

SANDRA FRANKFURT<sup>1</sup>

ANA LUIZA NUNES<sup>1</sup>

AUDREY DOS REIS<sup>1</sup>

DENISE MARIA CHRISTOFOLINI<sup>2</sup>

BIANCA BIANCO<sup>2</sup>

CAIO PARENTE BARBOSA<sup>3</sup>

# Avaliação dos níveis basais de FSH em pacientes inférteis com endometriose profunda de ovário tratadas cirurgicamente

*Evaluation of basal FSH serum levels in infertile patients with deep ovarian endometriosis who underwent surgery*

## Artigo original

### Palavras-chave

Endometriose/patologia  
Endometriose/cirurgia  
Infertilidade  
Hormônio foliculo estimulante  
Ovário/fisiologia  
Laparoscopia/métodos

### Keywords

Endometriosis/pathology  
Endometriosis/surgery  
Infertility  
Follicle stimulating hormone  
Ovary/physiology  
Laparoscopy/methods

## Resumo

**OBJETIVO:** avaliar a reserva ovariana de pacientes inférteis portadoras de endometriose profunda de ovário, submetidas à cirurgia excisional dos endometriomas, atendidas entre os meses de Fevereiro e Novembro de 2008. **MÉTODOS:** estudo prospectivo que incluiu 30 pacientes portadoras de endometriose graus III e IV com comprometimento profundo de ovário submetidas à cirurgia excisional dos endometriomas e 30 pacientes portadoras de endometriose graus I e II que foram alocadas como Grupo Controle. A reserva ovariana foi avaliada indiretamente a partir do valor do hormônio foliculo estimulante (FSH) basal (U/L), entre o terceiro e quinto dias do ciclo, após um período de 12 meses da cirurgia. O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado conforme a fórmula de Quetelet [peso (kg)/estatura (cm<sup>2</sup>)]. Para a comparação das variáveis "idade", "IMC" e "valores de FSH basal" entre os grupos, foi utilizado o teste não paramétrico U de Mann-Whitney. **RESULTADOS:** não foi encontrada diferença significativa entre os grupos em relação à idade e ao IMC. Em relação ao FSH basal, observou-se que, no grupo das pacientes com endometriose profunda, o valor médio foi de 7,0 U/L, enquanto que, no Grupo Controle, foi de 5,6 U/L (p=0,3), o que demonstra que a diferença no valor médio de FSH encontrado nos dois grupos não foi significativa. **CONCLUSÕES:** a cirurgia não influenciou de forma deletéria a reserva ovariana das pacientes com endometriose profunda de ovário.

## Abstract

**PURPOSE:** to evaluate the ovarian reserve of infertile patients with severe ovarian endometriosis, submitted to excisional surgery of endometriomas and attended from February to November, 2008. **METHODS:** prospective study, including 30 patients with endometriosis grades III and IV, with severe ovarian impairment, submitted to excisional surgery of the endometriomas, and 30 patients with endometriosis grades I and II, allocated as a Control Group. The ovarian reserve was indirectly assessed, through the basal (U/L) follicle stimulating hormone (FSH), between the third and fifth days of the cycle, 12 months after the surgery. The body mass index (BMI) was calculated according to Quetelet's formula [weight (kg)/height (cm<sup>2</sup>)]. The Mann-Whitney non-parametric U test was used to compare the variables "age", "BMI" and "basal SFH" between the groups. **RESULTS:** there was no significant difference between the groups about age and BMI. Concerning basal FSH, in the group of patients with severe endometriosis, the average value was 7.0 U/L, while in the Control Group, it was 5.6 U/L (p=0.3), what demonstrates that the difference between the two groups was not significant. **CONCLUSIONS:** the surgery did not affect the ovarian reserve of patients with severe ovarian endometriosis.

### Correspondência:

Caio Parente Barbosa  
Faculdade de Medicina do ABC  
Avenida Príncipe de Gales, 821  
CEP 09060-650 – Santo André (SP), Brasil  
E-mail: caioph@voal.com.br

### Recebido

24/4/09

### Aceito com modificações

13/7/09

### Serviço de Reprodução Humana da Faculdade de Medicina do ABC

<sup>1</sup> Médica Residente da Disciplina de Ginecologia Patológica e Reprodução Humana da Faculdade de Medicina do ABC – FMABC – Santo André (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Professora Colaboradora da Disciplina de Ginecologia Patológica e Reprodução Humana da Faculdade de Medicina do ABC – FMABC – Santo André (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Professor Regente da Disciplina de Ginecologia Patológica e Reprodução Humana da Faculdade de Medicina do ABC – FMABC – Santo André (SP), Brasil.

## Introdução

A lesão endometrial é uma condição esteroide-dependente na qual tecido histologicamente similar ao endométrio, com glândulas e estroma, cresce fora da cavidade uterina, podendo causar dor pélvica, dismenorria e infertilidade. A endometriose acomete aproximadamente 10% das mulheres em período reprodutivo e 10 a 25% das mulheres que procuram tratamento por técnicas de reprodução assistida<sup>1</sup>. O endometrioma é definido como uma formação cística com a presença de tecido endometriótico dentro do ovário. O endometrioma é a terceira manifestação mais comum da endometriose, acometendo cerca de 20 a 40% das mulheres submetidas à fertilização *in vitro* (FIV), e está associado ao aumento da morbidade<sup>1,2</sup>.

Em geral, o tratamento de escolha para o endometrioma é a laparoscopia. Entretanto, há dois riscos principais associados ao tratamento cirúrgico desses cistos: cirurgia excessiva com remoção e/ou destruição do córtex ovariano normal juntamente com o endometrioma e a cirurgia incompleta com subsequente recorrência da doença<sup>3,4</sup>.

Os dados recentes da literatura indicam que a cirurgia excisional dos endometriomas pode ser deletéria para a função ovariana, devido a estresse mecânico, prejuízo da vascularização, processo inflamatório, distorção do parênquima e aderências periovarianas<sup>5</sup>, causando traumatismo e remoção dos folículos ovarianos<sup>6</sup>. Estudos mostram ainda a diminuição da resposta ao estímulo com gonadotrofinas<sup>5,7,8</sup> e outros destacam a redução do número de oócitos recuperados<sup>5,9,10</sup>. No entanto, apesar do grande número de estudos, não há dados suficientes para provar se o dano gonadal é, em parte, causado pela presença do próprio endometrioma, ou se é posterior à cirurgia<sup>9,10</sup>.

O impacto do endometrioma ovariano sobre a fertilidade é controverso<sup>11</sup>. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi a avaliação da reserva ovariana em pacientes portadoras de endometriose profunda de ovário, submetidas à cirurgia excisional dos endometriomas, que foram atendidas em um Serviço de Reprodução.

## Métodos

### Pacientes

Estudo prospectivo que incluiu 30 pacientes portadoras de endometriose graus III e IV com comprometimento profundo de ovário em tratamento de infertilidade no Serviço de Reprodução Humana da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC). Durante os meses de Fevereiro a Novembro de 2008, foram submetidas à cirurgia excisional dos endometriomas. Trinta pacientes portadoras de endometriose graus I e II foram alocadas como grupo controle, uma vez que a endometriose mínima e leve não compromete a reserva ovariana.

Os critérios de inclusão foram: mulheres com idade inferior a 42 anos e ciclos ovulatórios, submetidas à exérese de endometrioma uni ou bilateral, com preservação dos ovários, independente do tamanho do cisto, e anátomo-patológico com confirmação de endometriose e classificação de acordo com a American Society for Reproductive Medicine (ASRM)<sup>12</sup>. Os critérios de exclusão foram presença de ciclos anovulatórios e cirurgia ovariana sem anátomo-patológico para comprovação da doença.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMABC, e todas as participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

### Métodos

Todas as pacientes foram submetidas à laparoscopia para o tratamento da endometriose. No grupo de estudo, o tratamento cirúrgico realizado consistiu em ressecar a parede do cisto e/ou coagulação quando não se observava uma linha de separação entre o ovário e a parede do cisto, situação comum nos casos de endometriomas menores e aderidos à região da fossa ovárica.

A reserva ovariana foi avaliada indiretamente, a partir do valor do hormônio folículo estimulante (FSH) basal (U/L), entre o terceiro e quinto dias do ciclo, após um período de 12 meses da cirurgia – tempo este importante para permitir gravidez espontânea com técnicas de baixa complexidade. As dosagens foram realizadas em duplicata pelo método de imunoenensaio (ELFA, Enzyme Linked Fluorescent Assay, Mini-Vidas-BioMerieux®, Hazelwood, Missouri, USA).

O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado conforme a fórmula de Quetelet [peso (kg)/estatura (cm<sup>2</sup>)]<sup>13</sup>.

Para a comparação das variáveis “idade”, “IMC” e “valores de FSH basal” entre os grupos, foi utilizado o teste não paramétrico U de Mann-Whitney, com os resultados expressos em média, desvio padrão, mínimo e máximo. O intervalo de confiança foi estabelecido em 95%.

## Resultados

A média de idade das pacientes foi de 33,9 anos, enquanto que, no Grupo Controle, foi de 33,7 anos, com valor de  $p=0,8$ . Com relação ao IMC, a média das pacientes foi de 22,6 e 22,0 no Grupo Controle, com valor de  $p=0,3$ . Não houve diferença significativa entre os dois grupos no que diz respeito à idade e ao IMC. Em relação ao FSH basal, observou-se que, no grupo das pacientes com endometriose profunda, o valor médio foi de 7 U/L, enquanto que, no Grupo Controle, foi de 5,6 U/L ( $p=0,3$ ), o que demonstra não ter havido impacto da ressecção das lesões, visto que a diferença no valor médio de FSH encontrado nos dois grupos não foi significativa (Tabela 1).

## Discussão

Este estudo demonstrou que os níveis de FSH sérico, utilizado para mensurar indiretamente a reserva ovariana, não diferiram entre as pacientes com endometriose graus III e IV submetidas à cirurgia, quando comparadas as mulheres com endometriose graus I e II. Os dados encontrados na literatura quanto a esse achado são controversos e variam de acordo com a metodologia utilizada para sua avaliação<sup>5,7-10,14</sup>.

Em estudo realizado com o objetivo de avaliar a função ovariana após excisão laparoscópica de endometriomas em 32 pacientes (32,2±3,7 anos), comparando o ovário operado ao ovário contralateral intacto, os resultados revelaram diminuição significativa da reserva ovariana após o procedimento cirúrgico, com redução de 53 vezes no número de folículos obtidos após indução, quando comparados ao ovário intacto<sup>14</sup>. Ao contrário, em estudo que comparou a resposta folicular à hiperestimulação ovariana controlada entre ovários normais e ovários previamente tratados por laparoscopia por endometrioma em 65 pacientes com acometimento unilateral, os resultados indicaram que a resposta dos ovários à hiperestimulação ovariana controlada após a cistectomia ou laparoscopia para fenestração e coagulação ovariana era a mesma e que não havia nenhuma diferença entre ovários normais e os previamente operados<sup>15</sup>.

A reserva ovariana foi comparada entre 133 mulheres com endometrioma não operadas (34,7±0,3 anos) e 56 mulheres operadas previamente (33,9±0,5 anos). Baixos picos de estradiol e altos níveis de gonadotrofinas foram documentados nas pacientes previamente operadas. No entanto, o número de óocitos recuperados, o número de embriões obtidos e a taxa de gravidez eram similares nos dois grupos<sup>16</sup>. Em um estudo recente, foi investigada a frequência da ovulação de ovários afetados por endometrioma antes e após a cirurgia em ciclos naturais. Os autores observaram uma mudança contínua na taxa da ovulação de cada paciente, que diminuiu após a cirurgia – particularmente, em pacientes com endometriomas menores que 4 cm<sup>9</sup>.

Como a função ovariana não poder ser medida diretamente, o uso de marcadores séricos (FSH, inibina B, 17-β-estradiol, hormônio antimülleriano (AMH), relação FSH/LH,) e/ou de variáveis ultrassonográficas (volume ovariano, medida do folículo antral, circulação sanguínea estromal ovariana) são úteis, mas limitados<sup>17,18</sup>. Esses marcadores não refletem a complexa dinâmica folicular e nenhum deles mostra forte correlação com a população de folículos primordiais que permanecem na gônada. Em outras palavras, esses testes não revelam a coorte de folículos inativos responsáveis pela continuidade de ciclos ovulatórios nem o potencial reprodutivo<sup>19</sup>. Vale lembrar que a capacidade do teste em prever a resposta gonadal

**Tabela 1 - Idade, IMC e valor de FSH basal das pacientes selecionadas.**

Características	Endometrioma		Grupo Controle		Teste U
	Média±DP	Mínimo-máximo	Média±DP	Mínimo-máximo	
Idade (anos)	33,9 (5,3)	25-44	33,7 (3,8)	26-43	p=0,8
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	22 (3,6)	16-32	22,6 (2,8)	17-30	p=0,3
FSH (U/L)	5,6 (2,5)	01-13	7,0 (7,9)	0-47	p=0,3

DP=desvio padrão; IMC = índice de massa corpórea.

Valores expressos em média, desvio padrão (entre parênteses), mínimo e máximo; diferença estatisticamente significativa entre os grupos se p<0,05 (teste não paramétrico U de Mann-Whitney).

(desenvolvimento folicular) geralmente excede a capacidade em prever gravidez, uma vez que a gravidez não depende somente da reserva ovariana, mas de fatores como características da cavidade endometrial e microambiente pélvico-peritoneal<sup>20</sup>.

O Grupo Controle do presente estudo foi composto de mulheres portadoras de endometriose mínima e leve. No entanto, em estudo recente, a avaliação da reserva ovariana e da coorte folicular em mulheres inférteis com endometriose mínima e leve (média de 29,5 anos) em relação às mulheres com obstrução tubária (média de 30,5 anos) por meio da dosagem sérica de FSH, AMH e avaliação ultrassonográfica transvaginal demonstrou que o valor médio de FSH não variou entre os grupos; no entanto, as mulheres inférteis com endometriose tinham valores séricos de AMH (1,26±0,7 ng/mL) significativamente menores que o Grupo Controle (2,02±0,72 ng/mL) (p=0,04). A análise da coorte folicular mostrou que o número de folículos era semelhante entre os grupos, mas o diâmetro era menor nas pacientes inférteis com endometriose mínima e leve<sup>21</sup>. Essa foi a primeira evidência da diminuição da reserva ovariana em pacientes com endometriose mínima e leve; todavia, o número de pacientes estudadas (n=17) foi pequeno, e o AMH foi o único parâmetro da reserva ovariana discordante no estudo. Além disso, optamos pela dosagem do FSH pela sua facilidade e por ser um dos marcadores séricos mais utilizados<sup>18</sup>, a despeito conhecermos o significado limitado dessa dosagem.

As causas da redução da reserva ovariana em ovários operados por endometrioma ainda foram pouco exploradas. Vale ressaltar que não há consenso sobre o fato de o dano estar relacionado ao procedimento cirúrgico e/ou à presença precedente do cisto ovariano. Além disso, outra questão a ser esclarecida é quando o dano é permanente ou transitório. No presente estudo, a cirurgia não influenciou de forma deletéria a reserva ovariana, no entanto, é necessário conscientizar os cirurgiões ginecológicos da importância de uma indicação precisa do procedimento cirúrgico e dos cuidados com a técnica a ser utilizada, na tentativa de preservação máxima de parênquima ovariano e, por consequência, da reserva ovariana desta mulher.

## Referências

- Vercellini P, Chapron C, De Giorgi O, Consonni D, Frontino G, Crosignani PG. Coagulation or excision of ovarian endometriomas? *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(3):606-10.
- Busacca M, Vignali M. Ovarian endometriosis: from pathogenesis to surgical treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2003;15(4):321-6.
- Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril*. 1997;68(4):585-96.
- Donnez J, Nisolle M, Gillet N, Smets M, Bassil S, Casanas-Roux F. Large ovarian endometriomas. *Hum Reprod*. 1996;11(3):641-6.
- Somigliana E, Arnoldi M, Benaglia L, Iemmello R, Nicolosi AE, Ragni G. IVF-ICSI outcome in women operated on for bilateral endometriomas. *Hum Reprod*. 2008;23(7):1526-30.
- Donnez J, Lousse JC, Jadoul P, Donnez O, Squifflet J. Laparoscopic management of endometriomas using a combined technique of excisional (cystectomy) and ablative surgery. *Fertil Steril*. 2009 Apr 8. [Epub ahead of print].
- Tsoumpou I, Kyrgiou M, Gelbaya TA, Nardo LG. The effect of surgical treatment for endometrioma on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2009;92(1):75-87.
- Chang HJ, Han SH, Lee JR, Jee BC, Lee BI, Suh CS, et al. Impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve: serial changes of serum anti-Müllerian hormone levels. *Fertil Steril*. 2009 Apr 2. [Epub ahead of print].
- Horikawa T, Nakagawa K, Ohgi S, Kojima R, Nakashima A, Ito M, et al. The frequency of ovulation from the affected ovary decreases following laparoscopic cystectomy in infertile women with unilateral endometrioma during a natural cycle. *J Assist Reprod Genet*. 2008;25(6):239-44.
- Garcia-Velasco JA, Somigliana E. Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch. *Hum Reprod*. 2009;24(3):496-501.
- Benaglia L, Somigliana E, Vercellini P, Abbiati A, Ragni G, Fedele L. Endometriotic ovarian cysts negatively affect the rate of spontaneous ovulation. *Hum Reprod*. 2009 Jun 5. [Epub ahead of print]
- Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril*. 1997;67(5):817-21.
- Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis*. 1972;25(6):329-43.
- Somigliana E, Ragni G, Benedetti F, Borroni R, Vegetti W, Crosignani PG. Does laparoscopic excision of endometriotic ovarian cyst significantly affect ovarian reserve? Insights from IVF cycles. *Hum Reprod*. 2003;18(11):2450-3.
- Alborzi S, Ravanbakhsh R, Parsanezhad M, Alborzi M, Alborzi S, Dehbashi S. A comparison of follicular response of ovaries to ovulation induction after laparoscopic ovarian cystectomy or fenestration and coagulation versus normal ovaries in patients with endometrioma. *Fertil Steril*. 2007;88(2):507-9.
- Garcia-Velasco JA, Mahutte NG, Corona J, Zúñiga V, Gilés J, Arici A, et al. Removal of endometriomas before in vitro fertilization does not improve fertility outcomes: a matched, case-control study. *Fertil Steril*. 2004;81(5):1194-7.
- Toner JP, Philput CB, Jones GS, Muasher SJ. Basal follicle-stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. *Fertil Steril*. 1991;55(4):784-91.
- Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*. 2006;12(6):685-718.
- Fanchin R, Taieb J, Lozano DH, Ducot B, Frydman R, Bouyer J. High reproducibility of serum anti-Müllerian hormone measurements suggests a multi-staged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status. *Hum Reprod*. 2005;20(4):923-7.
- de Carvalho BR, Rosa e Silva AC, Rosa e Silva JC, dos Reis RM, Ferriani RA, Silva de Sá MF. Ovarian reserve evaluation: state of the art. *J Assist Reprod Genet*. 2008;25(7):311-22.
- Lemos NA, Arbo E, Scalco R, Weiler E, Rosa V, Cunha-Filho JS. Decreased anti-Müllerian hormone and altered ovarian follicular cohort in infertile patients with mild/minimal endometriosis. *Fertil Steril*. 2008;89(5):1064-8.