Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

George Queiroz Vaz

Fertilização *in Vitro:*
eficácia da ovodoação por mulheres com síndrome de ovários policísticos e a eficácia da transferência de embriões congelados em pacientes com endometriose

Rio de Janeiro

2016

George Queiroz Vaz

Fertilização *in vitro*: eficácia da ovodoação por mulheres com síndrome de ovários policísticos e a eficácia do congelamento de embriões em pacientes com endometriose

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Medicina, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador : Prof. Dr. Marco Aurelio Pinho de Oliveira

Rio de Janeiro

2016

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

V393 Vaz, George Queiroz.

Fertilização *in vitro*: eficácia da ovodoação por mulheres com síndrome de ovários policísticos e a eficácia do congelamento de embriões em pacientes com endometriose / George Queiroz Vaz– 2016.
84 f.

Orientador: Prof. Dr. Marco Aurélio Pinho de Oliveira
Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Endometriose – Teses. 2. Síndrome do ovário policístico – Teses. 3. Fertilização "in vitro" – Teses. 4. Transferência de embriões – Teses. 5. Infertilidade feminina. I. Oliveira, Marco Aurélio Pinho de. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

CDU 616.12-008.53

Bibliotecária: Thais Ferreira Vieira – CRB7/5302

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

_____ _____

Assinatura Data

George Queiroz Vaz

Fertilização *in vitro*: eficácia da ovodoação por mulheres com síndrome de ovários policísticos e a eficácia do congelamento de embriões em pacientes com endometriose

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Medicina, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 22 de janeiro de 2016.

Banca Examinadora:

_____

Prof. Dr. Marco Aurelio Pinho de Oliveira (Orientador)

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

_____

Prof.ª Dra. Renata Nunes Aranha

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

_____

Prof.ª Dra. Leila Cristina Soares Brollo

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

_____

Prof. Dr. Plínio Tostes Berardo Carneiro da Cunha

Universidade Estácio de Sá

_____

Prof. Dr. Carlos Romualdo Barbosa Gama

Centro Universitário Serra dos Órgãos

Rio de Janeiro

2016

DEDICATÓRIA

A minha esposa Tatiane Leite Botelho Vaz pelo apoio e o amor incondicional em todos os momentos, principalmente nos de incerteza, muito comuns para quem tenta trilhar novos caminhos. A minha Irmã Paola Queiroz Vaz com quem aprendi desde de cedo a compartilhar as coisas e a importância da cumplicidade. Aos meus Pais Jorge Antônio Vaz Filho e Lúcia Queiroz Vaz, alicerces da minha educação e do meu caráter, que dignamente me apresentaram à importância da família e ao caminho da honestidade e da persistência.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Marco Aurelio Pinho de Oliveira, mais que orientador, amigo e conselheiro, pelos momentos agradáveis de convívio, pelo entusiasmo, pelo incentivo à minha carreira acadêmica e por tudo que tem me ensinado com paciência e competência.

À professora Renata Aranha, a primeira professora a acreditar no meu potencial.

Ao professor Paulo Gallo pela amizade que transcendeu o convívio de trabalho.

À professora Leila Soares pela amizade, disponibilidade, estímulo e conselhos.

Ao professor Hildoberto Carneiro de Oliveira pela torcida, amizade, convívio, pragmatismo, estímulo e conselhos.

Aos amigos que encontrei na medicina, Thiago Dantas, Karen Panisset, Alessandra Evangelista e Thiers Soares pelas belas risadas.

Aos amigos de longa data e familiares por entenderem a minha ausência.

Aos colaboradores da secretaria do PGCM e do Departamento de Ginecologia.

A todos que de alguma forma, direta ou indiretamente contribuíram para esta tese.

E principalmente a Deus, minha sincera gratidão.

Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina.

Cora Coralina

FORMATO DE ELABORAÇÃO DA TESE

Optamos por apresentar a tese no formato de dois artigos científicos, conforme previsto nas normas do edital do Curso de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. A nosso ver, essa modalidade é muito mais prática e objetiva que o modelo de tese tradicional, uma vez que propicia uma divulgação mais prática e rápida dos resultados obtidos.

Neste formato de tese, os elementos estruturais principais estão divididos em cinco seções: 1- introdução; 2- artigo em português I; 3- artigo II em português; 4- considerações finais e 5- referências bibliográficas.

Na introdução foi abordado o tema com uma visão geral, contextualizando alguns tópicos importantes para uma melhor compreensão dos artigos que virão a seguir, de forma clara, sucinta e objetiva.

Diferente do modelo tradicional, não existem seções específicas que contemplem elementos como: justificativa, objetivos, hipóteses e material e métodos. Eles estão inseridos no próprio corpo de ambos os artigos e não foram replicados em outra seção da tese.

Os artigos estão interligados pela tese em si, possuem praticamente o mesmo banco de dados, mas cada um deles tem sua estrutura própria (introdução, material e métodos, resultados, discussão, conclusão e referências bibliográficas) e devem ser avaliados de maneira independente.

Nas considerações finais, além de considerar as conclusões de cada artigo , são também consideradas outras questões referentes aos dois artigos e a tese como um todo.

As referências bibliográficas citadas na tese estão em ordem alfabética. Elas foram catalogadas nas seções anteriores, inclusive as referências utilizadas nos artigos.

Nos Anexos são encontrados os dois artigos em inglês, na forma como foram submetidos a revistas internacionais.

RESUMO

VAZ, George Queiroz Vaz. **Fertilização *in vitro*: eficácia da ovodoação por mulheres com síndrome de ovários policísticos e a eficácia do congelamento de embriões em pacientes com endometriose** 2016. 84 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

As técnicas de reprodução assistida (TRA) estão cada vez mais incorporadas ao arsenal terapêutico dos ginecologistas. A Fertilização *in Vitro* (FIV) é uma TRA que mais vem se consagrando nas últimas duas décadas. Muitos casais necessitam da FIV para realizarem o sonho de ter um filho. As taxas de gravidez por ciclo são importantes na orientação das pacientes quanto à escolha do tratamento e são influenciadas pela idade da mulher, causa da infertilidade e número de embriões transferidos. O sucesso da FIV ainda deixa a desejar, já que somente 35% das mulheres engravidam após uma tentativa. Com o avanço da FIV surgiram variações técnicas que prometem melhorar a eficácia da mesma. A ovodoação permite o uso de óvulos jovens por pacientes sem reserva ovariana e a transferência de embriões congelados permite o uso posterior de excedentes que não foram transferidos logo após a estimulação. Em relação a essas técnicas, duas questões atuais estão em debate: 1. se as mulheres com síndrome de ovários policísticos (SOP) são boas candidatas à ovodoação, já que tendem à hiperestimulação e 2. se as mulheres com endometriose apresentam bons resultados de gravidez quando são usados os próprios embriões congelados, já que vários estudos apontam menor eficácia da FIV com transferência à fresco em mulheres com essa doença. Pensando nesses cenários foi realizada uma tese na forma de dois artigos científicos. O objetivo do primeiro artigo foi comparar as taxas de gravidez de transferências de embriões congelados em mulheres com endometriose profunda com mulheres com outras causas de infertilidade. Foi realizado um estudo de revisão de prontuários de 1294 mulheres submetidas à transferência de embriões congelados. Mulheres com endometriose apresentaram maior chance de gravidez de embriões congelados quando comparadas à mulheres com má resposta ovariana (OR=5,01; p-valor=0,02). Não foram encontradas diferenças estatísticas significativas nas comparações com as demais causas de infertilidade. O objetivo do segundo estudo foi comparar a taxa de gestação entre pacientes submetidas à FIV como receptoras de mulheres doadoras com SOP e pacientes submetidas à FIV como receptoras de mulheres doadoras sem SOP. Foram analisadas 234 pacientes submetidas à FIV como receptoras de óvulos. Mulheres com SOP tiveram uma média de 3,2 mais oócitos recuperados que as mulheres sem SOP, mas não houve diferença entre o número de oócitos maduros que foram usados para doação entre esses grupos. As taxas de gravidez não foram significativamente diferentes (28% quando a doadora tinha SOP vs. 26% quando não tinha SOP). Concluímos que o uso de doadoras com SOP para programas de doação de ovos não afeta os resultados da receptora, portanto, as mulheres com SOP não devem ser excluídas dos programas de doação de óvulos.

Palavras-chave: Endometriose. Infertilidade. Transferência de embriões congelados. Fertilização *in vitro*. Congelamento de embriões. Síndrome dos ovários policísticos. Doação de óvulos e ovodoação.

ABSTRACT

VAZ, George Queiroz Vaz. *In vitro* fertilization: effectiveness of oocyte donation from patients with polycystics ovary syndrome and effectiveness of embryo freezing in patients with endometriosis. 2016. 84 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

Assisted reproduction techniques (ART) are increasingly incorporated into the therapeutic arsenal of gynecologists. The *In vitro* fertilization (IVF) is a ART that more has been devoting the past two decades. Many couples need IVF to realize the dream of having a child. Per cycle pregnancy rates are important in guiding patients the choice of treatment and impact regarding women's age, infertility factor and number of embryos transferred. The success of IVF is still suboptimal, since only 35% of women become pregnant after one attempt. With the advancement of IVF emerged technical variations that promise to improve effectiveness. Egg donation allows the use oocyte of younger patients without ovarian reserve and transferring frozen embryos allows further use of excess which were not transferred immediately after the stimulation. For these techniques, two current issues are under discussion: 1. whether women with polycystic ovary syndrome (PCOS) are good candidates for eggs donation as they tend to hyperstimulation and 2. whether women with endometriosis have good pregnancy outcomes when the own frozen embryos used, as several studies show smaller effectiveness of IVF with transfer to fresh in women with this disease. Thinking about this scenario a thesis was carried out in the form of two papers. The objective proposed for the first article was to compare pregnancy frozen embryo transfers rates in women with deep endometriosis in women with other causes of infertility. It was conducted a chart review study of 1294 women undergoing transfer of frozen embryos. With regard to patients with endometriosis, only comparison with poor responder patients showed statistically significant difference. By comparing the patients with these two diseases, it was noted that patients with endometriosis are more likely to have frozen pregnancy (OR = 5.01; p-value = 0.02). There was no statistical difference between other pathologies and endometriosis. We conclude that there is no difference between pregnancy rates obtained through frozen embryo transfer in deep endometriosis as compared to other causes of infertility, excluding bad responder patients. The purpose of the second study was to compare the rate of pregnancy among patients undergoing IVF women as donor recipients and patients with PCOS undergoing IVF as recipients of donor women without PCOS. We were analyzed 234 patients undergoing IVF and egg recipients. PCOS patients had an average of 3.2 more oocytes retrieved, but no difference between the number of mature oocytes that were used for donation between groups. Pregnancy rates were not significantly different (28% PCOS and 26% non PCOS). We conclude that the use of donors with PCOS for egg donation programs does not affect the results of the recipient, therefore, women with PCOS should not be excluded from the egg donation program.

Keywords: Endometriosis. Infertility. Embryo frozen transfer. *In vitro* fertilization. Embryo freezing. Polycystic ovary syndrome. Egg donation and oocyte donor.

LISTA DE TABELAS

ARTIGO I

Tabela1 - Taxa de gravidez e taxa de abortamento das transferências de embriões congelados..... 34

Tabela2 - Comparação das taxas de gravidez e das taxas de aborto nas transferências de embriões congelados entre mulheres com endometriose profunda e outras afecções..... 35

ARTIGO II

Tabela1 - Comparação do estímulo ovariano entre pacientes com SOP e sem SOP..... 44

Tabela2- Comparação das características da fertilização *in vitro* entre receptoras de pacientes com SOP e sem SOP 45

Tabela3 - Resultados clínicos entre receptoras de pacientes com SOP e sem SOP..... 45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ESCA	Esterilidade sem causa aparente
FIV	Fertilização *in vitro*
IIU	Inseminação intrauterina
SOP	Síndrome dos ovários policísticos
TRA	Técnicas de reprodução assistida
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
MRO	Má Resposta Ovariana
SHO	Síndrome de Hiperestímulo Ovariano

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	12
1	**INFERTILIDADE**	14
1.1	**Síndrome dos ovários policísticos**	15
1.2	**Fator tubário**	16
1.3	**Endometriose**	17
1.4	**Esterilidade sem causa aparente (ESCA)**	18
1.5	**Fator masculino**	18
1.6	**Má resposta ovariana**	19
2	**TÉCNICAS DE REPRODUÇÃO ASSISTIDAS**	21
2.1	**Inseminação intrauterina (IIU)**	21
2.2	**Fertilização *in Vitro***	22
2.3	**Fertilização *in vitro* convencional**	22
2.4	**FIV com injeção intracitoplasmática de espermatozoide**	23
2.5	**Criopreservação de embriões**	23
2.6	**FIV com óvulos doados**	24
3	**TAXAS DE GRAVIDEZ NOS TRATAMENTOS DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA**	26
4	**ARTIGO I - TRANSFERÊNCIA DE EMBRIÕES CONGELADOS EM PACIENTES COM ENDOMETRIOSE PROFUNDA (ARTIGO PUBLICADO)**	29
5	**ARTIGO II - PACIENTES PORTADORAS DA SÍNDROME DE OVÁRIOS POLICÍSTICOS SÃO BOAS CANDIDATAS A OVODOAÇÃO? (ARTIGO PUBLICADO)**	40
6	**CONSIDERAÇÕES FINAIS**	49
	CONCLUSÕES	51
	REFERÊNCIAS	52
	APÊNDICE A - Frozen embryo transfer cycles in women with deep endometriosis (artigo I em inglês)	59
	APÊNDICE B - Are patients with polycystic ovarian syndrome ideal candidates for oocyte donation?(artigo II em inglês)	69

APÊNDICE C - Variáveis utilizadas nos artigos I eII 79
APÊNDICE D - Resultados acessórios 82

INTRODUÇÃO

A capacidade de reproduzir-se para a perpetuação da espécie é uma das mais importantes funções dos seres vivos. Desta forma, a preocupação da humanidade com a reprodução humana remonta de longa data, havendo relatos referentes a este tema em vários papiros antigos, como os de Ebers e os de Berlim. As primeiras descrições precisas, porém, sobre fertilidade e infertilidade foram encontradas nos papiros de Kahovn, que datam de 2200 a.C.

Neste contexto histórico, a mulher foi representada, desde as primeiras manifestações da arte, como uma figura fecunda, capaz de gerar novos seres. Enquanto a fecundidade era considerada algo divino, uma bênção, a esterilidade, por sua vez, era considerada algo negativo. Essa discriminação da pessoa estéril existente desde os primórdios da humanidade é perceptível ainda nos dias de hoje*(TEWES et al., 2003).*

A infertilidade representa uma das mais difíceis experiências da vida de um casal, interferindo em todos os aspectos de suas vidas e acarretando, muitas vezes, transtornos irreparáveis ao relacionamento matrimonial. Altera seus sonhos familiares, fantasias, confiança mútua, autoestima e sexualidade, gerando, enfim, inestimáveis prejuízos aos relacionamentos interpessoais, familiares, com os amigos e com a sociedade como um todo*(TEWES et al., 2003).*

Entretanto, apenas no século XX, com um maior conhecimento das ciências médicas, é que aconteceram descobertas revolucionárias para o tratamento da infertilidade. A década de 70 foi, sem dúvidas, de suma importância para o desenvolvimento das técnicas de reprodução humana assistida. Entre 1970 e 1975, foram realizados vários estudos sobre fertilização *in vitro* com gametas humanos, coleta de espermatozoides e óvulos, formação de embriões fora do corpo humano e sua posterior implantação no útero *(ELPINIKIet al., 2015).*

No entanto, foi somente em 25 de julho de 1978 que o mundo assistiu, na cidade de Oldham, na Inglaterra, ao nascimento do primeiro bebê, Louise Brown, concebido pela fecundação *in vitro* dos gametas de seus pais, John Brown e Lesley, resultado do trabalho dos pesquisadores britânicos Patrick Steptoe e Robert Edwards *(ELPINIKIet al., 2015; BURMEISTERet al., 2001).* No mesmo ano, nasceu na Índia o segundo "bebê de proveta", resultado do trabalho de Saroji Kanti Bhattacharya*(ELPINIKI et al., 2015).*

Nos anos seguintes, as técnicas de reprodução humana assistida foram sendo cada vez mais utilizadas. Na década de 90, já se estimava que nos Estados Unidos nasciam cerca de 20.000 crianças por ano, concebidas por fertilização *in vitro(BURMEISTERet al., 2001).*

No Brasil, a primeira criança a nascer da fertilização *in vitro* foi Ana Paula Caldera, no dia 7 de outubro de 1984, no Hospital Santa Catarina, em São Paulo, resultado do trabalho de Milton Nakamura e seus colaboradores. Atualmente, nascimentos frutos da reprodução assistida já são uma realidade por todo o país *(PEREIRA et al., 2011).*

1 INFERTILIDADE

A Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) define a infertilidade conjugal como “a incapacidade de conceber, após 2 anos de relações sexuais regulares, sem uso de métodos contraceptivos”. A Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASMR), por sua vez, conceitua infertilidade conjugal como “a falta de gestação detectada clínica ou hormonal após 12 meses de relações sexuais regulares sem contracepção”, sendo a mais utilizada atualmente*(Zegers-Hochschildet al., 2009; Larsenet al., 2005).* Acometendo 15 a 30% dos casais, estas cifras classicamente conhecidas, sofrem variações em função de diversos fatores. Por exemplo, algumas comunidades africanas, onde as doenças sexualmente transmissíveis são altamente prevalentes, apresentam elevados índices de obstrução tubária. Segundo dados reconhecidos pela FIGO, as taxas de infertilidade em países pobres africanos podem chegar a 30%. Em vista disso, em um mesmo país pode haver variação não só na prevalência como na incidência das diversas causas da infertilidade, sofrendo variações em função de diversos fatores, principalmente em relação à idade da mulher e à população avaliada*(GURUNATHet al., 2011; GELBAYAETet al., 2014.)*

Principalmente em países desenvolvidos ou em desenvolvimento diversas mudanças socioculturais aconteceram nas últimas décadas, influenciando os padrões familiares e, hoje em dia, retardar a gravidez tem sido uma prática muito comum entre as mulheres*(TEWESet al., 2003)*. No entanto, após os 35 anos de idade ocorre uma queda acentuada da fertilidade feminina, aumentando a prevalência da infertilidade e fazendo com que cada vez mais mulheres recorram às técnicas de reprodução humana assistida*(KESSLER et al., 2013).*

Outras razões que podem explicar o aumento da incidência da infertilidade nas últimas décadas são: o uso generalizado de contraceptivos por longos períodos, retardando a maternidade e a mudança no comportamento sexual, tornando o indivíduo mais suscetível às doenças sexualmente transmissíveis; a maior incidência de endometriose, alterando o meio peritoneal, e de obesidade, que costuma acarretar problemas de anovulação crônica. Existem ainda fatores secundários que impactam nos resultados, como o estresse, os fatores nutricionais, os poluentes ambientais e os medicamentos. *(BROEKMANS et al., 2009; DZIK et al., 2012; KATHERINE et al., 2010).* As principais causas de infertilidade serão descritas a seguir:

1.1 **Síndrome dos Ovários Policísticos**

Menstruações regulares em um intervalo de21 a 35 dias, associadas com sintomas pré-menstruais (mastalgia, edema, cólicas, alterações do humor) é compatível com a ovulação em pelo menos 95% das mulheres *(ADAMet al., 2007).* Entretanto, ciclos muito irregulares sugerem anovulação, que apresenta causas diversas, incluindo síndrome dos ovários policísticos, hiperprolactinemia, disfunção da tireoide e disfunção hipotalâmica*(MARSHALLet al., 2006)*

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) representa a principal endocrinopatia ginecológica na idade reprodutiva, com incidência de 6 a 21% nas mulheres no menacme *(YILDIZ et al., 2012; JOHAMet al., 2015)* . É considerada a causa mais comum de infertilidade por anovulação, podendo, dependendo da população estudada, representar a principal causa de infertilidade feminina*(ESHRE Capri Workshop Group, 2012).*Atualmente, acredita-se que na sua etiopatogenia existam fatores genéticos, desencadeados por fatores ambientais. O estilo de vida é um desses fatores pois está relacionado com a obesidade. A obesidade étanto um desencadeador quanto um complicador da SOP. Cerca de 50% das mulheres com SOP são portadoras de obesidade*(DUMITRESCUet al., 2015).*

As diversas manifestações clínicas desta doença fazem com que essas mulheres sejam consideradas parte integrante de diferentes fenótipos, associadas à presença de hiperandrogenismo, irregularidade menstrual e alterações dos ovários à ultrassonografia *(ESHRE Capri Workshop Group, 2012).* Devido a esta apresentação clínica heterogênea, desde a sua descrição inicial em 1935, a SOP tem sido alvo de diversos consensos para sua conceituação. Atualmente utilizamos os critérios diagnósticos da SOP que foram revisados em 2003 pelo The Rotterdam ESHRE/ ASRM – sponsored PCOS consensus workshop group *(Rotterdam PCOS consensus workshop group, 2003).*

Segundo o consenso de Rotterdam são requeridos 2 de 3 critérios para estabelecer o diagnóstico de SOP: 1- oligomenorreia, 2- ovários policísticos ao ultrassom e 3- hiperandrogenismo.

A resistência insulínica e a hiperinsulinemia compensatória também permanecem como os elementos mais importantes na etiopatogenia da SOP . Esses fatores fazem com que a SOP seja vista também como uma doença de caráter metabólico, com importantes repercussões em longo prazo, maior probabilidade de desenvolvimento de diabetes mellitus,

síndrome metabólica e doença cardiovascular, associados a maior risco de desenvolvimento de doença coronariana nestas mulheres (*DUMITRESCUet al., 2015).*

No ovário de pacientes com SOP ocorre um aumento de sensibilidade para as gonadotrofinas, com um maior estímulo à esteroidogênese, potencialização na produção androgênica. Existe também maior risco de desenvolvimento de síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO), quando essas mulheres são submetidas à estimulação ovariana controlada *(ESMAILZADEHet al., 2005; SWANTONet al., 2009; WONGet al., 1995).*

Mulheres com SOP são frequentemente tratadas com FIV, principalmente quando ocorre falha na tentativa de gravidez com a indução da ovulação ou quando o casal tem outra causa de infertilidade associada, especialmente endometriose, fator tubário ou fator masculino. Ainda não existe um consenso com relação ao protocolo ideal de estimulação ovariana para essas mulheres, mas sempre se deve usar protocolos que diminuam o risco de SHO *(Thessaloniki sponsored PCOS consensus workshop group, 2008).*

1.2 **Fator Tubário**

É definida como a infertilidade resultante de afecções que acometem as tubas uterinas.É um das mais comuns causas de infertilidade feminina, representando para 30-35% dos casos *(GURUNATHet al., 2011).*

Na maioria das vezes reflete sequelas de infecções genitais decorrentes de doenças sexualmente transmissíveis (DST). A clamídia é o agente mais responsabilizado por tais danos, seguido pela infecção por gonococos. As lesões endometrióticas com ou sem aderências peri-anexiais, as causas iatrogênicas como as laqueaduras tubárias e as sequelas de cirurgias pélvicas representam outros importantes fatores tubários de infertilidade feminina*(AZIZet al., 2015; BRICEAG et al., 2015).*

O diagnóstico é realizado principalmente a partir de histerossalpingografia (HSG), que possibilita a avaliação da permeabilidade tubária e só deve ser realizada após a avaliação seminal. A indicação de tratamento cirúrgico convencional ou laparoscópico, utilizando equipamentos delicados, continua sendo uma opção exitosa, mesmo nos tempo atuais, quando as TRA são cada vez mais utilizadas. Entretanto, muitos especialistas preferem tratar a

infertilidade nesses casos com FIV e restringem os tratamentos cirúrgicos às situações especiais, principalmente quando não se dispõe de TRA*(BRICEAG et al., 2015).*

Na vigência de hidrossalpinge bilateral, especialmente quando é identificada no exame ultrassonográfico, pode haver uma indicação de salpingectomia antes da FIV. Essa medida se justifica pelo fato de que o conteúdo líquido da hidrossalpinge que atinge a cavidade uterina dificultaa implantação embrionária*(BRICEAG et al., 2015).*

1.3 **Endometriose**

A Endometriose é definida pela presença de tecido endometrial ectópico em sítios extrauterinos. Classicamente, as mulheres com endometriose apresentam dismenorreia, dor pélvica, dispareunia e infertilidade *(SENAPATIet al., 2011).* Estima-se que 10 a 15% das mulheres em idade reprodutiva apresentam endometriose e que até 50% destas pacientes se queixam de infertilidade *(KENNEDYet al., 2005; MACERet al., 2012).*

Os sintomas associados a esta doença geram repercussão em todos os aspectos na vida de suas portadoras, devendo-se dispensar especial atenção a todas as queixas. O tratamento deve ser individualizado, considerando sempre os sintomas da paciente e o impacto da doença na qualidade de vida. Uma equipe multidisciplinar especializada deve estar envolvida, sempre que possível, na tentativa de fornecer um tratamento capaz de abranger todos os aspectos biopsicossociais da paciente *(FADHLAOUet al., 2014).*

Apesar dos efeitos negativos da endometriose na fertilidade feminina, os mecanismos pelos quais a endometriose interfere no processo reprodutivo seguem controversos e não completamente entendidos. A distorção da anatomia pélvica feminina é o componente mais evidente, porém o efeito deletério ocasionado pela alteração do microambiente pélvico na função ovariana, na receptividade endometrial e na diminuição da qualidade embrionária são também possíveis mecanismos *(MACERet al., 2012).*

O diagnóstico da endometriose pode ser suspeitado no exame físico. A ultrassonografia tradicional não tem muito valor diagnóstico, mas é útil nos casos de endometrioma de ovário. A ultrassonografia com preparo intestinal pode ser útil no diagnóstico da endometriose profunda. Apesar da alta acurácia diagnóstica da RM, a laparoscopia com biópsia continua sendo o exame padrão-ouro no diagnóstico da endometriose *(MEDEIROSet al., 2015).*

Os tratamentos cirúrgicos para pacientes inférteis com endometriose são eficazes, entretanto existe uma correlação entre a extensão da cirurgia e a habilidade do cirurgião com o resultado reprodutivo. Técnicas de reprodução assistida podem ser indicadas para pacientes com endometriose e infertilidade, levando-se em conta o grau da doença, o envolvimento das tubas uterinas, a idade, o tempo de infertilidade, a falha do tratamento cirúrgico e a presença de outros fatores de infertilidade associados *(SURREYet al., 2015).*

1.4 **Esterilidade Sem Causa Aparente (ESCA)**

Em aproximadamente 15% dos casais inférteis não se encontra a causa da infertilidade. É possível que existam causas ainda não detectadas pelos exames atualmente disponíveis. Estes casais merecem atenção para chegar-se a uma consideração balanceada, evitando tanto um intervencionismo desnecessário quanto tratamentos não resolutivos *(HARRISONet al., 2006).*

A terapêutica diante de uma semiologia básica normal, visa, de modo prático, simplificar o tratamento do casal. Obviamente, contrasta com o passado, quando a indicação de laparoscopia era obrigatória caso os exames iniciais não evidenciassem alterações*(HARRISON et al.,2006).* Atualmente é comum oferecer o tratamento com indutores de ovulação, mediante coito programado ou inseminação intrauterina (IIU), que oferecem bons índices de gravidez*(KAMEL et al., 2010).*

Quando o tratamento de baixa complexidade não obtém sucesso, a indicação de FIV é uma proposta efetiva, principalmente em mulheres acima de 35 anos. Na falta de acesso a TRA, a laparoscopia, para complementar a investigação e tratar possíveis alterações pélvicas, tem sua aplicação*(PANDIAN et al., 2005).*

1.5 **Fator Masculino**

A infertilidade masculina é definida como qualquer condição que altere a qualidade e/ou a quantidade do esperma e que dificulte ou impeça a fecundação do óvulo.

Aproximadamente 30% dos casais inférteis apresentam o diagnóstico de uma disfunção reprodutiva masculina *(GNOTHet al., 2005).*

A causa mais comum é a disfunção testicular primária. Outras causas de infertilidade masculina são: 1- distúrbios sexuais, 2- endocrinopatias que afetam a espermatogênese, 3- defeitos no transporte de espermatozoides *(JUNGWIRTHet al., 2012)* .Na anamnese deve-se observar a idade, profissão, presença de filhos com a parceira atual ou com a anterior, tratamentos prévios, avaliação da fertilidade da parceira, história sexual (frequência do coito, ereção e ejaculação), ocorrência de infecções e doenças sexualmente transmissíveis, criptorquidia, trauma ou torção testicular, diabetes, antecedentes cirúrgicos, uso de drogas com efeito sobre a espermatogênese e verificação de doenças familiares *(BRADLEYet al., 2013).*

O exame físico geral deve ser feito acompanhado da avaliação dos genitais e deve ser realizado por profissional treinado e capaz de identificar alterações associadas à infertilidade*(BRADLEYet al., 2013).*

A avaliação seminal é a base da avaliação da infertilidade masculina. O espermograma é um teste sensível, mas pouco específico *(BRADLEYet al., 2013).* Os parâmetros seminais podem variar entre diferentes amostras do mesmo indivíduo, sendo, portanto, necessária a realização de pelo menos dois exames para contar a alteração seminal.

A estratégia terapêutica depende de vários fatores, como o tempo de infertilidade, a idade da mulher, a etiologia da infertilidade e o desejo do casal. A interpretação do espermograma e da capacitação espermática é essencial para a conduta. Em geral, indica-se uma FIV quando existem menos de 5 milhões de espermatozoide do tipo rápido linear no total de sêmen recuperado após uma capacitação espermática *(STEPHENSet al., 2013).*

1.6 **Má resposta ovariana**

A infertilidade relacionada à idade vem aumentando progressivamente e, consequentemente, a demanda por tecnologias de reprodução assistida está em franca ascensão *(POLYZOSet al., 2011).*

Mulheres acima de 35 anos que buscam a gravidez geralmente apresentam uma diminuição da resposta no protocolo padrão de estimulação ovariana em tratamentos de FIV*(KESSLERet al., 2013).* Algumas destas mulheres, principalmente quando acima de 40

anos, apresentam uma resposta muito ruim, sendo considerada uma má resposta, quando são coletados ≤ 3 oócitos. Pacientes má respondedoras têm uma chance diminuída de gestação em TRA. Estima-se uma taxa de gravidez de 7% por ciclo de FIV em pacientes má respondedoras *(OUDENDIJKet al., 2012; CETINet al., 2010).*

A má resposta ovariana (MRO), também chamada de baixa ou pobre resposta ovariana, é considerada uma manifestação do envelhecimento ovariano, que se caracteriza por uma baixa reserva ovariana. Normalmente não é definida como fator etiológico, mas devido à sua importância clínica, foi incluída nessa seção.

Na MRO existe um esgotamento da população de folículos do ovário, que está em seu número máximo antes do nascimento, diminuindo gradualmente até à menopausa. Vários mecanismos têm sido sugeridos para explicar o declínio na quantidade e na qualidade dos oócitos*(OUDENDIJKet al., 2012).* No entanto, grande parte dos mecanismos continuam mal compreendidos e, frequentemente, ocorrem casos idiopáticos de MRO *(KESSLERet al., 2013).*

A Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE) publicou em 2011 os critérios de Bolonha, a fim de padronizar a definição de má resposta ovariana *(FERRARETTI, 2011).* Segundo estes critérios, uma paciente com MRO é definida quando presente pelo menos dois dos três critérios seguintes: (1) A idade avançada materna (> 40 anos) ou qualquer outro fator de risco para MRO. (2) História MRO em ciclo anterior (≤ 3 oócitos com um protocolo de estimulação convencional). (3) Um teste de avaliação da reserva ovariana anormal (contagem de folículos antrais menor que 5 - 7 ou hormônio anti-mülleriano abaixo 0,5 - 1,1 ng / ml)*(FERRARETTIet al., 2011).*

Os principais fatores de risco para MRO são 1- ovário único, 2- cistectomia prévia, 3- história de quimioterapia e/ou radioterapia pélvica, 4- história familiar de menopausa precoce, 5- distúrbios cromossômicos ligados ao X (ex: síndrome do X frágil)*(FERRARETTIet al., 2011).*

É importante perceber que mulheres que nunca foram submetidas à FIV podem ser classificadas como má respondedora. Alguns especialista consideram MRO como um diagnóstico de infertilidade e geralmente indicam TRA nesta pacientes*(KESSLERET al., 2013).*

A identificação da paciente má respondedora é importante para determinar mulheres inférteis com baixa reserva ovariana e oportunidade diminuída de sucesso em tratamentos de FIV, sendo muitas vezes necessário o encorajamento da utilização de óvulos de uma doadora*(POLYZOSet al., 2011; FERRARETTIet al., 2011;OUDENDIJKet al., 2012).*

2 TÉCNICAS DE REPRODUÇÃO ASSISTIDAS

As técnicas de reprodução assistidas são classificadas de duas formas: tratamento de baixa complexidade, quando a fecundação ocorre no aparelho reprodutor feminino (p.ex. coito programado e inseminação intrauterina) e tratamento de alta complexidade, quando a fecundação e o cultivo dos embriões ocorre no laboratório (fetilização *in vitro*) *(DZIKet al., 2012)*

2.1 Inseminação Intrauterina (IIU)

Consiste em depositar espermatozoides aptos a fertilizar, pós-tratamento do sêmen em laboratório, no fundo da cavidade uterina após uma indução da ovulação. Tem como requisitos básicos a presença de ao menos uma tuba uterina permeável e cavidade uterina normal*(ESHRE Capri Workshop Group . Intrauterine insemination, 2009).*

Está indicada principalmente em casos de disfunção sexual, distúrbios ovulatórios como a SOP; fator masculino leve, endometriose mínima e leve e casos de ESCA. Quando não há a possibilidade do parceiro produzir espermatozoides ou mesmo na ausência de um parceiro, pode-se utilizar o esperma doado para realização de IIU*(ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine insemination, 2009).*

Este procedimento envolve a preparação prévia do sêmen (capacitação ou processamento seminal) para recuperação de pelo menos 5 milhões de espermatozoides com motilidade progressiva rápida e linear, para serem depositados na cavidade uterina da paciente 24 a 48 horas após a aplicação do hCG, utilizado para promover a rotura folicular nas induções de ovulação*(BOOMSMA et al., 2007).*

Os espermatozoides são injetados acima do orifício interno do colo, o que aumenta o número de espermatozoides móveis adentrando a cavidade uterina e consequentemente, atingir o terço distal da tuba uterina (local da fecundação), facilitando o encontro do óvulo com o espermatozoide. No entanto, não existe controle do número de óvulos fertilizados e embriões formados, tendo um risco maior de ocorrer gestações múltiplas *(VAN DER POELet al., 2010).* As chances de sucesso por ciclo de IIU variam de 18 a 20% *(ANDERSEN et al., 2008).*

2.2 **Fertilização *in Vitro***

A fertilização *in vitro* representa a etapa mais avançada no tratamento do casal infértil e, muitas vezes, a única forma de se alcançar uma gravidez *(MAKUCHet al., 2010;MASLERet al., 2013).*

Diferente da IIU, a estimulação ovariana para FIV visa obter uma maior quantidade de óvulos para que possam ser fertilizados em laboratório para obtenção dos embriões*(MARTINSet al., 2010).*

Classicamente , após o cultivo embrionário *in vitro* por um período que pode variar de dois a seis dias, os embriões são transferidos para cavidade uterina da mulher *(DZIKET et al., 2012)* e após 14 dias, em média, é realizado o teste do beta hCG*(DEEKSHYAet al., 2015).*

Após uma a duas semanas do teste de hCG, quando positivo, é realizada ultrassonografia transvaginal para verificar se houve gestação e qual a taxa implantação dos embriões transferidos (relação do número de sacos gestacionais com o número de embriões transferidos)*(DEEKSHYAet al., 2015).*

No intuito de evitar a complicação de gestação múltipla, o número de embriões a ser transferido é estabelecido de acordo com a idade feminina: até 34 anos, dois embriões; entre 35 e 39 anos, três embriões; acima de 40 anos, quatro embriões*(Resolução do Conselho Federal de Medina do Brasil n º 2.121/2015).*

2.3 **Fertilização *in Vitro* Convencional**

Na fertilização *in vitro* convencional os espermatozoides são colocados junto com os óvulos coletados para que fecundem o óvulo espontaneamente*(XIEet al., 2013).* Para que isso ocorra, é importante que se recupere em torno de um milhão de espermatozoides com motilidade progressiva, para que se possa inseminar pelo menos 100 mil no microambiente de cultivo celular onde estão os óvulos (DEEKSHYA*et al.*, 2015).

2.4 **FIV com Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoide**

Apesar do grande avanço da fertilização *in vitro* no tratamento da infertilidade conjugal, casais com fator masculino muito severo não logravam a fertilização. Foi quando um especialista, em 1992, desenvolveu uma técnica revolucionária, a injeção intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI)*(STEPHENSet al., 2013).*

Diferente da FIV convencional, na técnica com ICSI o espermatozoide é injetado no citoplasma de cada óvulo. Essa técnica passou a permitir a fertilização até para pacientes diagnosticados com azoospermia, quando se consegue recuperar espermatozoides diretamente dos epidídimos ou mesmo dos testículos *(WONGet al., 2013).*

2.5 **Criopreservação de embriões**

Por conta da hiperestimulação ovariana nos tratamentos por FIV, é frequente se obter um número de embriões acima do permitido para transferência. Quando isso acontece os embriões de boa qualidade podem ser criopreservados *(ELPINIKIet al., 2015).*

Os embriões são armazenados em tanques de nitrogênio líquido e o controle desta armazenagem deve passar por um rigoroso controle de identificação no intuito de evitar erros humanos na sua manipulação. O congelamento permite que a paciente possa gestar futuramente sem que a mesma passe por nova estimulação ovariana *(GONÇALVES et al., 2013).*

A criopreservação também é oferecida a casais nos quais um dos parceiros tem o diagnóstico de câncer, já que após tratamento quimioterápico o mesmo pode apresentar resultado negativo quanto à sua fertilidade. Atualmente é possível fazer a criopreservação antes que sua fertilidade possa ser comprometida pelo tratamento quimioterápico*(RONNet al., 2014).*

Existem assuntos delicados em relação à criopreservação que devem ser abordados e esclarecidos ao casal. Caso não desejem ter mais filhos, seja por questões financeiras, ou eventual morte ou divórcio, eles devem ser informados sobre a possibilidade da doação e assim evitar que embriões sejam abandonados nas clínicas*(ELPINIKIet al., 2015).*

Inicialmente, a criopreservação dos embriões era feita pelo método de congelamento lento, no qual a temperatura era baixada gradativamente até 196ºC negativos (temperatura do nitrogênio líquido) e depois armazenados. No entanto, esse método dificultava a sobrevivência dos embriões após o descongelamento, por conta de uma maior formação de cristais de gelo nos mesmos *(KONCet al., 2014).*

Com a técnica de vitrificação, tal problema foi praticamente superado e passou-se a oferecer maiores taxas de sobrevivência dos embriões e, consequentemente, maiores taxas de gestação após o descongelamento*(ELPINIKIet al., 2015; KONCet al., 2014).*

A criopreservação de todos os embriões também pode ser uma alternativa para evitar a ocorrência de complicações que podem existir devido à hiperestimulação ovariana (Síndrome do Hiperestímulo Ovariano), quando não existem boas condições endometriais naquele ciclo de tratamento e em casos nos quais é necessário aguardar o resultado de estudos genéticos dos embriões*(IMUDIA et al., 2013).*

Recentemente, alguns especialistas defendem o congelamento total dos embriões como rotina. Elesargumentam que na FIV com transferência embrionária à fresco, a etapa de hiperestimulação ovariana elava os hormônios a níveis suprafisiológico, levando a um ambiente endometrial desfavorável à implantação. *(SHARKEY et al., 2003; KAO et al., 2003, SHAPIRO et al., 2011; SINGH et al., 2014; JEMMA et al., 2014).*

Para realização da transferência de embriões congelados é necessário o descongelamento dos embriões e um preparo endometrial prévio com estrógenos e progestógenos em níveis que mimetizam os ciclos fisiológicos. Pode ser feito também em um ciclo menstrual natural durante a fase lútea média*(KONC et al., 2014).*

2.6 **FIV com óvulos doados**

A utilização de óvulos doados para o tratamento de mulheres inférteis com alguma incapacidade de utilizar óvulos autólogos (p.ex falência ovariana, doenças genéticas e falha prévia da FIV), tornou-se uma opção acessível de tratamento. Por resultar em boas taxas de gravidez, a demanda por óvulos tem aumentado consideravelmente em todo o mundo. Existem cada vez mais casais dispostos a superar a infertilidade recorrendo a esta técnica como último recurso dentro das TRA*(PENNINGSet al., 2007).*

O sucesso da doação de óvulos pode ser influenciado por vários fatores, incluindo a idade da doadora, a qualidade e o número de embriões transferidos, assim como a idade e a receptividade do endométrio da receptora. Entretanto, a idade da doadora é sem dúvida o fator mais importante relacionado ao sucesso do tratamento *(MALCOLMet al., 2011).*

Existem diferentes práticas para obter óvulos doados, que podem ser provenientes de: 1- doadoras não-pacientes, que incluem subtipos diferentes: doadoras voluntárias (doação sem recompensa financeira), doadores conhecidos (doação para destinatários conhecidos), 2- doadores comerciais (doação com compensação monetária) e 3- doadoras pacientes*(PUREWALet al., 2009).*

As doadoras pacientes são mulheres que têm indicação de fertilização *in vitro* e que optam em doar uma parte dos seus ovócitos para o tratamento de outro casal, a fim de receber subsídios para seu próprio tratamento. Mais raramente são pacientes que doam espontaneamente seus óvulos excedentes de seus estímulos prévios*(PUREWALet al., 2009).*No Brasil, a lei somente permite a doação de óvulos de doadoras pacientes. *(Resolução do Conselho Federal de Medina do Brasil n º 2.121/2015).*

3 TAXAS DE GRAVIDEZ NOS TRATAMENTOS DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA

Os casais que recorrem às técnicas de fertilização *in vitro* desejam saber quais são as suas chances de engravidar. As taxas de gestação, de implantação e de abortamento são estimativas baseadas em evidências de registros anuais documentados em todo o mundo. As taxas de gravidez por ciclo são importantes na orientação dos pacientes quanto à escolha do tratamento proposto e devem constar no consentimento informado a ser assinado ao se iniciar qualquer tratamento de reprodução assistida. Essas taxas sofrem impacto em relação à idade das mulheres, fator de infertilidade e número de embriões transferidos e à técnica utilizada*(LUKE et al., 2012).*

Na fertilização *in vitro* convencional, a transferência embrionária é feita, tradicionalmente, com embriões à fresco. Quando existem embriões que não foram transferidos, eles podem ser congelados e utilizados posteriormente em uma transferência de embriões congelados. Essa tática tem aumentado as taxas de gravidez cumulativa de pacientes que mantém seus embriões criopreservados, principalmente, quando os congelados têm a mesma qualidade que os transferidos à fresco.

Nos últimos anos, com os avanços das técnicas de criopreservação de embriões, têm sido discutido a qualidade e o potencial de implantação de embriões congelados. Muitos autores defendem o uso sistemático dos mesmos, alegando que os níveis suprafisiológicos hormonais encontrados na hiperestimulação ovariana levaria a um ambiente endometrial que poderia ser responsável pela falha de implantação.

A endometriose é umas das principais causas da infertilidade feminina. O uso da FIV para o tratamento de mulheres inférteis com essa doença é uma boa opção terapêutica para alcançar a gravidez *(SURREYet al., 2015; DONGet al., 2013; OPOIENet al., 2012).* No entanto, apesar dos adventos tecnológicos na área da reprodução humana, as taxas de sucesso da fertilização *in vitro* são consideradas baixas e o impacto da endometriose nas técnicas de reprodução humana ainda seguem controversas*(SURREYet al., 2015; DONGet al., 2013; OMLANDet al., 2005; BARNHARTet al., 2002; BARBOSAet al., 2014).*

Muitos autores encontraram piores resultados reprodutivos em mulheres com endometriose quando comparadas à média geral de pacientes submetidas a FIV (*DONGet al., 2013; OMLANDet al., 2005; BARNHARTet al., 2002,*). Em uma metanálise realizada por Barnhart et al., os autores concluíram que pacientes com endometriose têm uma diminuição nas taxas de gravidez comparadas a pacientes com fator tubário*(BARNHARTet al.,*

2002).Entretanto, outra metanálise mais recente não encontrou uma relação deletéria entre endometriose e taxas de gravidez em tratamento de fertilização *in vitro*.(*BARBOSA et al., 2014*). O endométrio de pacientes com endometriose possui diferenças bioquímicas e microestruturais quando comparada ao endométrio de pacientes sem endometriose. (*KAO et al., 2003; SHAPIRO et al., 2011; JONES et al., 2009; MILLER et al., 2010).*Essas diferenças poderiam ser ainda mais significativas quando estimuladas com níveis suprafisiológicos de estrogênios em um ciclo de fertilização *in vitro* com transferência embrionária à fresco.

Atualmente é muito comum a transferência de embriões congelados que sobraram após a transferência à fresco. Ainda não se sabe se as portadoras de endometriose profunda apresentam taxas inferiores nessa situação quando comparadas com as mulheres sem evidências de endometriose.

Outra técnica de reprodução assistida que elevou a taxas de gestação por ciclo e possibilitou o tratamento de mulheres com idade mais avançada ou com falência ovariana precoce foi a fertilização *in vitro* com uso de óvulos doados.

A utilização de óvulos doados para o tratamento de mulheres inférteis com falência ovariana, doenças genéticas e falha prévia de FIV com oócitos autólogos vem aumentado consideravelmente nas últimas décadas. O sucesso da doação de óvulos pode ser influenciado por vários fatores, incluindo a idade da doadora, a qualidade e o número de embriões transferidos, assim como a idade e a qualidade do endométrio da receptora. Entretanto, a idade da doadora é sem dúvida o fator mais importante relacionado ao sucesso do tratamento *(MALCOLM et al., 2011).*

No Brasil, a lei somente permite a doação de óvulos de doadoras pacientes*(Resolução do Conselho Federal de Medina do Brasil n º 2.121/2015).* Além da preocupação com a idade da doadora, os médicos também têm que se preocupar com o fator de infertilidade que levou a paciente doadora a fazer uma fertilização *in vitro* e se esse fator pode influenciar os resultado de gravidez nas receptoras.

Comumente associada à infertilidade, a SOP é uma desordem endócrina prevalente, sendo frequente a indicação de FIV para tratamento de fertilidade.

Pacientes com SOP submetidas à FIV apresentam uma maior produção de oócitos, requerem menos gonadotrofinas e são mais propensas a ter síndrome de hiperestimulação (SHO) e abortamentos. Entretanto, as taxas de fertilização e gravidez são equivalentes, quando comparadas a pacientes com outras causas de infertilidade. *(ESMAILZADEH et al., 2005; SWANTON et al., 2009; WONG et al., 1995).*

Outro assunto sem resposta é a taxa de sucesso de gestação, quando pacientes com SOP doam óvulos para tratamento de FIV. No entanto, a literatura apresenta poucos estudos avaliando as taxas de gestações e o risco de aborto em pacientes que receberam óvulos de pacientes com SOP *(CHO et al., 2013. WONG et al.,1995).*

Optamos por apresentar a tese no formato de dois artigos que avaliam a eficácia de duas modalidades de técnicas de fertilização *in vitro*, mensurando a taxa de gravidez em doenças ginecológicas distintas.

O objetivo do primeiro artigo é comparar as taxas de gravidez de transferências embrionárias de congelados em mulheres com endometriose profunda com mulheres com outras causas de infertilidade.

O objetivo do segundo artigo compara a taxa de gestação da FIV em receptoras de óvulos de doadoras com SOP versus óvulos de doadoras sem SOP. O objetivo é avaliar se a mulher com SOP pode ser incluída nos programas de doação de oócitos.

4 ARTIGO I - TRANSFERÊNCIA DE EMBRIÕES CONGELADOS EM PACIENTES COM ENDOMETRIOSE PROFUNDA

TRANSFERÊNCIA DE EMBRIÕES CONGELADOS EM PACIENTES COM ENDOMETRIOSE PROFUNDA

George Queiroz Vaz[1,2], Alessandra Viviane Evangelista [1,2], Maria Cecilia Almeida Cardoso[2], Paulo Gallo de Sá[1,2] Maria Cecilia Erthal Campos Martins[2] e Marco Aurelio Pinho Oliveira[1].

1-Departamento de Ginecologia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Boulevard 28 de Setembro, 77; 5° andar - Vila Isabel, Rio de Janeiro - RJ ; Brasil. CEP: 20551-030 Telefone: (55) 21 2868-8269
2- Vida Centro de Fertilidade, Avenida das Américas 6215, sala 3030, Barra da Tijuca, Rio de Janeiro- RJ; Brasil. CEP: 20551-030 Telefone: (55) 21 2868-8269

Autor correspondente: George Vaz Email:georgequeirozvaz@gmail.com

Palavraschaves: Endometriose, Infertilidade, transferência de congelados, Fertilização *in vitro,* embriões congelados.

Artigo submetido ao ***Gynecological Endocrinology Journal*** e formatado conforme as regras para publicação da revista. (Artigo em inglês no anexo A)

Resumo

Introdução: A relação entre endometriose e infertilidade está bem estabelecida e cerca de metade das pacientes com esta doença tem dificuldade para engravidar. A reprodução assistida em mulheres com endometriose costuma apresentar baixas taxas de gravidez. Entretanto, existem poucas informações em relação à transferência de embriões congelados na vigência de endometriose, especialmente nos casos mais avançados.

Objetivo: Comparar as taxas de gravidez de transferência de embriões congelados entre pacientes com endometriose e pacientes sem endometriose.

Métodos: Foi realizado um estudo coorte retrospectivo de revisão de prontuários de 1294 mulheres, com idade entre 18 e 42 anos, submetidas à transferência de embriões congelados em um centro de reprodução humana. Os dados colhidos foram do período de janeiro de 2007 a dezembro de 2013.

Resultados: Não foi encontrada diferença significativa na taxa de gravidez na transferência de embriões congelados entre as mulheres com endometriose profunda e as mulheres com outras causas de infertilidade (SOP, fator masculino, fator tubário e ESCA). As pacientes com endometriose profunda tiveram maior taxa de gravidez quando comparadas com as mulheres classificadas como má respondedoras (OR=5,01; p-valor=0,02).

Conclusão: Não houve diferença entre as taxas de gravidez obtidas através de transferência de embriões congelados na endometriose profunda em comparação com outras causas de infertilidade. Apenas as mulheres classificadas como má respondedoras apresentaram taxa de gravidez inferior.

Introdução

A Endometriose é definida como a presença de tecido endometrial ectópico em sítios extrauterinos. Tipicamente mulheres com endometriose apresentam dismenorreia, dor pélvica, dispareunia e infertilidade *(SENAPATI et al., 2011).* Estima-se que 10 a 15% das mulheres em idade reprodutiva apresentam endometriose e que até 50% destas pacientes se queixam de infertilidade *(KENNEDY et al., 2005; MACERet al., 2012).*

Apesar dos efeitos negativos da endometriose na fertilidade feminina, os mecanismos pelos quais a endometriose interfere no processo reprodutivo seguem controversos e não completamente entendidos. A distorção da anatomia pélvica feminina e um efeito deletério ocasionado pela alteração do microambiente pélvico sobre a função ovariana, a receptividade endometrial e ainda uma diminuição da qualidade embrionária são possíveis mecanismos *(MACERet al., 2012).*

O Uso da Fertilização *in vitro* (FIV) para o tratamento de mulheres inférteis com endometriose é uma opção para alcançar a gravidez *(SURREYet al., 2015; DONGet al., 2013; OPOIENet al., 2012).* No entanto, apesar dos adventos tecnológicos na área da reprodução humana, as taxas de sucesso da fertilização *in vitro* são consideradas baixas e o impacto da endometriose nas técnicas de reprodução humana ainda seguem controversas*(SURREYet al., 2015; DONGet al. 2013; OMLANDet al., 2005; BARNHARTet al., 2002; BARBOSAet al., 2014).*

Na transferência de embriões congelados, a etapa de hiperestimulação ovariana não ocorre.Muitos autores vêm defendendo o uso de embriões congelados alegando que os níveis suprafisiológicos hormonais encontrados na hiperestimulação ovariana em uma FIV com transferência embrionária à fresco levaria a um ambiente endometrial desfavorável à implantação *(SHARKEYet al., 2003; KAO, 2003 et al., SHAPIROet al., 2011; SINGHet al., 2014; JEMMAet al., 2014).*

O endométrio de pacientes com endometriose possui diferenças bioquímicas e microestruturais quando comparada ao endométrio de pacientes sem endometriose. *(KAOet al., 2003; SHAPIROet al. 2011; JONESet al., 2009; MILLERet al., 2010).*Essas diferenças poderiam ser ainda mais significativas quando estimuladas com níveis suprafisiológicos de estrogênios em um ciclo de fertilização *in vitro* com transferência embrionária à fresco.

Não se sabe se a transferência de congelados que sobraram de uma FIV com transferência embrionária à fresco na mulher com endometriose profunda poderia ter resultados inferiores aos das mulheres sem endometriose.

O objetivo do nosso estudo é comparar as taxas de gravidez de transferências embrionárias de congelados em mulheres com endometriose profunda com mulheres com outras causas de infertilidade.

Material e Métodos

Foi realizado um estudo coorte retrospectivo com análise de dados secundários. Os dados foram extraídos do banco de dados e da revisão de prontuários das pacientes submetidas à fertilização *in vitro* em um centro de reprodução humana privado: Vida Centro de Fertilidade, na cidade do Rio de Janeiro, RJ, Brasil, durante o período de janeiro de 2007 a dezembro de 2013.

Foi elaborado um formulário para a coleta de dados dos prontuários das participantes. Esse formulário buscava informações sobre as seguintes variáveis: idade, fator de infertilidade , tipo de transferência (à fresco ou congelada) resultado de gravidez (sim/não), e nas pacientes que engravidaram se houve evolução para abortamento (sim/não).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

Foram incluídas mulheres com idade entre 18 e 42 anos que foram submetidas à transferência embrionária de congelados. Todos os embriões congelados foram provenientes de embriões que sobraram de um tratamento de FIV com transferência de embriões à fresco anterior, independente se houve ou não gravidez com outros óvulos.

O grupo caso incluiu todas as mulheres com endometriose profunda. Em todos eles, a endometriose foi diagnosticada por laparoscopia ou pela presença de imagem altamente sugestiva de endometriose profunda no exame de ressonância magnética da pelve.

O grupo controle incluiu mulheres que foram submetidas à fertilização *in vitro*e que não tinham suspeita de endometriose (CA 125 <35, sem dismenorréia moderada à grave e exame físico sem evidência de endometriose). As indicações de FIV foram classificadas em: 1- fator masculino; 2- síndrome de ovários policísticos (SOP);3- esterilidade sem causa aparente (ESCA); 4- má resposta ovariana (MRO); 5- fator tubário/uterino e 6- outras (como produção independente, casais homoafetivos, casais sorodiscordantes e outras indicações que não se enquadravam nas cinco anteriores).

Nos casos em que a paciente fez mais de um tratamento de fertilização *in vitro* foi considerado apenas o primeiro tratamento. Foram excluídos ciclos com doação de gametas (óvulos ou sêmen), abortamento de repetição.

Objetivos

O objetivo primário foi analisar a taxa de gravidez de transferência de embriões congelados entre mulheres com endometriose profunda e mulheres com outras causas. Foi considerada gravidez, quando houve a presença de batimentos cardio fetais confirmada pela ultrassonografia transvaginal.

O objetivo secundário foi analisar a taxa de abortamento entre os grupos. Foi considerado aborto quando ocorreu perda fetal até 12 semanas.

Fertilização *in vitro* e transferência de embriões

Todas as participantes foram submetidas à hiperestimulação ovariana controlada convencional, usando protocolo longo com análagos do GnRH ou protocolo curto com antagonistas do GnRH. As gonadotrofinas utilizadas foram o FSH recombinante e/ou gonadotrofina menopáusica humana. O protocolo de estimulação foi individualizado de acordo com a história clinica e, principalmente, com a idade cronológica da mulher, os níveis de FSH basal e a contagem de folículos antrais. Foi ajustada de acordo com a resposta do ovário, que foi avaliada por meio de ultrassonografias e pelos níveis séricos de E2. O hCG recombinante foi utilizado para induzir a maturação dos folículos, quando, pelo menos, dois deles atingiam um diâmetro médio de 18 mm. A recuperação oocitária foi realizada 34-36 horas após a injeção de hCG.

Para transferência embrionária de embriões congelados foi realizado sempre o preparo endometrial com valerato de estradiol, iniciando com 4 mg/dia, podendo chegar a 6 mg por 14 a 20 dias. A progesterona micronizada 600 mg/dia era iniciada quando o endométrio estava maior que 8 mm, por 3 dias antes da transferência.

Análise estatística

Utilizou-se a análise bivariada para verificar a associação entre os desfechos da fertilização (gravidez de embrião congelado e aborto) e as variáveis de exposição (faixa etária e causas de infertilidade), sendo calculada a razão de chances (OR) e efetuado o teste do qui-quadrado(X^2) ou o teste exato de fisher, com nível de significância de 5%.Os dados foram analisados com o auxílio do programa Statistical Package for the Social Science(SPSS 20).

Ainda na análise bivariada, criaram-se variáveis binárias (sim/não) a partir da variável “afecções”, sendo obtidas seis novas variáveis: Endometriose, Esterilidade Sem Causa Aparente (ESCA), Má respondedora Ovariana (MRO), Fator Masculino, Sindrome dos ovários Policísticos (SOP) e Tubário. Essas variáveis também foram analisadas através do teste qui-quadrado a fim de verificar associação com os desfechos do estudo.

Resultados

A amostra foi composta por 1294 mulheres que tiveram transferência de embriões congelados. Foram predominantes as mulheres na faixa etária de 30 a 34 anos (34,4%) e de 35 a 39 anos (33%). Pacientes entre 40 e 42 anos representaram 19,2 %, entre 25 a 29 anos 10,3% e menos de 25 anos apenas 3,2% da amostra. No que se refere à patologia, a maioria das pacientes tinha o diagnóstico de fator masculino 424 (32,8%), seguida por fator tubário 268 (20,7%) e endometriose 153 (11,8%), má respondedoras 110 (8,5%), ESCA 79 (6,1%) e SOP 52 (4,0%). Patologias diferentes das listadas anteriormente foram agrupadas como outras causas, representando 207 (16%) pacientes.

A Tabela 1 apresenta a taxa de gravidez com embriões de congelados. Pacientes com endometriose profunda tiveram uma taxa de 7,9%. A doença com maior taxa de gravidez de embriões congelados foi a SOP, com 15,1%.Foi seguida pelo fator masculino (11,1%), fator tubário (8,9%) e ESCA (8,6%). A condição com pior resultado de taxa de gravidez foram pacientes má respondedoras, com 1,7%. As causas que não se encontravam nas classificações anteriores foram agrupadas em "outros" e apresentaram uma taxa de 9,3%. A taxa de gravidez total nas transferências de embriões congelados foi de 9,1%.

A taxa total de abortamento foi de 16,8%. As taxas de abortamento pelas diferentes causas foram: má respondedoras (50%), SOP (25%), fator tubário (17,4%), endometriose (16,6%), ESCA (14,3%) e fator masculino (12,8%). Também foram agrupadas como "outras", causas que não se encontravam nas classificações anteriores, sendo encontrado uma taxa de abortamento de 25%.

Tabela 1. Taxa de gravidez e taxa de abortamento das transferências de embriões congelados.

Afecções	Gravidez		Aborto	
	N	%	N	%
Endometriose	**12/153**	**7,9**	**2**	**16,6**
ESCA	**7/79**	**8,6**	**1**	**14,3**
Má respondedora	**2/110**	**1,7**	**1**	**50**
Masculino	**47/424**	**11,1**	**6**	**12,8**
Outros	**8/207**	**9,3**	**2**	**25**
SOP	**8/52**	**15,1**	**2**	**25**
Tubário	**23/268**	**8,9**	**4**	**17,4**
Total	**107/1294**	**9,1**	**18**	**16,8**

ESCA – Esterilidade Sem Causa Aparente
SOP - Síndrome dos Ovários Policísticos

O teste qui-quadrado mostrou uma associação limítrofe entre afecção e a taxa de gravidez de embriões congelados (p-valor=0,05) e aborto (p-valor=0,11). Essa significância limítrofe se deu basicamente pela baixíssima taxa de gestação nas má respondedoras.

A comparação das taxas de abortamento e gravidez de transferência embrionária de embriões congelados em pacientes com endometriose com outras patologias (ESCA, SOP, Masculino, Tubário, má respondedoras e Outros) está apresentada na *Tabela* 2.

Tabela 2. Comparação das taxas de gravidez e das taxas de aborto nas transferências de embriões congelados entre mulheres com endometriose profunda e outras afecções

. Afecção	Taxa de gravidez			Taxa de aborto	
	Gravidez%	OR	p-value	% Aborto	p-value
Comparação					
ESCA	8.6	0.90	0.84	17.2	0.76
vs					
Endometriose	7.9			14.6	
	n = 233			**n = 77**	
SOP	15.1	0.48	0.13	33.3	0.13 *
vs					
Endometriose	7.9			14.6	
	n = 205			**n = 60**	
Masculino	11.1	0.69	0.26	12	0.64
vs					
Endometriose	7.9			14.6	
	n = 575			**n = 190**	
Fator tubário	8.9	0.88	0.73	16.9	0.73
vs					
Endometriose	7.9			14.6	
	n = 411			**n = 131**	
Má respondedora	1.7	5.01	0.02	10.2	0.11 *
vs					
Endometriose	7.9			14.6	
	n = 271			**n = 61**	
Outros	9.3	0.83	0.70	10	1*
vs					
Endometriose	7.9			14.6	
	n = 238			**n = 68**	

* Test Value Fisher's exact
ESCA - Esterilidade Sem Causa Aparente
SOP - Síndrome dos Ovários Policístico

Não foi encontrada diferença significativa na taxa de gravidez na transferência de embriões congelados entre as mulheres com endometriose profunda e as mulheres com outras causas de infertilidade(SOP, fator masculino, fator tubário e ESCA). As pacientes com endometriose profunda tiveram maior taxa de gravidez quando comparadas com as mulheres classificadas como má respondedoras (OR=5,01; p-valor=0,02). Essa diferença foi também significativa quando se comparou as outras indicações de fiv com as má respondedoras (resultados não mostrados).

Discussão

O sucesso de uma gravidez depende de fatores relacionados ao período pré e pós implantação e à interação entre o embrião e o endométrio materno *(EVANS et al., 2012).* Apesar do avanço significativo em tecnologias de reprodução assistida, as taxas de gravidez ainda são relativamente baixas, sugerindo que a taxa de implantação em ciclos de FIV estimuladas permanece abaixo do ideal *(MOHAMED et al., 2010).*

Embriões com baixo potencial de desenvolvimento e/ou receptividade endometrial inadequada são os maiores responsáveis pelos baixos resultados da FIV. Níveis suprafisiológicos de estrogênio durante a estimulação folicular parecem ser prejudiciais para a receptividade uterina *(SHAPIRO et al., 2011, SINGH et al., 2014; JEMMA et al., 2014).*

A endometriose está associada com a infertilidade já que até 50% das mulheres com endometriose têm dificuldade conceber naturalmente.*(HAMDAM et al., 2014).* A expressão inadequada de marcadores bioquímicos durante a janela de implantação é sugerida como uma das possíveis causas nestas pacientes *(SHARKEY et al., 2003; KAO et al., 2003).*

Na FIV estas diferenças bioquímicas e micro estruturais poderiam estar ainda mais prejudicadas pelos altos níveis hormonais a que são submetidas durante a estimulação folicular.

Em nosso estudo a taxa total de gravidez de transferência de embriões congelados foi de 9,1%, uma taxa considerada baixa quando comparada aos resultados de países europeus *(FERRARETTI et al., 2013).* Entretanto, todos os embriões que foram utilizados em ciclos de Transferência embrionária congelados foram embriões que sobraram de uma transferência à fresco. Neste processo, primeiramente são transferidos os melhores embriões na fase à fresco e, quando há sobras de embriões, estes são congelados para eventual transferência futura. É bem provável que esses embriões congelados tenham uma qualidade inferior, o que poderia explicar a baixa taxa de gravidez.

Outra característica que pode ter influenciado negativamente a taxa de gravidez foi a idade das pacientes e a inclusão de pacientes má respondedoras na análise. Em nosso estudo, 19,2 % das mulheres tinham entre 40 e 42 anos e 52,2% tinham mais de 35 anos. Geralmente essas pacientes são excluídas de outros estudos por terem um impacto negativo evidente nas taxas de gravidez *(OUDENDIJK et al., 2012; CETIN et al., 2010).*

Mohamed et al., em 2010 demonstraram que em mulheres com endometriose submetidas à transferência de embriões congelados tiveram resultados de gravidez significativamente melhores quando comparadas com aquelas sem endometriose. Os

resultados foram comparáveis com os resultados da gravidez em mulheres com endometriose e com transferência à fresco *(MOHAMED et al., 2010).* Entretanto, neste estudo o grupo caso incluiu pacientes em qualquer estágio de endometriose, enquanto o nosso estudo incluiu somente pacientes com endometriose profunda.

Outro diferencial de nosso estudo em relação ao estudo de Mohamed et al. é que classificamos o grupo controle de pacientes sem endometriose em subgrupos, de acordo com as principais causas de infertilidade.

Em nosso estudo, quando comparamos a taxa de gravidez de transferência de embriões congelados de pacientes com endometriose com as principais doenças que causam infertilidade, a única condição que demonstrou uma piora significativa em relação à endometriose foi a paciente má respondedora. Pacientes má respondedoras apresentam uma qualidade embrionária inferior quando comparada com outras causas de infertilidade. Esse parece ser o principal motivo para taxas de gravidez inferiores, não tendo relação provável com a receptividade endometrial *(OUDENDIJK et al., 2012).*

Esses resultados corroboram a revisão de 92 estudos de Barbosa et al., que concluiu que os resultados reprodutivos das mulheres com endometriose submetidas a TRA não devem ser considerados piores e que as chances de nascidos vivos e gravidez clínica não são diferentes do que em mulheres sem endometriose*(BARBOSA et al., 2014).*

A classificação da American Fertility Society é a mais utilizada em estudo de mulheres com endometriose *(ADAMSON et al., 2011).* Em nosso estudos não utilizamos esta classificação e consideramos apenas o diagnóstico de endometriose profunda, o que dificulta uma comparação com outros estudos.

Algumas limitações do nosso estudo merecem ser ressaltadas. Em relação à endometriose, o diagnóstico definitivo é feito por cirurgia (usualmente laparoscopia) com biopsia.Entretanto, em nosso estudo nem todas as mulheres incluídas foram submetidasà laparoscopia. Foi aceito também o diagnóstico de endometriose profunda quando a ressonância magnética (RM) da pelve evidenciava lesão infiltrativa altamente sugestiva da doença. Medeiros et al., em uma metanálise, demonstrou uma alta acurácia da RNM da pelve no diagnóstico de endometriose profunda *(MEDEIROS et al., 2015).*

No grupo com outras patologias, o ideal seria que todas as pacientes tivessem sido submetidas à laparoscopia para excluir o diagnostico de endometriose, mas seria eticamente inaceitável realizar procedimento cirúrgico neste grupo. É possível que mulheres com endometriose subclínica possam ter sido incluídos no grupo de controle, gerando má classificação.

Referências

Adamson GD. Endometriosis classification: an update. Curr Opin Obstet Gynecol. 2011 Aug;23(4):213-20.

Barbosa MA, Teixeira DM, Navarro PA, Ferriani RA, Nastri CO, Martins WP. Impact of endometriosis and its staging on assisted reproduction outcome: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014 Sep;44(3):261-78.

Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitrofertilization. Fertil Steril. 2002 Jun;77(6):1148-55.

Cetin MT, Kumtepe Y, Kiran H, Seydaoglu G. Factors affecting pregnancy in IVF: age and duration of embryo transfer. Reprod Biomed Online. 2010 Mar;20(3):380-6.

Dong X, Liao X, Wang R, Zhang H. The impact of endometriosis on IVF/ICSI outcomes. Int J Clin Exp Pathol. 2013 Aug 15;6(9):1911-8.

Evans J, Hannan NJ, Edgell TA, Vollenhoven BJ, Lutjen PJ, Osianlis T, Salamonsen LA, Rombauts LJ. Fresh versus frozen embryo transfer: backing clinical decisions with scientific and clinical evidence. Hum Reprod Update. 2014 Nov-Dec;20(6):808-21.

Evans J, Hannan NJ, Hincks C, Rombauts LJ, Salamonsen LA. Defective soil for a fertile seed? Altered endometrial development is detrimental to pregnancy success. PLoS One. 2012;7(12):e53098.

Ferraretti AP, Goossens V, Kupka M, Bhattacharya S, de Mouzon J, Castilla JA, Erb K, Korsak V, Nyboe Andersen A; European IVF-Monitoring (EIM) Consortium for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2009: results generated from European registers by ESHRE. Hum Reprod. 2013 Sep;28(9):2318-31.

Jones CJ, Inuwa IM, Nardo LG, Litta P, Fazleabas AT. Eutopic endometrium from women with endometriosis shows altered ultrastructure and glycosylation compared to that from healthy controls--a pilot observational study. Reprod Sci. 2009 Jun;16(6):559-72.

Kao LC, Germeyer A, Tulac S, Lobo S, Yang JP, Taylor RN, Osteen K, Lessey BA, Giudice LC. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. Endocrinology. 2003 Jul;144(7):2870-81.

Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, Hummelshoj L, Prentice A, Saridogan E; ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. Hum Reprod. 2005 Oct;20(10):2698-704.

Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. Obstet Gynecol Clin North Am. 2012 Dec;39(4):535-49.

Medeiros LR, Rosa MI, Silva BR, Reis ME, Simon CS, Dondossola ER, da Cunha Filho JS. Accuracy of magnetic resonance in deeply infiltrating endometriosis: a systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2015 Mar;291(3):611-21.

Miller DL, Jones CJ, Aplin JD, Nardo LG. Altered glycosylation in peri-implantation phase endometrium in women with stages III and IV endometriosis. Hum Reprod. 2010 Feb;25(2):406-11.

Mohamed AM, Chouliaras S, Jones CJ, Nardo LG. Live birth rate in fresh and frozen embryo transfer cycles in women with endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011 Jun;156(2):177-80.

Omland AK, Abyholm T, Fedorcsák P, Ertzeid G, Oldereid NB, Bjercke S, Tanbo T. Pregnancy outcome after IVF and ICSI in unexplained, endometriosis-associated and tubal factor infertility. Hum Reprod. 2005 Mar;20(3):722-7.

Opøien HK, Fedorcsak P, Omland AK, Abyholm T, Bjercke S, Ertzeid G, Oldereid N, Mellembakken JR, Tanbo T. In vitro fertilization is a successful treatment in endometriosis-associated infertility. Fertil Steril. 2012 Apr;97(4):912-8.

Oudendijk JF, Yarde F, Eijkemans MJ, Broekmans FJ, Broer SL. The poor responder in IVF: is the prognosis always poor?: a systematic review. Hum Reprod Update. 2012 Jan-Feb;18(1):1-11.

Revised American Fertility Society classification of endometriosis: 1985. Fertil Steril. 1985 Mar;43(3):351-2.

Senapati S, Barnhart K. Managing endometriosis-associated infertility. Clin Obstet Gynecol. 2011 Dec;54(4):720-6.

Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Hudson C, Thomas S. Evidence of impaired endometrial receptivity after ovarian stimulation for in vitro fertilization: a prospective randomized trial comparing fresh and frozen-thawed embryo transfer in normal responders. Fertil Steril. 2011 Aug;96(2):344-8.

Sharkey AM, Smith SK. The endometrium as a cause of implantation failure. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2003 Apr;17(2):289-307.

Singh N, Lata K, Naha M, Malhotra N, Tiwari A, Vanamail P. Effect of endometriosis on implantation rates when compared to tubal factor in fresh non donor in vitro fertilization cycles. J Hum Reprod Sci. 2014 Apr;7(2):143-7.

Surrey ES. Endometriosis-Related Infertility: The Role of the Assisted Reproductive Technologies. Biomed Res Int. 2015;2015:482959.

5 ARTIGO II – PACIENTES PORTADORAS DA SÍNDROME DE OVÁRIOS POLICÍSTICOS SÃO BOAS CANDIDATAS A OVODOAÇÃO?

PACIENTES PORTADORAS DA SÍNDROME DE OVÁRIOS POLICÍSTICOS SÃO BOAS CANDIDATAS A OVODOAÇÃO?

George Queiroz Vaz[1,2], Alessandra Viviane Evangelista [1,2], Maria Cecilia Almeida Cardoso[2], Paulo Gallo de Sá[1,2] Maria Cecilia Erthal Campos Martins[2] e Marco Aurelio Pinho Oliveira[1].

1-Departamento de Ginecologia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Boulevard 28 de Setembro, 77; 5° andar - Vila Isabel, Rio de Janeiro - RJ ; Brasil. CEP: 20551-030. Telefone: (55) 21 2868-8269
2- Vida Centro de fertilidade, Avenida das Américas 6215, sala 303 , Barra da Tijuca, Rio de Janeiro- RJ; Brasil. CEP: 22793-080 Telefone: (55) (21) 2493-0758

Autor correspondente: George Vaz Email:georgequeirozvaz@gmail.com

Palavras-chave: síndrome dos ovários policísticos, infertilidade, fertilização *in vitro*, doação de óvulos, ovodoação.

Artigo submetido ao *Journal of Biomedicine and Biotechnology* (Artigo em inglês em anexo B).

Resumo

Introdução: A utilização de óvulos doados para FIV em pacientes com falência ovariana é universalmente reconhecida. A inclusão de pacientes com SOP em programas de ovodoação é questionávelpor apresentarem uma diminuição da qualidade dos óvulos e taxas de fertilização mais baixas, além de uma maior chance da ocorrência da síndrome de hiperestimulação.

Objetivo: Comparar a taxa de gestação de mulheres submetidas à FIV, como receptoras de pacientes com SOP, e mulheres submetidas à FIV, como receptoras de pacientes com outras doenças, e avaliar se a SOP é uma boa escolha para programas de doação de oócitos.

Desenho: Estudo coorte retrospectivo

Métodos: Total de 234 pacientes submetidas à FIV como receptoras de óvulos. As pacientes foram divididas em dois grupos: Grupo I - Receptoras de doadoras com SOP (n = 36); Grupo II - receptoras de doadoras sem SOP (n = 198). Os prontuários médicos foram revisados e as taxas de implantação, fertilização e gravidez foram calculadas. Foram utilizados os testes de Student para analisar dados numéricos e teste do qui-quadrado foi utilizado para analisar as taxas de gravidez, fertilização e implantação.

Resultados: Pacientes com SOP tiveram uma média de 3,2 mais oócitos recuperados, mas não houve diferença entre o número de oócitos maduros que foram usados para doação entre os grupos. Observou-se também que o número de embriões transferidos também não foi significativamente diferente, assim como as taxas de fertilização e de implantação. As taxas

de gravidez clínicacumulativas também não foram significativamente diferentes: 28% e 26% no Grupo I e do Grupo II, respectivamente.

Conclusões: O uso de doadoras com SOP não afetou os resultados da receptora, portanto, as mulheres com SOP não devem ser excluídas dos programas de doação de óvulos.

Palavras-chave*:* síndrome de ovários policísticos, infertilidade, fertilização *in vitro*, ovodação, doação de óvulos.

Introdução

A utilização de oócitos doados para o tratamento de mulheres inférteis, principalmente na falência ovariana, nas doenças genéticas e nas falhasda FIV com oócitos autólogos, vem aumentado consideravelmente nas últimas décadas. A taxa de sucesso da doação de óvulos pode ser influenciada por vários fatores, incluindo a idade da doadora, a qualidade e o número de embriões transferidos, assim como a idade e a receptividade do endométrio da receptora. Entretanto, a idade da doadora é sem dúvida o fator mais importante relacionado ao sucesso do tratamento *(MALCOLM et al., 2011).*

Os oócitos doados podem ser provenientes de: 1- doadoras não-pacientes, que incluem subtipos diferentes; doadoras voluntárias (doação sem recompensa financeira), doadores conhecidos (doação para destinatários conhecidos), 2- doadores comerciais (doação com compensação monetária) e 3- doadoras pacientes. As doadoras pacientes são aquelas que serão submetidas à fertilização *in vitro* e concordam em doar uma parte dos seus ovócitos para o tratamento de outros, a fim de receber o tratamento subsidiado.Mais raramente são pacientes que doam espontaneamente seus óvulos excedentes de seus tratamentos prévios. *(PUREWAL et al., 2009)*. No Brasil, a lei permite somente a doação de óvulos de doadoras pacientes(Resolução do Conselho Federal de Medina do Brasil nº 2.121/2015). Além da preocupação com a idade da doadora, os médicos também têm que se preocupar com o fator de infertilidade que levou a paciente doadora a fazer a fertilização *in vitro* (FIV) e se esse fator pode influenciar o resultado de gravidez nas receptoras.

Comumente associada à infertilidade, a síndrome dos ovários policísticos é a desordem endócrina mais frequente em mulheres na idade reprodutiva, estimando-se uma prevalência que varia de 6 a 21% (*YILDIZ et al., 2012; JOHAM et al., 2015).*

Pacientes com SOP submetidas à FIV apresentam uma maior produção de oócitos, requerem menos gonadotrofinas e são mais propensas a ter síndrome de hiperestimulação (SHO) e abortamentos. Entretanto, as taxas de fertilização e gravidez parecem serequivalentes

quando comparadas à pacientes com outras causa de infertilidade. *(ESMAILZADEH et al., 2005; SWANTON et al., 2009; WONG et al., 1995)*

Apesar das evidências do bom resultado da FIV em pacientes com SOP, em relação à eficácia do tratamento com óvulos doados pelas mesmas ainda não está bem estabelecida.

A literatura apresenta poucos estudos avaliando as taxas de gestações e o risco de aborto em pacientes que receberam óvulos de pacientes com SOP *(CHO et al., 2013. WONG et al.,1995).*

O objetivo deste trabalho é comparar a taxa de gestação de mulheres submetidas à FIV, como receptoras de pacientes com SOP, e mulheres submetidas a FIV, como receptoras de pacientes com outras doenças, e avaliar se a SOP é uma boa escolha para programas de doação de oócitos.

Material e Métodos

Foi realizado um estudo coorte retrospectivo, com análise de dados secundários. Os dados foram extraídos do banco de dados e da revisão de prontuários das pacientes receptoras de oócitos em um programa de fertilização *in vitro* com oócitos doados do centro de reprodução humana privado: Vida - Centro de Fertilidade, na cidade do Rio de Janeiro, RJ, Brasil, durante o período de janeiro de 2007 a dezembro de 2013.

Foi elaborado um formulário para a coleta de dados dos prontuários das participantes. Este formulário buscava informações sobre as seguintes variáveis: idade da receptora, idade da doadora, fator de infertilidade, total de unidades de gonadotrofinas utilizadas, números de dias da duração do estímulo, números de folículos maiores que 14 mm de diâmetro médio no dia do hCG, números de oócitos recuperados da doadora, números de oócitos maduros (metáfase II) que foram utilizados para receptora, número de embriões fertilizados no primeiro dia após a realização da técnica de FIV, a técnica utilizada para FIV (convencional ou ICSI), número de embriões transferidos, números de embriões congelados, taxa de fertilização, taxa de gravidez e taxa de gravidez cumulativa.

Um total de 251 pacientes, entre 18 e 50 anos, foram receptoras em um tratamento de FIV com oócitos doados e 17 pacientes foram excluídas por falta de informações. Foram incluídas no estudo 234 pacientes que, posteriormente,foram separadas em 2 grupos para comparação. O grupo caso foi composto por 36 pacientes que receberam oócitos doados provenientes de mulheres com SOP, diagnosticadas segundo o critério de Rotterdam (The Rotterdam ESHRE/ ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group, 2004). O grupo

controle foi composto por 198 mulheres que receberam oócitos doados provenientes de mulheres com outros diagnósticos de infertilidade, excluindo SOP.

Objetivos

O objetivo primário foi comparar taxa de gravidez entre os grupos. Foi considerada gravidez quando houve a presença de batimentos cardiofetais confirmada pela ultrassonografia transvaginal.

Osobjetivos secundários foram comparar a taxa de implantação e a taxa de fertilização. A taxa de fertilização foi definida como a razão de embriões que apresentaram dois pro núcleos no primeiro dia após a fertilização, divididos pelos número de oócitos fertilizados. A taxa de implantação foi definida como o número sacos gestacionais visibilizados dividido pelo número de embriões transferidos.

Fertilização *in vitro*

Todas as doadoras participantes foram submetidas à hiperestimulação ovariana controlada convencional, usando protocolo longo com análogos do GnRH ou protocolo curto com antagonistas do GnRH. As gonadotrofinas utilizadas foram FSH recombinante e/ou gonadotrofinamenopáusica humana (HMG). O protocolo de estimulação foi individualizado de acordo com a história clínica, com a idade cronológica da mulher, com os níveis de FSH basal e com a contagem de folículos antrais.Foi ajustada de acordo com a resposta do ovário, que foi avaliada por meio de ultrassonografia e dos níveis séricos de E2. O hCG recombinante foi utilizado para induzir a maturação de folículos, quando pelo menos dois folículos atingem um diâmetro médio de 18 mm. A recuperação oocitária foi realizada 34-36 horas após a injecção de hCG.

Os preparos endometriais das receptoras foram realizados utilizando a dose inicial de 4 mg estradiol/ dia, chegando até 6 mg/dia, para induzir o endométrio para > 8 milímetros de espessura na medição ultrassonográfica. No dia da retirada de óvulos da doadora foi iniciado a progesterona, que era mantida até o teste de gravidez.

Análise estatística

O teste de T student foi utilizado para comparar as médias analisadas entre os grupos

e o teste qui-quadrado foi utilizado para comparar as taxas de gravidez cumulativa, as taxas de fertilização e de implantação. Para todas as comparações, a significância estatística foi determinada como um valor de p<0,05.Os dados foram analisados com o auxílio do programa *StatisticalPackage for the Social Science*(SPSS 20).

Resultados

As médias de idade das receptoras que receberam óvulos de pacientes com ou sem SOP foramidênticas, de 42 (± 5) anos.As doadoras com SOP tiveram uma idade média de 30 (±3,5) anos *versus* 29 (±3,5) anos das doadoras sem SOP. Pacientes com SOP, quando estimuladas, necessitaram significativamente menos gonadotrofinas, quando comparadas com as doadoras sem SOP (1722 ±738 UI vs 2089 ±662 UI). Utilizaram, em média, menos 367 UI de gonadotrofinas e o número de dias de estímulo foi similar entre os grupos (9,84 ± 2,95 dias vs 10,19 ±3,14 dias). As características da resposta ovariana das pacientes com SOP e sem SOP estão apresentadas na Tabela 1.

Outra variável avaliada foi o número de oócitos recuperados. Pacientes com SOP tiveram, em média, 3,2 oócitos a mais recuperados (18,40 ±8,21 vs 21,63 ±10,44).Entretanto, não foram encontradas diferenças entre os grupos no número de oócitos maduros que foram utilizados para doação(7,91 ±3,2 vs 7,39 ±2,9).

Tabela 1. Comparação do estímulo ovariano entre pacientes com SOP e sem SOP.

Variável	**Não SOP(n=198)**	**SOP (n=36)**	
Média(DP)	**Média(DP)**	***p*-valor**	
Idade da Doadora	29 (±3,49)	30 (±3,51)	0,92
Total de Gonadotrofina(UI)	2089 (±662)	1722 (±738)	<0,05
Dias de estímulo	9,84 (±2,95)	10,19 (±3,14)	0,51
Folículos > 14 mm	11,08 (±4,82)	12,53 (±4,55)	0,1
Oócitos Recuperados	18,40 (±8,21)	21,63 (±10,44)	<0,05

DP – Desvio padrão
UI - Unidades Internacionais

Observou-se que o número de embriões transferidos (2,2 ±0,6 vs 2,6 ±0,9) e congelados (3,4 ±2,2 vs 3,0±2,2) também não foram significativamente diferentes entre os dois grupos (Tabela 2) .

Tabela 2.Comparação das características da fertilização *in vitro* entre receptoras de pacientes com SOP e sem SOP.

Variável	Não SOP(n=198)	SOP (n=36)	
	Média(DP)	Média(DP)	*p*-valor
Idade da receptora	42 (±5)	42 (±5 SD)	0,92
Oócitos (M II) usados	7,91 (±3,25)	7,39 (±2,92)	0,37
Embriões fertilizados	5,21 (±2,85)	5,11 (±2,79)	0,85
Embriões transferidos	2,23 (±0,64)	2,65 (±0,96)	0,56
Embriões transferidos	3,39 (±2,24)	3,88 (±2,18)	0,43

DP – Desvio padrão
M II - Metáfase dois

As taxas de gravidez clínica foram similares entreas receptoras de doadoras com SOP e as receptoras de doadoras sem SOP (28% e 26%; p= 0,83). As taxas de fertilização (11% *vs* 13%) e as taxas de implantação (69% *vs* 67%) também não foram significativamente diferentes (Tabela 3).

Tabela 3. Resultados clínicos entre receptoras de pacientes com SOP e sem SOP.

Resultado	Não SOP(n=198)		SOP (n=36)	
%	(N°)	%	(N°)	*p*-valor
Taxa de Implantação	13	(51/379)	11 (7/61)	0,83
Taxa de Fertilização	67	(1032/1551)	69 (184/266)	0,42
Taxa de Gravidez	26	(51/199)	28	(10/36) 0,79

Discussão

A SOP afeta entre 6 e 21 % das mulheres em idade reprodutiva e é uma importante causa de infertilidade *(YILDIZ et al., 2012; JOHAM et al., 2015).* Fatores além da anovulação, tais como, baixa qualidade do embrião têm sido sugeridos como fatores causais. Diversos estudos sugerem que a SOP está associada a distúrbios na maturação de oócitos. *(SUNDWALLet al.,2015).*

Dessa forma, existe preocupação de que a paciente com SOP, por apresentar uma doença ovariana, possa ser uma má opção para o programa de ovodoação. Em nosso estudo, alguns elementos da resposta ovariana das pacientes com SOP podem se encarados até como positivos, tais como a necessidade de menor uso de gonadotrofina e o maior número de oócitos recuperados. Estes fatos se devem pela sensibilidade aumentada para as gonadotrofinas nas mulheres com SOP, (*JOHAM*et al.,2015; *ESMAILZADEH*et al.,2005) e também devido a um maior número de folículos recrutados (*SWANTON*et al.,2009).

A necessidade de menos de gonadotropina reduz os custos da estimulação ovárica. No entanto, alguns custos adicionais podem ser necessários para tratar pacientes com SHO. A SHO grave tem uma incidência de cerca de 1% dos ciclos de tratamento. Frequentemente,essas pacientes com a forma grave da síndrome requerem hospitalização. Deve notar-se que, as complicações da SHO podem ser evitadas, na maioria das vezes, com o uso de um protocolo adequado e estratégias de prevenção *(DELVIGNE, 2009).* Em nosso estudo não encontramos casos graves de SHO nas 36 mulheres com SOP estudadas.

Alguns estudos relatam que as mulheres com SOP produzem óvulos de qualidade ruim, apresentando taxas de fertilização mais baixas, quando comparadas ao grupo controle*(DOR et al., 1995; Cho et al., 2013; ENGMANN et al., 2008).*

Niu et al. (2014) sugerem que o desenvolvimento adequado do oócito está associado com o metabolismo normal de lípidos. As mulheres obesas com SOP apresentariam concentrações aumentadas de ácido linoleico e palmitoleico, tanto no plasma quanto no fluido folicular, que poderiam contribuir para os fracos resultados de gravidez em FIV nas pacientes com SOP*(NIU et al., 2014).*

Em nosso estudo não observamos alteração em relação ao número de oócitos recuperados, nas taxas de fertilização e na taxa de gravidez cumulativa entre mulheres doadoras com SOP e sem SOP. Também não apresentaram diferenças no número de embriões com dois pronúcleos no dia 1, estando estes dados coerentes com a literatura*(ZHONG et al., 2012)*

A alteração da morfologia dos ovários é um achado frequente na SOPe é definida por um número excessivo de folículos por ovário e um aumento no volume ovariano *(DEWAILLYet al., 2014).* O significado clínico do achado isolado dessas alterações não é bem conhecido, mas existem algumas evidências de que as mulheres com morfologia de ovários policísticos e as pacientes com SOP compartilhem dos mesmos distúrbios metabólicos. *(CHOet al., 2013).*

Cho et al., comparando 113 mulheres com ovários aparentemente normais e 36 mulheres com morfologia isolada de ovários policísticos, observaram que mulheres com morfologia de ovários policísticos, da mesma forma que na SOP, produzem mais óvulos, além de possuírem sensibilidade aumentada para gonadotrofinas.Apesar disso, encontraram taxas de fertilização e de gravidez equivalentes entre os dois grupos.

Os nossos resultados sugerem que asdoadoras com SOP oferecem taxas de implantação e de gravidez para as receptoras semelhantes às oferecidas pelas pacientes sem SOP. Portanto, mulheres com SOP não devem ser excluídas dos programas de ovodoação.

Referências

Cho M, Ambartsumyan G, Danzer H, Brennan K, Surrey M. The clinical ramifications of polycystic ovarian morphology in oocyte donors. J Assist Reprod Genet. 2013;30:233–238.

Delvigne A. Symposium: Update on prediction and management of OHSS. Epidemiology of OHSS. Reprod Biomed Online. 2009;19:8–13

Dewailly D, Alebic MS, Duhamel A, Stojanovic N. Using cluster analysis to identify a homogeneous subpopulation of women with polycystic ovarian morphology in a population of non-hyperandrogenic women with regular menstrual cycles. Human Reproduction. 2014;29:2536–2543.

Dor J, Shulman A, Levran D, Ben-Rafael Z, Rudak E, Mashiach S. The treatment of patients with polycystic ovarian syndrome by invitro fertilization and embryo transfer: a comparison of results with those of patients with tubal infertility. Human Reproduction. 1990;5:816–818.

Engmann L, DiLuigi A, Schmidt D, Nulsen J, Maier D, Benadiva C. The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized controlled study. Fertility and Sterility. 2008;89:84–91.

Esmailzadeh S, Faramarzi M, Jorsarai G. Comparison of in vitro fertilization outcome in women with and without sonographic evidence of polycystic ovarian morphology. European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology. 2005;121:67–70

Joham AE, Teede HJ, Ranasinha S, Zoungas S, Boyle J. Prevalence of infertility and use of fertility treatment in women with polycystic ovary syndrome: data from a large community-based cohort study. J Womens Health (Larchmt). 2015;24:299–307.

Malcolm Faddy, Roger Gosden, Kamal Ahuja, Kay Elder. Egg sharing for assisted conception: a window on oocyte quality. Reproductive BioMedicine Online. 2011;22:88–93.

Niu Z, Lin N, Gu R, Sun Y, Feng Y. Associations Between Insulin Resistance, Free Fatty Acids, and Oocyte Quality in Polycystic Ovary Syndrome During In Vitro Fertilization. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:E2269–E2276.

Purewal S, van den Akker OB. Systematic review of oocyte donation: investigating attitudes, motivations and experiences. Hum Reprod Update. 2009;15:499–515.

Resolução Conselho Federal de Medina do Brasil n º 2.121/2015. Diário Oficial da União. Republica Federativa do Brasil. 24 de setembro de 2015, Seção I, p. 117.

Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod. 2004;19:41–47.

Sundvall L, Kirkegaard L, Ingerslev HJ, Knudsen UB. Unaltered timing of embryo development in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS): a time-lapse study.J Assist Reprod Genet. 2015;32:1031–1042.

Swanton A, Storey L, McVeigh E, Child T. IVF outcome in women with PCOS, PCO and normal ovarian morphology. European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology. 2009;149:68–71.

Wong IL, Morris RS, Lobo RA, Paulson RJ, Sauer MV. Isolated polycystic morphology in ovum donors predicts response to ovarian stimulation. Human Reproduction. 1995;10:524–528.

Yildiz BO, Bozdag G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. Hum Reprod. 2012;27:3067–3073.

Zhong YP, Ying Y, Wu HT, Zhou CQ, Xu YW, Wang Q, Li J, Shen XT, Li J. Comparison of Endocrine Profile and In Vitro Fertilization Outcome in Patients with PCOS, Ovulatory PCO, or Normal Ovaries. International Journal of Endocrinology.2012;2012:492803.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A fertilização *in vitro* constituiu um marco da revolução tecnológica no âmbito da Medicina. É considerada uma tecnologia estratégica e controversa pelo seu potencial de transformação da vida e dos conceitos sociais. Hoje, mulheres inférteis , sem parceiros , com laqueadura tubária , menopausadas ou até mesmo as histerectomizadas podem tornar-se mães. Também casais homoafetivos por meio do uso dos próprios gametas ou de gametas doados, podem realizar o desejo de terem filhos biológicos ou não biológicos.

Muitas são as lacunas a serem preenchidas no campo da reprodução humana assistida. Os dois temas abordados nesta tese sobre fertilização *in vitro* são atuais e nos deram uma visão de problemas distintos e relevantes.

Em relação as questões abordadas sobre a transferências de embriões congelados em pacientes com endometriose, verificamos que a taxa de gestação foi a menor entre os grupos (excluindo as mulheres com má resposta ovariana), porém não atingiu significância estatística. É possível que, com uma amostra maior, seja encontrada uma diferença significativa entre as taxas de gravidez de pacientes com endometriose profunda e pacientes sem endometriose. Essa hipótese é possível, pois existem alguns trabalhos que mostram piores resultados reprodutivos em pacientes com endometriose. Além da possibilidade de produzirem óvulos de pior qualidade, estudos também apontam para um efeito deletério na implantação embrionária, causado por ambiente endometrial não favorável.

Outro ponto relevante é que observamos os resultados apenas de embriões congelados que sobraram de um ciclo de FIV com transferência embrionária à fresco. Nestes ciclos são transferidos à fresco os embriões de melhor qualidade, aumentado a probabilidade de que os embriões que sobram e são congelados tenham uma qualidade diminuída, o que também explicaria um resultado global ruim da taxa de gravidez em nosso estudo.

Hoje em dia, muitos autores já defendem o congelamento total de embriões como rotina (sem nenhuma transferência à fresco) , alegando que a transferência de congelados de embriões de boa qualidade aumenta a chance de gravidez, quando comparados à FIV convencional com transferências à fresco (*EVANS*et al., 2014).

No período de 2007 a 2013 foram realizadas 2030 tratamentos de FIV na clínica VIDA Centro de Fertilidade, destas 2030 pacientes, 1513 tiveram embriões congelados. Dessas, 1278 foram congelamentos de sobras de embriões após transferência à fresco e 235

de congelamento total (de todos os embriões). Importante notar que algumas pacientes fazem mais de 1 ciclo de FIV, portanto o número de FIV não correspondem ao número de pacientes.

A maioria dos trabalhos apresenta os resultados da FIV em pacientes com endometriose após diagnóstico cirúrgico, com biopsia. Atualmente não existe dúvidas que os focos de endometriose devam ser ressecados ou cauterizados durante o procedimento cirúrgico. Portanto, a maioria das mulheres com diagnóstico cirúrgico de endometriose que vão para a FIV podem não ter mais focos ativos da doença (ou apresentam redução importante da mesmos). Esse grupo tratado seria muito mais próximo de uma mulher sem endometriose do que aquela mulher que nunca operou ou tem endometriose recidivada. Para que isso seja avaliado é fundamental aceitar o diagnóstico por imagem da endometriose, em particular do endometrioma de ovário e da endometriose profunda.

Seria interessante a condução de um estudo utilizando o diagnóstico de endometriose profunda pela RM , como utilizado em nosso trabalho, para avaliar o impacto desta doença em pacientes não operadas, que serão submetida à FIV convencional ou à transferência de embriões congelados totais.

Em relação ao segundo trabalho, verificamos que os resultados são satisfatórios e que mulheres com SOP não precisam ser excluídas de programas de doação de óvulos. Entretanto, é necessário ter uma preocupação ainda maior com a síndrome de hiperestimulação ovariana em pacientes candidatas à ovodoação com SOP, considerando que existe uma tendência de alguns centros de aumentar a dose de gonadotrofinas durante estímulo ovariano de pacientes candidatas à ovodoação.

Em nosso estudo não houve a ocorrência SHO, em sua forma grave, em nenhumas das 36 pacientes com SOP. Mas acreditamos que a prática de aumentar a dose de gonadotrofina poderia aumentar a incidência da forma grave da SHO.

Se a lei brasileira permitisse a doação de óvulos de forma comercial ou de doadoras não pacientes , como nos EUA, seria mais prudente excluir mulheres com SOP dos programas de ovodoação. Poderia ser considerada um transgressão ética submeter mulheres com risco aumentado de SHO a um ciclo de FIV por uma compensação estritamente financeira.

No caso do Brasil, as doadoras são pacientes e serão submetidas a um ciclo de FIV, independente da condição de serem candidatas ou não a ovodoação. Na ovodoação, essas mulheres não deveriam ter a dose aumentada e sim reduzida , já que mostramos que elas necessitam, em média, de doses menores de gonadotrofinas.

CONCLUSÕES

1. A taxa de gravidez na FIV com transferência de embriões congelados emmulheres com endometriose profunda é semelhante a dos outros grupos comindicação de FIV, exceto as más respondedoras.
2. A taxa global de sucesso com a transferência de sobra de embriões congelados é inferior às taxas de sucesso descritas na literatura com as transferências à fresco.
3. As taxas de gravidez nas FIV obtidas em um programa de ovodoação sãosemelhantes quando as doadoras apresentam SOP ou não.
4. As pacientes com SOP necessitam de menor quantidade de gonadotrofinas eproduzem maior número de folículos que as mulheres sem SOP.

REFERÊNCIAS

Adamson GD. Endometriosis classification: an update. Curr Opin Obstet Gynecol. 2011 Aug;23(4):213-20.

Anawalt BD. Approach to male infertility and induction of spermatogenesis. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Sep;98(9):3532-42.

Andersen AN, Goossens V, Ferraretti AP, Bhattacharya S, Felberbaum R, de Mouzon J, Nygren KG; European IVF-monitoring (EIM) Consortium; European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2004: results generated from European registers by ESHRE. Hum Reprod.2008 Apr;23(4):756-71.

Aziz MU, Anwar S, Mahmood S. Hysterosalpingographic evaluation of primary and secondary infertility. Pak J Med Sci. 2015 Sep-Oct;31(5):1188-91.

Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF; Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Fertil Steril. 2009 Feb;91(2):456-88.

Balen AH, Rutherford AJ. Management of infertility. BMJ. 2007 Sep 22;335(7620):608-11.

Barbosa MA, Teixeira DM, Navarro PA, Ferriani RA, Nastri CO, Martins WP. Impact of endometriosis and its staging on assisted reproduction outcome: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014 Sep;44(3):261-78.

Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitrofertilization. Fertil Steril. 2002 Jun;77(6):1148-55.

Boomsma CM, Heineman MJ, Cohlen BJ, Farquhar C. Semen preparation techniques for intrauterine insemination. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4):CD004507.

Borges Junior, Edson; Mara Rossi, Lia; Chagas Rocha, Cláudia; Calabresi, Fernando; Camargo Bussato,Wagner; Iaconelli Jr, Assumpto. Importância dos parâmetros seminais nos resultados de inseminação intrauterina, RBGO. 2003 25(4):243-248.

Borini A, Lagalla C, Bonu MA, Bianchi V, Flamigni C, Coticchio G. Cumulative pregnancy rates resulting from the use of fresh and frozen oocytes: 7 years'experience. Reprod Biomed Online. 2006 Apr;12(4):481-6.

Briceag I, Costache A, Purcarea VL, Cergan R, Dumitru M, Briceag I, Sajin M, Ispas AT. Current management of tubal infertility: from hysterosalpingography to ultrasonography and surgery. J Med Life. 2015 Apr-Jun;8(2):157-9.

Briceag I, Costache A, Purcarea VL, Cergan R, Dumitru M, Briceag I, Sajin M, Ispas AT. Fallopian tubes--literature review of anatomy and etiology in female infertility. J Med Life. 2015 Apr-Jun;8(2):129-31.

Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. Endocr Rev. 2009 Aug;30(5):465-93.

Burmeister L, Palermo GD, Rosenwaks Z. IVF: the new era. Int J Fertil Womens Med. 2001 May-Jun;46(3):137-44.

Cetin MT, Kumtepe Y, Kiran H, Seydaoglu G. Factors affecting pregnancy in IVF: age and duration of embryo transfer. Reprod Biomed Online. 2010 Mar;20(3):380-6.

Cho M, Ambartsumyan G, Danzer H, Brennan K, Surrey M. The clinical ramifications of polycystic ovarian morphology in oocyte donors. J Assist Reprod Genet. 2013;30:233–238.

Chronopoulou E, Harper JC. IVF culture media: past, present and future. Hum Reprod Update. 2015 Jan-Feb;21(1):39-55.

De Paula Martins,Wellington; Oliveira Nastri,Carolina; Andrea De Albuquerque Sales Navarro,Paula; Rui Alberto Ferriani. Hormônios utilizados na estimulação ovariana, Femina, Fev 2010; vol. 38 nº 2:105-110

Delvigne A. Sympsium: Update on prediction and management of OHSS. Epidemiology of OHSS. Reprod Biomed Online. 2009;19:8–13.

Dewailly D, Alebic MS, Duhamel A, Stojanovic N. Using cluster analysis to identify a homogeneous subpopulation of women with polycystic ovarian morphology in a population of non-hyperandrogenic women with regular menstrual cycles. Human Reproduction. 2014;29:2536–2543.

Dirceu Henrique Mendes Pereira. A história da reprodução humana no Brasil. FEMINA. Fev 2001; vol 39 nº 2:59-64

Dong X, Liao X, Wang R, Zhang H. The impact of endometriosis on IVF/ICSI outcomes. Int J Clin Exp Pathol. 2013 Aug 15;6(9):1911-8.

Dor J, Shulman A, Levran D, Ben-Rafael Z, Rudak E, Mashiach S. The treatment of patients with polycystic ovarian syndrome by invitro fertilization and embryo transfer: a comparison of results with those of patients with tubal infertility. Human Reproduction. 1990;5:816–818.

Dumitrescu R, Mehedintu C, Briceag I, Purcarea VL, Hudita D. The polycystic ovary syndrome: an update on metabolic and hormonal mechanisms. J Med Life. 2015 Apr-Jun;8(2):142-5.

Engmann L, DiLuigi A, Schmidt D, Nulsen J, Maier D, Benadiva C. The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized controlled study. Fertility and Sterility. 2008;89:84–91.

ESHRE Capri Workshop Group. Health and fertility in World Health Organization group 2 anovulatory women. Hum Reprod Update. 2012 Sep-Oct;18(5):586-99.

ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine insemination. Hum Reprod Update. 2009 May-Jun;15(3):265-77.

Esmailzadeh S, Faramarzi M, Jorsarai G. Comparison of in vitro fertilization outcome in women with and without sonographic evidence of polycystic ovarian morphology. European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology. 2005;121:67–70.

Evans J, Hannan NJ, Edgell TA, Vollenhoven BJ, Lutjen PJ, Osianlis T,Salamonsen LA, Rombauts LJ. Fresh versus frozen embryo transfer: backing clinical decisions with scientific and clinical evidence. Hum Reprod Update. 2014 Nov-Dec;20(6):808-21.

Evans J, Hannan NJ, Hincks C, Rombauts LJ, Salamonsen LA. Defective soil for a fertile seed? Altered endometrial development is detrimental to pregnancy success. PLoS One. 2012;7(12):e53098.

Fadhlaoui A, Bouquet de la Jolinière J, Feki A. Endometriosis and infertility: how and when to treat? Front Surg. 2014 Jul 2;1:24.

Ferraretti AP, Goossens V, Kupka M, Bhattacharya S, de Mouzon J, Castilla JA, Erb K, Korsak V, Nyboe Andersen A; European IVF-Monitoring (EIM) Consortium for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2009: results generated from European registers by ESHRE. Hum Reprod. 2013 Sep;28(9):2318-31.

Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L; ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. Hum Reprod. 2011 Jul;26(7):1616-24.

Gelbaya TA, Potdar N, Jeve YB, Nardo LG. Definition and epidemiology of unexplained infertility. Obstet Gynecol Surv. 2014 Feb;69(2):109-15.

Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. Hum Reprod. 2005 May;20(5):1144-7.

Gurunath S, Pandian Z, Anderson RA, Bhattacharya S. Defining infertility--a systematic review of prevalence studies. Hum Reprod Update. 2011 Sep-Oct;17(5):575-88.

Harrison EC, Taylor JS. IVF therapy for unexplained infertility. Am Fam Physician. 2006 Jan 1;73(1):63-5.

Imudia AN, Awonuga AO, Kaimal AJ, Wright DL, Styer AK, Toth TL. Elective cryopreservation of all embryos with subsequent cryothaw embryo transfer in patients at risk for ovarian hyperstimulation syndrome reduces the risk of adverse obstetric outcomes: a preliminary study. Fertil Steril. 2013 Jan;99(1):168-73.

Joham AE, Teede HJ, Ranasinha S, Zoungas S, Boyle J. Prevalence of infertility and use of fertility treatment in women with polycystic ovary syndrome: data from a large community-based cohort study. J Womens Health (Larchmt). 2015 Apr;24(4):299-307.

Joham AE, Teede HJ, Ranasinha S, Zoungas S, Boyle J. Prevalence of infertility and use of fertility treatment in women with polycystic ovary syndrome: data from a large community-based cohort study. J Womens Health (Larchmt). 2015;24:299–307.

Jones CJ, Inuwa IM, Nardo LG, Litta P, Fazleabas AT. Eutopic endometrium from women with endometriosis shows altered ultrastructure and glycosylation compared to that from healthy controls--a pilot observational study. Reprod Sci. 2009 Jun;16(6):559-72.

Jones CJ, Inuwa IM, Nardo LG, Litta P, Fazleabas AT. Eutopic endometrium from women with endometriosis shows altered ultrastructure and glycosylation compared to that from healthy controls--a pilot observational study. Reprod Sci. 2009 Jun;16(6):559-72.

Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, Krausz C; European Association of Urology Working Group on Male Infertility. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. Eur Urol. 2012 Aug;62(2):324-32.

Kamel RM. Management of the infertile couple: an evidence-based protocol. Reprod Biol Endocrinol. 2010 Mar 6;8:21.

Kao LC, Germeyer A, Tulac S, Lobo S, Yang JP, Taylor RN, Osteen K, Lessey BA, Giudice LC. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. Endocrinology. 2003 Jul;144(7):2870-81.

Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, Hummelshoj L, Prentice A, Saridogan E; ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. Hum Reprod. 2005 Oct;20(10):2698-704.

Kessler LM, Craig BM, Plosker SM, Reed DR, Quinn GP. Infertility evaluation and treatment among women in the United States. Fertil Steril. 2013 Oct;100(4):1025-32.

Konc J, Kanyó K, Kriston R, Somoskői B, Cseh S. Cryopreservation of embryosand oocytes in human assisted reproduction. Biomed Res Int. 2014;2014:307268.

Larsen U. Research on infertility: which definition should we use? Fertil Steril. 2005 Apr;83(4):846-52.

Luke B, Brown MB, Wantman E, Lederman A, Gibbons W, Schattman GL, Lobo RA, Leach RE, Stern JE. Cumulative birth rates with linked assisted reproductive technology cycles. N Engl J Med. 2012 Jun 28;366(26):2483-91.

Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of thepathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. Obstet Gynecol Clin North Am. 2012 Dec;39(4):535-49.

Malcolm Faddy, Roger Gosden, Kamal Ahuja, Kay Elder. Egg sharing for assisted conception: a window on oocyte quality. Reproductive BioMedicine Online. 2011;22:88–93.

Malizia BA, Hacker MR, Penzias AS. Cumulative live-birth rates after in vitro fertilization. N Engl J Med. 2009 Jan 15;360(3):236-43.

March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. Hum Reprod. 2010 Feb;25(2):544-51.

Marestone Gonçalves,Fabiany; Bonato Da Rosa,Vinicius; Augusto Lucca Neto,José; Schuffner,Alessandro. A criopreservação de oócitos e embriões: implicações sobre tratamentos ART, JBRA Assist. Reprod. Jul-Aug 2013, Vol. 17, nº4: 236-39

Marshall JC. Hormonal regulation of the menstrual cycle and mechanism of ovulation. In: Marshall JC, Jameson LJ (eds). Endocrinology, Vol. 3, 5th edn. Philadelphia: Saunders. 2006, 2911–2922.

Masler S, Strickland RR. The role of management in an in vitro fertilization practice. Semin Reprod Med. 2013 May;31(3):204-10.

McLaren JF. Infertility evaluation. Obstet Gynecol Clin North Am. 2012 Dec;39(4):453-63.

Medeiros LR, Rosa MI, Silva BR, Reis ME, Simon CS, Dondossola ER, da Cunha Filho JS. Accuracy of magnetic resonance in deeply infiltrating endometriosis: a systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2015 Mar;291(3):611-21.

Miller DL, Jones CJ, Aplin JD, Nardo LG. Altered glycosylation inperi-implantation phase endometrium in women with stages III and IVendometriosis. Hum Reprod. 2010 Feb;25(2):406-11.

Mills T, Lavender T. Advanced maternal age. Obtetrics, Ginaecology and Reproductive Medicine. 2011Apr; Volume 21, Issue 4, Pages 107-111.

Mohamed AM, Chouliaras S, Jones CJ, Nardo LG. Live birth rate in fresh and frozen embryo transfer cycles in women with endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011 Jun;156(2):177-80.

Niu Z, Lin N, Gu R, Sun Y, Feng Y. Associations Between Insulin Resistance, Free Fatty Acids, and Oocyte Quality in Polycystic Ovary Syndrome During In Vitro Fertilization. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:E2269–E2276.

O'Flynn O'Brien KL, Varghese AC, Agarwal A. The genetic causes of male factor infertility: a review. Fertil Steril. 2010 Jan;93(1):1-12.

Omland AK, Abyholm T, Fedorcsák P, Ertzeid G, Oldereid NB, Bjercke S, Tanbo T. Pregnancy outcome after IVF and ICSI in unexplained, endometriosis-associated and tubal factor infertility. Hum Reprod. 2005 Mar;20(3):722-7.

Omland AK, Abyholm T, Fedorcsák P, Ertzeid G, Oldereid NB, Bjercke S, Tanbo T.Pregnancyoutcome after IVF and ICSI in unexplained, endometriosis-associated andtubal factor infertility. Hum Reprod. 2005 Mar;20(3):722-7.

Opøien HK, Fedorcsak P, Omland AK, Abyholm T, Bjercke S, Ertzeid G, Oldereid N, Mellembakken JR, Tanbo T. In vitro fertilization is a successful treatment in endometriosis-associated infertility. Fertil Steril. 2012 Apr;97(4):912-8.

Oudendijk JF, Yarde F, Eijkemans MJ, Broekmans FJ, Broer SL. The poorresponder in IVF: is the prognosis always poor?: a systematic review. Hum Reprod Update. 2012 Jan-Feb;18(1):1-11.

Pandian Z, Bhattacharya S, Vale L, Templeton A. In vitro fertilisation for unexplained subfertility.Cochrane Database Syst Rev. 2005;(2):CD003357.

Polyzos NP, Devroey P. A systematic review of randomized trials for the treatment of poor ovarian responders: is there any light at the end of the tunnel? Fertil Steril. 2011 Nov;96(5):1058-61.e7.

Purewal S, van den Akker OB. Systematic review of oocyte donation: investigating attitudes, motivations and experiences. Hum Reprod Update. 2009;15:499–515.

Resolução Conselho Federal de Medina do Brasil n º 2.121/2015. Diário Oficial da União. Republica Federativa do Brasil. 24 de setembro de 2015, Seção I, p. 117.

Revised American Fertility Society classification of endometriosis: 1985. Fertil Steril. 1985 Mar;43(3):351-2.

Ronn R, Holzer HE. Oncofertility in Canada: cryopreservation and alternative options for future parenthood. Curr Oncol. 2014 Feb;21(1):e137-46.

Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod. 2004;19:41–47.

Senapati S, Barnhart K. Managing endometriosis-associated infertility. Clin Obstet Gynecol. 2011 Dec;54(4):720-6.

Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Hudson C, Thomas S. Evidence of impaired endometrial receptivity after ovarian stimulation for in vitro fertilization: a prospective randomized trial comparing fresh and frozen-thawed embryo transfer in normal responders. Fertil Steril. 2011 Aug;96(2):344-8.

Sharkey AM, Smith SK. The endometrium as a cause of implantation failure. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2003 Apr;17(2):289-307.

Shrestha D, La X, Feng HL. Comparison of different stimulation protocols used in in vitro fertilization: a review. Ann Transl Med. 2015 Jun;3(10):137.

Singh N, Lata K, Naha M, Malhotra N, Tiwari A, Vanamail P. Effect ofendometriosis on implantation rates when compared to tubal factor in fresh non donor in vitro fertilization cycles. J Hum Reprod Sci. 2014 Apr;7(2):143-7.

Stephens SM, Arnett DM, Meacham RB. The use of in vitro fertilization in the management of male infertility: what the urologist needs to know. Rev Urol. 2013;15(4):154-60.

Sundvall L, Kirkegaard L, Ingerslev HJ, Knudsen UB. Unaltered timing of embryo development in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS): a time-lapse study.J Assist Reprod Genet. 2015;32:1031–1042.

Surrey ES. Endometriosis-Related Infertility: The Role of the AssistedReproductive Technologies. Biomed Res Int. 2015;2015:482959.

Swanton A, Lighten A, Granne I, McVeigh E, Lavery S, Trew G, Talmor A, Raine-Fenning N, Jayaprakasan K, Child T. Do women with ovaries of polycystic morphology without any other features of PCOS benefit from short-term metformin co-treatment during IVF? A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. Human reproduction (Oxford, England). 011;26(8):2178–84.

Swanton A, Storey L, McVeigh E, Child T. IVF outcome in women with PCOS, PCO and normal ovarian morphology. European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology. 2009;149:68–71.

The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod 2004;19:41 – 47.

The Thessaloniki ESHRE/ASRM sponsored PCOS consensus workshop group. Consensus on inferility treatment related to PCOS. Hum Reprod 2008; 23:462–477.

Ubaldi F, Anniballo R, Romano S, Baroni E, Albricci L, Colamaria S, Capalbo A, Sapienza F, Vajta G, Rienzi L. Cumulative ongoing pregnancy rate achieved with oocyte vitrification and cleavage stage transfer without embryo selection in a standard infertility program. Hum Reprod. 2010 May;25(5):1199-205.

van der Poel N, Farquhar C, Abou-Setta AM, Benschop L, Heineman MJ. Soft versus firm catheters for intrauterine insemination. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Nov 10;(11):CD006225.

Wischmann TH. Psychogenic infertility--myths and facts. J Assist Reprod Genet. 2003 Dec;20(12):485-94.

Wong IL, Morris RS, Lobo RA, Paulson RJ, Sauer MV. Isolated polycystic morphology in ovum donors predicts response to ovarian stimulation. Human Reproduction. 1995;10:524–528.

Wong MY, Ledger WL. Is ICSI Risky? Obstet Gynecol Int. 2013;2013:473289.

Xie BG, Zhu WJ, Huang YH. Outcome of conventional IVF and ICSI on sibling oocytes in moderate oligoasthenozoospermia. Pak J Med Sci. 2013 Sep;29(5):1221-4.

Yildiz BO, Bozdag G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. Hum Reprod. 2012;27:3067–3073.

Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, Sullivan E, van der Poel S. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. Fertil Steril 2009; 92:1520– 1524.

Zhong YP, Ying Y, Wu HT, Zhou CQ, Xu YW, Wang Q, Li J, Shen XT, Li J. Comparison of Endocrine Profile and In Vitro Fertilization Outcome in Patients with PCOS, Ovulatory PCO, or Normal Ovaries. International Journal of Endocrinology.2012;2012:492803.

APÊNDICE A - Frozen embryo transfer cycles in women with deep endometriosis (Artigo I em inglês)

Frozen Embryo Transfer Cycles in Women with Deep Endometriosis

George Queiroz Vaz[1,2], Alessandra Viviane Evangelista [1,2], Maria Cecilia Almeida Cardoso[2], Paulo Gallo de Sá[1,2] Maria Cecilia Erthal Campos Martins[2]and Marco Aurélio Pinho de Oliveira [1].

1-Department of Gynecology, Rio de Janeiro State University, Rio de Janeiro; Brazil
2- Vida fertility center , Rio de Janeiro; Brasil

Corresponding author: George Vaz georgequeirozvaz@gmail.com

State University of Rio de Janeiro, Department of GynecologyBoulevard 28 de Setembro, 77 - Vila Isabel, Rio de Janeiro - RJ,5° andar (5th floor). Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, BR 20551-030. Phone (55) 21 2868-8269

Frozen Embryo Transfer in Deep Endometriosis

Keywords: Endometriosis, Transfer, Infertility , embryo frozen Transfer cycle, in vitro fertilization and embryo frozen

Abstract

Objective: To compare the transfer pregnancy rates with frozen embryos from patients with deep endometriosis and non-endometriosis patients.

Methods: We conducted a retrospective cohort study of review of medical records of 1294 women aged 18-42 years, undergoing transfer of frozen embryos into a fertility center. The data collected was from January 2007 to December 2013.

Results: Regarding the patients with endometriosis, only in poor responder patients statistically significant differences in proportion were detected. By analyzing compared the patients with these two diseases, it was noted that patients with endometriosis are more likely to have frozen pregnancy (OR = 5.01; p-value = 0.02) ,. There was no statistical difference in proportion to compare SOP, male factor, tubal factor and unexplained infertility with endometriosis.

Conclusion: There was no difference between pregnancy rates obtained from frozen embryo transfer in deep endometriosis compared to other causes of infertility, excluding poor responder patients

Introduction

Endometriosis is defined by thepresence of ectopic endometrial tissue in extrauterine sites. Typically, women with endometriosis experience dysmenorrhea, pelvic pain, dyspareunia, and infertility (Senapati, 2011). It is estimated that 10%–15% of women of reproductive age have endometriosis, which causes infertility in 50% cases (Kennedy, 2005; Macer, 2012).

Despite the negative effects of endometriosis on female fertility, the mechanisms through which endometriosis affects the reproductive process are still debated and not completely understood. Possible mechanisms include distortion of the female pelvic anatomy,leading to deleterious effects on ovarian function, endometrial receptivity, and a decrease in embryo quality, all of which are caused by changes to the pelvic microenvironment (Macer, 2012).

The use of *in vitro* fertilization (IVF) to treat infertile women with endometriosis is a good option for achieving pregnancy. However, IVF success rates are low; the impact of endometriosis on human reproduction techniques are still debated (Surrey, 2015; Opoien, 2012; Dong, 2013; Barnhart, 2002; Barbosa, 2014;Omland, 2005).

In frozen embryo transfer (FET), the ovarian hyperstimulation stage does not occur. Many authors have defended the use of frozen embryos stating that the supraphysiological hormone levels found during ovarian hyperstimulation in IVF with fresh embryo transfer would lead to an endometrial environment unfavorable for implantation (Sharkey, 2003; Kao, 2003, Shapiro 2011, Singh 2014).

It remains unknown whether the transfer of frozen embryos remaining after an IVF with fresh embryo transfer in women with deep endometriosis would generate poorer outcomes than those observed in women without endometriosis.

The objective of our study is to compare the rates of pregnancy resulting from FET in women with endometriosis to the corresponding rates in women with other causes of infertility.

Methods

A retrospective cohort study with secondary data analysis was performed. The data was obtained from a database; the study included a review of medical records from patients having undergone *in vitro* fertilization at a private fertility center, the Vida Fertility Center, in the city of Rio de Janeiro, Brazil, between January 2007 and December 2013.

This study was approved by the Research Ethics Committee of the Pedro Ernesto University Hospital at Rio de Janeiro State University (UERJ).

The sample included 1,294 women aged 18–42 years (age in years, percentage: 30–34, 34.4%; 35–39, 33%;40–42, 19.2%; 25–29, 10.3%; <25, 3.2%) having undergone FET.All frozen embryos were obtained from embryos that remained from a previous fresh embryo transfer IVF treatment.

The case study group included all of the women with deep endometriosis. In all cases, endometriosis was diagnosed via laparoscopy or magnetic resonance images of the pelvis which were highly suggestive of deep endometriosis.

The control group included women who underwent IVF as a treatment for other infertility diagnoses, excluding endometriosis. These diagnoses were classified as: 1- male-factor infertility; 2- polycystic ovarian syndrome (PCOS); 3- unexplained infertility; 4- poor ovarian response (POR); 5- tubal factor infertility; and 6- other cases (such as independent production, homosexual couples, and other indications that did not fall into one of the other five categories).

For cases in which the patient received more than one IVF treatment, only the first treatment was considered. Cycles with gamete donation (eggs or sperm) and cases of recurrent miscarriages were excluded.

The primary objective was to analyze the rate of pregnancy resulting from FET among women with deep endometriosis and the corresponding rate among women with other pathologies. A conception was defined as pregnancy when the presence of a fetal heartbeat was confirmed via transvaginal ultrasound.The secondary objective was to analyze the rate of miscarriages in the groups (cases of miscarriages at 12 weeks or earlier).

Statistical Analysis

The data was analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences software (SPSS 20.0). Bivariate analysis was used to determine the association between the pregnancy after frozen embryo and the exposure variables (pathology). The odds ratio (OR) was calculated, and a chi-squared test (χ^2) was performed. Fisher's exact test was also performed when necessary. The significance level was 5%.

Results

The Most of the patients had been diagnosed with male-factor infertility (424; 32.8%), followed by tubal factor infertility (268; 20.7%), endometriosis (153; 11.8%), poor ovarian response (110; 8.5%), unexplained infertility (79; 6.1%), and PCOS (52; 4.0%). Causes that differed from those listed previously were grouped into the ‘other cases’ category, which included 207 patients (16%).

Table 1 presents the pregnancy rates resulting from frozen embryo transfer. Patients with deep endometriosis presented a pregnancy rate of 7.9%.The pathology with the highest pregnancy rate resulting from FET was PCOS (15.1%), followed by male-factor infertility (11.1%), tubal factor infertility (8.9%), and unexplained infertility (8.6%). The pathology with the lowest pregnancy rate was seen in patients with poor ovarian response, who presented a FET pregnancy rate of 1.7%. Causes that could not be classified into the previous categories and had been grouped as ‘other cases’ presented a pregnancy rate of 9.3%. The total pregnancy rate resulting from the frozen embryo transfers was 9.1%.

The total rate of miscarriage was 16.8%. When separated by pathology, the miscarriage rates were 50% for poor ovarian response, 25% for PCOS, 17.4% for tubal factor infertility, 16.6% for endometriosis, 14.3% for unexplained infertility (14.3%), and 12.8% for male-factor infertility. Causes that had been grouped as ‘other cases,’ and could not be classified into the previous categories presented a miscarriage rate of 25%.

The chi-square test did not reveal an association between pathology and FET pregnancy rate ($p = 0.05$) and between pathology and miscarriage ($p = 0.11$).

The comparisons between miscarriages and FET pregnancies in patients with endometriosis and other pathologies (unexplained infertility, PCOS, male-factor infertility, tubal factor infertility, poor ovarian response, and others) are presented in Table 2.

Based on this comparison, it is clear that compared to patients with endometriosis, only patients with poor ovarian response presented statistically significant differences in pregnancy rates. A comparative analysis of patients with these two pathologies revealed that patients with endometriosis have a greater chance of achieving pregnancy via FET (OR=5.01; p=0.02).No statistically significant difference was found in the rates when the other pathologies were compared to endometriosis.

Discussion

A successful pregnancy depends on pre- and post-implantation factors and the interaction between the embryo and the maternal endometrium (Evans, 2014). Despite significant technological advancements in assisted reproduction, pregnancy rates are still relatively low. This suggests that the rate of implantation in IVF stimulation cycles is still below ideal levels (Mohamed, 2010).

Endometriosis is associated with infertility, with 50% of women with endometriosis having difficulty conceiving naturally (Kennedy, 2005; Macer, 2012). The inadequate expression of biochemical markers during the implantation window has been suggested as a possible cause in these cases (Sharkey, 2003; Kao, 2003; Jones, 2009; Miller, 2010). In IVF, these biochemical and microstructural differences may be even further impaired by the high hormone levels to which the patients are subjected during follicle stimulation.

In our study, the total rate of pregnancy resulting from FET was 9.1%; this rate lower than that in European countries (Ferraretti, 2013). However, all embryos used in the FET cycles were those that had remained from a fresh embryo transfer. In this process, the best embryos are transferred first during the fresh transfer stage; when there are excess embryos, they are frozen and will likely be of inferior quality, probably leading to the low of pregnancy rates. But this process was true for endometriosis a non endometriosis patients.

Apart from this, patient age (19% were over 40 and more than half (52.2%) over 35 years) and inclusion of patients with poor ovarian response may have negatively influenced the pregnancy rate in the analysis. These patients had been excluded from other studies because of the clear negative impact on pregnancy rates (Oudendijk, 2012; Cetin, 2010).

Mohamed et al. (2010) showed that women with endometriosis having undergone frozen embryo transfer presented significantly higher pregnancy rates compared to women without endometriosis and that these results were comparable to pregnancy rates among women with endometriosis having undergone fresh embryo transfer (Mohamed, 2010). In their study, however, the case group included patients in any stage of endometriosis, whereas our study included only patients with deep endometriosis.

Another important aspect is that many of our patients still have deep endometriosis lesions (MRI diagnosis). When including only operated patients in the study (probably the lesions were removed during surgery) there is less chance of having residual inflammatory lesions that could interfere with a successful pregnancy. Another difference in our study relative to the study by Mohamed et al. is that we further classified the control group (which

included patients without endometriosis) into subgroups according to the principal cause of infertility.

In our study, when we compared the rate of pregnancy resulting from frozen embryo transfer in patients with endometriosis to that in patients with the other main infertility-causing diseases (tubal factor, PCOS, male factor, unexplained infertility, and poor ovarian response), the only rate that presented a significant difference relative to that of endometriosis was poor ovarian response, which resulted in a lower probability of pregnancy than cases of endometriosis. Patients with poor ovarian response had lower embryo quality than of those with the other pathologies and exhibited lower rates of pregnancy. This lower probability of conception is mainly due to poor embryo quality and is not likely associated with endometrial receptivity (Oudendijk, 2012).

These results corroborate with the review performed by Barbosa et al. (2014), who concluded that the reproductive outcomes seen among women with endometriosis who attempted assisted reproduction techniques should not be considered as worse, and that the probabilities of live birth and clinical pregnancy are not relatively different from those experienced by women without endometriosis . It should be noted that most patients with endometriosis had a surgical diagnosis (with resection) and probably there were no active lesions during IVF, maybe explaining why there is no difference.

When it comes to endometriosis, the gold standard for diagnosis is still laparoscopy with a biopsy; however, in our study, not all of the women who were included had undergone a laparoscopy. We also accepted a diagnosis of endometriosis when magnetic resonance imaging (MRI) of the pelvis provided evidence of an infiltrative lesion highly suggestive of deep endometriosis.In a meta-analysis, Medeiros et al. (2015) demonstrated high accuracy in pelvic MRI in diagnosing deep endometriosis. Furthermore, with MRI diagnosis we can evaluate endometriosis patients with active lesions, not resected in previous surgery.

In the group of patients with other pathologies, it would have been ideal if all of the patients had received a laparoscopy to exclude an endometriosis diagnosis; however, it would have been ethically difficult to perform a diagnostic laparoscopy on the patients in this group. It should be noted that all these patients had no evidence of endometriosis by image (at least by transvaginal ultrasound) or symptoms. We understand, therefore, thatsome women with subclinical endometriosis may have been included in the control group.

We conclude that there was no difference between the rates of pregnancy obtained via frozen embryo transfer in cases of deep endometriosis and those obtained when there were other causes of infertility.

Declaration of Interest: The authors report no conflicts of interest

References

[1] Senapati S and Barnhart K. Managing endometriosis-associated infertility. Clin Obstet Gynecol 2011 Dec;54:720-726.

[2] Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. Hum Reprod 2005;20:2698-2704.

[3] Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. Obstet Gynecol Clin North Am. 2012 Dec;39:535-549.

[4] Surrey ES. Endometriosis-Related Infertility: The Role of the Assisted Reproductive Technologies. Biomed Res Int 2015;2015:482959.

[5] Opoien HK, Fedorcsak P, Omland AK, Abyholm T, Bjercke S, Ertzeid G, Oldereid N, Mellembakken JR, Tanbo T. *In vitro* fertilization is a successful treatment in endometriosis-associated infertility. Fertil Steril 2012 Apr;97:912-918.

[6] Dong X, Liao X, Wang R, Zhang H. The impact of endometriosis on IVF/ICSI outcomes. Int J Clin Exp Pathol 2013;6:1911-1918.

[7] Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. Fertil Steril 2002;77:1148-1155.

[8] Barbosa MA, Teixeira DM, Navarro PA, Ferriani RA, Nastri CO, Martins WP. Impact of endometriosis and its staging on assisted reproduction outcome: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2014;44:261-278.

[9] Omland AK, Abyholm T, Fedorcsák P, Ertzeid G, Oldereid NB, Bjercke S, Tanbo T. "Pregnancy outcome after IVF and ICSI in unexplained, endometriosis associated and tubal factor infertility," Hum Reprod, 2005 Mar;20:722-727

[10] Sharkey AM, Smith SK. The endometrium as a cause of implantation failure. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2003;17:289-307.

[11] Kao LC, Germeyer A, Tulac S, Lobo S, Yang JP, Taylor RN, Osteen K, Lessey BA, Giudice LC. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. Endocrinology 2003;144:2870-2881.

[12] Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Hudson C, Thomas S. Evidence of impaired endometrial receptivity after ovarian stimulation for in vitro fertilization: a prospective randomized trial comparing fresh and frozenthawed embryo transfer in normal responders. Fertil Steril 2011a;96:344-348.

[13] Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Hudson C, Thomas S. Evidence of impaired endometrial receptivity after ovarian stimulation for in vitro fertilization: a prospective randomized trial comparing fresh and frozen-thawed embryo transfers in high responders. Fertil Steril 2011b;96:516-518.

[14] Singh N, Lata K, Naha M, Malhotra N, Tiwari A, Vanamail P.
Effect of endometriosis on implantation rates when compared to tubal factor in fresh non donor in vitro fertilization cycles. J Hum Reprod Sci 2014 Apr;7:143-147.

[15] Evans J, Hannan NJ, Edgell TA, Vollenhoven BJ, Lutjen PJ, Osianlis T, Salamonsen LA, Rombauts LJ.Fresh versus frozen embryo transfer: backing clinical.

[16] Mohamed AM, Chouliaras S, Jones CJ, Nardo LG. Live birth rate in fresh and frozen embryo transfer cycles in women with endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011 Jun;156:177-180.

[17] Jones CJ, Inuwa IM, Nardo LG, Litta P, Fazleabas AT. Eutopic endometrium from women with endometriosis shows altered ultrastructure and glycosylation compared to that from healthy controls—a pilot observational study. Reprod Sci 2009;16:559-572.

[18] Miller DL, Jones CJP, Aplin JD, Nardo LG. Altered glycosylation in peri-implantation phase endometrium in women with stages III and IV endometriosis. Hum Reprod 2010;25:406-411.

[19] Ferraretti AP, Goossens V, Kupka M, Bhattacharya S, de Mouzon J, Castilla JA, Erb K, Korsak V, Nyboe Andersen A; European IVF-Monitoring (EIM) Consortium for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2009:results generated from European registers by ESHRE. Hum Reprod 2013 Sep;28:2318-2331.

[20] Oudendijk JF, Yarde F, Eijkemans MJ, Broekmans FJ, Broer SL.The poor responder in IVF: is the prognosis always poor? A systematic review. Hum Reprod Update 2012 Jan-Feb;18:1-11.

[21] Medeiros LR, Rosa MI, Bruno,Silva BR, Reis MR, Simon CS,Dondossola ER, da Cunha Filho JS. Accuracy of magnetic resonance in deeply infiltrating endometriosis: a systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet 2015 Mar;291:611-621.

Tables

Table 1 - Rates of frozen embryo transfer pregnancies and miscarriages by pathology

Pathology	Frozen Embryo Transfer		Miscarriage	
	n	**%**	**n**	**%**
Pathology				
Poor Ovarian Response	2	1.7	1	50
Other Cases	8	9.3	2	25
PCOS	8	15.1	2	25
unexplained infertility	7	8.6	1	14,3
Male Factor	47	11.1	6	12.8
Tubal Factor	23	8.9	4	17.4
Endometriosis	12	7.9	2	16.6
Total	**107**	**9.1**	**18**	**16.8**
p-value	**0.05**		**0.11**	

Table 2 - Comparison of frozen pregnancy and abortion prevalence of endometriosis with other pathologies.

Pathology	Pregnancy Frozen			Abortion		
	Pregnancy%	**OR**	**p-value**	**% Abortion**	**OR**	**p-value**
Comparison						
unexplained infertility vs	8.6	0.90	0.84	17.2	0.82	0.76
Endometriosis	7.9			14.6		
	n = 233			**n = 77**		
polycystic ovarian syndrome vs	15.1	0.48	0.13	33.3	0.34	0.13 *
Endometriosis	7.9			14.6		
	n = 205			**n = 60**		
Malefactor vs	11.1	0.69	0.26	12	1.26	0.64
Endometriosis	7.9			14.6		
	n = 575			**n = 190**		

Pathology	Pregnancy Frozen			Abortion		
	Pregnancy%	OR	p-value	% Abortion	OR	p-value
Tubaryfactor vs Endometriosis	8.9 7.9 **n = 411**	0.88	0.73	16.9 14.6 **n = 131**	0.84	0.73
poor ovarian response vs Endometriosis	1.7 7.9 **n = 271**	5.01	0.02	10.2 14.6 **n = 61**	0.27	0.11 *
Others vs Endometriosis	9.3 7.9 **n = 238**	0.83	0.70	10 14.6 **n = 68**	1.54	1*

* Test Value Fisher's exact

APÊNDICE B - Are patients with polycystic ovarian syndrome ideal candidates for oocyte donation? (Artigo II em inglês)

Are Patients with Polycystic Ovarian Syndrome Ideal Candidates for Oocyte Donation?

George Queiroz Vaz[1,2], Alessandra Viviane Evangelista [1,2], Cassio Alessandro Paganoti Sartorio[2], Maria Cecilia Almeida Cardoso [2], Maria Cecilia Erthal Campos Martins[2], Paulo Gallo de Sá[1,2] and Marco Aurélio Pinho de Oliveira [1].

Corresponding author: George Vaz georgequeirozvaz@gmail.com

1-Department of Gynecology, Rio de Janeiro State University, Rio de Janeiro; Brazil
Boulevard 28 de Setembro, 77 - Vila Isabel, Rio de Janeiro - RJ, 5° andar (5th floor)
Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil . Postal code: 20551-030 Phone (55) 21 2868-8269

2- Vida fertility center , Rio de Janeiro; Brasil
Av. das Américas, 6205 - Barra da Tijuca, Rio de Janeiro - RJ ; Brazil. Postal code: 22793-080. Phone: (55) 21 2493-0758

Abstract

Background: The use of donated oocytes for in vitro fertilization treatment in patients with ovarian failure is universally recognized. But patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS) would be a good choice for egg donation programs?

Objective: Compare the pregnancy rates of egg receptors from donor patients diagnosed with PCOS to receptors from donors without PCOS.

Design: Retrospective cohort study

Methods: Total of 234 patients undergone into egg reception program were separated into two groups: Group I - Receptors from PCOS donors (N=36); Group II - Receptors from donors without PCOS (N=198). Medical records were reviewed and the fertilization, implantation and pregnancy rates were calculated.

Results: PCOS patients had an average of 3.23 more oocytes retrieved, but there were no difference of the number of mature oocytes that were used for donation between the groups. We also observed that the number of transferred embryos were also not significantly different, as well as the fertilization and implantation rates. The clinical pregnancy rates were not significantly different: 28% and 26% in Group I and Group II, respectively.

Conclusions: Women with PCOS should not be excluded from egg donation programs

Keywords: polycystic ovarian syndrome, infertility, in vitro fertilization, egg donation, oocyte donor

Introduction

The use of donor eggs in the treatment for infertile women, particularly in cases of ovarian failure, genetic diseases, and failed in vitro fertilization (IVF) after oocyte recovery, has considerably increased in recent decades. The success of oocyte donation may be influenced by various factors, including the donor's age, quality and number of embryos transferred, and recipient's age and endometrial receptivity; donor age is undoubtedly the most important factor contributing to treatment success [1].

There are different practices for obtaining donor oocytes. They can be obtained from the following sources: (a) non-patient donors, which include volunteer (those who receive no financial compensation) and known (donation to a known recipient) donors; (b) commercial donors (those who receive financial compensation); and (c) patient donors (those scheduled to undergo IVF). Generally, these women make an agreement with the fertility clinic to donate some of their oocytes for treatment purposes in order to receive infertility treatment at a discounted rate; more rarely, they are patients who voluntarily donate excess oocytes from their own treatments [2]. In Brazil, the law allows only donation of oocytes from patient donors. In addition to concerns pertaining to donor age, Brazilian physicians must consider the infertility factor that led the donor to receive IVF and must consider whether this factor will influence the pregnancy result in the recipient [3].

Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is an endocrine disorder and is commonly associated with infertility; it is most commonly seen in women of reproductive age, and its prevalence is estimated to vary from 6% to 21% [4, 5].

Patients with PCOS who undergo IVF present greater oocyte production, require less gonadotropin, and are more likely to experience ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) and miscarriages. However, the rates of fertilization and pregnancy are equivalent to those in patients with other causes of infertility [6, 7, 8].

Another important concern is the impact on pregnancy rates when patients with PCOS donate their oocytes for IVF. The literature includes only a few studies that evaluate pregnancy rates and miscarriage risk among patients who have received oocytes from those with PCOS [8, 9].

The objective of the present study was to compare the rate of pregnancy in women who have undergone IVF as recipients of oocytes from patients with PCOS and in women who have undergone IVF as recipients of oocytes from patients with other pathologies; we

subsequently determined whether patients with PCOS are an ideal choice for oocyte donation programs.

Materials and Methods

A retrospective cohort study with secondary data analysis was conducted. The data was obtained from a database and from a review of medical records of oocyte recipients enrolled in an IVF program with donor oocytes at the Vida Fertility Center, a private infertility center in the city and state of Rio de Janeiro, Brazil, between January 2007 and December 2013.

A form was created to collect data from the participants' medical records; this form obtained information on the following variables: recipient and donor age, infertility factor, total number of gonadotropin ampoules used, number of days of stimulation, number of follicles with an average diameter of >14 mm on the day of human chorionic gonadotropin (hCG), number of oocytes retrieved from the donor, number of mature oocytes (metaphase II) that were used in the recipient, number of embryos fertilized on the first day after IVF was used, technique used for IVF (conventional IVF or ICSI), number of embryos transferred, number of embryos frozen, rate of fertilization, and rate and cumulative rate of pregnancy.

This study was approved by the Research Ethics Committee of the Pedro Ernesto University Hospital at Rio de Janeiro State University (UERJ).

A total of 251 patients between 18 and 50 years of age were recipients in an IVF treatment with donated oocytes; 17 patients were excluded due to lack of information, and 234 patients were thereby included. They were divided into two groups: the case group comprised 36 patients who received donor oocytes from women with PCOS who had been diagnosed following the Rotterdam criteria [10] and the control group comprised 198 women who received donor oocytes from women with other infertility diagnoses, excluding PCOS.

Outcome Objectives

The primary objective was to compare the pregnancy rate between the groups. Conception was defined as pregnancy when the presence of a fetal heartbeat was confirmed via transvaginal ultrasound. The secondary objective was to compare the implantation and fertilization rates between the groups. The fertilization rate was defined as the ratio of embryos with two pronuclei from recipients on day 1 divided by the number of mature

oocytes that were used in the donation. Further, the implantation rate was defined as the number of visible gestational sacs divided by the number of embryos transferred.

IVF

All participating donors underwent conventional controlled ovarian hyperstimulation using the long protocol with gonadotropin-releasing hormone analogs or the short protocol with gonadotropin-releasing hormone-agonist drugs. The gonadotropins used were recombinant follicle-stimulating hormone and/or human menopausal gonadotropin. The stimulation protocol was individualized according to each woman's clinical history, particularly according to chronological age, basal follicle-stimulating hormone levels, and antral follicle count. The protocol was adjusted according to ovarian response, which was evaluated based on ultrasound and serum E2 levels. The recombinant hCG protocol was used to induce follicle maturation when at least two follicles reached an average diameter of 18 mm. Oocyte recovery was performed 34–36h after hCG injection.

All endometrial preparations from the recipients were performed using an initial dose of 4 mg estradiol/day, reaching up to 6 mg/day, to achieve an endometrium larger than 8 mm in size, as assessed via an ultrasonographic measurement. Progesterone was initiated on the day that the oocytes were removed from the donor, and its administration was continued until the pregnancy test.

Statistical Analyses

Data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences software (ver. 20). Student's t-test was used to compare group averages, and chi-squared test was used to compare cumulative pregnancy, fertilization, and implantation rates. Statistical significance was defined as $p<0.05$ for all comparisons.

Results

The average recipient age among those who received oocytes from non-PCOS patients was 42 (±5) years; the average recipient age among those who received oocytes from PCOS patients was also 42 (±5) years. Meanwhile, the average age of the donors with PCOS was 30 (±3.51) years; the average age of the donors without an ovary-related pathology was 29

(±3.49) years. There was no difference in the average age between either the recipients or donors.

When stimulated, patients with PCOS required significantly less gonadotropin in their simulations than the donors without PCOS (1722 ±738 vs. 2089 ±662). On average, they used 367 fewer IUs of gonadotropins; however, the number of days of stimulation was similar between the groups (9.84 ± 2.95 vs. 10.19 ±3.14). The response to stimulation is presented in Table 1.

Another significant variable was the number of oocytes retrieved from the donor. On average, 3.23 more oocytes were retrieved from patients with PCOS (18.40 ±8.21 vs 21.63 ±10.44); however, no differences were found between the groups in terms of the number of mature oocytes (7.91 ±3.25 vs 7.39 ±2.92) that could be used for donation.

Table 1: Characteristics of ovarian response among patients with and without PCOS

Average (Standard deviation, SD)	No PCOS (n = 198)	PCOS (n = 36)	p
Donor age	29 (±3.49 SD)	30 (±3.51 SD)	0.92
Gonadotropins used (total in IU)	2089 (±662 SD)	1722 (±738 SD)	<0.05
Duration of stimulation (days)	9.84 (±2.95 SD)	10.19 (±3.14 SD)	0.51
Follicles > 14 mm	11.08 (±4.82 SD)	12.53 (±4.55 SD)	0.1
Oocytes retrieved (total)	18.40 (±8.21 SD)	21.63 (±10.44 SD)	<0.05

When the data on the embryos were analyzed, we found that the number of embryos transferred (2.23 ±0.64 vs 2.65 ±0.96) and number of embryos frozen (3.39 ±2.24 vs 3.88±2.18) did not significantly differ between the groups (Table 2).

Table 2: IVF characteristics of patients receiving PCOS donor oocytes and those receiving non-PCOS donor oocytes

Average	No PCOS	PCOS (n = 36)	p

(Standard deviation, SD)	(n = 198)		
Recipient age	42 (±5 SD)	42 (±5 SD)	0.92
Mature oocytes used in recipient	7.91 (±3.25 SD)	7.39 (±2.92 SD)	0.37
ICSI (%)	90 (178/198)	89 (32/36)	0.85
Day 1 embryos (2PN)	5.21 (±2.85 SD)	5.11 (±2.79 SD)	0.85
Embryos transferred	2.23 (±0.64 SD)	2.65 (±0.96 SD)	0.56
Embryos frozen	3.39 (±2.24 SD)	3.88 (±2.18 SD)	0.43

Implantation rate was defined as number of day 1 embryos with 2PN divided by the number of mature oocytes retrieved.

Fertilization rate was defined as the number of gestational sacs divided by the number of embryos transferred.

Cumulative pregnancy rate was defined as gestational sac visualized via ultrasound per recipient oocyte.

Table 3: Clinical results of patients receiving PCOS donor oocytes and those receiving non-PCOS donor oocytes

Mean value	No PCOS (n = 198)	PCOS (n = 36)	p
Implantation rate (%)	13 (51/379)	11 (7/61)	0.83
Fertilization rate (%)	67 (1032/1551)	69 (184/266)	0.42
Pregnancy rate (%)	26 (51/199)	28(10/36)	0.79

Clinical pregnancy rates were 28% and 26% (p = 0.83) in the PCOS and non-PCOS donor oocyte recipients, respectively. Neither the pregnancy rates nor the fertilization (11% vs. 13%) or implantation (69% vs. 67%) rates differ significantly, as shown in Table 3.

Discussion

PCOS affects 6%–21% of women of reproductive age and is an important cause of infertility [4,5]. In addition to anovulation, factors such as low embryo quality have been suggested as causal factors. Many studies have suggested that PCOS is associated with oocyte maturation disorders [11].

Thus, there is some concern that because patients with PCOS present an ovary-related pathology, they may be a poor choice for an oocyte donation program. In our study, some aspects of ovarian response in patients with PCOS can actually be regarded as positive, such as the reduced need for gonadotropin and the greater number of oocytes retrieved (as reflected in the findings of our study). This is possibly due to an increased sensitivity to gonadotropins, which is well known and frequently reported in the medical literature [4, 6]; it could also be due to a larger cohort in terms of numbers of follicles [7]. The need for less gonadotropin reduces the costs of ovarian stimulation. However, some additional costs may be needed to treat more patients with OHSS. The severe OHSS has a incidence about 1 % of the treatment cycles that often requires hospitalization. It should be noted that this complications can be avoid most of the times following an adequate protocol [12]. In our 36 women with PCOS there were no cases of severe OHSS.

Some studies have reported that women with PCOS produce oocytes of poor quality, thus presenting lower fertilization rates when compared to controls [9, 13, 14].

Niu et al. suggested that oocyte developmental competence is associated with abnormal lipid metabolism and that obese women with PCOS present high concentrations of linoleic acid and palmitoleic acid both in the plasma and in follicular fluid, which may contribute to the poor pregnancy results of IVF in patients with PCOS [15].

In our study, we did not observe changes in terms of the number of oocytes retrieved, fertilization rates, or cumulative pregnancy rates between women with PCOS and those without ovary-related pathologies. There was also no difference in the number of embryos with 2PN on day 1. These findings are consistent with those reported in the literature.

This result is consistent with the findings reported by Zhong et al. [16], who did not find differences in the number of embryos transferred, clinical pregnancy rates, or implantation rates between women with PCOS and those without PCOS.

Polycystic ovarian morphology is a frequent finding in cases of PCOS and is defined by an excess number of follicles per ovary or by an increase in ovarian volume [17]. The clinical significance of the isolated findings of polycystic ovarian morphology is not well known, but there is some evidence that patients with PCOS and polycystic ovarian morphology share the same metabolic disorders [9].

Cho et al. compared 113 women with apparently normal ovaries to 36 women with isolated polycystic ovarian morphology and found that, similar to cases of PCOS, women with polycystic ovarian morphology produced more oocytes and also exhibited increased sensitivity to gonadotropins; even so, the researchers found equivalent rates of fertility and pregnancy between the groups [9].

Finally, our results suggest that PCOS donors do not differ from donors without ovary-related pathologies in terms of implantation or pregnancy rates.

Conclusions

Patients with PCOS for oocyte donation programs does not seem to affect the clinical results of the cycle, such as pregnancy rates, implantation rates, or the number of embryos transferred. Women with PCOS should not be excluded from oocyte donation programs. However strategies minimize the occurrence of ovarian hyperstimulations syndrome should be adopted.

Declaration of Interest

The author(s) declare(s) that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

References

1. Malcolm Faddy, Roger Gosden, Kamal Ahuja, Kay Elder. Egg sharing for assisted conception: a window on oocyte quality. Reproductive BioMedicine Online. 2011;22:88–93.

2. Purewal S, van den Akker OB. Systematic review of oocyte donation: investigating attitudes, motivations and experiences. Hum Reprod Update. 2009;15:499–515.
3. Resolução Conselho Federal de Medina do Brasil n º 2.121/2015. Publicada no Diário Oficial da União. 24 de setembro de 2015, Seção I, p. 117. Republica Federativa do Brasil
4. Yildiz BO, Bozdag G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. Hum Reprod. 2012;27:3067–3073.
5. Joham AE, Teede HJ, Ranasinha S, Zoungas S, Boyle J. Prevalence of infertility and use of fertility treatment in women with polycystic ovary syndrome: data from a large community-based cohort study. J Womens Health (Larchmt). 2015;24:299–307.
6. Esmailzadeh S, Faramarzi M, Jorsarai G. Comparison of in vitro fertilization outcome in women with and without sonographic evidence of polycystic ovarian morphology. European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology. 2005;121:67–70
7. Swanton A, Storey L, McVeigh E, Child T. IVF outcome in women with PCOS, PCO and normal ovarian morphology. European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology. 2009;149:68–71.
8. Wong IL, Morris RS, Lobo RA, Paulson RJ, Sauer MV. Isolated polycystic morphology in ovum donors predicts response to ovarian stimulation. Human Reproduction. 1995;10:524–528.
9. Cho M, Ambartsumyan G, Danzer H, Brennan K, Surrey M. The clinical ramifications of polycystic ovarian morphology in oocyte donors. J Assist Reprod Genet. 2013;30:233–238.
10. Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod. 2004;19:41–47.
11. Sundvall L, Kirkegaard L, Ingerslev HJ, Knudsen UB. Unaltered timing of embryo development in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS): a time-lapse study.J Assist Reprod Genet. 2015;32:1031–1042.
12. Delvigne A. Symposium: Update on prediction and management of OHSS. Epidemiology of OHSS. Reprod Biomed Online. 2009;19:8–13

13. Dor J, Shulman A, Levran D, Ben-Rafael Z, Rudak E, Mashiach S. The treatment of patients with polycystic ovarian syndrome by invitro fertilization and embryo transfer: a comparison of results with those of patients with tubal infertility. Human Reproduction. 1990;5:816–818.

14. Engmann L, DiLuigi A, Schmidt D, Nulsen J, Maier D, Benadiva C. The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized controlled study. Fertility and Sterility. 2008;89:84–91.

15. Niu Z, Lin N, Gu R, Sun Y, Feng Y. Associations Between Insulin Resistance, Free Fatty Acids, and Oocyte Quality in Polycystic Ovary Syndrome During In Vitro Fertilization. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:E2269–E2276.

16. Zhong YP, Ying Y, Wu HT, Zhou CQ, Xu YW, Wang Q, Li J, Shen XT, Li J. Comparison of Endocrine Profile and In Vitro Fertilization Outcome in Patients with PCOS, Ovulatory PCO, or Normal Ovaries. International Journal of Endocrinology.2012;2012:492803.

17. Dewailly D, Alebic MS, Duhamel A, Stojanovic N. Using cluster analysis to identify a homogeneous subpopulation of women with polycystic ovarian morphology in a population of non-hyperandrogenic women with regular menstrual cycles. Human Reproduction. 2014;29:2536–2543.

APÊNDICE C - Variáveis utilizadas nos artigos I e II

Variáveis utilizadas no artigo I

- **Taxa de gravidez** - Foi calculada dividindo o número de gravidezes pelo número de transferências de embriões congelados.
- **Taxa de aborto** - Foi calculada dividindo o número de abortos pelo número de gravidezes.
- **Gravidez** - Foi elaborado um formulário para a coleta deste dado nos prontuários das participantes e apresentava as seguinte opções: SIM ou NÂO
- **Aborto** - Foi elaborado um formulário para a coleta deste dado nos prontuários das participantes e apresentava as seguinte opções: SIM ou NÂO
- **Indicação de FIV** - A partir da análise do prontuário foram classificadas em 7 categorias: 1- fator masculino; 2- síndrome de ovários policísticos (SOP), esterilidade sem causa aparente (ESCA) , 4- má resposta ovariana (MRO) 5- fator tubário/uterino; 6 - endometriose profunda (está variavel foi definida como grupo como caso para estudo e 7- outras (como produção independente, casais homoafetivos, casais sorodiscordantes e outras indicações que não se enquadravam nas seis anteriores).
- **Tipo de transferência** - A partir da análise do prontuário foram classificadas em 02 categorias: Transferência a fresco ou transferências de embriões congelados.
- **Idade**: É apresentada em anos.

Tabela 1. Variáveis aferidas no artigo I

Variáveis	unidades ou categorias
Taxa de gravidez	Porcentagem (%)*
Taxa de aborto	Porcentagem (%)**
Gravidez	Sim / Não
Aborto	Sim / Não
Indicações de FIV	Endometriose /ESCA / MRO / tubário
.	Masculino / SOP /outros
Tipo de transferência	
Idade	

*n°de gravidezes / n° detransferências de embriões congelados.

** n°de abortos / n° de gravidezes.

Variáveis utilizadas no artigo II

- **Taxa de gravidez** - Foi calculada dividindo o número de gravidezes pelo número de transferências de embrionárias nas pacientes receptoras de óvulos.
- **Taxa de aborto** - Foi calculada dividindo o número de abortos pelo número de gravidezes.
- **Taxa de Fertilização** - Foi calculada dividindo o número de embriões que apresentaram dois pro núcleos no primeiro dia após a fertilização pelo número de oócitos submetidos a fertilização in vitro.
- **Taxa de implantação** - Foi calculada dividindo o número de sacos gestacionais identificados ao exame de ultrassonografia pelo número de embriões transferidos.
- **Gravidez** - Foi elaborado um formulário para a coleta deste dado nos prontuários das participantes e apresentava as seguinte opções: SIM ou NÂO
- **Aborto** - Foi elaborado um formulário para a coleta deste dado nos prontuários das participantes e apresentava as seguinte opções: SIM ou NÂO
- **Indicação de FIV nas pacientes doadoras de óvulos** - A partir da análise do prontuário foram classificadas em 2 categorias: 1- SOP ou 2 Não SOP. Foram considerada pacientes não SOP todas as ouras indicações de FIV que não foram por SOP (esterilidade sem causa aparente (ESCA) , má resposta ovariana, fator tubário, endometriose e outras indicações.
- **Embriões fertilizados**- Referente ao número de embriões com fertilização normal, assim definidos, quando apresentavam dois pró núcleos no primeiro dia após a fertilização.
- **Embriões transferidos** - Referente ao número de embriões transferido para útero da receptora.
- **Embriões congelados** - Referente ao número de embriões excedentes que não foram transferidos para receptora e foram congelados.
- **Sacos gestacionais** - Referente ao número de sacos gestacionais identificados ao exame de ultrassonografia 15 dias após o teste de beta hCG da recptora.
- **Idade** - É apresentada em anos.
- **Gonadotrofinas utilizadas** - Referente ao total de gonadotrofinas utilizadas pela paciente em todo tratamento e está expressada em Unidades Internacionais.
- **Duração do estímulo** - Referente ao números de dias de duração do estímulo e está expressada em dias.

- **Folículos maiores que 14 mm** - Referente ao números de folículos com o diâmetro médio maior que 14 mm, identificados ao exame de ultrassonografia no dia da aplicação do hCG.
- **Oócitos recuperados** - Referente ao número total de oócitos em metáfase II coletados na punção da paciente doadora.
- **Oócitos utilizados** - Referente ao número de oócitos em metáfase II que foram utilizados como óvulos doados e foram fertilizados com o espermatozoide do parceiro da receptora.

Tabela 2. Variáveis aferidas no artigo II

Variáveis	unidades ou categorias
Taxa de gravidez	Porcentagem (%)*
Taxa de aborto	Porcentagem (%)**
Taxa de implantação	Porcentagem (%)***
Taxa de fertilização	Porcentagem (%)****
Gravidez	Sim / Não
Aborto	Sim / Não
Indicações de FIV	SOP / Não SOP
Embriões fertilizados	N° sem unidades
Embriões congelados	N° sem unidades
Embriões transferidos	N° sem unidades
Sacos gestacionais	N° sem unidades
Idade	Anos
Duração do estímulo	Dias
Folículos maiores que 14 mm	N° sem unidades
Oócitos recuperados	N° sem unidades
Oócitos utilizados	N° sem unidades

*n°de gravidezes / n° detransferências de embriões congelados.
**n°de abortos / n° de gravidezes.
*** n° de sacos gestacionais / n° embriões transferidos.
**** n° embriões fertilizados / oócitos utilizados

APÊNDICE D - Resultados acessórios

Gráfico 1. Procedimentos realizados em pacientes na Clínica Vida Centro de Fertilidade.

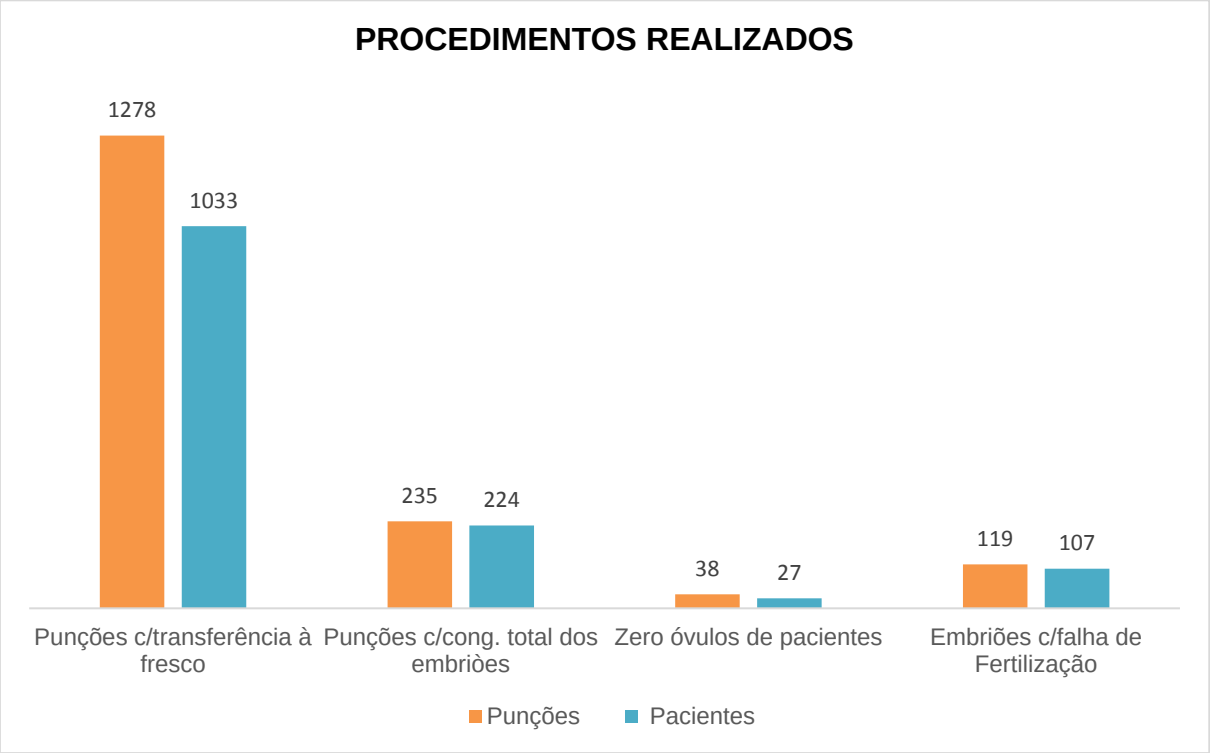


Gráfico 2. Taxa de gravidez nas transferências à fresco que tiveram embriões congelados da ClínicaVida Centro de Fertilidade.

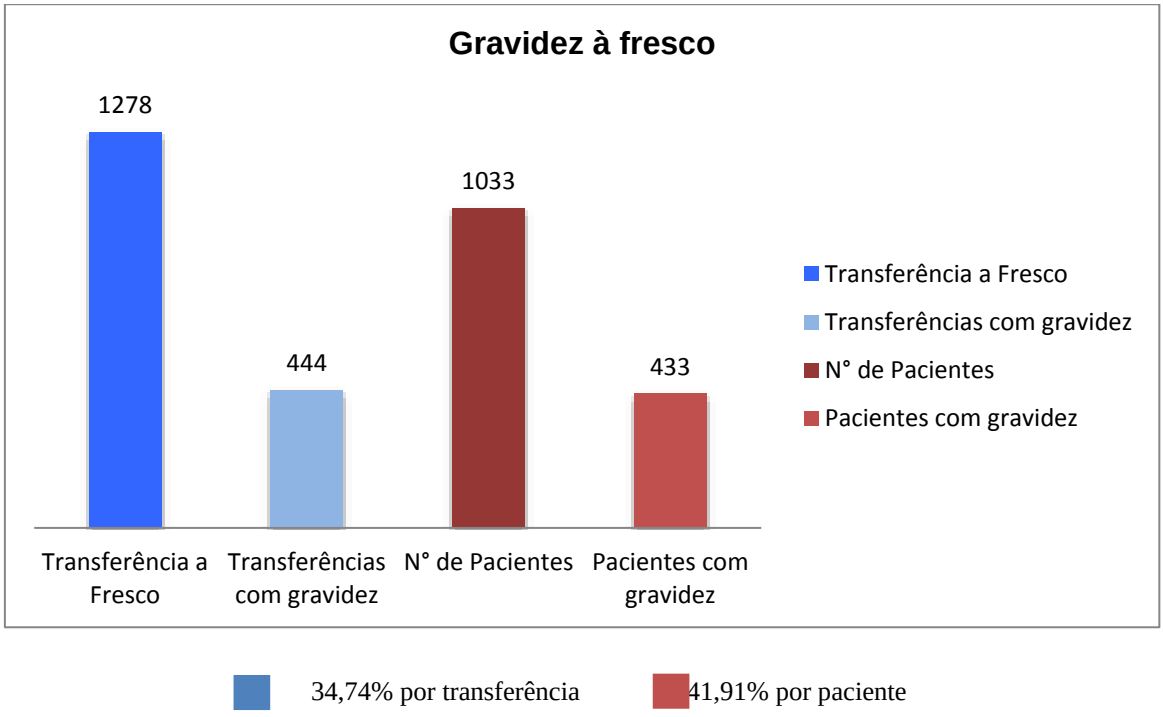
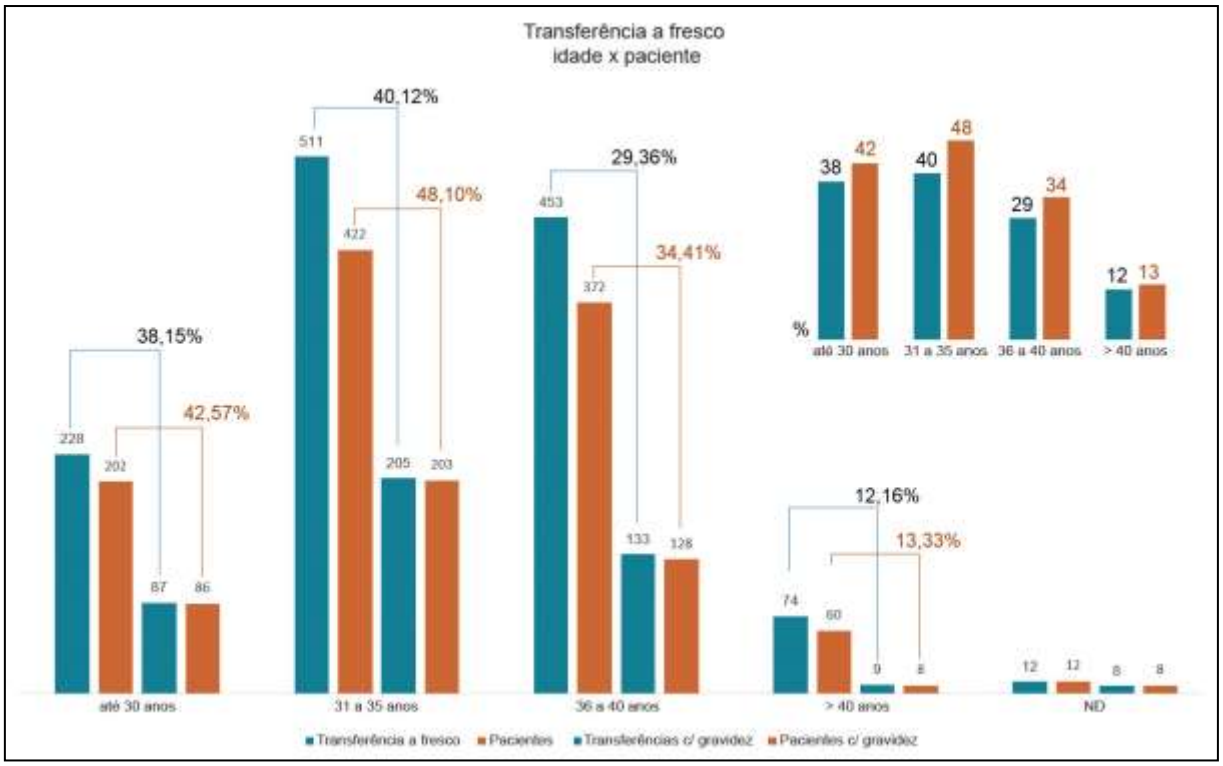


Gráfico 3. Transferências à fresco realizadas por idade.



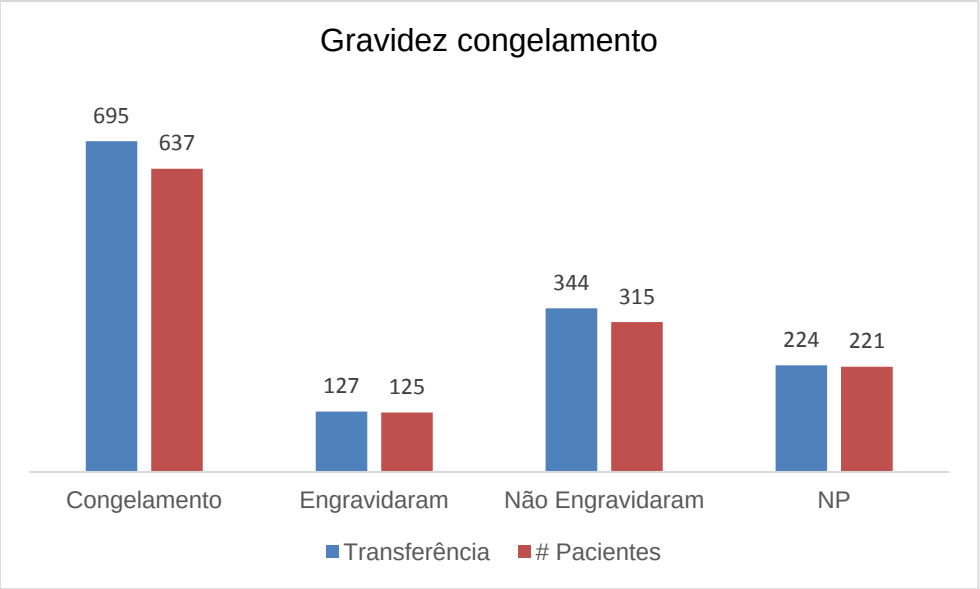
Está apresentado um gráfico estratificando por idade o número de transferências e o número de pacientes.

O maior numero de pacientes encontra-se na faixa etária do 30 aos 40 anos de idade, período em que normalmente os casais fazem seu planejamento familiar e consequentemente vai se manisfestar a infertilidade.

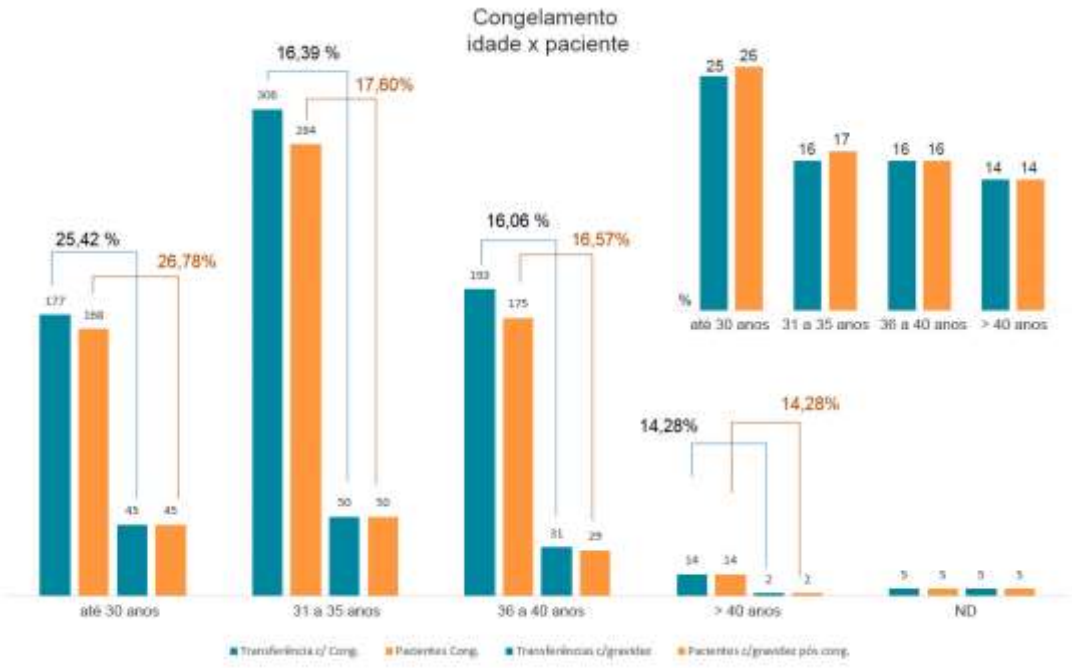
A taxa de gravidez foi de 38% por transferência e 42% por paciente na faixa de pacientes até 30 anos; de 40% por transferência e 48% por paciente nas mulheres entre 31 e 35 anos; de 29% por transferência e 34% por paciente nas mulheres entre 36 e 40 anos; e finalmente de 12% por transferência e 13% por paciente nas mulheres acima de 40 anos.

As pacientes identificadas como ND, eram pacientes onde não foi encontrada a sua idade no prontuário.

Gráfico 4. Transferência de congelados provenientes de FIVcom congelamento total



18,27% por transferência 19,62% por paciente



Existem números maiores de transferências e gravidez na faixa etária de 31 a 35 anos, porém melhores resultados foram observados até 30 anos.