

ANÁLISE RETROSPECTIVA DOS RESULTADOS DOS CICLOS DE FERTILIZAÇÃO IN VITRO EM PACIENTES INFÉRTEIS COM ENDOMETRIOSE

Retrospective analysis of the results of cycles of in vitro fertilization in patients with endometriosis

Gabriela Gontijo Vieira¹, Marina Franklin Ribeiro², Leonardo Matheus Ribeiro Pereira³, João Pedro Junqueira Caetano⁴, Ricardo Mello Marinho⁵

RESUMO

INTRODUÇÃO: A endometriose é uma das doenças ginecológicas mais comuns e pode chegar a 50% em mulheres com infertilidade. Contudo, a hipótese de que a simples presença de focos de endometriose na pelve feminina cause infertilidade ou diminuição da fecundidade permanece controversa. O tratamento com técnicas de reprodução assistida, principalmente a fertilização in vitro, é o mais utilizado no momento nas pacientes com infertilidade por endometriose. Porém, o impacto da endometriose nos resultados dos tratamentos de reprodução assistida é controverso. **OBJETIVO:** Avaliar as taxas de gravidez em pacientes submetidas à fertilização in vitro com diagnóstico de endometriose. **MÉTODO:** Trata-se de um estudo do tipo coorte retrospectivo, através da análise de prontuários de mulheres portadoras de endometriose, que foram submetidas a ciclos de fertilização in vitro (FIV) na clínica Pró-Criar, durante o período de 2013 à 2016. **RESULTADOS:** O principal resultado foi que não houve diferença significativa na taxa de gravidez clínica por ciclo, entre os grupos estudados, sendo 38,4% no grupo com endometriose e 36,7% no grupo controle, $p=0,211$. Houve diferença estatística no que diz respeito aos dias de estimulação, os números de oócitos coletados e o número de metáfase II (MII). **Conclusão:** Mulheres diagnosticadas com endometriose, quando submetidas à FIV apresentam chances de conceber semelhantes as das mulheres com infertilidade por fator tubário. A FIV continua a ser um dos tratamentos mais eficazes para mulheres com infertilidade associada à endometriose. Porém, são necessários mais estudos para entender o mecanismo de infertilidade associada à endometriose.

Palavras-chave: Endometriose; Infertilidade; Fertilização in vitro.

^{1, 2, 5} Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

^{3, 4, 5} Clínica Pró-Criar – Medicina Reprodutiva, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

Autor correspondente: Gabriela Gontijo Vieira, Rua Sagitário 465, apto 401, São Bento, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil – gabigontijo@yahoo.com.br – (31) 99141 9678

ABSTRACT

INTRODUCTION: Endometriosis is one of the most common gynecological diseases and can affect up to 50% of infertile women. However, the hypothesis that the sheer presence of endometriosis foci in the female pelvis causes infertility or decreased fertility remains controversial. Treatment with assisted reproduction techniques, specifically in vitro fertilization, is the most frequently treatment used in patients with endometriosis infertility. Nevertheless, the impact of endometriosis on the results of assisted reproduction treatments is controversial. **OBJECTIVE:** To evaluate pregnancy rates in patients with diagnosis of endometriosis submitted to *in vitro* fertilization. **METHOD:** a retrospective cohort study was carried out through the analysis of medical records of women with endometriosis who underwent *in vitro* fertilization (IVF) cycles at the Pró-Criar clinic during the period from 2013 to 2016. **Results:** The main result was the lack of significant difference in the clinical pregnancy rate per cycle between the groups studied, 38.4% in the endometriosis group and 36.7% in the control group, ($p = 0.211$). There was a statistic difference regarding the days of stimulation, the number of oocytes retrieved and the number of MII. **CONCLUSION:** We conclude that women diagnosed with endometriosis, when submitted to IVF, are as likely to conceive as those with infertility due to tubal factor. IVF remains as one of the most effective treatments for women with infertility associated with endometriosis. However, further studies are needed to understand the mechanism of infertility associated with endometriosis.

Key words: Endometriosis; Infertility; *In vitro* Fertilization.

INTRODUCTION

Por seu impacto na saúde física e psicológica e pelas implicações socioeconômicas diante dos custos para o seu diagnóstico e tratamento, a endometriose tem sido considerada um problema atual de saúde pública. Embora extensivamente estudada, poucos dados conclusivos estão disponíveis sobre sua complexa etiopatogenia¹. Endometriose é definida como a presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina, o que induz uma reação inflamatória crônica. Algumas mulheres com endometriose apresentam como sintomatologia dor e/ou infertilidade, outras não apresentam nenhum tipo de manifestação clínica. O tratamento da endometriose no contexto da infertilidade levanta uma série de questões clínicas complexas^{2,3}.

A endometriose é uma das doenças ginecológicas mais comuns. A prevalência exata é desconhecida, mas estima-se que seja entre 2 a 10 % na população feminina em geral, podendo chegar a 50% em mulheres com infertilidade. Por ser uma doença estrogênio-dependente, ocorre predominantemente no período reprodutivo da mulher, sendo raros os casos fora dessa fase². Estudos não relataram a prevalência, mas confirmaram que as mulheres inférteis são 6 a 8 vezes mais propensas a ter endometriose do que as mulheres férteis. As mulheres afro-americanas são menos

propensas do que as mulheres caucasianas a ter endometriose³.

A hipótese de que a simples presença de focos de endometriose na pelve feminina cause infertilidade ou diminuição da fecundidade permanece controversa. Entretanto, quando a endometriose causa aderências, comprometendo ovários e trompas a relação causal está bem estabelecida³. Se a endometriose causar infertilidade, então a erradicação da doença deveria melhorar a fecundidade. Infelizmente, terapêutica médica supressiva para endometriose não demonstrou melhorar as taxas de fecundidade e somente resultou em um atraso no uso de tratamentos mais eficazes para alcançar a gravidez³.

Nenhum mecanismo foi identificado para explicar a ligação entre endometriose e subfertilidade; entretanto, várias possibilidades foram propostas. Deve-se enfatizar que nenhum destes mecanismos foi comprovado para fator de infertilidade em mulheres com endometriose como a função peritoneal alterada, alteração da função hormonal e imunidade mediada por células, anormalidades ovulatórias, implantação comprometida, qualidade de oócitos e embriões e transporte uterotubal anormal³.

O padrão-ouro para diagnóstico de endometriose é a laparoscopia com inspeção direta da cavidade e visualização dos implantes, conforme o consenso da

European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) e da American Society for Reproductive Medicine (ASRM), não havendo necessidade de biópsia para confirmação histopatológica, o que apenas oneraria a investigação. A avaliação histológica é garantida sempre que o diagnóstico não é aparente na inspeção visual durante a cirurgia. Ao abordar ou não realizar uma laparoscopia em uma mulher que apresenta uma queixa de infertilidade, deve-se considerar tanto a probabilidade do diagnóstico de endometriose, bem como o benefício potencial do tratamento^{4,5}.

A anamnese e o exame físico podem produzir uma série de achados significativos sugestivos de endometriose, incluindo dor pélvica cíclica ou crônica, dismenorréia, dispareunia, útero retrovertido fixo, massa anexial e nodularidade, espessamento ou sensibilidade no ligamento uterosacral. Além disso, o ultrassom pode ajudar o médico a estabelecer um diagnóstico presuntivo de um endometrioma ovariano, mas não se pode confiar em imagens de implantes peritoneais³.

O tratamento com técnicas de reprodução assistida, principalmente a fertilização in vitro, é o mais utilizado no momento nas pacientes com infertilidade por endometriose, pois apresenta as maiores taxas de sucesso. Há pouca dúvida de que é o tratamento mais efetivo para a infertilidade associada à endometriose^{6,7}.

Pelo fato do impacto da endometriose nos resultados dos tratamentos de reprodução assistida ser controverso, justifica-se a realização de novos estudos com análise e publicação de resultados de gravidez em pacientes tratadas por fertilização para consolidar estes achados e poder aconselhar as pacientes inférteis com endometriose.

MÉTODO

O estudo aderiu às orientações, respeitou os princípios de ética e está de acordo com a Resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde. Obteve aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), com o Número do Parecer: 2.015.991

Tipo do estudo

Foi realizado um estudo do tipo coorte retrospectivo, pela análise de prontuários de mulheres portadoras de endometriose, que foram submetidas a ciclos de fertilização in vitro na clínica Pró-Criar, durante o período de 2013 a 2016, dados que estão disponíveis em banco de dados atualizado da Clínica

Amostra

Nesse estudo foram analisados prontuários de pacientes portadoras de endometriose atendidas na clínica de medicina reprodutiva Pró-Criar, localizada em Belo Horizonte. A clínica é conveniada com a Pós-

Graduação da FCMMG, para realização de pesquisas clínicas e laboratoriais. Após a análise individual dos prontuários, os dados foram tabulados em planilhas. Os prontuários coletados foram de 2013 à de 2016.

Foram incluídas as pacientes atendidas que se encaixaram nos critérios de inclusão: pacientes maiores de 18 anos com diagnóstico ultrassonográfico presuntivo de endometriose e/ou laparoscopia confirmatória da doença que realizaram fertilização in vitro na clínica Pró-Criar entre 2013 à 2016. Critérios de exclusão: pacientes com dados incompletos no prontuário e mulheres que apresentaram qualquer outro tipo de alteração como fator causal de infertilidade.

No grupo controle os critérios de inclusão foram: pacientes acima de 18 anos com diagnóstico de obstrução tubária bilateral ao exame de histerossalpingografia e com exame ultrassonográfico sem sinais de endometriose e/ou ausência de sintomas como dismenorréia progressiva, dispareunia, ou mudanças no hábitos urinário ou intestinal no período menstrual.

Procedimentos

Após analisados e selecionados pelos critérios de inclusão e exclusão, os dados dos prontuários foram colocados na ficha padronizada de coleta de dados e a partir dessas foi feita uma planilha. O sigilo foi sempre mantido.

Análise estatística

As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências absolutas e relativas, e as numéricas como média \pm desvio-padrão (DP). As variáveis numéricas foram submetidas ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk. A associação entre variáveis categóricas foi avaliada via teste exato de Fisher e teste qui-quadrado de independência. A comparação de medianas entre amostras independentes foi realizada via teste de Wilcoxon Mann-Whitney. A análise foi desenvolvida no programa gratuito R versão 3.3.2 e foi adotado nível de significância de 5%.

RESULTADOS

O estudo avaliou dados de 991 mulheres, sendo 440 (44,4%) delas com diagnóstico de infertilidade devido à endometriose e 551 com infertilidade devido ao fator tubário, que servem como grupo controle.

As características como idade da paciente e do parceiro, tempo de infertilidade e níveis de hormônio folículo estimulante (FSH), estão demonstradas na tabela 1. Não houve diferença estatística significativa em nenhuma dessas variáveis quando comparadas entre o grupo de endometriose e fator tubário.

Ainda na tabela 1 foram analisadas as pacientes que já tinham ou não sido submetidas à fertilização in vitro (FIV) anterior, houve associação significativa. Já no que diz respeito à infertilidade primária e secundária, houve associação significativa, as pacientes com

endometriose apresentam uma maior prevalência de infertilidade primária (74,7%), quando comparado com fator tubário (64,1%).

Tabela 1: Características das mulheres incluídas no estudo, para toda a amostra e segundo grupos de análise

Característica	Toda a amostra	Endometriose	Fator tubário	P-valor
Idade mulher	35,3 ± 4,2 (n=991)	35,1 ± 3,7 (n=440)	35,5 ± 4,5 (n=551)	0,126 ^W
Idade do homem*	37,7 ± 6,2 (n=919)	37,8 ± 5,2 (n=407)	37,7 ± 6,8 (n=521)	0,267 ^W
Tempo de infertilidade (anos)*	3,8 ± 3,1 (n=786)	3,8 ± 3,2 (n=359)	3,8 ± 3 (n=449)	0,632 ^W
IMC (kg/m ²)*	23,6 ± 4,1 (n=815)	22,8 ± 3,6 (n=357)	24,1 ± 4,4 (n=458)	<0,001 ^W
Infertilidade*				<0,001 ^Q
I	652 (68,8%)	313 (74,7%)	339 (64,1%)	
II	296 (31,2%) (n=948)	106 (25,3%) (n=419)	190 (35,9%) (n=529)	
Fumantes*	14 (1,6%) (n=889)	2 (0,5%) (n=390)	12 (2,2%) (n=499)	0,052 ^F
FSH*	8,2 ± 6,1 (n=889)	8,2 ± 5,8 (n=355)	8,3 ± 6,3 (n=507)	0,881 ^W
FIV anterior*				<0,001 ^Q
Zero	550 (58,7%)	217 (52,2%)	333 (63,9%)	
≥ Um	387 (41,3%) (n=937)	199 (47,8%) (n=416)	188 (36,1%) (n=521)	

* Variáveis possuem *missings*;

Os p-valores referem-se aos seguintes testes: ^WWilcoxon Mann-Whitney, ^Qqui-quadrado de independência e ^Fexato de Fisher

As características dos ciclos de estimulação ovariana controlada para realização da fertilização *in vitro* e transferência de embriões estão demonstradas na tabela 2. No que diz respeito aos tipos de protocolos usados, dias de estimulação, número de oócitos coletados, número de metáfase II (MII) e número de embriões transferidos, houve uma diferença estatística significativa. Os dias de estimulação foram maiores nas pacientes com endometriose, mas o número de oócitos coletados o número de MII e número de embriões transferidos foram maiores nas pacientes com fator tubário.

Tabela 2. Características dos ciclos de FIV, para toda a amostra e segundo grupos de análise

Característica	Toda a amostra	Endometriose	Fator tubário	P-valor
Protocolo*				<0,001 ^Q
Antagonista	512 (54,8%)	190 (47%)	322 (61%)	
Longo	146 (15,6%)	62 (15,3%)	84 (15,9%)	
Microflare	228 (24,4%)	125 (30,9%)	103 (19,5%)	
Ovulação/acúmulo de embrião	46 (4,9%) (n=952)	27 (6,7%) (n=418)	19 (3,6%) (n=534)	
Dias de estimulação*	11,1 ± 7,1 (n=910)	11,4 ± 8,9 (n=398)	10,8 ± 5,2 (n=512)	<0,001 ^W
Nº oócitos coletados*	10,3 ± 8 (n=951)	9,2 ± 7 (n=417)	11,2 ± 8,6 (n=532)	<0,001 ^W
Nº MII*	8,1 ± 6,2 (n=945)	7,3 ± 5,6 (n=413)	8,8 ± 6,6 (n=532)	<0,001 ^W
Nº embriões transferidos*	2,1 ± 0,7 (n=985)	2,1 ± 0,6 (n=436)	2,2 ± 0,7 (n=549)	0,024 ^W

* Variáveis possuem *missings*

Os p-valores referem-se aos seguintes testes: ^WWilcoxon Mann-Whitney e ^Qqui-quadrado de independência

Na tabela 3, estão demonstrados os desfechos reprodutivos para toda a amostra e segundo o grupo de análise. Em relação à taxa de gravidez clínica (b-hcg positivo) e a taxa de aborto, não houve diferença estatística significativa. A taxa de gravidez clínica nas pacientes com endometriose foi de 38,4% e com fator tubário foi de 36,7%.

Tabela 3. Desfechos reprodutivos para toda a amostra e segundo grupos de análise

Característica	Toda a amostra	Endometriose	Fator tubário	P-valor
Taxa de gravidez clínica*	316 (37,4%) (n=844)	143 (38,4%) (n=372)	173 (36,7%) (n=472)	0,645
Taxa de aborto*	23 (7,4%) (n=309)	8 (5,8%) (n=137)	15 (8,7%) (n=172)	0,459

* Variáveis possuem *missings*
Os p-valores referem-se qui-quadrado de independência

DISCUSSÃO

O principal achado do estudo é que as mulheres com diagnóstico de infertilidade por endometriose, submetidas ao tratamento de FIV, tem taxas de gravidez clínica comparáveis às das mulheres com infertilidade por fator tubário. A literatura é controversa no que tange os resultados das técnicas de reprodução assistida para mulheres com infertilidade relacionada à endometriose. Alguns estudos que comparam a taxa de gravidez em mulheres com diagnóstico de endometriose mínima ou leve (Grau I ou II) e submetidas à FIV com a de mulheres inférteis por outras causas, mostram piores resultados nos tratamentos das mulheres com endometriose. Em contrapartida há vários estudos que não demonstram diferença na taxa de gravidez entre estes mesmos grupos⁸.

Quando a comparação é feita entre mulheres com endometriose moderada a grave (Grau III e IV) os resultados também são conflitantes, pois alguns trabalhos mostram piores taxas de gravidez neste grupo em relação ao grupo controle formado por mulheres submetidas à FIV com infertilidade por outras causas que não endometriose^{9,10}. Outros, entretanto, não revelam diferença entre os grupos estudados¹¹.

Dados recentes mostram que a presença de endometriose não compromete os resultados da FIV, exceto na presença de endometrioma¹². E um outro estudo, relata que mulheres com endometriose isolada apresentam taxa de nascidos vivos similar ou ligeiramente maior em comparação com outros diagnósticos de infertilidade. No entanto, a endometriose com outro diagnóstico concomitante teve taxas de implantação e taxas de nascidos vivos mais baixas em comparação com outros diagnósticos de infertilidade¹³.

Na primeira e mais citada metanálise sobre o assunto¹⁴ os autores revisaram 22 estudos e acharam uma diminuição significativa na taxa de sucesso nas pacientes com endometriose submetidas à FIV, quando comparadas com pacientes com fator tubário. No grupo

com endometriose houve piora no número de oócitos captados, taxa de fertilização, taxa de implantação, 20% de diminuição na taxa de gravidez absoluta (B-hcg positivo) em mulheres com endometriose grau I e II, além de mais de 50% de redução da taxa de gravidez absoluta nas mulheres com endometriose grau III e IV.

Mais de dez anos depois¹⁵ outros autores fizeram uma nova metanálise com a compilação dos resultados de 27 trabalhos e acharam diminuição de 7% na taxa de fertilização no grupo com endometriose grau I e II e redução de 21% na taxa de gravidez clínica no grupo com endometriose grau III e IV quando comparadas a outros grupos de mulheres com infertilidade submetidas à FIV. Esses estudos que foram comparados são muito heterogêneos, os grupos usados como controle são diferentes e a forma de calcular e expressar a taxa de gravidez clínica difere entre eles. Entretanto, neste mesmo trabalho não houve diferença significativa na taxa de nascidos vivos, que é considerada “padrão-ouro” na avaliação de sucesso de ciclos de FIV nas mulheres com endometriose, independente do estadio da doença, em comparação ao grupo com infertilidade por outras causas.

Os resultados destas metanálises entram em conflito com os resultados publicados pela Society for Assisted Reproductive Technologies¹⁶ que analisaram 23000 ciclos de FIV em mulheres com endometriose e compararam com outras indicações de FIV nos anos de 2004 a 2008, compreendendo um total de cerca de 450.000 ciclos. Os resultados mostraram que, para todas as faixas etárias, as taxas de implantação e de nascidos vivos são semelhantes em mulheres com endometriose em comparação com casais com outro tipo de infertilidade.

No trabalho com maior número de ciclos de FIV em mulheres com endometriose comparado com mulheres com fator tubário, a taxa de gravidez clínica e nascidos vivos foram similares entre os grupos, exceção feita às mulheres com endometrioma que tiveram menores taxas de gestação e nascidos vivos quando comparadas ao grupo com endometriose sem endometrioma e ao grupo com infertilidade por fator tubário⁶. Este estudo,

todavia foi realizado em um único centro de referência da Noruega, em período longo de duração (15 anos). Todas as pacientes seguiram protocolo único de tratamento, sem individualização dos casos, o que difere muito da realidade vivida em outros países, inclusive o Brasil. O uso de um protocolo único elimina uma importante variável.

O presente trabalho tem resultados semelhantes ao divulgado pela Society for Assisted Reproductive Technologies e o trabalho realizado na Noruega, embora com número menor de ciclos analisados. A natureza retrospectiva do nosso estudo, no qual foram feitas coletas de dados em prontuários, muitas vezes com perdas de informações importantes, é outro ponto negativo a ser considerado. Os dados laboratoriais relativos aos ciclos de FIV, entretanto, foram facilmente recuperados, não interferindo na análise dos principais desfechos analisados.

Outro aspecto importante é que nos estudos de metanálise sobre o assunto foram relatadas menores taxas de gravidez, porém estes estudos são anteriores ao aparecimento da técnica de ICSI e os protocolos de estimulação ovariana controlada e do laboratório de FIV sofreram avanços importantes nos últimos anos, o que pode explicar a melhora nas taxas de sucesso¹⁷.

Esse estudo incluiu 991 ciclos de FIV consecutivos realizados na Pró-criar. Os dados de mulheres brasileiras acometidas pela infertilidade associada à endometriose são escassos. A busca realizada em bases de dados como Scielo, Pubmed, Medline e BVS revela a escassez de estudos brasileiros sobre o efeito da endometriose em ciclo de FIV. Os poucos estudos disponíveis revelam semelhanças na taxa de gestação entre as mulheres com endometriose e outras causas de infertilidade¹².

No nosso estudo, o desfecho de interesse foi à gravidez clínica e método de diagnóstico utilizado foi de gravidez clínica com batimento cardíaco fetal, descrita como uma gravidez diagnosticada por documentação ultrassonográfica ou clínica de pelo menos um feto com pulsação discernível¹⁸. A taxa de gravidez clínica é o desfecho mais utilizado nos trabalhos sobre o assunto¹⁵. Como somos um centro especializado em reprodução assistida que recebe pacientes de todo o país, o seguimento destes casos é complexo e, muitas vezes, apesar da busca ativa, não conseguimos obter os dados de nascidos vivos. Apesar do número menor de embriões transferidos para as pacientes com endometriose ($p=0,024$) as taxas de gravidez foram semelhantes nos dois grupos.

A amostra foi de acordo com a necessária conforme demonstrado pelo cálculo amostral baseado no trabalho de SIMÓN *et al.* (1994)⁸, segundo o qual seriam necessários 274 ciclos de fertilização *in vitro* sendo 137 ciclos para casos e 137 ciclos para controles. No

presente estudo ficaram alocados 440 ciclos no grupo com endometriose e 551 ciclos no grupo com fator tubário. Dessa forma, é pouco provável que a ausência de diferença significativa nos desfechos analisados possa ser atribuída a falta de poder da amostra.

A comparação entre os dois grupos não revelou diferença significativa no que diz respeito aos aspectos demográficos como idade feminina, idade masculina e tabagismo todas variáveis que sabidamente poderiam afetar negativamente o resultado final do tratamento de fertilização *in vitro*. A idade masculina acima de 40 anos, assim como a idade feminina acima de 35 anos, são fatores de risco para o resultado ruim nos ciclos de reprodução assistida¹⁹. No nosso estudo a idade masculina foi semelhante entre os grupos estudados e a média das idades nos grupos foi de 37,8 anos no grupo com endometriose e de 37,7 anos no grupo com fator tubário. A idade feminina é o fator que mais afeta o resultado dos tratamentos de infertilidade, e particularmente na FIV²⁰. Em nosso estudo a idade média das pacientes tanto do grupo caso (35,1 anos) quanto do controle (35,5 anos) foi similar e próximo aos 35 anos. O que diminui a chance deste fator influenciar uma diferença entre os grupos no resultado final. Em relação ao tabagismo, artigos mais recentes não observaram associação de tabagismo e endometriose²¹. Neste estudo o tabagismo apresentou 0,5% no grupo com endometriose e 2,2% no grupo com fator tubário, porém não houve diferença estatística.

A obesidade é um fator determinante no que diz respeito à diminuição da fertilidade. Mulheres obesas com IMC acima de 25 ou mulheres com baixo peso (IMC < 20) apresentam desequilíbrio hormonal e disfunção ovulatória, que impacta na fertilidade destas²². IMC elevado está relacionado a piores resultados em mulheres submetidas à FIV. A obesidade está associada com menor número de oócitos fertilizados, níveis de estradiol mais baixos e menores taxas de gravidez e de nascidos vivos. Portanto mulheres inférteis que requerem FIV devem ser encorajadas a manter um peso normal durante o tratamento²³. No presente estudo no grupo caso o IMC médio foi de 22,8Kg/m² e no grupo controle essa média foi de 24,1Kg/m², portanto os dois grupos estão dentro da faixa normal, porém, demonstraram diferença estatística significativa ($<0,001$), podendo representar um fator de viés.

Outros fatores relevantes associados à taxa de gravidez após a FIV são o FSH basal, a duração da infertilidade e o número de oócitos coletados, todos estes fatores com ligação direta com a idade da paciente. Mulheres mais velhas, acima de 35 anos, tendem a apresentar um maior tempo de infertilidade e aumento do FSH basal e diminuição do número de oócitos com o aumento da idade²⁴. No presente estudo, quanto ao FSH, não houve diferença estatística

significativa quando comparadas entre o grupo de endometriose e fator tubário.

No que diz respeito ao tempo de infertilidade dos casais, sabe-se que quanto maior o tempo de infertilidade, piores são as chances de sucesso após a FIV²⁵. Em nosso estudo o tempo de infertilidade no grupo com endometriose foi de 3,8 anos e no grupo controle foi de 3,8 anos ($p=0,632$), portanto não houve diferença estatística entre os grupos.

O FSH basal tem sido estudado como indicador da reserva ovariana²⁶, mas não pode ser utilizado como único parâmetro a prever a resposta à estimulação ovariana controlada, pois mulheres com FSH basal elevado são capazes de responder ao estímulo e obter um nascido vivo após tratamento de FIV. O resultado de FSH basal sérico obtido no terceiro dia do ciclo menstrual nos dois grupos não revelou diferença estatística significativa, sendo em média de 8,2mUI/mL no grupo com endometriose e 8,3mUI/mL no grupo controle ou com fator tubário. De acordo com CARVALHO *et al.* (2010)²⁷, o FSH basal pode ser usado como fator preditor de qualidade oocitária em mulheres com endometriose e no estudo, essas mulheres apresentaram níveis basais de FSH mais elevados e redução do número de oócitos maduros obtidos.

Enfim, os principais fatores que influenciam os resultados de FIV são: idade, duração da infertilidade, FSH basal, filhos anteriores ao tratamento e FIV sem sucesso anterior²⁸.

O caráter retrospectivo do nosso estudo é um ponto sujeito a críticas sendo baseado em dados armazenados. Esse é um tipo de pesquisa mais barata, mas as informações clínicas podem ser incompletas, devido ao uso de registros que já haviam sido coletados e armazenados em um banco de dados eletrônico. Nem todos os fatores de risco pertinentes podem ter sido identificados e subsequentemente gravados. Outra desvantagem deste tipo de estudo é que muitos profissionais de saúde foram envolvidos na assistência ao paciente, de modo que a medição de fatores de risco e resultados se torna menos precisa e consistente do que a obtida com um desenho de estudo de coorte prospectivo²⁹.

Nossos achados estão de acordo com estudos disponíveis na literatura, que revelam redução da quantidade de oócitos obtidos em mulheres com endometriose. Em média, o número de oócitos coletados no grupo com endometriose foi de 9,2 e no grupo controle foi de 11,2 ($p < 0,001$)^{11,27,12,13}. No presente estudo nota-se também uma diferença significativa no que diz respeito ao tempo médio de estimulação. No grupo com endometriose foi de 11,4 dias e no grupo com fator tubário foi de 10,8 dias, $p<0,0001$. Outros revelam que, embora as mulheres

com endometriose necessitassem de doses maiores de gonadotrofinas e apresentassem taxas elevadas de cancelamento em relação aquelas com fator tubário, nenhuma diferença significativa foi observada em termos de fertilização, clivagem, implantação, gravidez e abortamento¹¹.

TAN *et al.* (1994)³⁰, compararam protocolo longo e curto para pacientes com infertilidade e, quando se analisa o grupo com endometriose, parece haver uma tendência à taxa de gravidez mais alta nas que usaram protocolo longo. Apesar dessa tendência, os trabalhos sobre o assunto demonstram que pacientes com endometriose devem ser submetidas aos mesmos protocolos de estimulação ovariana utilizados em pacientes com outras causas de infertilidade, quando a FIV é considerada. Várias são as estratégias de estimulação ovariana controlada oferecidas às pacientes submetidas à FIV. Porém, não há vantagens de um protocolo sobre outro e o melhor tipo de protocolo a ser usado permanece em debate³¹.

CONCLUSÃO

Mulheres diagnosticadas com endometriose, são mais susceptíveis a ter baixa reserva ovariana, no entanto, quando submetidas à FIV apresentam chances de conceber semelhantes às das mulheres com infertilidade por fator tubário. A FIV continua a ser um dos tratamentos mais eficazes para mulheres com infertilidade associada à endometriose. Porém, são necessários mais estudos para entender o mecanismo de infertilidade associada à endometriose e como ele pode ser superado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Meola J. Etiogenia da endometriose: novas perspectivas. Revista da Associação Brasileira de Endometriose e Ginecologia minimamente invasiva Jul/Ago/Set 2016; 18(3):8-9.
2. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, *et al.* ESHRE guideline: management of women with endometriosis. HumReprod Mar 2014; 29(3):400-412.
3. Practice committee of the American society for reproductive medicine. "Endometriosis and infertility: a committee opinion." Fertility and sterility 2012; 98(3):591-598.
4. Zanni A, Troncon J, Silva J. Novos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas do ministério da saúde em endometriose – uma avaliação crítica. Revista da Associação Brasileira de Endometriose e Ginecologia minimamente invasiva Jul/Ago/Set 2016; 18(3):17-18
5. Brasil, Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde. *Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas da Endometriose* - Portaria nº 879, de 12 de julho de 2016
6. Opöien HK, Fedorcsak P, Omland K, *et al.* In vitro fertilization is a successful treatment in endometriosis-associated infertility. Fertility and sterility 2012; 97(4):912-918
7. Senapati S, Barnhart K. Managing endometriosis associated infertility. Clinical obstetrics and gynecology 2011; 54(4):720
8. Simón C, Gutiérrez A, Vidal A, *et al.* Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in-vitro fertilization and oocyte donation. Human reproduction (Oxford, England) 1994; 9(4):725-729
9. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Al-Inany HG, Aboulghar MM. The outcome of in vitro fertilization in advanced endometriosis with previous surgery: A case-

- controlled study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2003;188(2): 371–375.
10. Kuivasaari P, Hippeläinen M, Anttila M, Heinonen S. Effect of endometriosis on IVF/ICSI outcome: stage III/IV endometriosis worsens cumulative pregnancy and live-born rates. *Human Reproduction* 2005; 20(11): 3130–3135.
 11. Matalliotakis IM, Cakmak H, Mahutte N, *et al.* Women with advanced-stage endometriosis and previous surgery respond less well to gonadotropin stimulation, but have similar IVF implantation and delivery rates compared with women with tubal factor infertility. *Fertility and sterility* 2007; 88(6): 1568-72. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17349642> >.
 12. Coelho Neto, MA, Martins P, Luz CM, *et al.* Endometriosis, Ovarian Reserve and Live Birth Rate Following In Vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, Rio de Janeiro May 2016; 38(5): 218-224
 13. Senapat S, Sammel MD, Morse C, *et al.* Impact of Endometriosis on IVF Outcomes: An Evaluation of the Society for Assisted Reproductive Technologies Database. *Fertility and sterility* 2016;106(1): 164–171.
 14. Barnhart K, Dunsmoor-su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertility and sterility* 2002; 77(6):1148-1455. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12057720> >.
 15. Harb HM, Gallos ID, Chu J, *et al.* The effect of endometriosis on in vitro fertilisation outcome: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2013; 120:1308-1320
 16. Stern JE, Brown MB, Wantman E, *et al.* Live birth rates and birth outcomes by diagnosis using linked cycles from the SART CORS database. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2013; 30(11):1445-1450,
 17. Polat M, Bozdog G, Yarali H. Best protocol for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive technologies: fact or opinion? *SeminReprod Med* Jul 2014; 32(4):262-271
 18. ICMART. The International Glossary on Infertility and Fertility Care. *Fertility and Sterility* 2017; 108(3):393-406,
 19. De La Rochebrochard E, Mouzon J, Thonneau P, *et al.* Fathers over 40 and increased failure to conceive: the lessons of in vitro fertilization in France. *Fertility and Sterility* 2006; 85(5):1420-1424
 20. Tan SL, Betts J, Mason B, *et al.* Cumulative conception and livebirth rates after in-vitro fertilisation. *Lancet* 1992; 339(8806):1390-1394. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1350813> >.
 21. Bravi F, Parazzini F, Cipriani S, Chiaffarino F, Ricci E, Chiantera V, Viganò P, La Vecchia C. Tobacco smoking and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis *BMJ Open* 2014; 4:e006325. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006325
 22. Rich-Edwards JW, Spiegelman D, Garland M, *et al.* Physical activity, body mass index, and ovulatory disorder infertility. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 2002; 13(2):184-190. ISSN 1044-3983.
 23. Shah DK, Missmer SA, Berry KF, *et al.* Effect of obesity on oocyte and embryo quality in women undergoing in vitro fertilization. *Obstetrics and gynecology* 2011; 118(1):63-70.
 24. Wiweko B, Mustikaning D, Prawesti P, *et al.* Chronological age vs biological age: an age-related normogram for antral follicle count, FSH and anti-Mullerian hormone. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2013; 30(12):1563-7. Disponível em: < <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3843177&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> >.
 25. Ottosen LDM, Kesmodel U, Hindkjaer J, *et al.* Pregnancy prediction models and eSET criteria for IVF patients--do we need more information? *Journal of assisted reproduction and genetics* 2007; 24(1):29-36. Disponível em: < <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3455082&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> >.
 26. Prasad S, Gupta T, Divya A. Correlation of the Day 3 FSH/LH Ratio and LH Concentration in Predicting IVF Outcome. *Journal of reproduction & infertility* 2013; 14(1):23-8. Disponível em: < <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3719363&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> >.
 27. Carvalho BR, Rosa-e-Silva ACJ, Rosa-e-Silva JC, *et al.* Increased basal FSH levels as predictors of low-quality follicles in infertile women with endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* Sep 2010; 110(3):208-212. ISSN 0020-7292..
 28. Templeton A, Morris JK.; Parslow W. Factors that affect outcome of in-vitro fertilisation treatment. *Lancet* 1996; 348(9039):1402-1406. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8937279> >.
 29. Sedgwick P. Bias in observational study designs: prospective cohort studies. *BMJ (Clinical research ed.)* 2014; 349:g7731-g7731. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25527114> >.
 30. Tan SL, Maconochie N, Dovie P, *et al.* Cumulative conception and live-birth rates after in vitro fertilization with and without the use of long, short, and ultrashort regimens of the gonadotropin-releasing hormone agonist buserelin. *American journal of obstetrics and gynecology* 1944; 171(2):513-520. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8059833> >.
 31. Rodriguez-Purata J, Coroleu B, Tur R, Carrasco B, Rodriguez I, Barri PN. Endometriosis and IVF: are agonists really better? Analysis of 1180 cycles with the propensity score matching. *GynecolEndocrinol.* 2013; Sep; 29(9): 859-862.