

Efeito dos Cistos Ovarianos na Indução da Ovulação em Ciclos de Inseminação Intra-Uterina

Effects of Ovarian Cysts in Superovulation Induction in Intrauterine Insemination Cycles

RESUMO

A identificação na ultra-sonografia de cistos ovarianos freqüentemente resulta em cancelamento dos ciclos de indução da ovulação. Nós revisamos prospectivamente a necessidade ou não de se cancelar o ciclo na presença incidental ou residual de cistos ovarianos de 44 pacientes seguidas em 158 ciclos de hiperestimulação ovariana controlada (HOC) com citrato de clomifene (CC), gonadotrofina menopausal humana (hMG) ou CC e hMG para inseminação intra-uterina (IUI). Cada paciente completou pelo menos um ciclo de IUI com cisto basal ovariano presente e um ciclo sem o mesmo. O protocolo de HOC foi idêntico em ambos os ciclos. Os cistos ≥ 13 mm (variando de 13-55mm) foram encontrados em 54 (34%) dos 158 ciclos. Não houve diferença significativa entre maturidade folicular, número médio de folículos por ciclo (3,8 vs 3,7%), taxa de cancelamento (3,7 vs 2,8%) ou taxa de gravidez (5,5 vs 4,8%) em ciclos com e sem cistos. Também não encontramos impacto, em termos de resposta ovariana, em cada ovário individualmente, independente do tamanho do cisto. Os níveis basais de E_2 também foram medidos e todos se mostraram < 100 pg/ml. Eles não afetaram o número médio de folículos por ciclo. Com base nesses achados, concluímos que não há razão de se cancelar ciclos de HOC para IUI onde o ultra-som basal mostra cisto ≤ 55 mm de diâmetro com níveis de $E_2 < 100$ pg/ml.

Rev Bras Ginec Obstet, 17:921, 1995

Edilberto de ARAUJO FILHO *
Zoetania N. DANTAS **
Edilberto de ARAUJO *
José ARAUJO NETO *
Sérgio C. STONE **

* Instituto de Ginecologia e Obstetrícia
São José do Rio Preto - SP

** Departamento de Obstetrícia e Ginecologia
Divisão de Endocrinologia, Reprodução e Infertilidade
Universidade da Califórnia
Irvine - EUA

Introdução

Cistos ovarianos são freqüentemente observados antes de indução da ovulação. Eles podem ocorrer espontaneamente, porém são freqüentemente o produto de ciclos de hiperestimulação ovariana prévios ou o resultado de terapia recente com análogo do GnRh.⁵ A preocupação com relação a esses cistos pode levar ao cancelamento do ciclo de estimulação,

embora a literatura permaneça controversa em termos de tratamento. Alguns autores sugerem que tais cistos sejam ignorados e a estimulação ovariana prossiga normalmente.⁴ Já outros recomendam evitar a estimulação até a resolução do cisto.^{7,13,14} A terceira alternativa foi proposta por Silverberg *et al*,¹² consistindo da aspiração dos cistos, seguida da estimulação ovariana.

A maioria das publicações na literatura sobre esse assunto está voltada para ciclos de fertilização *in vitro*. Poucos são os estudos feitos para determinar se os cistos ovarianos afetam mecanica ou endocrinologicamente a função ovariana em pacientes submetidas a hiperestimulação ovariana para inseminação intra-uterina.¹ Portanto, o objetivo do nosso estudo é avaliar a influência de cistos ovarianos no desenvolvimento folicular em cada ovário e em ambos, durante ciclos subseqüentes, usando a mesma paciente como seu próprio controle.

Material e Métodos

Cento e cinquenta e oito ciclos foram avaliados em 44 pacientes submetidas a indução da ovulação para inseminação intra-uterina (IUI). A nossa população consistia de pacientes com infertilidade de causa inexplicável (n=9), fator tubário (n=8), endometriose (n=7), fator masculino (n=8; maridos com contagem de espermatozoides móveis entre 5 e 20 milhões/ml), disfunção ovulatória (n=10) e aborto habitual (n=2). A idade média das pacientes foi 35,8 anos, variando de 24 a 43 anos.

A avaliação diagnóstica das pacientes incluía uma histerossalpingografia e/ou laparoscopia, demonstrando pelo menos uma tuba patente, análise espermática (contagem de espermatozoides > 20 milhões/ml, motilidade e morfologia \geq 40% eram considerados normais). Cada paciente completou pelo menos um ciclo de inseminação intra-uterina, onde um cisto ovariano basal estava presente no segundo dia do ciclo menstrual (grupo em estudo) e um ciclo sem cisto ovariano basal (grupo-controle). Nenhuma paciente tinha cisto ovariano no ciclo inicial. Um total de 54 ciclos com cistos ovarianos basais foram comparados com 104 ciclos sem cistos. Cistos ovarianos simples \geq 13mm de diâmetro foram incluídos.³ Os cistos variaram de 13 a 55mm, com um diâmetro médio de $25,8 \pm 10,0$ mm. O protocolo de hiperestimulação ovariana foi o mesmo para todos os ciclos na mesma paciente, independente da presença ou não de cisto.

Citrato de clomifene (CC), 100 mg, foi administrado do terceiro ao sétimo dia do ciclo, ou gonadotrofina menopausal humana (hMG), 75 a 150 UI/dia era administrada do terceiro dia em diante, baseado na resposta da paciente. Se o hMG era associado ao CC, o mesmo era iniciado a partir do sexto dia do ciclo. Nenhuma dessas pacientes recebeu análogo do GnRh. Os níveis de estradiol (E_2) plasmático foram determinados por radioimunoensaio (Pantex) em todos os ciclos que mostraram a presença de cisto ovariano. Todos os valores foram < 100 pg/ml, variando de 25 a 92 pg/ml (média \pm DP = $57,6 \pm 21,1$ pg/ml). A resposta ovariana foi

monitorada por ultra-som endovaginal (RT 3000, General Electric Co, Milwaukee, WI), a começar no dia oito do ciclo. Os folículos eram, então, medidos diariamente junto com o endométrio. Um teste preditivo da ovulação era aplicado na urina de todas as pacientes (Ovokit, Anticorpos Monoclonais Inc, Sunnyvale, CA) para detectar o pico do LH, a começar quando pelo menos um folículo atingia 16mm em seu maior diâmetro. Se não se observava evidência de um pico positivo de LH na presença de pelo menos um folículo \geq 20mm de diâmetro, 5000 UI de gonadotrofina coriônica humana (hCG, Profasi, Serono Laboratories, Randolph, MA) eram utilizadas para induzir a ovulação. Inseminação intra-uterina era realizada 24 e 48 horas após a detecção do pico de LH na urina ou após o hCG.

Os ciclos de indução da ovulação que não apresentaram desenvolvimento folicular determinado por ultra-som no décimo dia do ciclo menstrual foram cancelados. Foram consideradas grávidas as pacientes com saco gestacional intra-uterino no 23º dia após a ovulação.

A análise estatística foi realizada utilizando o test T pareado, quando apropriado. O teste de Wilcoxon não paramétrico foi utilizado quando os dados não alcançavam o critério de distribuição normal.

Resultados

Cisto ovariano foi observado em 54 (34%) dos 158 ciclos estudados nas 44 pacientes submetidas a indução da ovulação para IUI. Quarenta e um por cento (18 pacientes) dos ciclos com cisto receberam CC; 29,5% (13 pacientes), hMG e 29,5%, CC/hMG. Dezoito pacientes (41%) tinham entre 30-34 anos de idade; 15 (34%) entre 35-39 anos, seis (13,6%), entre 24-29 anos e cinco (11,3%) estavam acima dos 40 anos.

Cinco pacientes não responderam à indução da ovulação: duas no grupo em estudo (3,7%) e três do grupo-controle (28%). A diferença não se mostrou estatisticamente significativa. A Tabela 1 mostra número médio e total de folículos desenvolvidos em cada grupo. Também aqui não se observou significância estatística ($p > 0,05$).

A presença de cisto em um ovário não afetou sua resposta, que foi similar à resposta apresentada pelo mesmo ovário em um ciclo sem o cisto. Mesmo em pacientes com cistos bilaterais, a resposta ovariana pareceu ser a mesma (Tabela 2).

O tamanho do cisto não afetou o número de folículos desenvolvidos, mesmo os cistos maiores do que 30mm de diâmetro (Tabela 3). Níveis plasmáticos de E₂ de até 100 pg/ml não afetaram a resposta ovariana, embora nesse estudo nenhuma paciente apresentasse níveis plasmáticos maiores do que 100 pg/ml. Na Tabela 4, nós subdividimos 27 ciclos com cisto, pelo nível de estradiol, em: < 65 pg/ml ou > 65, porém < 100 pg/ml e não encontramos nenhuma diferença no número médio de folículos por ciclo.

Ao compararmos os ciclos com cistos ovarianos com aqueles sem, não encontramos nenhuma diferença estatística no número médio de folículos desenvolvidos por ciclo.

Tabela 1

Resposta ovariana em ciclos com ou sem cistos

Variáveis	Com Cisto	Sem Cisto
Nº de ciclos	54	104
Nº de folículos	206	386
Nº médio de folículos por ciclo*	3,8	3,7
Cancelamento por resposta ovariana pobre * ^o	2 (3,7)	3 (2,8)

* Valor de P não significante (p > 0,05)

^o Valores entre parênteses são porcentagens

Tabela 2

Resposta ovariana individual em ciclos com e sem cistos

	Ovário Esquerdo		Ovário Direito		Bilateral	
	cisto	sem cisto	cisto	sem cisto	cisto	sem cisto
Nº de folículos	48	98	43	70	10	41
Nº de ciclos	28	54	22	36	4	12
Nº médio de folículos/ciclo	1,71*	1,81*	1,95 ^o	1,94 ^o	2,5 ^l	3,4 ^l

* p>0,05 comparando ciclos com e sem cisto, ovário esquerdo

^o p>0,05 comparando ciclos com e sem cisto, ovário direito

^l p>0,05 comparando ciclos com e sem cisto, ambos ovários

Tabela 3

Efeito do tamanho do cisto no desenvolvimento folicular

Tamanho cisto(mm)	13-20		21-30		>30	
Status ovariano	cisto	sem cisto	cisto	sem cisto	cisto	sem cisto
Nº de folículos	82	124	69	129	41	111
Nº de ciclos	20	37	16	35	17	30
Nº médio de folículos/ciclo	4,1*	3,4*	4,3 ^o	3,7 ^o	2,4 ^l	3,7 ^l

* p>0,05, comparando ciclo com cisto (13-20mm) e sem cisto no mesmo ovário

^o p>0,05, comparando ciclo com cisto (21-30mm) e sem cisto no mesmo ovário

^l p>0,05, comparando ciclo com cisto (>30mm) e sem cisto no mesmo ovário

Tabela 4

Efeito do nível de estradiol plasmático na resposta ovariana em pacientes com cistos ovarianos basais

Nº de ciclos	Com Cisto Ovariano Nº = 27		Sem Cisto Ovariano Nº = 52*	
	<65	>65	<65	>65
Nº de folículos	42	41	91	77
Nº de ciclos	15	12	28	24
Nº médio de folículos/ciclo	2,8 ^o †	3,4 ^o ‡	3,2 ^o †	3,2 ^o †

* Controle: o mesmo paciente em outro ciclo sem cisto ovariano

^o P>0,05, comparando ciclos com e sem cisto ovariano (nível de E₂ < 65pg/ml)

^l P>0,05, comparando níveis de E₂ de < 65 e > 65pg/ml em ciclos com cisto

‡ P>0,05, comparando ciclos com e sem cisto ovariano (nível de E₂ > 65pg/ml)

† P>0,05, comparando o grupo controle sem cisto (níveis de E₂ < 65pg/ml)

A taxa de gravidez por ciclo também não foi afetada pela presença de cisto na população selecionada. Três pacientes engravidaram em ciclos com cisto ovariano e cinco pacientes engravidaram em ciclos sem cisto ovariano, incluindo uma gravidez ectópica e quatro nascimentos vivos. Todas as gravidezes ocorreram em pacientes abaixo de 35 anos.

Discussão

Cistos ovarianos são freqüentemente encontrados em pacientes submetidas a tratamento de infertilidade.

A literatura é controversa com relação aos efeitos de tais cistos na resposta ovariana à estimulação. Jenkins *et al*,⁵ Thatcher *et al*,¹³ e outros^{10,11,6} encontraram influência negativa de

cistos ovarianos em ciclos de estimulação ovariana para tratamento de infertilidade. Em contrapartida, Hornstein *et al*⁴ e muitos outros não obtiveram os mesmos resultados.^{2,3,8}

A maioria desses estudos não usou como controle a própria paciente num ciclo livre de cistos, o que poderia explicar, em parte, a diferença nos resultados, uma vez que cada organismo responde diferente às variadas drogas de estimulação ovariana.

Existem poucos estudos direcionados à presença de cistos ovarianos em ciclos de estimulação ovariana para inseminação intra-uterina.¹ A maioria dos estudos focalizou a fertilização *in vitro*.^{2,4,6,7,8,10,11,13}

A presença de cisto ovariano basal (presente no segundo dia do ciclo menstrual) não interfere no número médio de folículos desenvolvidos por ciclo, nem interfere nas taxas de ciclos cancelados e de gravidez por ciclo na população selecionada para o estudo. A resposta ovariana foi idêntica em ciclos com ou sem cisto. A taxa de gravidez/ciclo nesse estudo foi baixa, mas não estatisticamente diferente do que os 6,7% de taxa de gravidez/ciclo encontrada em pacientes submetidas a hiperestimulação ovariana para inseminação intra-uterina na UCI.⁹ Isso seria explicado, em parte, pelo caráter de "referência" existente no Serviço de Reprodução Humana da UCI. A maioria das pacientes que freqüentam a clínica já realizou uma série de tratamentos antes de serem enviadas ao Centro de Reprodução Humana da UCI. Vale a pena mencionar que tivemos oito casos de fator masculino e sete casos de fator tubário, o que acentuaria a queda na taxa de gravidez.

Além disso, a idade média das pacientes do estudo foi relativamente alta (35,8 anos).

Devemos lembrar que no nosso estudo os cistos variaram de 13 a 55mm de diâmetro, todos com nível de estradiol menor que 100 pg/ml (cistos não funcionantes), no segundo dia do ciclo. Com base nos nossos resultados, tais cistos não afetam a resposta ovariana à hiperestimulação controlada. Também concluímos que o efeito mecânico de cistos de até 55mm de diâmetro não é significativo sobre a resposta ovariana. Estudos futuros terão que ser feitos para avaliar aqueles cistos maiores que 55mm de diâmetro e com nível de estradiol maior que 100 pg/ml.

O tamanho do cisto não deve ser o único critério para se cancelar um ciclo de estimulação ovariana, a menos que não seja um cisto simples (endometriomas, etc). Tais cistos devem ser acompanhados ao ultra-som e avaliados mais detalhadamente, caso persistam por mais de um ciclo.

O valor limite de 100 pg/ml para nível de E_2 , a partir do qual se considera um cisto funcional, é empírico. No entanto, Jenkins *et al*⁵ consideram 200 pmol/ml o valor máximo para cisto não funcional (o que corresponde a 65 pg/ml), concluindo em seu estudo que os cistos funcionais estão associados com efeito adverso em ciclos de fertilização *in vitro*. Nós não encontramos nenhum efeito adverso no desenvolvimento folicular ovariano em ciclos com um nível de E_2 entre 65 e 100 pg/ml.



SUMMARY

Ultrasound identification of ovarian cysts often results in cancellation of planned superovulation induction cycles. We prospectively reviewed the need for cycle cancellation in the presence of incidental or residual ovarian cysts in 44 patients followed by 158 cycles of controlled ovarian hyperstimulation (COH) with clomiphene citrate (CC), human menopausal gonadotropin (hMG) or CC and hMG for intrauterine insemination (IUI). Each patient completed at least one IUI cycle with a baseline ovarian cyst present and one cycle without a baseline cyst. The COH protocol was identical in both cycles. Cysts ≥ 13 mm (range 13-55mm) were present in 54 (34%) of the 158 cycles. There were no significant differences in follicular growth, mean number of follicles per cycle (3.8 vs 3.7), cycle cancellation rate (3.7 vs 2.8%), or pregnancy rate (5.5 vs 4.8%) in cycles with and without cysts. In addition, we found no impact on ovarian response on either ovary regardless of the size of the cyst. Baseline E_2 levels were also measured and were found to be all < 100 pg/ml. They did not affect the mean number of follicles per cycle. Based on these findings, we conclude there is no reason to cancel cycles where the baseline ultrasound reveals the presence of a cyst ≤ 55 mm in diameter with E_2 levels < 100 pg/ml.

Referências Bibliográficas

1. AKIN, J.W. & SHEPARD, M.K.: The effect of baseline ovarian cyst on cycle fecundity in controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril*, 59:453-55, 1993.
2. FELDBERG, D.; ASHKENAZI, J.; DICKER, D.; YESHAYA, A.; GOLDMAN, G.A. & GOLDMAN, J.A.: Ovarian cyst formation: a complication of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *Fertil Steril*, 51:42-45, 1989.
3. GOLDBERG, J.M.; MILLER, F.A.; FRIEDMAN, C.I.; DODDS, W.G. & KIM, M.H.: Effect of baseline ovarian cysts on *in vitro* fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles. *Fertil Steril*, 55:319-323, 1991.
4. HORNSTEIN, M.D.; BARBIERI, R.L.; RAVNIKAR, V.A. & McSHANE, P.M.: The effects of baseline ovarian cysts on the clinical response to controlled ovarian hyperstimulation in an *in vitro* fertilization program. *Fertil Steril*, 52:437-40, 1989.
5. JENKINS, J.M.; DAVIES, D.W.; ANTHONY, F.; WOOD, P.; GADD, S.G.; WATSON, R.H. & MASSON, G.M.: The detrimental influence of functional ovarian cysts during *in vitro* fertilization cycles. *Hum Reprod*, 7:776-80, 1992.
6. KARANDE, V.C.; SCOTT, R.T.; JONES, G.S. & MUASHER, S.J.: Non-functional ovarian cysts do not affect ipsilateral or contralateral ovarian performance during *in vitro* fertilization. *Hum Reprod*, 5:431-3, 1990.
7. MELDRUN, D.R.; WISOT, A. HAMILTON, F.; GUTLAY, A.L.; HUYNH, D. & KEMPTON, W.: Timing of initiation and dose schedule of Leuprolide influence the time course of ovarian suppressing. *Fertil Steril*, 50:400, 1988.
8. PENZIAS, A.S.; JONES, E.E.; SEIFER, D.B.; GRIFO, J.A.; THATCHER, S.S. & DE CHERNEY, A.H.: Baseline ovarian cysts do not affect clinical response to controlled ovarian hyperstimulation for *in vitro* fertilization. *Fertil Steril*, 57:1017-21.14, 1992.
9. REMOHI, J.; GESTALDI, C.; PATRIZIO, P.; GERLI, S.; ORD, T.; ASCH, R.H. & BALMaceda, J.P.: Intrauterine insemination and controlled ovarian hyperstimulation in cycles before GIFT. *Hum Reprod*, 4:918-20, 1989.
10. RISK, B.; TAN, S.L.; KINGSLAND, C.; STEER, C.; MASON, B.A. & CAMPBELL, S.: Ovarian cyst aspiration and the outcome of *in vitro* fertilization. *Fertil Steril*, 54:661-64, 1990.
11. RON-EL, R.; HERMAN, A.; GOLAN, A.; RAZIEL, A.; SOFFER, Y. & CASPI, E.: Follicle cyst formation following long-acting gonadotropin-releasing hormone analog administration. *Fertil Steril*, 52:1063-66, 1989.
12. SILVERBERG, K.M.; OLIVE, D.L. & SCHENKEN, R.S.: Ovarian cyst aspiration prior to initiating ovarian hyperstimulation for *in vitro* fertilization. *In Vitro Fertilization and Embryo Transfer*, 7:153-56, 1990.
13. THATCHER, S.S.; JONES, E. & DE CHERNEY, A.H.: Ovarian cysts decrease the success of controlled ovarian stimulation and *in vitro* fertilization. *Fertil Steril*, 52:812-16, 1989.
14. TUMMON, I.S.; HENIG, I.; RADWANSKA, E.; BINOR, Z.; RAWLINS, R. & DMOWSKI, W.P.: Persistent ovarian cysts following administration of human menopausal and chorionic gonadotropins: an attenuated form of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*, 49:244-48, 1988.