



Endometriose e Infertilidade

Dr. Carlos Alberto Petta

Endometriose e Infertilidade

A relação entre endometriose e sub-fertilidade tem sido motivo de debates por muitos anos. O principal

Quando a endometriose está acompanhada de alterações mecânicas dos órgãos pélvicos, não há gra

Entre as alterações endócrina-reprodutivas, citam-se defeitos da foliculogênese, disfunção ovulatória e

Existe na endometriose uma maior ativação macrofágica, com um processo inflamatório generalizado

Papel da Reprodução Assistida

A FIV (Fertilização in vitro) tem se tornado um método de escolha para o tratamento de pacientes inférteis.

A FIV deveria ser o primeiro método de tratamento, ou dever-se-ia seguir o caminho clássico?

Numerosos tratamentos tem sido propostos para a infertilidade associada a endometriose. Eles vão de

A tabela II apresenta um resumo de taxas de gravidez de numerosos estudos já publicados.

Tabela II - Taxa geral de gravidez (%) para pacientes inférteis com endometriose submetidas a

Mínima/leve

Moderada

Severa

Expectante

37

22

3

Médica

33

47

30

Cirúrgico

52

52

41

Cirúrgico + Médico

54

41

42

Média de literatura publicada, Adamson, 1997.

O principal aspecto que se depreende desta tabela é que o tratamento clínico não é melhor do que o expectante para os casos leves, e tem também menores taxas do que o cirúrgico para os casos mais graves. Portanto, a supressão ovariana, muito útil nos casos de dor pélvica, não tem bons resultados sobre a infertilidade.

Uma exceção para o uso de tratamento clínico em pacientes inférteis e com endometriose seria a sua utilização previamente a tratamento de FIV, principalmente nos casos mais avançados de endometriose. O racional para isto seria que esta supressão por alguns meses previamente a FIV poderia diminuir os níveis de anticorpos antiendometriais destas pacientes, favorecendo a implantação embrionária. Alguns trabalhos relatam um discreto aumento das taxas de gravidez nestes casos, embora outros sejam discordantes.

A outra questão que se coloca é quanto à cirurgia para o tratamento da infertilidade. Um estudo prospectivo e controlado (Maheux et al, 1996), mostrou que as taxas de gravidez após 9 meses de tratamento eram de 22,5% para o controle não tratado e de 37,5% para as pacientes com endometriose mínima/leve tratadas laparoscopicamente (significativo

estatisticamente). Este estudo suporta o uso de tratamento cirúrgico nos casos leves no intuito de melhorar a fertilidade. Mas mostra também que o tratamento expectante (grupo controle) tem taxas significativas de gravidez, e poderia ser adotado a critério clínico, levando-se em consideração tempo de infertilidade e idade da paciente.

Para os casos mais graves de endometriose, a tabela II mostra taxas razoáveis de gravidez após a conduta cirúrgica. Há também fortes evidências de que a endometriose severa, principalmente com endometriomas, possa agravar os resultados da FIV. A literatura tem mostrado resultados no mínimo semelhantes, se não superiores, da laparoscopia comparada à laparotomia.

Assim, de uma maneira geral, a cirurgia laparoscópica mostra-se como um primeiro passo do tratamento da infertilidade associada a endometriose. Obviamente outros fatores precisam ser considerados, como o tempo de infertilidade, a idade da paciente, a história prévia de concepção ou de cirurgia e a extensão da endometriose, além do custo financeiro de um procedimento de reprodução assistida. Para pacientes com um mau resultado cirúrgico prévio, idade mais avançada, infertilidade prolongada, fator masculino associado, a FIV é provavelmente a primeira escolha. Pela dificuldade de controle nos diversos estudos, não há dados prospectivos e controlados que comparem pacientes com o mesmo grau de acometimento peritonal submetidas inicialmente a FIV ou laparoscopia, sendo portanto difícil inferir qual método é teoricamente o mais eficaz.

Quanto à técnica de Reprodução Assistida, há serviços que fazem de rotina a FIV, deixando de tentar antes alguns ciclos de inseminação intra-uterina (IUI) após super-ovulação. Quando se compara, em pacientes com endometriose, a utilização de IUI versus não tratamento, a taxa de gravidez obtida por este método mostra um sucesso razoável (11% contra 2%) (Tummon et al, 1997). Comparando pacientes com diferentes etiologias para a infertilidade submetidas a IUI/superovulação, observa-se que os casos com endometriose tem uma resposta bem menos favorável do que casos de infertilidade sem causa aparente (Hughes, 1997; Nuojuu-Huttunen et al, 1999). Assim, o uso de IUI para a infertilidade associada a endometriose tem um sucesso razoável, mas bem menor do que o sucesso tradicionalmente alcançado com a FIV, e provavelmente a endometriose afeta as taxas de sucesso da IUI, e nestes casos o sucesso é menor do que em outras causas de infertilidade. O uso deste método previamente a FIV vai depender dos mesmos fatores atenuantes ou agravantes anteriormente mencionados, pesando-se a relação custo benefício, sempre tendo em mente que quando se tem pressa para obter gravidez, o melhor é usar técnicas mais sofisticadas, como a FIV ou mesmo mais recentemente a ICSI.

A endometriose afeta os resultados da FIV?

Discute-se muito se os resultados de FIV em mulheres com endometriose são semelhantes aos obtidos em mulheres com infertilidade tuboperitoneal (Sushan et al, 1995). Alguns autores tem relatado alta taxa de sucesso com o uso da FIV (Mahmood et al, 1991; Olivennes et al, 1995; Geber et al, 1995), enquanto outros relatam uma menor taxa de fertilização em mulheres com endometriose comparadas a mulheres com causas tubáreas de infertilidade, resultando em taxas de gravidez mais baixas (Wardle et al, 1985; Yovich et al, 1985). Uma dificuldade de se estabelecer um consenso reside no fato de que não há um adequado e homogêneo controle nestes estudos, com critérios de seleção distintos.

Há um certo consenso de que a maioria das pacientes com endometriose não tem uma pior resposta à estimulação ovariana, evidenciado por picos de estradiol e números de folículos recrutados, assim como número de oócitos captados, similares em mulheres com ou sem a doença. Constituem exceção aquelas mulheres com endometriose avançada, com comprometimento ovariano, que podem ter uma pior resposta ovariana. A presença de endometriomas durante a superestimulação ovariana também pode prejudicar a resposta ovulatória. Além disso, os endometriomas poderiam afetar também o número de oócitos e a qualidade embrionária (Yanushpolsky et al, 1998)

As controvérsias maiores são relativas a diferenças nas taxas de fertilização, qualidade dos oócitos e embriões, e taxas de implantação e gravidez. A grande maioria dos estudos são retrospectivos e observacionais, e pelo fato de não se constituírem em um *trial* randomizado, incorrem em possíveis erros de seleção de pacientes.

Em estudo recente e controlado, os autores encontraram que a taxa de fertilização média estava diminuída em pacientes com endometriose, comparadas a mulheres com fator tubáreo de infertilidade (Bergendal et al, 1998). Entretanto, do ponto de vista clínico, a discreta diminuição do número de oócitos fertilizados não alterou as chances de gravidez. Outros relatos referem efeitos semelhantes, ou seja, menores taxas de fertilização mas sem outros efeitos adversos provocados pela doença. Há também relatos de menores taxas de fertilização, pior qualidade oócito/embrionária e mais baixas taxas de implantação e gravidez, assim como trabalhos que referem taxas diminuídas de implantação sem alterações nas taxas

de fertilização, e outros que não referem nenhuma diferença nas taxas de fertilização, implantação e gravidez entre mulheres com e sem endometriose (Dmowski e Gleicher, 1998).

Em pacientes com endometriose, a cavidade peritoneal contém elevado número de macrófagos hiperativados (Olive et al, 1985), que produzem citocinas, algumas das quais podem ser citotóxicas e poderiam ter um efeito adverso sobre o folículo ou o oócito, e daí explicar as menores taxas de fertilização. As lesões endometrióticas também produzem citocinas, como as interleucinas 1, 6 e 8. Estas substâncias poderiam inibir a função espermática, a interação gamética e o desenvolvimento embrionário (Sueldo et al, 1990). Com a FIV, entretanto, o oócito não está em contato com fluido peritoneal. A transferência de macrófagos hiperativados para a cavidade peritoneal afeta a taxa de fertilização mas não a ovulação (Steinleitner et al, 1991). Neste estudo, mulheres com endometriose, ao receber oócitos de ovários não endometrióticos, tem uma taxa de implantação similar às receptoras sem endometriose. Se os fatores tóxicos do fluido peritoneal passam ao folículo, o oócito poderia estar afetado antes da ovulação, e assim explicar estas baixas taxas de fertilização. Outros estudos, utilizando-se de modelos de doação de oócitos em receptoras com ou sem endometriose, confirmam que a qualidade oocitária pode estar prejudicada em pacientes com endometriose, mas não a taxa de implantação (Sung et al, 1997).

Quando se avalia os diferentes estudos comparativos entre pacientes com ou sem endometriose submetidas a FIV, esbarra-se em uma grande variabilidade de taxas de sucesso, que são possivelmente devido a diferenças entre os diversos protocolos empregados em diferentes serviços. Mesmo nos grupos controle, a variabilidade entre taxas de implantação pode ir de 8 a 23% em diferentes serviços, e entre pacientes com endometriose a variação inter serviço pode ir de 2,8% a 22%.

Um aspecto que tem merecido destaque é a possibilidade de que pacientes com endometriose desenvolvam auto-anticorpos em fluido peritoneal, folicular ou plasmático. Estima-se que até 60% das pacientes o façam. A presença de auto-anticorpos em outras patologias auto-imunes é sabidamente associada a maior perda gestacional e maior morbidade da gravidez (Souza et al, 1997). Neste sentido, há relatos de que o uso de aspirina ou corticoides poderia beneficiar algumas pacientes com endometriose, mas esta relação benéfica parece estar presente apenas nas pacientes com endometriose e auto-anticorpos positivas (Dmowski et al, 1995). Uma alta prevalência de auto-anticorpos anormais tem sido observada em ciclos de FIV sem sucesso, e o uso de corticoides ou anti-coagulantes durante o protocolo de FIV pode melhorar as taxas de gravidez. Entretanto, não há dados prospectivos que demonstrem um efeito adverso direto dos auto-anticorpos sobre gametas ou embriões. Além disso, um estudo recente não demonstrou um efeito adverso dos auto-anticorpos sobre os resultados de FIV (Denis et al, 1997). Esta ainda é uma questão não bem definida, mas é possível que auto-anticorpos anormais produzidos por algumas mulheres com endometriose e

presentes no fluido folicular interferiram com a fertilização oocitária e com o desenvolvimento embrionário precoce, e aqueles presentes na circulação alterariam a taxa de implantação (Dmowski e Gleicher, 1998).

O uso de agonistas de GnRH previamente a um ciclo de FIV poderia melhorar esta possível produção de auto-anticorpos anti-endométrio. Alguns estudos não posteriormente confirmados mostraram que quando o uso de agonistas era superior a 3 meses as taxas de gravidez eram superiores a casos onde os agonistas eram usados apenas durante a estimulação ovariana de um ciclo de FIV (Morcos e Edwards, 1994).

Desta forma, a carência de estudos prospectivos e controlados dificultam conclusões definitivas sobre o impacto da endometriose sobre os resultados da FIV. Um possível efeito deletério da doença sobre os resultados obtidos na FIV não pode ser totalmente afastado. Estudos futuros deverão determinar se associações medicamentosas previamente a realização da FIV trariam benefícios adicionais, tais como o uso de agonistas de GnRH, ácido acetil salicílico ou imunossuppressores.

Conclusões

Pacientes inférteis tem uma probabilidade razoável de apresentarem endometriose. Por este motivo, o uso sistemático de laparoscopia diagnóstica nestas pacientes parece ser eficaz, pois se podem diagnosticar casos que passariam despercebidos se este método propedêutico não fosse utilizado. O diagnóstico de endometriose mínima/leve indica um tratamento cirúrgico, com cauterização de lesões no maior grau possível. Casos com deformidades anatômicas devem ser abordados de maneira conservadora, tendo-se em vista o uso de técnicas de reprodução assistida no futuro. Após a cirurgia, o uso de medicação supressora não é obrigatório se o desejo de gravidez é premente. A depender de critérios clínicos como idade, tempo de infertilidade, associação de outros fatores, principalmente o masculino, e disponibilidade financeira, pode-se indicar superovulação seguida de IUI, ou ir diretamente para o uso da FIV, com taxas globais e finais de sucesso de gestação provavelmente similares às obtidas em outras causas de infertilidade.

Referências Bibliográficas

Adamson GD. Treatment of endometriosis-associated infertility: the role of surgery vs. IVF. 10th World Congress on In Vitro Fertilization and Assisted Reproduction, Vancouver, Canada, 1997.

Bergendal A, Naffah S, Nagy C, Bergqvist A, Sjoblom P, Hillensjo T. Outcome of IVF in patients with endometriosis in comparison with tubal factor infertility. *J Assist Reprod Gen* 1998;15:530-534.

Denis AL, Guido M, Adler RD, Bergh PA, Brenner C, Scott RT. Antiphospholipid antibodies and pregnancy rates and outcome in in vitro fertilization patients. *Fertil Steril* 1997;67:1084-1090.

Dmowski P, Gleicher N. Does endometriosis have an adverse effect on the fertilization in vitro and the IVF outcome? *J Assist Reprod Gen* 1998;15:527-529.

Dmowski WP. Immunological aspects of endometriosis. *Int J Gynecol Obstet.* 1995;50(supl 1):3-10.

Geber S, Paraschos T, Atkinson G, Margara R, Winston RML. Results of IVF in patients with endometriosis: the severity of the disease does not affect the outcome, or the incidence of miscarriage. *Hum Reprod* 1995;10:1507-1511.

Haney AF. Endometriosis-associated infertility. *Reprod Med Rev* 1997;6:145-161.

Hughes EG. The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta analysis. *Hum Reprod* 1997;12:1865-1872.

Maheux R, Marcoux S, Burubu S, Canadian Collaborative Group on Endometriosis. Surgical laparoscopy in infertile women with minimal/mild endometriosis: a randomized controlled trial. Abstract presented at the Vth World Congress on Endometriosis, Yokohama, Japan, 1996.

Mahmood TA, Arumugam K, Templeton AA. Oocyte and follicular fluid characteristics in women with mild endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;8:573-577.

Nuojua-Huttunen S, Tomas C, Bloigu R, Tuomivaara L, Martikainen H. Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. *Hum Reprod* 1999; 14:698.

Olive DL, Weinberg JB, Haney AF. Peritoneal macrophages and infertility: the association between cell number and pelvic pathology. *Fertil Steril* 1985;44:772-777.

Olivennes F, Feldberg D, Liu HC, Cohen J, Moy F, Rosenwaks Z. Endometriosis: a stage by stage analysis the role of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1995;64:392-398.

Shushan A, Eisenberg VH, Schenker JG. Subfertility in the era of assisted reproduction : changes and consequences. *Fertil Steril* 1995; 64:459-469.

Souza, SS, Voltarelli JC, Ferriani RA. *Imunologia da Reprodução Humana. Medicina*, 1997;30:277-288.

Steinleitner A, Lambert H, Roy S. Immunomodulation with pentoxifylline abrogates macrophage mediated infertility in an in vivo model: a paradigm for a novel approach to the treatment of endometriosis associated subfertility. *Fertil Steril* 1991;55:26-31.

Sueldo CE, Kelly E, Montoro L, Subiasw E, Baccaro M, Swanson J, Steinleitner A, Lambert H. Effect of interleukin-1 on gamete interaction and mouse development. *J Reprod Med* 1990;35:868-872.

Tummon IS, Asher LJ, Martin JSB, Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation

and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril* 1997;68:8-12.

Wardle PG, McLaughlin EA, McDermot A, Mitchell JD, Ray BD, Hull MGR. Endometriosis and ovulatory disorder: reduced fertilization in vitro compared with tubal and unexplained infertility. *Lancet* 1985;2:236-239.

Yanushpolsky EH, Best CL, Jackson KV, Clarke RN, Barbieri RL, Homstein MD. Effects of endometriomas on oocyte quality, embryo quality, and pregnancy rates in in vitro fertilization cycles: a prospective, case-controlled study. *J Assit Reprod Genet* 1998;15:193-197.

Yovich JL, Yovich JM, Tuvik AI, Matson PL, Willcox DL. In vitro fertilization for endometriosis. *Lancet* 1985;2:552.

[Voltar](#)