

ARTIGO DE CASOS

ZIFT e doação de embriões para mulheres em climatério: relato de casos

ZIFT and embryos donation for women in menopause: cases report

Carlos Gilberto Almodin
Vania Cibele Minguetti
Sergio Storti

Introdução

O incrível avanço tecnológico dos últimos anos na área de Reprodução Humana chegou ao desafio de fazer a mulher em climatério gestar. Nestas mulheres a deficiência ovariana já presente leva à necessidade de se usar oócitos doados, além de um preparo cuidadoso do ambiente uterino para recepção dos embriões, possibilitando a nidação e ambiente hormonal favorável ao desenvolvimento da gestação na ausência de corpo lúteo.

Vários protocolos de preparo endometrial e manutenção hormonal pós-transferência foram estudados, restando porém ainda muitas perguntas sem respostas e um entendimento ainda melhor da fisiologia reprodutiva e sua resposta as drogas em uso. Lutjen et al, descreveram o primeiro caso de sucesso de fertilização in-vitro e transferência de embriões em uma paciente com falência ovariana prematura em 1984. Asch et al descreveram seus primeiros sucessos com GIFT em pacientes com falência ovariana prematura em 1988.

Relato de Casos

R.P.S. 42 anos e M.O.S. 48 anos, com esterilidade por oligoastenospermia severa, realizaram duas tentativas de fertilização in-vitro através de protocolo de indução com acetato de leuprolide (Lupron; Laboratório Abbot, São Paulo, Brasil), gonadotrofina de mulheres menopausadas (HMG, Pergonal, Serono), hormônio foliculo estimulante (FSH, Metrodin, Serono) e gonadotrofina coriônica humana (HCG, Profasi, Serono) e utilizando sêmen de doador. Não sendo obtido resultado, foi sugerida a adoção ou participação no programa de doação de oócitos e utilização de sêmen heterólogo. Com a escolha de utilizar gametas doados, iniciamos a administração de Lupron 1 mg/dia subcutâneo nas duas pacientes. Quatorze dias após, a dosagem de estradiol mostrava valores inferior a 40 pg/ml. As pacientes foram mantidas com uso de Lupron, aguardando a evolução de uma doadora com sobras de oócitos e que concordasse com a doação. O sexto dia de indução de uma paciente no programa para GIFT revelava crescimento folicular intenso e alta de estradiol pouco acima do habitual. Com a concordância desta paciente em doar o eventual excesso de oócitos, iniciamos o preparo endometrial das receptoras. Ambas começaram a tomar 4 mg de valerianato de estradiol ao dia, por três dias, aumentando a dose para 6 mg/dia do quarto ao sexto dias. Uma avaliação no quinto dia de uso do valerianato de estradiol, R.P.S. se apresentava com colo uterino levemente aberto com discreto muco cervical e a ecografia vaginal apresentava endométrio de 7,2 mm de espessura ainda compacto, e M.O.S. com colo fechado e sem muco cervical, endométrio de 6,5 mm e compacto. A dose de valerianato de estradiol foi aumentada para 8 mg/dia a partir do sétimo dia. Nova avaliação no oitavo dia, M.O.S. apresentava colo abrindo, com pequena quantidade de muco cervical e endométrio de 8,6 mm de espessura com pequeno halo de edema, enquanto R.P.S. colo bem aberto com muco abundante e filante e endométrio com 11,7 mm e halo de edema. Não houve alteração na medicação. A colheita dos oócitos foi realizada no décimo quarto dia após o início do estímulo ovariano através de ecografia vaginal. Após a colheita foram separados 5 oócitos a serem doados a cada paciente, sendo o total colhido de 16 oócitos. Os 10 oócitos doados foram fertilizados logo após a colheita com 50.000 a 100.000 espermatozoides móveis por oócito, após capacitação através de swim-up. Foram mantidos em incubadora até a

manhã seguinte quando, após verificação da presença de dois pró-núcleos, foram transferidos para as trompas, no décimo dia do início do estímulo endometrial. Os oócitos não doados, foram transferidos para a própria paciente doadora, imediatamente após a colheita. Neste caso, o cateter de GIFT (Cook OB/GYN, cat NO KGIFT.553000) foi carregado com 0,04 ml de soro inativado, uma pequena bolha de ar, 0,04 ml de meio de cultura contendo os espermatozoides (200.000 espermatozoides móveis por oócito), uma pequena bolha de ar, 0,04 ml de meio de cultura com os oócitos e uma pequena bolha de ar, sendo a transferência para as trompas por vídeo-laparoscopia. No dia do ZIFT, R.P.S. e M.O.S. não mostravam alteração ao exame genital e ecográfico diferente do anterior. Foram transferidos dois embriões com pró-núcleos para a trompa direita de cada paciente, sendo o cateter o mesmo utilizado para o GIFT, porém preenchido com 0,04 ml de soro inativado, uma pequena bolha de ar, 0,04 ml de meio de cultura contendo os zigotos, uma pequena bolha de ar, 0,04 ml de soro inativado e uma pequena bolha de ar. Neste dia iniciou-se o uso de 125 mg de progesterona I.M./dia, além da manutenção de 8 mg/dia de valerianato de estradiol. Vinte e quatro horas após o ZIFT foram transferidos para o útero, três embriões em cada paciente, com dois a seis blastômeros cada. A fase lútea foi mimetizada com 125 mg/dia de progesterona, 8 mg/dia de valerianato de estradiol e 1.500 unidades de HCG nos dias 4, 6, 8 e 10 após o ZIFT. Dezesesseis dias após, R.P.S. estava com BHCG de 185 mU/ml e M.O.S. com 250 mU/ml, confirmado com exames ascendentes quinze dias após. A paciente doadora também recebeu BHCG de 64 mU/ml.

Dois meses mais tarde, doadora e R.P.S. apresentaram sangramento vaginal discreto e dores abdominais tipo cólicas. Mantida a medicação inicial, R.P.S. evoluiu para abortamento espontâneo. A doadora e M.O.S. evoluíram bem com surgimento de sacos gestacionais e embriões com batimentos cardíacos presentes, sendo que a doadora com gestação gemelar. M.O.S. recebeu 8 mg/dia de valerianato de estradiol e 125 mg/dia de progesterona por 100 dias.

Discussão

Em vários pontos ainda obscuros e algumas estatísticas conflitantes a respeito da instalação de um programa de doação de oócitos, protocolo de estimulação endometrial, uso de embriões frescos ou congelados, acreditamos que a necessidade de se iniciar tal programa é uma consequência natural da evolução das clínicas que trabalham com reprodução assistida.

Independente do tipo de estímulo endometrial ou tipo de transferência, provavelmente o uso de gametas, zigotos ou embriões frescos ofereçam maior possibilidade de sucesso. Apesar de mais trabalhoso e com uma dificuldade adicional de se conseguir ajustar a indução com o estímulo endometrial em dias adequados, o melhor resultado é compensatório. Atualmente, vários autores enfatizam o despreparo endometrial no momento da transferência como uma das principais causas de insucesso. Alguns autores relatam sucesso com preparo endometrial usando valerianato de estradiol, estradiol transdérmico, estradiol micronizado, anel vaginal com estradiol associado a progesterona injetável, supositório vaginal de progesterona, progesterona micronizada ou dehidroprogesterona em doses fixas ou variáveis, porém os resultados não mostram diferenças significativas. Nestes dois casos relatados nos chamou a atenção o fato das duas pacientes sob mesmo tipo de estímulo endometrial e com bloqueio prévio da hipófise terem respostas distintas. No dia anterior ao ZIFT, M.O.S. apresentava colo discretamente aberto com pouco

muco cervical e à ecografia endométrio com 8,6 mm de espessura e halo discreto de edema. R.P.S. apresentava resposta superior, com colo aberto, muco abundante e filante, endométrio com 11,7 mm de espessura e com halo evidente de edema à ecografia, entretanto foi a paciente que abortou.

Conclusão

O desenvolvimento de um endométrio adequado é sem dúvida a última etapa necessária para obtenção de sucesso em qualquer processo com Reprodução Assistida. Nestes casos, concluímos que com o mesmo tipo de protocolo de estimulação endometrial com bloqueio prévio da hipófise usando análogo, obtivemos resultados distintos. Independente do fato de termos o abortamento na paciente com aspecto endometrial melhor, acreditamos que podemos obter melhores resultados com o uso de doses variáveis de estrogênio na fase proliferativa, com ajustamento da dose de acordo com apresentação de colo, muco cervical, citologia e aspecto do endométrio à ecografia. Apesar da grande controvérsia a respeito do melhor sítio para colocação dos zigotos nos casos de doação, trompas ou útero, acreditamos que o risco de uma gravidez tubária é compensado pela melhor adequação do endométrio quando da chegada do embrião na cavidade uterina oriundo das trompas.

Referências Bibliográficas

1. LEVRAN, D.; BEN-SHLOMO, I.; DOR, J.; BEN-RAFAEL, Z.; NEBEL, L. & MASHIACH, S. - Aging of endometrium and oocytes: observations on conception and abortion rates in an egg donation model. *Fertil. Steril.*, 56:1091-1094, 1991.
2. SAUER, M.V.; PAULSON, R.J.; MACASO, T.M.; FRANCIS, M.M. & LOBO, R.A. - Oocyte and pre-embryo donation to women with ovarian failure: an extended clinical trial. *Fertil. Steril.*, 55:39-43, 1991.
3. CHA, K.Y.; KOO, J.J.; KO, J.J.; CHOI, D.H.; HAN, S.Y. & YOON, T.K. - Pregnancy after in vitro fertilization of human follicular oocytes collected from nonstimulated cycles, their culture in vitro and their transfer in a donor oocyte program. *Fertil. Steril.*, 55:109-113, 1991.
4. BOLLEN, N.; CAMUS, M.; STAESSEN, C.; TOURNAYE, H.; DEVROEY, P. & VAN STEIRTEGHEM, A.C. - The incidence of multiple pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer, gamete, or zygote intrafallopian transfer. *Fertil. Steril.*, 55:314-318, 1991.
5. CHANG, S.Y.; SOONG, Y.K.; CHANG, M.; LIN, P.W.; GUU, H.G. & WANG, M.L. - A clinical pregnancy after a simple method of zona cutting, cryopreservation, and zygote intrafallopian transfer. *Fertil. Steril.*, 55:420-422, 1991.
6. SALAT-BAROUX, J.; CORNET, D.; ALVAREZ, S.; ANTONIE, J.M.; MANDELBAUM, J. & PLACHOT, M. - Hormonal secretions in singleton pregnancies arising from the implantation of fresh or frozen embryos after oocyte donation in women with ovarian failure. *Fertil. Steril.*, 57:150-155, 1992.
7. JOHNS, D.A. - Clomiphene citrate-induced gamete intrafallopian transfer with diagnostic and operative laparoscopy. *Fertil. Steril.*, 56:311-313, 1991.
8. NAKAMURA, M.S.; MACIEL, M.C.R.; VEIGA, A. & ASCH, R.H. - Establishing a program of oocyte donation in Brazil. *Fertil. Steril.*, 57:439-441, 1992.
9. WATERSTONE, J.J.; BOTTON, V.N.; WREN, M. & PARSONS, J.H. - Laparoscopic zygote intrafallopian transfer using augmented local anesthesia. *Fertil. Steril.*, 57:442-444, 1992.