FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

**Avaliação do volume endometrial pela ultra-sonografia tridimensional em
procedimentos de reprodução assistida**

Aluno: Wellington de Paula Martins

Orientador: Professor Doutor Rui Alberto Ferriani

Ribeirão Preto

2007

Avaliação do volume endometrial pela ultra-sonografia tridimensional em procedimentos de reprodução assistida

Tese de Doutorado apresentada no curso de Pós-Graduação em Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor.

Área de Concentração: Tocoginecologia

Aluno: Wellington de Paula Martins

Orientador: Professor Doutor Rui Alberto Ferriani

Ribeirão Preto

2007

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTES
TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO,
PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Martins, Wellington de Paula

Avaliação do volume endometrial pela ultra-sonografia tridimensional em
procedimentos de reprodução assistida. RIBEIRÃO PRETO, 2007.

228.p:il;30cm

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
da Universidade de São Paulo – Área de concentração: Tocoginecologia.

Orientador: Ferriani, Rui Alberto

1. Endométrio, 2. Técnica de reprodução assistida, 3. Ultra-sonografia

FOLHA DE APROVAÇÃO

Wellington de Paula Martins

Avaliação do volume endometrial pela ultra-sonografia tridimensional em procedimentos de reprodução assistida.

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de doutor.

Área de Concentração: Tocoginecologia

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof (a). Dr (a).: _____

Instituição _____ Assinatura _____

Prof (a). Dr (a).: _____

Instituição _____ Assinatura _____

Prof (a). Dr (a).: _____

Instituição _____ Assinatura _____

Prof (a). Dr (a).: _____

Instituição _____ Assinatura _____

Prof (a). Dr (a).: _____

Instituição _____ Assinatura _____

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus filhos.

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, pela sabedoria.

Ao meu pai, pelo incentivo.

A minha filha, pela alegria.

À minha avó Cecília, pela disposição.

Ao meu avô Geraldo, pelo trabalho e inspiração.

A toda minha família, pela confiança.

Ao Prof. Dr. Rui Alberto Ferriani, pelo ensinamento.

Ao Prof. Dr. Francisco Mauad Filho, pela oportunidade.

À Prof^a. Dr^a. Rosana Maria dos Reis, pela força.

À Carolina, pela paciência e dedicação.

A todos do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia e da EURP pela amizade.

Epígrafe

“Só sei que nada sei.”

Sócrates (470 – 399 a.C.)

ÍNDICE

1) Introdução.....	9
1.1) Revisão de literatura: Ultra-sonografia tridimensional e reprodução assistida.....	9
1.2) Revisão de literatura: Novas drogas e protocolos utilizados na estimulação ovariana.....	28
1.3) Revisão de literatura: Síndrome dos ovários policísticos.....	41
1.4) Revisão de literatura: Tratamento da infertilidade em mulheres com síndrome dos ovários policísticos.....	60
1.5) Revisão de literatura: Infertilidade e receptividade endometrial.....	78
2) Objetivos.....	93
3) Trabalhos originais.....	95
3.1) A reprodutibilidade da medida do volume endometrial através do VOCAL – a importância do passo de rotação.....	95
3.2) A reprodutibilidade e a validade da medida do volume de tecidos pela ultra-sonografia tri-dimensional: um modelo experimental.....	113
3.3) Preparo endometrial para maturação in vitro de oócitos: uso precoce de estrogênio aumenta o tecido endometrial e requer menor dosagem diária: um <i>cross over trial</i> em ciclos simulados.....	131
3.4) Espessura e volume endometrial avaliados pela ultra-sonografia tri-dimensional uma semana após a transferência de embriões para detectar gravidez.....	149

3.5) Medida do incremento do volume endometrial na primeira semana após a transferência de embriões através da ultra-sonografia tri-dimensional para detectar gravidez: um estudo preliminar.....	164
4) Conclusões.....	174
5) Anexos.....	176
5.1) Versão Publicada: Ultra-sonografia tridimensional e reprodução assistida.....	176
5.2) Carta de aceitação: Novas drogas e protocolos utilizados na estimulação ovariana.....	183
5.3) Versão Publicada: Síndrome dos ovários policísticos	185
5.4) Versão Publicada: Tratamento da infertilidade em mulheres com síndrome dos ovários policísticos.....	193
5.5) Versão Publicada: A reprodutibilidade da medida do volume endometrial através do VOCAL – a importância do passo de rotação.....	200
5.6) Versão Publicada: The reliability and validity of tissue volume measurement by three-dimensional ultrasonography: an experimental model.....	207
5.7) Versão Publicada: Endometrial preparation for in vitro oocyte maturation: early use of estrogen increases endometrial tissue and requires lower daily dosage: a cross over trial in ‘mock’ cycles.....	213
5.8) Versão Publicada: Endometrial thickness and volume by three-dimensional ultrasound one week after embryo transfer to detect pregnancy.....	220
5.9) Versão Publicada: Measurement of endometrial volume increase during the first week after embryo transfer by tri-dimensional ultrasound to detect pregnancy: a preliminary study.....	225

1) INTRODUÇÃO

1.1) REVISÃO DE LITERATURA:

ULTRA-SONOGRAFIA TRIDIMENSIONAL E REPRODUÇÃO ASSISTIDA

Ultra-sonografia tridimensional e reprodução assistida

Three-dimensional ultrasonography and assisted reproduction

Publicado: FEMINA 2006; 34(5): 321-326

Resumo

A ultra-sonografia é essencial para a condução de casos que irão ser submetidos aos tratamentos de reprodução assistida. Apesar de inúmeras pesquisas, não se mostrou capaz de prever o sucesso do procedimento e apenas a medida da espessura endometrial tem algum valor prognóstico. Com a introdução da ultra-sonografia tridimensional, cresceu o interesse no assunto, na esperança que a possibilidade de uma avaliação espacial mais exata dos tecidos e da vascularização pudesse melhorar nossa habilidade de prever a resposta à estimulação ovariana ou determinar a receptividade do meio endometrial. Objetivamos nesta revisão apresentar os resultados dos trabalhos envolvendo a ultra-sonografia tridimensional e a reprodução assistida, e suas possíveis aplicações nestes procedimentos.

Palavras-chave Ultra-sonografia tridimensional; Reprodução assistida; Doppler.

Abstract

Ultrasonography is essential to guide the cases that will be submitted to assisted reproduction. In spite of the great amount of researchs, it is not able to predict the sucess of the treatment and only the endometrial thickness has some prognostic value. With the introduction of three-dimensional ultrasound, there was a new curiosity incoming, in the expectancy that the possibility of volume assessment of tissues and its vascularization could improve our ability to determine endometrial receptivity or to predict the patient response to ovarian stimulation. In this review we intend to present the results of researchs about three-dimensional ultrasound and assisted reproduction as well as its possible clinical aplications.

Keywords Three-dimensional ultrasound; Assisted reproduction; Doppler.

Introdução

A ultra-sonografia (USG) é essencial para a condução de casos que irão ser submetidos aos tratamentos de reprodução assistida. Tem utilidade para a monitoração da resposta à indução da ovulação, para aspiração transvaginal de oócitos e para posterior transferência transcervical de embriões para a cavidade uterina. Um grande número de trabalhos utilizando a USG convencional foi realizado tendo como alvo melhorar o sucesso das taxas de gestação nos ciclos de fertilização *in vitro* (FIV), com aplicação nas diferentes etapas do processo, como avaliação da supressão ovariana prévia a estimulação, avaliação da resposta ovulatória ovariana, avaliação endometrial, avaliação da vascularização uterina e ovariana e a orientação para transferência embrionária. Entretanto, a USG convencional não se mostrou capaz de prever o sucesso do procedimento e apenas a medida da espessura endometrial tem algum valor prognóstico. Desta forma, a USG vem sendo utilizada principalmente para monitoração de todo o processo da FIV e transferência de embriões, mas não para definir prognósticos.

Com a introdução da ultra-sonografia tridimensional (USTD), cresceu o interesse no assunto, na esperança que a possibilidade de melhor avaliação espacial dos tecidos e da vascularização pudesse melhorar nossa habilidade de prever a resposta à estimulação ovariana ou determinar a receptividade do meio endometrial. Nos últimos anos, várias publicações a respeito foram realizadas, enfocando as várias etapas da reprodução assistida, e apresentando resultados animadores. Objetivamos nesta revisão apresentar criticamente os trabalhos envolvendo USTD e a Reprodução Assistida, e suas possíveis aplicações nestes procedimentos.

Confirmação da supressão do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano

O primeiro passo de muitos procedimentos de reprodução assistida, anterior à estimulação ovariana, é a supressão deste eixo através do uso de análogos agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRHa). Esta etapa visa prevenir o recrutamento precoce de folículos e o pico espontâneo de liberação do hormônio luteinizante (luteinizing hormone – LH), que são prejudiciais ao sucesso do ciclo. Torna-se então essencial que se avalie se a supressão do eixo foi adequada antes do início da indução da ovulação, o que é realizado através da combinação dos níveis séricos de estradiol, da avaliação ecográfica da espessura do endométrio (menor que cinco milímetros) e da ausência de estimulação ovariana (nenhum folículo maior que nove milímetros de diâmetro médio).

Em 2000 foi publicado o resultado do estudo do papel da avaliação volumétrica do endométrio, pela USTD, para prever a supressão do eixo em 46 mulheres que foram submetidas a FIV (Yaman *et al.*, 2000A). Usando a curva receiver-operating characteristics (ROC) reportaram uma supressão adequada do eixo com 100% de sensibilidade e 93,2% de especificidade com o volume endometrial abaixo de 1,9 cm³ e níveis séricos de estradiol abaixo de 80 pg/mL. Já quando utilizado o mesmo volume endometrial, mas utilizando-se como corte o estradiol com valores abaixo de 60 pg/mL houve queda tanto na sensibilidade (95,2%) quanto na especificidade (75,0%). Entretanto, apesar de oferecerem uma nova ferramenta para a confirmação da supressão do eixo, a avaliação do volume não se mostrou melhor que a ultra-sonografia convencional para avaliação da espessura endometrial. Child *et al.*, em 2002, demonstraram o resultado obtido na supressão do eixo em 144 mulheres que foram submetidas a 164 ciclos de FIV, mostrando que a avaliação do volume endometrial foi superior à avaliação da espessura endometrial nas mulheres que apresentavam níveis séricos de estradiol acima de 200 pmol/L.

Schild *et al.*, em 2000, sugerem que a USTD possa ser útil em uma melhor avaliação da supressão hipofisária após o uso de agonistas do GnRH, o que resultaria em maiores taxas de gravidez e poderia assim ser utilizado em fator prognóstico de gestação. A taxa de gravidez foi de 20% (15/75) por ciclo e 23.8% (15/63) por embrião transferido. Neste estudo o resultado da FIV não variou significativamente com a idade da paciente, índice de massa corporal, causa da infertilidade, número de FIV anteriores, dose total de FSH, concentração sérica de estradiol, número de oócitos aspirados ou fertilizados, concentração do esperma, e número médio de embriões transferidos. Entretanto todas as medidas de fluxo tridimensionais (VI – vascularization index, FI – flow index e VFI - vascularization flow index, que são calculados a partir de histogramas de USTD e estudo Doppler colorido) realizadas antes do início da indução da ovulação, na região endometrial e sub-endometrial (definida arbitrariamente neste estudo como a região de 5 mm de espessura localizada na transição entre endométrio e miométrio) mostraram-se significativamente mais baixas nas pacientes que engravidaram posteriormente. Estes achados sugerem que pode ter havido uma supressão mais adequada do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal nestas pacientes, mas há necessidade de outros estudos para comprovação científica.

Desta forma, quanto à avaliação da supressão do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, pouco foi feito até o momento utilizando-se a análise do fluxo endometrial e sub-endometrial, tendo os estudos se restringido apenas às medidas de volume, com poucas contribuições além daquelas obtidas com a análise convencional de espessura endometrial. Apenas um estudo mostrou melhores taxas de gestação em pacientes com fluxo sub-endometrial mais baixo no dia do início da indução da ovulação (Schild *et al.*, 2000) e mais dados são necessários para uma eventual extrapolação clínica.

Receptividade endometrial

A chance de ocorrer implantação não depende somente do estágio e da qualidade do embrião, mas também do endométrio. A importância da receptividade endometrial no processo mantém-se incerta, mas é um dos principais fatores para o sucesso do procedimento, o que é evidenciado pelo fato da implantação quase não ocorrer em endométrios com menos de seis milímetros de espessura (Friedler *et al.*, 1996). Entretanto a taxa de gravidez não aumenta proporcionalmente à espessura do endométrio, fato que limita o método. Estudos com USTD têm sido realizados comparando o volume endometrial (que pode ser obtido com a ajuda de softwares como o VOCAL® demonstrado na Figura 1) e sua vascularização com as medidas convencionais de espessura endometrial e estudo Doppler dos vasos uterinos.

Schild *et al.*, em 1999, compararam a espessura endometrial com o volume endometrial no dia da captação de oócitos em 47 ciclos de FIV. Não houve diferença significativa entre as mulheres que engravidaram e as que não engravidaram, tanto na espessura do endométrio ($10,8 \pm 2,3$ mm versus $11,8 \pm 3,4$ mm (média $\pm$ desvio padrão)) quanto no seu volume ($4,9 \pm 2,2$ cm³ versus $5,8 \pm 3,4$ cm³). Além disso, a espessura e volume endometrial variaram amplamente, tanto no grupo de mulheres que engravidaram (6,9 mm - 16,0 mm), quanto no grupo das que não engravidaram (6,5 - 21,1 mm), o que não justificaria o uso do método como preditor de chance de gravidez. Em estudo envolvendo 72 mulheres (Raga *et al.*, 1999) foi mostrado que, no dia da transferência de embriões, o grupo de pacientes com volume endometrial inferior a 2 cm³ teve menos sucesso na gestação e que nenhuma mulher com volume endometrial menor que 1 cm³ conseguiu engravidar. Em 2000 foi publicado um estudo com resultados semelhantes aos de Schild *et al.*, estudando 65 mulheres no dia da administração da gonadotrofina coriônica humana (hCG), das quais 21 engravidaram, mas notaram que um volume

mínimo de 2,5 cm³ favorecia o sucesso do procedimento e concluíram que as medidas tridimensionais têm um valor preditivo melhor que a USG convencional (Yaman *et al.*, 2000B).

Kupesic *et al.*, em 2001, avaliaram 89 pacientes que realizaram FIV sendo avaliados a espessura, volume endometrial e morfologia endometrial e a perfusão sub-endometrial no dia da transferência de embriões. Notou-se diferença entre o grupo de mulheres que engravidaram e as que não, apenas no índice de resistência mais baixo obtido de vasos da região sub-endometrial obtido pela US clássica associada ao Doppler colorido (índice de resistência = 0.53 +/- 0.04 versus 0.64 +/- 0.04, grávidas versus não grávidas respectivamente), e por aumento do índice de fluxo (FI) desta mesma região (13.2 +/- 2.2 versus 11.9 +/- 2.4). A avaliação tridimensional do fluxo da região sub-endometrial em 54 ciclos de FIV no dia da administração do hCG, a partir da curva ROC, mostrou que o VFI é o melhor preditor de meio endometrial favorável quando acima de 0,24, com sensibilidade de 83,3% e especificidade de 88,9%, valor preditivo positivo de 93,8% e valor preditivo negativo de 72,7% (superando as análises de VI, FI e volume endometrial) (Wu *et al.*, 2003).

Assim, a USTD parece fornecer informações importantes sobre a vascularização endometrial, que associadas às medidas do volume endometrial, podem ter aplicações relevantes sobre a avaliação da receptividade endometrial. Uma menor chance de engravidar, estimada pela USTD, poderia indicar um congelamento de embriões no ciclo atual com posterior transferência em ciclos com endométrios mais favoráveis. Outra possibilidade seria considerar o fluxo sub-endometrial para ajustar a dose ou duração da estimulação ovariana, ou tentar aumentar esta perfusão com o uso concomitante de drogas, como ácido acetil-salicílico, gliceril trinitrato e citrato de sildenafil, avaliando a eficácia destas drogas para aumentar o fluxo endometrial e

subendometrial e as taxas de gestação. Tais dados necessitam estudos prospectivos para sua eventual aplicação.

Avaliação da reserva ovariana

A duração e a dose da indução da ovulação com gonadotrofinas dependem da resposta individual da paciente e pode ser ajustada pela avaliação ecográfica do desenvolvimento dos folículos e dos níveis séricos de estradiol. Predizer a reserva ovariana é importante para escolher a dose inicial de FSH, tanto para evitar um crescimento de um grande número de folículos (que em casos mais graves pode levar à síndrome de hiperestimulação ovariana -SHO) quanto a uma falha na indução, que pode ocorrer quando baixas doses são usadas em pacientes com baixa reserva. O padrão comumente utilizado é a avaliação do FSH durante a fase folicular inicial (2º a 4º dia do ciclo) e a relação com a idade da paciente, que apresenta resultados não muito satisfatórios (Bancsi *et al.*, 2003), então a possibilidade de predizer a resposta ovariana tem atraído atenção de vários pesquisadores, pois a dose ideal de FSH reduz os custos e evita a SHO. Vários marcadores potenciais têm sido estudados, como testes de estimulação com clomifeno (Jain *et al.*, 2004), dosagens de inibina (Erdem *et al.*, 2004), de fator inibidor muleriano (van Rooij *et al.*, 2002) e estimativas ultra-sonográficas do volume ovariano (Wallace & Kelsey, 2004), número de folículos antrais (Pellicer *et al.*, 1998) e vascularização ovariana (Jarvela *et al.*, 2003A).

Pellicer *et al.*, em 1998, publicaram o primeiro artigo que relacionou o uso da USTD com a avaliação de reserva ovariana, comparando 10 pacientes com má resposta à indução da ovulação com menos de 35 anos de idade e níveis séricos normais de FSH, com 8 pacientes com resposta normal (demostrado pela ultra-sonografia tri-dimensional na figura 2), como grupo controle, à indução da ovulação no terceiro dia de um ciclo de

FIV. As pacientes com má resposta apresentavam níveis séricos de FSH mais elevados, embora normais, que as pacientes do grupo controle, menor número de folículos recrutáveis (definidos neste trabalho como folículos com diâmetro médio de 2 a 5 mm), e menor número de folículos antrais. Pohl *et al.*, em 2000, utilizando a USTD observaram em 113 pacientes após 19 dias de uso de análogos de GnRH o número e o tamanho dos folículos antrais. Foi demonstrado que as mulheres que apresentavam um maior número de folículos entre 5 e 10 mm de diâmetro na fase de supressão pré-estimulação ovariana, obtiveram um maior número de folículos aspirados e tiveram taxa mais alta de gestação. Notou-se também que o número destes folículos caía progressivamente com a idade, e que as pacientes que apresentavam folículos com 11 mm de diâmetro ou mais nesta fase, tiveram uma taxa de cancelamento de ciclo mais alta devido a má resposta. Dumesic *et al.*, em 2001, também observaram, estudando 25 mulheres com ciclos ovulatórios, que a contagem do número de folículos antrais no início da fase folicular relaciona-se com uma resposta mais elevada à indução com FSH, e também se correlaciona a níveis mais elevados de androstenediona e a níveis séricos menos elevados de insulina após o teste de tolerância oral à glicose (75g). Observaram também que os níveis séricos de FSH, LH, inibina A e B, testosterona, DHEAS, estradiol e volume uterino não se correlacionaram com a resposta à indução da ovulação.

Kupesic *et al.*, em 2002, observaram 56 pacientes sem patologias ovarianas e em seu primeiro ciclo de FIV, e realizaram USTD após a supressão do eixo utilizando o esquema longo de GnRH α . O número total de folículos antrais teve melhor correlação com sucesso da FIV, seguido pelo FI do estroma ovariano, pico de estradiol no dia da administração do hCG, volume ovariano, área do estroma e idade. Correlacionando estes dados, tiveram um valor preditivo positivo de 50% (11/22) e um valor preditivo

negativo de 85% (29/34) para gravidez (β HCG > 100UI). Já em 2003, também Kupesic *et al.*, estudando 56 mulheres com idade entre 22 a 43 anos e níveis séricos basais normais de FSH que iriam submeter-se ao primeiro ciclo de FIV, mostraram que, conforme a idade aumenta, há diminuição significativa no volume ovariano, no número de folículos e na vascularização do estroma. Além disto notaram que para grupos de mesma idade, quanto maior o número de folículos antrais, o volume ovariano e a vascularização estromal, maior foi o número de folículos aspirados e maiores as taxas de gestação. Jarvela *et al.*, em 2003B, estudando 45 mulheres divididas em 2 grupos (baixa reserva =12 e reserva normal =33) mostraram que o número de folículos aspirados correlacionou-se com o número de folículos antrais e com o volume ovariano observados no primeiro exame, mas não com o VI, FI, VFI ou com a ecogenicidade do ovário. Entretanto foi observado, após a estimulação com gonadotrofinas, um aumento no VI, FI e no VFI nas pacientes com reserva normal, mas não nas pacientes com baixa reserva, e estes valores relacionavam-se isoladamente com o número de folículos aspirados.

A análise Doppler 3D também se mostra eficaz para predizer qual paciente tem mais probabilidade de desenvolver uma resposta exagerada à indução com gonadotrofinas. Pan *et al.*, em 2003, estudando 58 pacientes que foram submetidas à FIV e separadas em 2 grupos: resposta aumentada (23 pacientes, com pico de estradiol maior que 3000 pg/dL ou 15 ou mais oócitos aspirados) e resposta normal (as demais 35 pacientes). No dia da administração do hCG as pacientes foram submetidas a dosagem sérica de estradiol, medida do volume ovariano e análise Doppler 3D dos ovários (fluxo estromal ovariano). O VFI, FI e VI foram significativamente maiores no grupo de pacientes com resposta aumentada (1,18 +/- 0,60, 50,23 +/- 2,81 e 2,27 +/- 1,08, respectivamente) que

no grupo de pacientes com resposta normal ($0,63 \pm 0,61$, $43,19 \pm 7,81$ e $1,25 \pm 1,18$, respectivamente).

O inverso também se mostra verdadeiro, pois as pacientes com má resposta apresentam vascularização reduzida ao estudo Doppler 3D. Em outro estudo, os mesmos autores analisaram 40 pacientes submetidas a FIV, dividindo-as em 2 grupos: más respondedoras (pico de estradiol $< 600\text{pg/dL}$ ou menos de 3 folículos aspirados, com 17 pacientes) e resposta normal (as outras 23 pacientes) (Pan *et al.*, 2004). Comparado ao grupo de más respondedoras, o grupo controle apresentou maior número de folículos aspirados, de embriões transferidos, e melhores taxas de gestação. Os VI, FI e VFI foram significativamente mais baixos no grupo de más respondedoras ($0,13 \pm 0,11$, $30,89 \pm 10,35$, e $0,05 \pm 0,04$, respectivamente) comparado ao grupo controle ($1,20 \pm 1,10$, $43,88 \pm 7,77$, e $0,61 \pm 0,57$, respectivamente).

Pan *et al.*, em 2002, realizaram estudo Doppler 3D de dois grupos de pacientes no terceiro dia do ciclo menstrual, antes do uso de agonistas do GnRH para a supressão da hipófise, sendo um grupo de 54 mulheres com ciclos ovulatórios regulares e outro grupo com 25 mulheres com síndrome dos ovários policísticos (SOP). Eles observaram um fluxo estromal aumentado nas pacientes com SOP em relação ao grupo controle, evidenciado pela presença de aumento significativo no VI, FI e no VFI destas pacientes. Portanto, em relação à análise do ovário, parece evidente que a USTD pode auxiliar na distinção de pacientes que apresentarão má resposta à indução da ovulação com gonadotrofinas, daquelas que apresentarão uma resposta exacerbada. Dessa forma, torna-se possível melhor individualização da dosagem de FSH que deverá ser utilizada para estimular a produção de oócitos, diminuindo a incidência de SHO, bem como de falhas de indução. Além disso, lança expectativas de que o seguimento da mensuração

do fluxo estromal possa servir de parâmetro para o ajuste fino da dosagem de gonadotrofinas exógenas a ser utilizada para indução da ovulação.

Considerações Finais

A utilização da ultra-sonografia tri-dimensional em reprodução assistida começa a ser melhor entendida e os avanços constantes na velocidade dos processadores e nos softwares de imagem, tornam esta tecnologia mais viável. A associação do Doppler a esta metodologia permite obtermos dados que não são possíveis pela ultra-sonografia convencional, como os índices de fluxo tri-dimensionais (VI, FI e VFI) que permitem a semiquantificação de fluxo de órgãos com um todo.

Poucos estudos foram realizados até o momento em parte por se tratar de uma nova metodologia e em parte por ser cara e não disponível em todos os aparelhos. Entretanto as avaliações iniciais no campo da reprodução humana já mostraram que a semiquantificação do fluxo em tecidos com endométrio, sub-endométrio e ovários é possível e apresenta pequena variação intra e inter observador e mostra sinais de conseguir prever a resposta aos tratamentos propostos (hiperestimulação ovariana, receptividade endometrial, supressão do eixo). Desta maneira não podemos subestimar esta metodologia que num futuro próximo pode ser utilizada em vários campos da medicina substituindo exames mais caros e invasivos (como os de medicina nuclear para avaliação da vascularização cardíaca, por exemplo). Para tanto, devemos nos esforçar no intuito de pesquisar e verificar novas utilidades para a ultra-sonografia tri-dimensional e análise Doppler.

Referências

1. Bancsi LF, Broekmans FJ, Mol BW *et al.* Performance of basal follicle-stimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure to become pregnant after in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2003; 79: 1091-1100.
2. Child TJ, Sylvestre C, Tan SL. Endometrial volume and thickness measurements predict pituitary suppression and non-suppression during IVF. *Hum Reprod* 2002; 17: 3110–3113.
3. Dumesic DA, Damario MA, Session DR, *et al.* Ovarian morphology and serum hormone markers as predictors of ovarian follicle recruitment by gonadotropins for in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2538–2543.
4. Erdem M, Erdem A, Gursoy R, Biberoglu K. Comparison of basal and clomiphene citrate induced FSH and inhibin B, ovarian volume and antral follicle counts as ovarian reserve tests and predictors of poor ovarian response in IVF. *J Assist Reprod Genet.* 2004; 21: 37-45.
5. Friedler S, Schenker JG, Herman A, Lewin A. The role of ultrasonography in the evaluation of endometrial receptivity following assisted reproductive treatments: a critical review. *Hum Reprod Update* 1996; 2: 323–335.
6. Jain T, Soules MR, Collins JA. Comparison of basal follicle-stimulating hormone versus the clomiphene citrate challenge test for ovarian reserve screening. *Fertil Steril.* 2004; 82: 180-185.
7. Jarvela IY, Sladkevicius P, Kelly S, *et al.* Effect of pituitary down-regulation on the ovary before in vitro fertilization as measured using three-dimensional power Doppler ultrasound. *Fertil Steril* 2003A; 79: 1129–1135.

8. Jarvela IY, Sladkevicius P, Kelly S, *et al.* Quantification of ovarian power Doppler signal with three-dimensional ultrasonography to predict response during in vitro fertilization. *Obstet Gynecol* 2003B; 102: 816–822.
9. Kupesic S, Bekavac I, Bjelos D, Kurjak A. Assessment of endometrial receptivity by transvaginal color Doppler and three-dimensional power Doppler ultrasonography in patients undergoing in vitro fertilization procedures. *J Ultrasound Med* 2001; 20: 125–134.
10. Kupesic S, Kurjak A. Predictors of IVF outcome by three-dimensional ultrasound. *Hum Reprod* 2002; 17: 950–955.
11. Kupesic S, Kurjak A, Bjelos D, Vujisic S. Three-dimensional ultrasonographic ovarian measurements and in vitro fertilization outcome are related to age. *Fertil Steril* 2003; 79: 190–197.
12. Pan HA, Wu MH, Cheng YC, *et al.* Quantification of Doppler signal in polycystic ovary syndrome using three-dimensional power Doppler ultrasonography: a possible new marker for diagnosis. *Hum Reprod.* 2002; 17: 201-206.
13. Pan HA, Wu MH, Cheng YC, *et al.* Quantification of ovarian Doppler signal in hyperresponders during in vitro fertilization treatment using three-dimensional power Doppler ultrasonography. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 921–927.
14. Pan HA, Wu MH, Cheng YC, *et al.* Quantification of ovarian stromal Doppler signals in poor responders undergoing in vitro fertilization with three-dimensional power Doppler ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 190: 338-344.
15. Pellicer A, Ardiles G, Neuspiller F, *et al.* Evaluation of the ovarian reserve in young low responders with normal basal levels of follicle-stimulating hormone using three-dimensional ultrasonography. *Fertil Steril* 1998; 70: 671–675.

16. Pohl M, Hohlagschwandtner M, Obruca A, *et al.* Number and size of antral follicles as predictive factors in vitro fertilization and embryo transfer. *J Assist Reprod Genet* 2000; 17: 315–318.
17. Raga F, Bonilla-Musoles F, Casan EM, *et al.* Assessment of endometrial volume by three-dimensional ultrasound prior to embryo transfer: clues to endometrial receptivity. *Hum Reprod* 1999; 14: 2851–2854.
18. Schild RL, Indefrei D, Eschweiler S, *et al.* Three-dimensional endometrial volume calculation and pregnancy rate in an in-vitro fertilization programme. *Hum Reprod* 1999; 14: 1255–1258.
19. Schild RL, Holthaus S, d'Alquen J, *et al.* Quantitative assessment of subendometrial blood flow by three-dimensional ultrasound is an important predictive factor of implantation in an in-vitro fertilization programme. *Hum Reprod* 2000; 15: 89–94.
20. Schwartz LB, Chiu AS, Courtney M, *et al.* The embryo versus endometrium controversy revisited as it relates to predicting pregnancy outcome in in-vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Hum Reprod* 1997; 12: 45–50.
21. Wallace WH, Kelsey TW. Ovarian reserve and reproductive age may be determined from measurement of ovarian volume by transvaginal sonography. *Hum Reprod.* 2004; 19: 1612-1617.
22. Wu HM, Chiang CH, Huang HY, *et al.* Detection of the subendometrial vascularization flow index by three-dimensional ultrasound may be useful for predicting the pregnancy rate for patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2003; 79: 507–511.
23. Yaman C, Ebner T, Sommergruber M, *et al.* Three-dimensional endometrial volume estimation as a predictor of pituitary down-regulation in an IVF-embryo transfer programme. *Hum Reprod* 2000A; 15: 1698–1702.

24. Yaman C, Ebner T, Sommergruber M, *et al.* Role of three-dimensional ultrasonographic measurement of endometrium volume as a predictor of pregnancy outcome in an IVF-ET program: a preliminary study. *Fertil Steril* 2000B; 74: 797–801.

Figura 1: Uso do VOCAL® para determinar o volume endometrial (medida de volume de órgãos e tecidos irregulares).

Figura 2: Análise multi-planar de um ovário com hiperestimulo controlado e o modo renderização de superfície (melhor entendimento da irregularidade dos folículos e de sua disposição espacial).

1) INTRODUÇÃO

1.2) REVISÃO DE LITERATURA:

NOVAS DROGAS E PROTOCOLOS UTILIZADOS NA ESTIMULAÇÃO OVARIANA

Novas drogas e protocolos utilizados na estimulação ovariana

New drugs and schedules used during ovarian stimulation

Aceito para publicação: FEMINA

Resumo

A fertilização *in vitro* (FIV) se tornou uma opção estabelecida e altamente eficiente para tratar a infertilidade conjugal de várias causas etiológicas. Através de uma hiperestimulação ovariana controlada objetiva-se a obtenção de múltiplos oócitos de boa qualidade que possam ser fertilizados e se desenvolver precocemente até a formação de embriões. As gonadotrofinas são drogas fundamentais para esta estimulação. A combinação da supressão da função hipofisária pelo uso de agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas e o uso de gonadotrofinas exógenas foi o que obteve os melhores resultados em FIV. Com o uso deste protocolo conseguiu-se melhorar a estimulação folicular e a qualidade dos oócitos recrutados, a prevenção da liberação precoce hormônio luteinizante, a diminuição das taxas de cancelamento e uma melhora nas taxas de sucesso do procedimento. Esta revisão busca atualizar os conhecimentos sobre as drogas atualmente utilizadas com essa finalidade.

Palavras chaves Tecnologia de reprodução assistida; Gonadotrofinas; Indução ovariana.

Abstract

In vitro fertilization (IVF) has become an established, highly efficient therapy for treating the infertility of various etiologic causes. One of the major goals of IVF therapy is to obtain multiple fertilizable oocytes of good quality than can lead to diploid fertilization and early embryo development through a controlled ovarian hyperstimulation. Gonadotropins are the fundamental agents used in ovulation stimulation. The combination of GnRH agonist pituitary suppression and exogenous gonadotropins in ART protocols has resulted in significant beneficial effects. Using this protocol it was observed an improvement in the stimulation of follicular development and in the quality of developing oocytes; prevention of a premature LH release; decrease in cancellation rates; and an overall improvement in the total reproductive potential. This review intends to update the knowledge about the drugs used in this process.

Keywords Assisted reproductive techniques; Gonadotropins; Ovarian induction.

Introdução

A fertilização *in vitro* (FIV) se tornou uma opção estabelecida e altamente eficiente para tratar a infertilidade conjugal de várias causas etiológicas. Vários casais já se beneficiaram do sucesso cada vez maior obtido pelas técnicas de reprodução assistida. O CDC detectou, nos EUA em 2003, 122.822 ciclos realizados, resultando em 35.785 partos e 48.756 neonatos (*Centers for Disease Control and Prevention*, 2005).

Os principais objetivos da (FIV) são: obter múltiplos oócitos de boa qualidade através de uma hiper-estimulação ovariana controlada (HOC) que possam ser fertilizados e se desenvolvam precocemente até formar embriões; promover uma gravidez (preferencialmente não gemelar) através da transferência de embriões e criopreservar o excedente de embriões de boa qualidade para otimizar o potencial reprodutivo do ciclo (El-Toukhy *et al.*, 2006).

As gonadotrofinas são drogas fundamentais da estimulação ovariana. A combinação da supressão da função hipofisária pelo uso de agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) e o uso de gonadotrofinas exógenas foi o que obteve os melhores resultados em FIV. Com o uso deste protocolo conseguiu-se melhorar a estimulação folicular e a qualidade dos oócitos recrutados, a prevenção da liberação precoce hormônio luteinizante (LH), a diminuição das taxas de cancelamento e uma melhora nas taxas de sucesso do procedimento (Loutradis *et al.*, 2005)

Os diferentes tipos de hormônios utilizados

As primeiras gonadotrofinas utilizadas foram as gonadotrofinas humanas extraídas da urina de mulheres menopausadas (hMG) que continham quantidades iguais de hormônio estimulador de folículos (FSH) e LH. Mais tarde, preparos purificados e altamente purificados de FSH chegaram ao mercado, os últimos contendo menos de 0,1UI de LH e

menos de 5% de proteínas co-purificadas. O FSH recombinante, isento de LH e com menos de 1% de proteínas co-purificadas foi introduzido no mercado em meados da década de 90. Desde então, muitos estudos comparando os resultados obtidos pelo FSH recombinante ou urinário na HOC foram realizados com resultados discrepantes.

A maneira ideal de comparar os resultados clínicos após o uso de FSH recombinante ou urinário é através de estudos prospectivos e randomizado em grupos homogêneos de pacientes. Há vários estudos na literatura que preenchem estes critérios: Out *et al.* (1995) compararam o FSH recombinante com o urinário e observaram taxas mais alta de recrutamento multi-folicular e de gestações com o uso do hormônio recombinante. Frydman *et al.* (2000) relataram elevação no número de oócitos captados e necessidade de menor dose total de FSH quando usado o preparo recombinante, entretanto não houve diferença nas taxas de gestação. Ng *et al.* (2001) não encontraram diferença na taxa de gravidez ou implantação entre os grupos que utilizaram FSH recombinante e hMG. Gerli *et al.* (2004) avaliaram o uso de FSH recombinante e urinário sem notar diferença no desenvolvimento folicular, duração do estímulo, taxa de gravidez ou partos.

Devido a estas diferenças nos resultados destes estudos, algumas meta-análises foram realizadas para tentar depurar estes resultados, contudo os seus resultados também foram conflitantes. Em uma meta-análise nota-se um pequeno acréscimo nas taxas de gravidez em mulheres utilizando FSH recombinante quando comparado com o FSH urinário (Daya *et al.*, 1999). Entretanto, Agarwal *et al.* (2000) não evidenciaram diferença entre os tipos de FSH em sua meta-análise e recentemente, van Wely *et al.* (2003) em outra meta-análise mostraram taxas de gestação mais altas nas usuárias de hMG comparadas com o FSH recombinante. Permanece ainda obscuro qual dos tipos de

FSH é o melhor, podendo o especialista utilizar qualquer um dos preparados sem se preocupar que não esteja oferecendo a melhor droga para sua paciente.

Após a identificação do efeito do LH durante a fase de estimulação folicular nos ciclos de HOC (Loumaye *et al.*, 1997), novos estudos surgiram avaliando o efeito do LH nos ciclos de HOC em mulheres ovulatórias e anovulatórias. Entretanto, também neste caso, os resultados são conflitantes (Filicori *et al.*, 1999; Shoham, 2002). A suplementação com LH só não é questionada nos casos de mulheres com hipogonadismo hipogonadotrófico submetendo-se a HOC. O uso exclusivo de FSH nestas pacientes resulta em menor número de folículos desenvolvidos e níveis mais baixos de estradiol. Nestes casos, a adição de LH, aumenta os níveis de estradiol, o recrutamento folicular e as taxas de gravidez (European Recombinant Human LH Study Group, 1998). Em mulheres normogonadotróficas, a administração de agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) resulta em um nível variável de supressão hipofisária que depende do tipo, dose e modo de administração do análogo. Estima-se que o LH produzido pela função remanescente da hipófise é suficiente, na maioria dos casos, para se obter a maturação folicular adequada nos ciclos de HOC que utilizam apenas FSH. Entretanto, também é possível que, em alguns casos, o down-regulation com os análogos do GnRH produza uma supressão tão acentuada da hipófise, que os baixos níveis de LH resultantes iriam interferir na esteroidogênese e na qualidade oocitária, prejudicando o resultado da FIV. Tais casos poderiam se beneficiar de preparos contendo LH. A janela terapêutica dos níveis de LH, abaixo do qual a produção de estradiol é prejudicada e acima do qual há piora do desenvolvimento folicular, é fortemente evidenciada pelos resultados de Tesarik e Mendoza (2002). Entretanto Balasch *et al.* (2003), estudando ciclos de FIV com supressão hipofisária através de agonistas de GnRH, relataram efeito adverso na qualidade do oócito e do embrião com

uso de hMG quando comparado com FSH recombinante. Lam *et al.* (1999) relataram diminuição do cancelamento de ciclos com o uso do LH recombinante apenas em mulheres que apresentavam baixas concentrações de LH após o down-regulation da hipófise. Entretanto, Balasch *et al.*, (2001) encontraram uma diminuição no número de oócitos aspirados e nas taxas de fertilização quando LH recombinante foi adicionado em pacientes submetidas à FIV. Então ainda há necessidade de melhores estudos para investigar o real papel da administração do LH recombinante na FIV convencional.

A incorporação do uso de antagonistas de GnRH como adjuvantes nos ciclos de HOC providenciou uma alternativa eficiente para a inibição hipofisária. Os antagonistas do GnRH causam uma rápida diminuição na secreção de hormônios gonadotróficos, e eles são utilizados, embora sua aceitação seja lenta, para prevenir um pico prematuro de LH (Fauser & Devroey, 2005). Eles podem ser usados tanto em dose única como em várias doses. Geralmente são introduzidos no 6º ou 7º dia da HOC (protocolo fixo) ou quando o folículo dominante atinge determinado diâmetro, normalmente 14mm (protocolo flexível). Embora Kolibianakis *et al.* (2003) tenham relatado taxas de gestação mais elevadas com o uso do protocolo fixo, um estudo recente prospectivo e randomizado encontrou taxas similares de oócitos aspirados e gestações comparando os dois protocolos (Mochtar, 2004). Os benefícios dos antagonistas do GnRH parecem incluir a simplificação do protocolo e reduzir a dose utilizada de gonadotrofinas. Estudos multicêntricos, prospectivos e randomizados mostraram redução da duração e da dose de gonadotrofinas utilizadas em mulheres usando antagnositas de GnRH comparadas com mulheres usando análogos de GnRH em ciclos de HOC. Entretanto as pacientes que utilizaram antagonistas de GnRH apresentaram menor número de oócitos e embriões. As taxas de fertilização foram similares nos dois grupos. Uma meta-análise baseada em cinco estudos controlados randomizados comparando os protocolos que usam análogo

de GnRH e antagonistas de GnRH relatou uma taxa de gravidez mais baixa nos protocolos que utilizavam os antagonistas (Inany & Aboulghar, 2002), apesar de ambos os grupos terem transferido número semelhante de embriões de boa qualidade. A captação de um menor número de oócitos com o uso de antagonistas de GnRH pode comprometer o potencial reprodutivo de um ciclo de FIV, pois menos embriões serão disponíveis para a criopreservação. Em pacientes com má resposta prévia foi notado um aumento da taxa de gravidez utilizando-se os antagonistas do GnRH (Akman et al., 2000).

O uso de contraceptivos orais combinados (COC) no ciclo prévio ajudou a aumentar as taxas de gestação em má-respondedoras (Tarlatzic et al., 2004). Devido ao efeito na sensibilização dos receptores estrogênicos, em adição à inibição hipofisária, estas drogas podem ser usadas em associação com os análogos de GnRH na tentativa de melhorar a resposta ao estímulo ou para diminuir o cancelamento de ciclos. Biljan et al. (1998) mostraram que se realizando a supressão hipofisária com uso de COC e análogos do GnRH pode-se obter melhores taxas de gestação que com o uso de análogos de GnRH exclusivo.

Embora o hormônio coriônico gonadotrófico (hCG) urinário seja tradicionalmente o composto utilizado como gatilho final para a maturação folicular, novas alternativas já foram propostas. O hCG recombinante (250 μ g) foi comparado com o hCG urinário em dois estudos prospectivos, randomizados e duplo-cegos (Discoll et al., 2000; European Recombinant Human Chorionic Gonadotrophin Study Group, 2000). Estes estudos não mostraram diferença entre os grupos no que se refere ao número de oócitos aspirados, taxa de fertilização, clivagem, taxas de gravidez ou síndrome de hiperestimulação ovariana. Os níveis séricos de hCG e progesterona foram mais elevados no grupo que utilizou o composto recombinante. O uso do LH recombinante também é proposto como

uma alternativa ao uso do hCG. Em um estudo prospectivo, comparando pacientes submetidas à FIV, foi notado que o uso de uma dose única ou de múltiplas doses de LH recombinante produz número semelhante de oócitos aspirados, número de embriões e taxa de gravidez que o uso de 5000 UI de hCG urinário, com a vantagem de ter produzido um menor número de síndromes de hiperestimulação ovariana. (European Recombinant LH Study Group, 2001).

Conclusões

Novas descobertas aumentaram as possibilidades dos profissionais que tratam no campo da infertilidade conjugal, principalmente com a introdução de novas gonadotrofinas purificadas ou recombinantes. Entretanto, geraram mais controvérsias que resoluções. O debate ainda continua sobre o uso do LH nos ciclos que utilizam somente FSH recombinante, embora as evidências sejam favoráveis a que a inibição usual que se faz com os análogos de GnRH permita uma liberação de LH favorável à foliculogênese. Outro ponto de controvérsia é sobre o uso de antagonistas de GnRH e sobre o dia para se iniciar o seu uso, variando desde protocolos rígidos, que orientam o uso do antagonista a partir do 6º ou 7º dia da HOC , passando por protocolos flexíveis, que faz uso dos antagonistas apenas quando o folículo dominante atinge 14mm. A substituição do hCG urinário por LH recombinante parece diminuir o risco da síndrome de hiperestimulação ovariana, entretanto necessita de estudos confirmatórios para aumentar a indicação do seu uso, visto que eleva o custo do tratamento.

Referências

1. Agrawal R, Holmes J, Jacobs HS. Follicle-stimulating hormone or human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation in in vitro fertilization cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2000;73:338–43.
2. Akman MA, Erden HF, Tosun SB, *et al.* Addition of GnRH antagonist in cycles of poor responders undergoing IVF. *Hum Reprod* 2000;15:2145–7.
3. Al Inany H, Aboulghar M. GnRH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review. *Hum Reprod* 2002;17:874–85.
4. Balasch J, Creus M, Fabregues F, *et al.* The effect of exogenous luteinizing hormone (LH) on oocyte viability: evidence from a comparative study using recombinant human follicle-stimulating hormone (FSH) alone or in combination with recombinant LH for ovarian stimulation in pituitary-suppressed women undergoing assisted reproduction. *J Assist Reprod Genet* 2001;18:250–6
5. Biljan MM, Mahutte NG, Dean N, *et al.* Effects of pretreatment with an oral contraceptive on the time required to achieve pituitary suppression with gonadotropin-releasing hormone analogues and on subsequent implantation and pregnancy rates. *Fertil Steril* 1998;70:1063–9.
6. Centers for Disease Control and Prevention. 2003 Assisted Reproductive Technology (ART) Report: Assisted Reproductive Technology and Success Rates. Disponível no site: <http://www.cdc.gov/ART/ART2003>.
7. Daya S, Gunby J. Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction. *Hum Reprod* 1999;14:2207–15.
8. Driscoll GL, Tyler JP, Hangan JT, *et al.* A prospective, randomized, controlled, double-blind, doubledummy comparison of recombinant and urinary HCG for inducing

oocyte maturation and follicular luteinization in ovarian stimulation. *Hum Reprod* 2000;15:1305–10.

9. El-Toukhy T, Khalaf Y, Braude P. IVF results: optimize not maximize. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194:322-31.

10. European Recombinant Human Chorionic Gonadotrophin Study Group. Induction of final follicular maturation and early luteinization in women undergoing ovulation induction for assisted reproduction treatment—recombinant HCG versus urinary HCG. *Hum Reprod* 2000;15:1446 –51.

11. European Recombinant Human LH Study Group. Recombinant human luteinizing hormone (LH) to support recombinant human folliclestimulating hormone (FSH)-induced follicular development in LH and FSH-deficient anovulatory women: a dose-finding study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1507–14.

12. European Recombinant LH Study Group. Human recombinant luteinizing hormone is as effective as, but safer than, urinary human chorionic gonadotropin in inducing final follicular maturation and ovulation in in vitro fertilization procedures: results of a multicenter doubleblind study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2607–18.

13. Fauser BC, Devroey P. Why is the clinical acceptance of gonadotropin-releasing hormone antagonist cotreatment during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization so slow? *Fertil Steril*. 2005;83:1607-11.

14. Filicori M, Cognigni GE, Taraborrelli S, et al. Luteinizing hormone activity supplementation enhances follicle-stimulating hormone efficacy and improves ovulation induction outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2659–63.

15. Frydman R, Howles CM, Truong F. A double-blind, randomized study to compare recombinant human follicle stimulating hormone (FSH; Gonal-F) with highly purified urinary FSH (Metrodin HP) in women undergoing assisted reproductive

techniques including intracytoplasmic sperm injection. The French Multicentre Trialists. *Hum Reprod* 2000;15:520–5.

16. Gerli S, Casini ML, Unfer V, et al. Recombinant versus urinary follicle-stimulating hormone in intrauterine insemination cycles: a prospective, randomized analysis of cost effectiveness. *Fertil Steril* 2004;82:573–8.

17. Kolibianakis EM, Albano C, Kahn J, et al. Exposure to high levels of luteinizing hormone and estradiol in the early follicular phase of gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles is associated with a reduced chance of pregnancy. *Fertil Steril* 2003;79:873–80.

18. Laml T, Obruca A, Fischl F, Huber JC. Recombinant luteinizing hormone in ovarian hyperstimulation after stimulation failure in normogonadotropic women. *Gynecol Endocrinol* 1999;13:98–103.

19. Loumaye E, Engrand P, Howles CM, O'Dea L. Assessment of the role of serum luteinizing hormone and estradiol response to follicle-stimulating hormone on in vitro fertilization treatment outcome. *Fertil Steril* 1997;67:889–99.

20. Loutradis D, Stefanidis K, Drakakis P, et al. Comparison between "short" and "long" protocols in an ICSI programme. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;120:69-72.

21. Mochtar MH. The effect of an individualized GnRH antagonist protocol on folliculogenesis in IVF/ICSI. *Hum Reprod* 2004;19:1713–8.

22. Ng EH, Lau EY, Yeung WS, Ho PC. HMG is as good as recombinant human FSH in terms of oocyte and embryo quality: a prospective randomized trial. *Hum Reprod* 2001;16:319-25.

23. Out HJ, Mannaerts BM, Driessen SG, Bennink HJ. A prospective, randomized, assessor-blind, multicentre study comparing recombinant and urinary follicle

stimulating hormone (Puregon versus Metrodin) in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1995;10:2534–40.

24. Shoham Z. The clinical therapeutic window for luteinizing hormone in controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2002;77:1170–7.

25. Tarlatzis BC, Zepiridis L, Grimbizis G, Bontis J. Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2003;9:61–76.

26. Tesarik J, Mendoza C. Effects of exogenous LH administration during ovarian stimulation of pituitary down-regulated young oocyte donors on oocyte yield and developmental competence. *Hum Reprod* 2002;17:3129–37.

27. van Wely M, Westergaard LG, Bossuyt PM, van der Veen F. Effectiveness of human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle-stimulating hormone for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2003;80:1086–93.

1) INTRODUÇÃO

1.3) REVISÃO DE LITERATURA:

SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

Síndrome dos ovários policísticos

Polycystic ovary syndrome

Publicado: FEMINA 2006; 34(10): 659-665

Resumo

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é a desordem endócrina mais comum entre as mulheres em idade reprodutiva, mas os critérios diagnósticos utilizados ainda são controversos. A conferência do *National Institute of Health* (NIH) em 1990 sugeriu que os critérios diagnósticos deviam se basear em evidência de hiperandrogenismo e disfunção ovariana (na ausência de outras patologias) sem considerar os aspectos ecográficos do ovário como parte essencial ao diagnóstico. Entretanto, no encontro da European Society for Human Reproduction (ESHRE) e da American Society of Reproductive Medicine (ASRM) em 2003 foi sugerido que o diagnóstico de SOP poderia ser realizado quando 2 destes 3 critérios estivessem presentes: hiperandrogenismo clínico ou laboratorial, anovulação crônica (oligo ou amenorréia) e ovários policísticos à ultra-sonografia. Esta revisão busca mostrar toda a evolução no conhecimento e diagnóstico desta síndrome.

Palavras-chave Ultra-sonografia; Síndrome dos ovários policísticos; Infertilidade.

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorders among women in reproductive age, but clinical judgment for diagnosis is still controversial. In 1990 the National Institute of Health (NIH) conference on PCOS recommended that diagnostic criteria should include biochemical evidence of hyperandrogenism and ovarian dysfunction (in the absence of non-classical adrenal hyperplasia) without considering the morphological diagnosis of polycystic ovary by ultrasound as an essential part of the diagnosis. However, in the international meeting of the European Society for Human Reproduction and the American Society of Reproductive Medicine in 2003 was suggested that PCOS would be diagnosed when 2 of the following criteria could be recognized: oligomenorrhea and/or anovulation, clinical or biochemical signs of hyperandrogenism, ultrasound findings of polycystic ovary. This review aims to show the evolution in PCOS knowledge and its diagnostic.

Keywords Ultrasound; Polycystic ovary syndrome; Infertility.

Introdução

Em 1721, Antonio Vallisneri, aos 23 anos de idade, médico italiano formado em Reggio Emilia, no ano de 1684, descreveu, quando professor na Universidade de Pádua, que “jovens esposas de lavradores, moderadamente obesas e inférteis, apresentam dois ovários maiores que os normais inchados, brilhantes e esbranquiçados, como ovos de pombas”. Em 1844 Chereau, médico francês, relatou o endurecimento dos tecidos ovarianos em mulheres inférteis que denominou alterações escleróticas. Em 1935 Irving Stein e Michael Leventhal descreveram a associação entre aumento ovariano bilateral (com ovários policísticos), amenorréia e hirsutismo em sete mulheres adultas que eram obesas. Foi inferido que deveria se tratar de um defeito primário do ovário. A ressecção em cunha (wedge resection) dos ovários promoveu restauração dos ciclos menstruais em todas as sete pacientes e gestação em duas destas. A grande variabilidade de achados clínicos, laboratoriais e histológicos associados à síndrome dos ovários policísticos (SOP) tornou difícil identificar uma característica específica da doença. Em 1958 McArthur *et al.* mostraram aumento na excreção renal de hormônio das células intersticiais (posteriormente denominado hormônio luteinizante) em pacientes com problemas reprodutivos, mas esta relação só foi bem estabelecida depois que Yen *et al.* em 1970 demonstraram hipersecreção de hormônio luteinizante (LH) e secreção inadequada de hormônio estimulador de folículos (FSH). Para reforçar a importância do LH na etiologia desta síndrome, foi demonstrado que o hiperandrogenismo era dependente de LH (Givens *et al.*, 1974). Entretanto em 1976, Rebar *et al.* mostraram que apenas 10 de 14 pacientes com SOP apresentavam níveis séricos de LH maiores que de pacientes normais e ao estudarem a resposta da secreção de LH e FSH após a administração de estrogênio e clomifeno concluíram que a disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG) não é a causa, mas representa um desarranjo

funcional conseqüente a alteração no “feedback” do estrogênio. Também em 1976, outro estudo marcante foi a associação de hiperandrogenismo ovariano e vários casos de resistência à insulina (Kahn *et al.*, 1976), sendo a associação entre ovários policísticos, hiperandrogenismo e hiperinsulinemia posteriormente confirmada (dos Reis *et al.*, 1995). Em 1981 Swanson *et al.* descreveram o uso da ultra-sonografia para realizar o diagnóstico da síndrome. Em 1985 Adams *et al.* descreveram a diferença entre ovários multicísticos (presença de seis ou mais folículos entre 4 e 10 mm volume normal ou discretamente aumentados) e ovários policísticos (o mesmo mais o aumento do estroma) e que a presença de ovários multicísticos não é correlacionada com hirsutismo, elevação da relação LH/FSH, e que a morfologia ovariana poderia reverter após ciclos ovulatórios (ver diferença entre estes ovários na figura 1). Em 1988, foi descrita uma alta prevalência (20-25%) de ovários policísticos ao exame ecográfico, por Polson *et al.*, aumentando a descrença que a ultra-sonografia poderia isoladamente realizar o diagnóstico desta síndrome.

Consensos e a utilização da ultra-sonografia

Em 1990, em uma reunião em Bethesda (EUA), o National Institute of Health (NIH) criou o primeiro consenso para o diagnóstico da síndrome (hiperandrogenismo clínico ou laboratorial e anovulação, ausência de hiperprolactinemia, doença tiroideana, hiperplasia adrenal congênita de início tardio ou síndrome de Cushing), o qual não levava em consideração, para o diagnóstico, os achados ecográficos. O NIH também classificava dois outros diagnósticos: ovários policísticos (presença de ovários policísticos no exame ecográfico, ausência de sintomas menstruais ou cosméticos, ausência de hiperandrogenismo bioquímico) e hirsutismo idiopático (excesso de crescimento de pelos com distribuição androgênica e ausência de hiperandrogenismo

bioquímico). Utilizando estes critérios a prevalência desta síndrome é de 5-10% das mulheres no menacme (Diamanti-Kandarakis *et al.*, 1999).

Novas pesquisas foram realizadas no campo da ultra-sonografia no intuito de melhorar a eficácia do método para o diagnóstico. Em 1999 Bucket *et al.* notaram diferenças significativas no volume do ovário e do estroma e no pico de velocidade do sangue no estudo Doppler do estroma nas pacientes com SOP, não havendo diferença na ecogenicidade do estroma ovariano. Fulghesu *et al.* (2001) utilizando a relação entre a área do estroma ovariano e a área total do ovário estudando 80 pacientes com SOP e 30 pacientes controle demonstraram que este método apresenta 100% de sensibilidade e especificidade no diagnóstico utilizando-se o ponto de corte de 0,34. Já Jonard *et al.* (2003) demonstram a importância da contagem dos folículos para o diagnóstico da síndrome. Realizando a ultra-sonografia em 214 mulheres com SOP e 112 mulheres normais e utilizando a curva ROC (receiver operating characteristic), concluíram que a presença de 12 ou mais folículos entre 2 e 9 mm de diâmetro médio apresenta a melhor sensibilidade (75%) e especificidade (99%) para o diagnóstico.

Valendo-se destes estudos em maio de 2003 em Rotterdam (Holanda) no encontro da European Society for Human Reproduction (ESHRE) e da American Society of Reproductive Medicine (ASRM), novos critérios para o diagnóstico da SOP foram sugeridos. Para confirmar o diagnóstico dois destes três achados devem estar presentes: hiperandrogenismo (clínico ou laboratorial), anovulação crônica (oligo ou amenorréia) e ovários policísticos (presença ao exame ecográfico de 12 ou mais folículos entre 2 mm e 9 mm de diâmetro médio ou volume ovariano de 10 cm³ ou mais (apenas um ovário é suficiente para o diagnóstico). Na presença de corpo lúteo ou de um folículo com 10 mm de diâmetro ou mais, deve-se realizar a ultra-sonografia no ciclo subsequente para confirmar o diagnóstico. Deve-se também excluir a presença de hiperprolactinemia,

doença tiroideana, hiperplasia adrenal congênita de início tardio ou síndrome de Cushing, assim como no consenso anterior.

Classificação da OMS para infertilidade anovulatória

A classificação ideal da infertilidade anovulatória deveria visar os seguintes objetivos: separar doenças de início súbito que podem levar a disfunção ovariana (tumores adrenais, prolactinomas, doenças auto-imunes) de doenças crônicas como *diabetes mellitus* tipo 2, doença cardiovascular, obesidade; deveria estabelecer quando a indução da ovulação pode ser útil e qual o medicamento mais apropriado e, finalmente, discriminar entre pacientes com maiores chances de fertilização apenas com a indução da ovulação das que deveriam usar técnicas mais complexas de reprodução assistida como primeira opção. Também seria adequado que se identificassem as pacientes com risco elevado para desenvolver a síndrome de hiper-estimulação ovariana.

Em 1968 uma classificação voltada para a clínica foi criada, sendo posteriormente modificada e recomendada, em 1995, pela European Society for Human Reproduction and Embriology (ESHRE) e, em 2000, pela Organização Mundial da Saúde (OMS). De acordo com esta classificação, que é baseada nos níveis séricos de gonadotrofinas e estrogênio, as pacientes podem ser classificadas em três grupos principais. Pacientes apresentando baixos níveis de gonadotrofinas e ausência de atividade estrogênica constituem o grupo I (OMS-I), sugerindo uma origem central (hipotalâmico-hipofisário), como por exemplo, a anorexia nervosa. As pacientes que apresentam baixos níveis estrogênicos, mas altos níveis de gonadotrofinas são classificadas como grupo III (OMS-III), sugerindo que a anormalidade é provavelmente de origem ovariana, como nas falências ovarianas precoces. As mulheres destas duas categorias apresentam amenorréia muito mais freqüentemente que oligomenorréia. Entretanto, a

grande maioria das pacientes que sofrem de anovulação crônica (cerca de 80%) apresentam gonadotrofinas e níveis estrogênicos dentro da normalidade e são classificadas como grupo II (OMS-II). Amenorréia é tão freqüente quanto à oligomenorréia neste grupo e representa algo entre 20 a 25% dos casais inférteis (Rowe *et al.*, 2000).

Calendário menstrual

Em mulheres oligomenorreicas, o sangramento anovulatório pode ocorrer devido a flutuação dos níveis estrogênicos, ou o sangramento por privação pode ocorrer após ovulações ocasionais. Mesmo Stein e Leventhal (1935) descreveram estigmas ovulatórios em algumas de suas pacientes. Mulheres oligomenorreicas com alguns ciclos ovulatórios podem engravidar espontaneamente e nunca procurar auxílio médico. Estas normalmente apresentam atividade estrogênica normal, sendo freqüente a presença de níveis elevados de estrona. O encurtamento dos intervalos menstruais relacionados ao envelhecimento em pacientes com SOP já foi relatado e provavelmente se deve à perda do número de folículos totais devido à atresia, o que levaria a um novo balanço no controle endometrial. Além disto também ocorrem mudanças clínicas, endócrinas e ecográficas nestas pacientes com o decorrer da idade (Bili *et al.*, 2001).

Massa e composição corporal

Vários estudos epidemiológicos têm enfatizado a importância da composição corporal, especialmente o padrão de distribuição abdominal de tecido adiposo (ou andrógeno), como fator de risco para doenças cardiovasculares ou metabólicas como *diabetes mellitus*. É óbvio que os hormônios esteróides têm efeito sobre o metabolismo e a distribuição da gordura. Nas mulheres, os parâmetros de composição corporal e índice

de massa corporal apresentam clara associação com a função reprodutiva (Lobo *et al.*, 1982). A função ovariana pode variar, em resposta a fatores endógenos e exógenos que afetam o balanço energético, desde ciclos ovulatórios regulares e completos, passando por supressão da fase lútea, supressão da fase folicular, falência ovariana, oligomenorréia até a amenorréia. Tanto o balanço energético negativo e baixa quantidade de gordura corporal quanto quantidade aumentada de gordura e padrão androgênico de distribuição de tecido adiposo têm efeito negativo na função reprodutiva feminina (Huber-Buchholz *et al.*, 1989). Mais de 50% das mulheres com SOP são obesas, o que é significativamente maior comparado com os 30% de obesidade encontrados na população feminina americana (Sengos *et al.*, 2000).

Entre as obesas com SOP, o perfil endócrino mais desfavorável pode ser encontrado nas com obesidade central (Dunaif *et al.*, 1999). Similarmente, o aumento na relação cintura-quadril é associado com aumento dos níveis androgênicos, hiperinsulinemia basal e pós-sobrecarga de glicose e aumento da resistência à insulina (Dunaif *et al.*, 1999). Além disto, obesidade é também associada com diminuição dos níveis de SHBG (steroid hormone binding globulin), aumento dos androgênios, e a um relativo estado de hiperestrogenismo devido à conversão periférica de androgênios em estrona (Apridonidze *et al.*, 2005)

. O grau de resistência à insulina também é aumentado nas mulheres obesas com SOP (dos Reis *et al.*, 1995). A correlação entre os níveis circulantes de leptina, um regulador do armazenamento de gordura, é similar entre as pacientes com SOP quando comparadas com pacientes do mesmo peso. A leptina parece regular os estoques de gordura independentemente da insulina, uma vez que não é afetada pela melhora da hiperinsulinemia após o uso de troglitazona (Glintborg *et al.*, 2005).

Mulheres obesas classificadas com SOP representam um subgrupo com distúrbios endócrinos mais pronunciados e disfunção ovariana mais severa o que também é sugerido pela necessidade de maiores doses de citrato de clomifeno ou gonadotrofinas para estimular a ovulação quando comparadas às pacientes magras (Messinis, 2005).

A perda de peso é associada com melhora dos distúrbios menstruais, ovulação e fertilidade, mesmo sendo com perdas de peso relativamente modestas, ou seja, a partir de 5% do peso inicial (Hoeger *et al.*, 2004). A perda de peso também deve ser estimulada, devido aos riscos mais elevados destas pacientes desenvolverem diabetes e hipertensão. A perda de peso causa diminuição dos níveis de leptina e restauração (pelo menos parcial) da sensibilidade à insulina. A leptina parece ser melhor preditor da resposta ovariana que a insulinemia ou relação insulinemia/glicemia (Imani B *et al.*, 2000). Concluindo, as mulheres inférteis obesas com SOP constituem um subgrupo com pior resposta ao tratamento e que invoca mais cuidados com os riscos de uma possível gestação, sendo altamente recomendado atingir o peso ideal, através de dieta e atividade física.

Hormônio luteinizante (LH)

As pacientes com SOP apresentam níveis circulantes de LH e sua relação com hormônio estimulador de folículos (FSH) elevados quando comparados com pacientes controles, o que ocorre devido a um aumento na amplitude e frequência dos pulsos de LH. Níveis elevados de LH são encontrados em aproximadamente 60% das pacientes com SOP e a relação LH/FSH elevada pode ser encontrada em até 95% das pacientes, se excluirmos as pacientes que ovularam recentemente, pois a concentração de LH é influenciada temporalmente pela ovulação, que tende a normalizar sua concentração (Laven *et al.*, 2002).

O potencial efeito negativo do LH sobre a fertilidade feminina é controverso. Alguns estudos sugerem que altas concentrações de LH podem levar a efeitos deletérios na maturação e fertilização dos oócitos, taxa de implantação e na frequência de abortos enquanto outros não mostram relação do LH sobre a qualidade do oócito ou embrião, nas taxas de fertilização, implantação e gestação (Mendoza *et al.*, 2002).

A redução dos níveis de LH endógeno com agonistas do GnRH também apresenta resultados conflitantes. Alguns estudos mostram que este recurso poderia diminuir as taxas de aborto enquanto outros questionam este efeito (Hughes *et al.*, 2000). A concentração plasmática de LH ou a administração de LH exógeno não diminui as chances de ovulação ou de gestação quando durante a utilização citrato de clomifeno ou gonadotrofinas para a indução da ovulação (Al-Inani *et al.*, 2003).

Hiperandrogenismo

O hiperandrogenismo é considerado como peça chave na SOP e consiste em um dos critérios diagnósticos. Embora os níveis séricos de androgênios (tanto testosterona quanto androstenediona) sejam geralmente elevados, o hiperandrogenismo funcional também pode ocorrer devido à diminuição do SHBG o que resulta no aumento da fração livre destes hormônios. Os níveis de testosterona livre podem ser acessados diretamente por radioimunoensaio precedido da extração ou indiretamente através da relação testosterona/SHBG (índice de androgênio livre). O hiperandrogenismo pode ser causado pela produção aumentada de androgênios (tumores adrenais ou formas não-clássicas de hiperplasia adrenal congênita, sendo conhecida a associação destas doenças com a hiperplasia das células da teca e ovários com aparência policística à ultra-sonografia). Similarmente as mulheres transexuais tratadas com androgênios exógenos também se apresentam com ovários policísticos à ultra-sonografia (Pache *et al.*, 1993).

Os inibidores intra-ovarianos da ação do FSH podem ser responsáveis pela inadequada indução da atividade da aromatase nas células da granulosa de pequenos folículos. Então, devido a baixa atividade da aromatase, os folículos permanecem em um meio predominantemente androgênico, o que promove o prolongamento (ou falha) da maturação folicular e hiperandrogenismo ovariano, entretanto não foi detectada evidência de mutação no gene da aromatase associada à SOP (Soderlund et al., 2005).

Aproximadamente 95% das mulheres hiperandrogênicas irão sofrer de SOP e até 74% das hiperandrogênicas que relatam ciclos menstruais regulares apresentam evidências ecográficas de ovários policísticos (Carmina *et al.*, 1999).

Para o diagnóstico do hiperandrogenismo, a concentração de testosterona (principalmente a fração livre) mostrou-se ser a mais sensível medida isolada para detectar o hiperandrogenismo de origem ovariana (Imani *et al.*, 2000).

Resistência à insulina

A SOP pode ser associada com resistência à insulina em mais de 50% das pacientes (Dunaif *et al.*, 1999).. Este fato, em associação a freqüente associação com a obesidade, explicam a prevalência aumentada de intolerância à glicose nestas pacientes. A resistência à insulina parece estar relacionada à fosforilação excessiva do receptor de insulina (Li *et al.*, 2002). A fosforilação da serina também parece modular a atividade da enzima regulatória da biossíntese dos androgênios, a P450c17 (Li *et al.*, 2002). É então possível que um único defeito induza tanto o hiperandrogenismo quanto a resistência à insulina nas pacientes com SOP, embora isto não esteja demonstrado ainda. A supressão da atividade ovariana aumenta a sensibilidade à insulina em mulheres magras com SOP, enquanto os efeitos no metabolismo da glicose não estão alterados nas mulheres que não apresentam hiperandrogenismo (Cagnacci *et al.*, 1999). A

heterogenicidade metabólica da população com SOP é refletida na observação nos níveis de insulina, lipídeos e lipoproteínas que podem ou não ser dependentes do IMC (Norman *et al.*, 1995).

Pelos critérios diagnósticos adotados em 2003 as pacientes com hiperinsulinemia não constituem um subgrupo distinto de pacientes com SOP, mas há correlação entre a insulinemia com a síndrome metabólica, ou como vem sendo mais atualmente denominada, síndrome da resistência à insulina -Hipertensão Arterial Sistêmica, *Diabetes Melitus* tipo 2 e dislipidemia (Smith & LeRoith, 2004).

Devido à restrição dietética nas obesas com SOP reduzir tanto a resistência à insulina quanto o hiperandrogenismo, a redução no peso é a melhor medida nestas pacientes. Similarmente, o uso de sensibilizadores da ação da insulina (em especial a metformina) melhora a resistência à insulina e tornou-se nova opção para a indução da ovulação. Uma boa evidência de como a resistência à insulina está presente nas pacientes com SOP é a demonstração (dos Reis *et al.*, 1995) de que a área sob a curva da insulina de pacientes obesas e não obesas com SOP após o teste oral de tolerância à glicose é significativamente maior que em pacientes sem disfunção ovariana e sem obesidade (ver figura 2).

Considerações Finais

Com os dados levantados até o momento, para se realizar o diagnóstico de SOP, a melhor propedêutica é:

História e exame físico: há necessidade de buscar evidências de disfunção menstrual peripuberal e hirsutismo. Exame ginecológico é necessário para afastar outras causas de sangramento e aborto. Clitoromegalia leve não é incomum, mas o seu achado faz pensar em síndromes virilizantes.

Ultra-sonografia pélvica: A via endovaginal é o método de escolha, a via abdominal necessita de operadores com mais experiência e é mais difícil nas pacientes obesas. A espessura endometrial deve sempre ser medida para excluir patologia endometrial. Atentar para os novos critérios sugeridos pela European Society for Human Reproduction e American Society of Reproductive Medicine (2003) que são mais objetivos.

Estudo hormonal: Há muita polêmica sobre a necessidade de testes de sangue e quais solicitar. Para o diagnóstico da SOP é necessário excluir a presença de hiperplasia adrenal congênita de início tardio com a medida de 17-hidroxiprogesterona basal e se necessário após estímulo com ACTH, anormalidades tiroideana com a dosagem de TSH, hiperprolactinemia com a avaliação dos níveis de prolactina e síndrome de Cushing, mas não são necessários testes se não houver clínica sugestiva. A medida da testosterona ajuda a mostrar hiperandrogenismo e descartar tumor virilizantes. Medidas de outros androgênios (DHEAS e androstenediona) não têm validade comprovada.

Teste de tolerância à glicose: É essencial para excluir intolerância à glicose e diabetes *mellitus*. Alguns investigadores têm recomendado o cálculo de índices para a resistência à insulina utilizando-se de valores da glicemia e insulina de jejum - homeostasis model assessment [$HOMA = G \text{ (nmol/L)} \times I \text{ (mIU/ml)} / 22,5 - RI > 4,0$ ou $HOMA IR = G \text{ (mg/dL)} \times I \text{ (mIU/ml)} / 22,5 - RI > 4,0$] ou quantitative insulin sensitivity check index [$QUICKI = 1 / (\log[G] \text{ basal} + \log[I] \text{ basal} - RI < 0,34)$]. Foi recentemente demonstrado que o QUICKI apresenta melhor acurácia que o HOMA (Carminaet & Lobo, 2004).

Perfil lipídico: é plausível a solicitação do colesterol total, HDL e triglicérides.

Referências

1. Adams J, Franks S, Polson DW *et al.* Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin-releasing hormone. *Lancet* 1985; 2: 1375–1379.
2. Al-Inani H, Aboughar M, Mansour R and Serour G. Meta-analysis of recombinant versus urinary-derived FSH: an update. *Hum Reprod* 2003; 18: 305-313.
3. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1929-35.
4. Buckett WM, Bouzayen R, Watkin KL, *et al.* Ovarian stromal echogenicity in women with normal and polycystic ovaries. *Hum Reprod* 1999; 14: 618-21.
5. Carmina E, Lobo RA. Use of fasting blood to assess the prevalence of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 82: 661-5
6. Fulghesu AM, Ciampelli M, Belosi C, *et al.* A new ultrasound criterion for the diagnosis of polycystic ovary syndrome: the ovarian stroma/total area ratio. *Fertil Steril* 2001; 76: 326-31.
7. Glinborg D, Stoving RK, Hagen C, *et al.* Pioglitazone treatment increases spontaneous growth hormone secretion and stimulated growth hormone levels in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5605-5612.
8. Hoeger KM, Kochman L, Wixom N, *et al.* A randomized, 48-week, placebo-controlled trial of intensive lifestyle modification and/or metformin therapy in overweight women with polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Fertil Steril* 2004; 82: 421-9.
9. Imani B, Eijkemans MJ, de Jong FH, *et al.* Free androgen index and leptin are the most prominent endocrine predictors of ovarian response during clomiphene citrate

induction of ovulation in normogonadotropic oligomenorrheic infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 676-682.

10. Jonard S, Robert Y, Cortet-Rudelli C, *et al.* Ultrasound examination of polycystic ovaries: is it worth counting the follicles? *Hum Reprod* 2003; 18: 598-603.
11. Kahn CR, Flier JS, Bar RS *et al.* The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. Insulin-receptor disorders in man. *N Engl J Med* 1976; 294: 739–745.
12. Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. New approaches to PCOS and other forms of anovulation. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57: 755-767.
13. Li M, Youngren JF, Dunaif A, *et al.* Decreased insulin receptor (IR) autophosphorylation in fibroblasts from patients with PCOS: effects of serine kinase inhibitors and IR activators. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 4088-93.
14. Messinis IE. Ovulation induction: a mini review. *Hum Reprod.* 2005; 20: 2688-2697. .
15. McArthur JW, Igersoll FM, Worcester J. The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system. *J Clin Endocrinol Metab* 1958; 18: 1202-15.
16. Mendoza C, Ruiz E, Ortega E, *et al.* Follicular fluid markers of oocyte developmental potential. *Hum Reprod* 2002; 17: 1017-1022.
17. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, *et al.* Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 1876–1880.
18. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S, *et al.* Polycystic ovaries - a common finding in normal women. *Lancet* 1988; 1: 870-2.

19. Rebar R, Judd HL, Yen SS, *et al.* Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1976; 57: 1320-9.
20. dos Reis RM, Foss MC, de Moura MD, *et al.* Insulin secretion in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome and its relationship with hyperandrogenism. *Gynecol Endocrinol* 1995; 9: 45-50.
21. Soderlund D, Canto P, Carranza-Lira S, Mendez JP. No evidence of mutations in the P450 aromatase gene in patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2005; 20: 965-9.
22. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181–191.
23. Swanson M, Sauerbrei EE, Cooperberg PL. Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. *J Clin Ultrasound* 1981; 9: 219–222.
24. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) *Hum Reprod* 2004; 1: 41-47.
25. Yen SS, Vela P, Rankin J. Inappropriate secretion of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1970; 30: 435–442.

Ovário Multicístico

Ovário Policístico

Figura 1: Diferença ecográfica entre ovário multicístico e ovário policístico. Notar que

ERROR: syntaxerror
OFFENDING COMMAND: %ztokenexec_continue

STACK:

-filestream-