Leonardi M, Reschini M, et al. Pregnancy outcome in women with endometriosis achieving pregnancy with IVF. *Hum Reprod*. dezembro de 2016;31(12):2730–6.
24. Zheng D, Zeng L, Yang R, Lian Y, Zhu Y-M, Liang X, et al. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) versus conventional in vitro fertilisation (IVF) in couples with non-severe male infertility (NSMI-ICSI): protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open*. 30 de setembro de 2019;9(9):e030366.
25. Rumbold AR, Sevoyan A, Oswald TK, Fernandez RC, Davies MJ, Moore VM. Impact of male factor infertility on offspring health and development. *Fertil Steril*. junho de 2019;111(6):1047–53.
26. Nickkho-Amiry M, Savant R, Majumder K, Edi-O'sagie E, Akhtar M. The effect of surgical management of endometrioma on the IVF/ICSI outcomes when compared with no treatment? A systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. abril de 2018;297(4):1043–57.
27. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am*. dezembro de 2012;39(4):535–49.