

## Casos Clínicos

## Síndrome de Folículo Vazio e Efeito Coasting - a propósito de um caso clínico

### *Empty Follicle Syndrome and Coasting - a case report*

Mafalda Simões, Guida Gomes, Graça Pinto, Vicente Lopez, Alberto Romeo

Unidade de Procriação Medicamente Assistida. Maternidade Dr. Alfredo da Costa, Lisboa

#### **Resumo**

**Introdução:** *O Síndrome do folículo vazio (SFV) é caracterizado pela ausência da colheita de ovócitos na punção folicular de um ciclo de fertilização in vitro (FIV), apesar da monitorização ecográfica e doseamentos de estradiol (E2) apontarem para a existência de muitos folículos. Trata-se de um fenómeno raro e complexo, encontrando-se descritas na literatura diversas hipóteses etiológicas, entre as quais se destaca a baixa biodisponibilidade da beta hCG. Caso Clínico: Reportamos o caso clínico de uma paciente com história de infertilidade primária de 7 anos por factor masculino, tratada com um ciclo de FIV com agonista GnRH em protocolo longo. Ao 11º dia de FSHr, a monitorização ecográfica mostrava a presença de mais de 30 folículos e o doseamento de estradiol foi de 3852 pg/mL, motivo pelo qual se decidiu fazer “coasting” (parar gonadotrofinas). A hCG foi administrada ao 15º dia (após início de FSHr) e da punção de 15 folículos resultou apenas um ovócito em metafase II, não originando embrião. Conclusão: Apresentamos um caso de SFV e fazemos a discussão do diagnóstico etiológico deste fenómeno, bem como da possível associação ao efeito “coasting”.*

**Palavras Chave:** Síndrome do folículo vazio (SFV). Fertilização in vitro (FIV). Punção folicular (PF). Efeito “coasting” (EC)

#### **Summary**

**Introduction:** *The empty follicle syndrome (EFS) is characterized by the lack of retrieved oocytes at the time of aspiration following an in vitro fertilization (IVF) cycle, even though ultrasound and estradiol measurements show the presence of many follicles. It is a rare and complex phenomenon, and various ethiological hypotheses have been described in literature, among which the low bioavailability of human chorionic gonadotrophin (hCG) is the best supported. Case Report: We report the clinical case of a patient with primary infertility for seven years who underwent an IVF cycle using a GnRH agonist long protocol for a male factor. On day 11 of follicle-stimulating hormone (FSH), we decided*

---

**Correspondencia:** Dra. Mafalda Simões  
Via Paralela à Avenida Lusíada, 14, 4º esquerdo  
1500-372 Lisboa  
mafaldamartinhosimoes@gmail.com

*to stop gonadotrophins - coasting - due to the ultrasound presence of at least 30 follides and the estradiol level of 3852 pg/mL. On 15 day, bhCG was administered and we obtained only one oocyte in metaphase II with the aspiration of 15 follides, resulting in no embryo. Conclusion: We present a case of EFS and discuss the ethiological hypotheses of this phenomenon, as well as the possible association with coasting.*

**Key words:** Empty follicle syndrome (EFS). In vitro fertilization (IVF). Follicular aspiration. Coasting

## INTRODUÇÃO

O Síndrome do folículo vazio é caracterizado pela ausência da colheita de ovócitos na punção folicular de um ciclo de fertilização in vitro (FIV), apesar da monitorização ecográfica e laboratorial (doseamentos de estradiol - E2) revelarem a existência de muitos folículos. [1] Trata-se de um fenómeno complexo e raro, tendo uma incidência entre 2 e 7%. [2]

Na literatura, são apontadas várias hipóteses etiológicas nomeadamente a baixa biodisponibilidade da hormona gonadotrófica coriónica (hCG) ou a disfunção ovárica. [3] Alguns autores têm sugerido a relação deste síndrome com a própria causa da infertilidade, outros consideram que poderá resultar de uma foliculogénese disfuncional com atresia ovocitária precoce e com resposta hormonal aparentemente normal. [4] Outros autores ainda, acreditam que o síndrome do folículo vazio não existe e que ausência de colheita de ovócitos é uma falha farmacológica ou técnica [5,6], sendo este fenómeno designado por SFV falso. [7] Independentemente da sua causa, a paciente deve ser informada da probabilidade de recorrência.

Este Síndrome não pode ser previsto com base no padrão de resposta ovárica à indução da ovulação, quer ecográfica, quer hormonal. Consequentemente, o diagnóstico é retrospectivo.

O efeito "Coasting" foi descrito pela primeira vez em 1986 por Coulam e outros [8] e foi aplicado pela 1ª vez nos ciclos FIV em 1993 por Sher e outros [9]. Este método é baseado no pressuposto de que os níveis de E2 no momento de administração da hCG são preditivos do risco de síndrome de hiperstimulação ovárica (SHO). Consiste em parar a administração gonadotrofinas exógenas, mantendo os agonistas GnRH e adiando a administração da hCG até a concentração sérica de E2 da doente diminuir para um nível considerado "mais seguro". [10] Assim, segundo alguns autores, deve ser considerado quando estamos perante uma doente com resposta folicular excessiva à estimulação ovárica com gonadotrofinas, diminuindo o risco de desenvolver um SHO e evitan-

do o cancelamento do ciclo FIV. Uma vez que o tamanho da população de células da granulosa activa determina a gravidade e incidência do SHO, a monitorização plasmática da concentração de estradiol e o número de folículos ajudam a identificar os doentes em risco. Quando a concentração de E2 é superior a 3000 pg/mL e a ecografia mostra mais de 30 folículos o risco de SHO é muito elevado, havendo possível indicação para "coasting" [11]. Uma metanálise realizada em 2002 por D'Angelo e outros, concluiu que não existem estudos randomizados e controlados fazendo a comparação entre "coasting" e ausência de "coasting" ou outras intervenções para prevenção do SHO como a criopreservação de embriões e a infusão de albumina [11].

## CASO CLÍNICO

Paciente sexo feminino, 28 anos de idade, sem antecedentes pessoais relevantes, é admitida na Consulta de Apoio à Fertilidade da Maternidade Dr. Alfredo da Costa por infertilidade primária de 4 anos; não investigada até à data de primeira consulta na nossa instituição. Após investigação do factor masculino, foi diagnosticada uma astenoteratospermia moderada (Tabela 1) com cariotipo masculino normal, inscrevendo-se o casal para técnicas de procriação medicamente assistidas.

A paciente foi chamada 2 anos e meio depois, já com 30 anos de idade para realização de uma injeção espermática intracitoplasmática (ICSI). Iniciou indução controlada da ovulação com 150 UI/dia de FSH recombinante (Puregon®), Lab Organon) no 3º dia da menstruação, após supressão hipofisária ao 21º dia do ciclo anterior com agonista GnRH (Decapeptyl®), Lab Ipsen Pharma Biotech). O doseamento de estradiol no 1º dia do ciclo foi inferior a 20 pg/mL, sendo ao sétimo dia de FSHr (150 UI/dia) 914 pg/mL. Ao 8º dia foi feita a monitorização ecográfica que mostrava a presença de mais de 30 folículos entre ambos os ovários, com uma concentração de E2 de 1804 pg/mL, motivo pelo qual foi reduzida a dose de FSHr para 75 UI/dia. Ao 11º dia de FSHr, o

doseamento de E<sub>2</sub> foi de 3852 pg/mL decidindo-se cessação terapêutica. A monitorização ecográfica ao 12º dia foi sobreponível à do dia anterior e o doseamento E<sub>2</sub> chegou a um máximo de 5341 pg/mL. Após 3 dias de “coasting” (14º dia após início de FSHr) a ecografia revelou a existência de 15 folículos com tamanho mínimo de 14 mm e a concentração sérica de E<sub>2</sub> desceu para 1051 pg/mL. A hCG foi administrada ao 15º dia (Pregnyl 5000(®), Lab Organon) e a punção folicular foi realizada 36 horas depois. Durante a punção foi aspirado líquido folicular, tendo decorrido sem nenhuma dificuldade técnica ou complicações como a drenagem de sangue. Deste procedimento resultou apenas um ovócito em metafase II que fertilizou mas sem divisão posterior, não resultando qualquer embrião. A beta hCG doseada no dia da punção folicular foi de 63,27. O espermograma no dia da punção folicular apresentava as características descritas na Tabela 2.

**Tabela 1**

*Espermograma obtido na investigação do factor masculino.*

Espermograma	
Volume (mL)	3,3
Concentração	22,4 X 10 <sup>6</sup>
Mobilidade (I-II-III) (%)	0-40-10
Morfologia - Formas Normais (%)	10

**Tabela 2**

*Espermograma obtido no dia da punção folicular.*

Espermograma	
Volume (mL)	4,0
Concentração	19,2 X 10 <sup>6</sup>
Mobilidade (I-II-III) (%)	0-30-10

## DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

As possíveis etiologias para o síndrome do folículo vazio incluem: 1) Foliculogénese disfuncional, em que ocorre uma atresia ovocitária precoce com resposta hormonal aparentemente normal, 2) Alteração biológica na disponibilidade de ovócitos maduros, apesar de normal biodisponibilidade de hCG, 3) Factores genéticos, 4) Causas relacionadas com fármacos, como alterações da actividade biológica in vivo de alguns lotes comerciais de hCG ou agonista GnRH, erros no timing de administração de hCG ou rápida eliminação de hCG pelo fígado, e 5) Envelhe-

cimento ovárico com consequente alteração da foliculogénese.

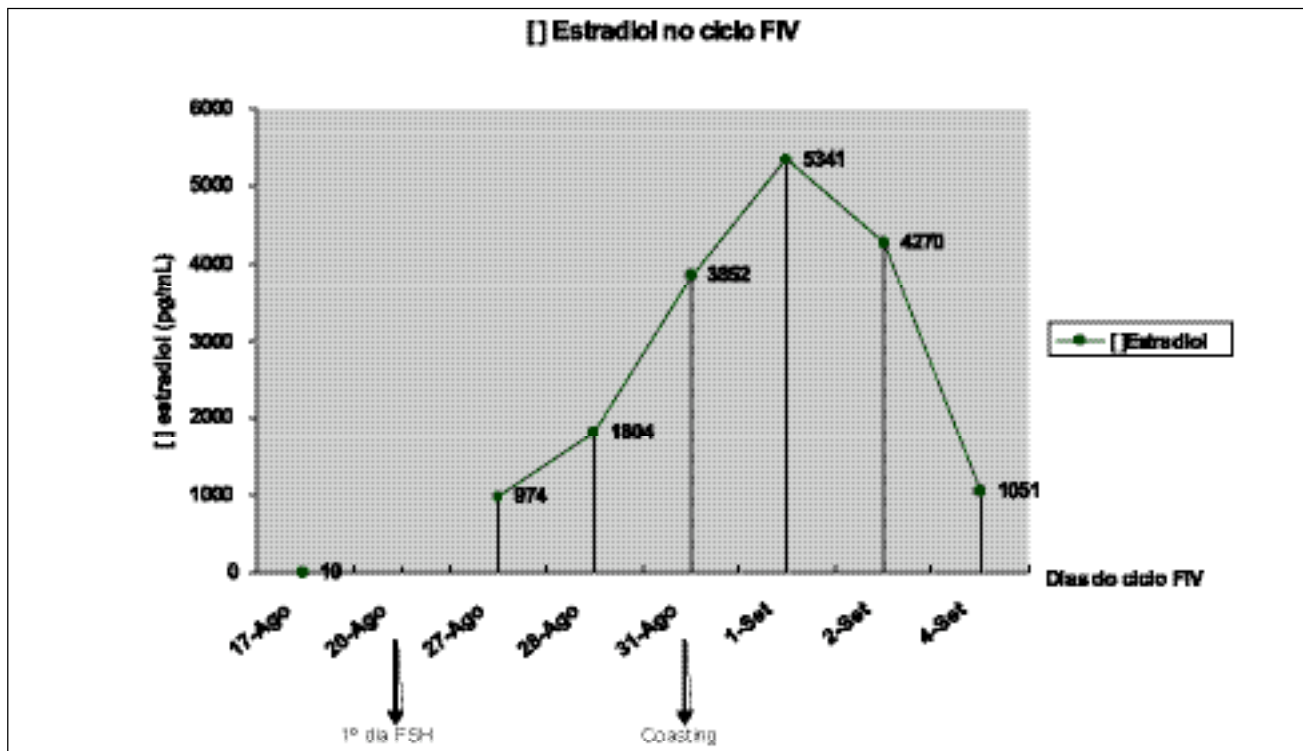
O risco de recurrença permanece um enigma [13] embora alguns autores reportem um risco próximo dos 20% e um aumento com o avanço da idade. Está descrita uma taxa de recurrença de 24% para mulheres entre os 35 e os 39 anos e 57% para mulheres com mais de 40 anos. [14] Para mulheres com idade avançada, a doação de ovócitos pode representar uma boa hipótese de conseguir a gravidez desejada.

Como já foi referido anteriormente, o efeito “Coasting” consiste em parar a administração de gonadotrofinas na indução controlada da ovulação, com o intuito de diminuir o risco de SHO. Nesta paciente, o nível de estradiol foi subindo exponencialmente ao longo da indução controlada da ovulação, ultrapassando os 3000 pg/mL ao 11º dia de FSHr. A monitorização ecográfica também foi concordante com a avaliação hormonal, mostrando um elevado numero de folículos (mais de 30 folículos) pelo que se decidiu parar a administração de FSH recombinante, face ao elevado risco de SHO. Em relação aos 4 dias de “coasting”, pensamos que poderá ter sido um período de tempo excessivo uma vez que a granulosa do folículo fica desprotegida do efeito anti-apoptótico da FSHr, resultando em apoptose ou degenerescência acelerada do ovócito, muito dependente nesta fase do aporte vital da granulosa.

A concentração de beta hCG no dia da punção folicular permitiu, neste caso clínico, assegurar que a administração de hCG foi realizada pela doente, excluindo um erro técnico ou farmacológico como etiologia do SFV. Contudo não podemos excluir a hipótese da baixa biodisponibilidade da hCG, uma vez que esta tem sido reportada como sendo a origem mais provável do SFV.

Não devemos esquecer a problemática do risco de recurrença deste síndrome em futuros ciclos oferecidos à paciente. To ma-se desta forma essencial, discutir a situação clínica com a doente, para que esta esteja consciente das expectativas e dos riscos inerentes. No entanto alguns autores consideram que a causa deste síndrome é a baixa actividade de alguns lotes comerciais de hCG [15-19] pelo que se consegue a “cura” [20] através da administração de hCG proveniente de outro laboratório. Assim, o risco de recurrença não existe.

Embora não existam dados na literatura científica, este caso clínico sugere-nos uma possível associação com o coasting, associação esta que apenas seria possível de comprovar em estudos clínicos randomizados, prospectivos e de qualidade.



**Figura 1**

*Esquema de tratamento e evolução dos níveis de estradiol durante o ciclo FIV. Legenda: [ ] - concentração*

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Krishna D, Rajashekar L, Patil M.:** Empty follicle syndrome - Still an enigma. *J Hum Reprod Scienc*, 2008; 1 (2): 86-89.
2. **Penarrubia J, Balasch J, Fábregues F, Creus M, Cívico S, Vanrell J. A.:** Recurrent empty follicle syndrome successfully treated with recombinant human chorionic gonadotrophin. *Hum Reprod*, 1999; 14(7): 1703-1706.
3. **Ng S.P, Jamil M.A, Nurshaireen A, Zainul M.R.:** The empty follicle syndrome. *Med J Malaysia*, 2006; 61(4): 499-500.
4. **Kourtis A, Rousso D, Panidis D.:** The empty follicle syndrome. *J Endocrinol Invest.*, 2004; 27(2):187-91.
5. **Aktas M, Beckers N.G, Van Inzen W.G, Verhoeff A, de Jong D.:** Oocytes in the empty follicle: a controversial syndrome. *Fertil Steril.*, 2005; 84(6): 1643-8.
6. **Snaifer E, Hugues J.N, Poncelet C, Sifer C, Pasquier M, Cedrin-Durnerin I.:** "Empty follicle syndrome" after human error: pregnancy obtained after repeated oocyte retrieval in a gonadotropin-releasing hormone antagonist cycle. *Fertil Steril.* 2008; 90(3): 850.
7. **Stevenson T. L, Lashen H.:** Empty follicle syndrome: the reality of a controversial syndrome, a systematic review. *Fertil Steril.*, 2008; 90(3):691-698.
8. **Coulam C.B, Bustillo M, Schulman J.D.:** Empty follicle syndrome. *Fertil Steril.*, 1986; 46: 1153-1155
9. **Sher G, Salem R, Feinman M, Dodge S, Zouves C, Knutzen V.:** Eliminating the risk of life-endangering complications following overstimulation with menotropin fertility agents: a report on women undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Obstet. Gynecol.*, 1993; 81: 1009-1011.
10. **Delvigne A, Rozenberg S.:** A qualitative systematic review of coasting, a procedure to avoid ovarian hyperstimulation syndrome in IVF patients. *Hum Reprod Update*, 2002; 8(3): 291-296.
11. **Levinsohn-Tavor O, Friedler S, Schachter M, Raziel A, Strassburger D and Ron-El R.:** Coasting - what is the best formula? *Hum Reprod.*, 2003;18(5): 937-940.
12. **D'Angelo A, Amso N.:** "Coasting" (withholding gonadotrophins) for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2002;(3):CD002811.
13. **Uygun D, Alkan R. N, Batuoglu S.:** Recurrent Empty Follicle Syndrome. *J Assist Reprod and Genet*, 2003;20(9).

14. **Zreik T.G, Garcia-Velasco J.A, Vergara T.M, Arici A, Olive D, Jones E.E.:** Empty follicle syndrome: evidence for recurrence. *Hum Reprod.*, 2000; 15(5): 999-1002.
15. **Zegers-Hochschild F, Fernandez E, Machenna A, Fabres C, Alteiri E, Lopez T.:** The empty follicle syndrome: A pharmaceutical industry syndrome. *Hum Reprod.*, 1995; 10: 2262-5.
16. **Ubaldi F, Nagy Z, Janssenwillen C, Smitz J, Van Steirteghem A, Devroey P.:** Ovulation by repeated human chorionic gonadotrophin in "empty follicle syndrome" yields a twin clinical pregnancy. *Hum Reprod.*, 1997; 12: 454-6.
17. **Ndukwe G, Thornton S, Fishel S, et al.:** Predicting empty follicle syndrome. *Fertil Steril.*, 1996; 66, 845-847.
18. **Meniru G.I, Craft I.L.:** Evidence from a salvaged treatment cycle supports an aetiology for the empty follicle syndrome that is related to terminal follicular developmental events. *Hum Reprod.*, 1997; 12: 2385-7.
19. **Ali Hassan H, Ali Saleh H, Khalil O.:** Double oocyte aspiration may be a solution for empty follicle syndrome: case report. *Fertil Steril.*, 1998; 69, 138-139.
20. **Ndukwe G, Thornton S, Fishel S, Dowell K, Aloum M, Green S.:** "Curing" empty follicle syndrome. *Hum Reprod.*, 1997; 12: 21-3.