

TÍTULO:

Comparação entre três esquemas de indução da ovulação para inseminação intra-uterina com relação à espessura endometrial e taxa de gravidez.

Comparison the use of three protocols for ovulation induction in cycles of intrauterine insemination and related endometrial thickness and pregnancy rate achieves in each protocol.

AUTORES:

João Pedro Junqueira Caetano
Ana Márcia de Miranda Cota
Érica Becker Alves de Souza
Rívia Mara Lamaita
Leonardo Augusto Meyer de Moraes
João Oscar Falcão de Almeida Júnior
Luciana Pompermayer Teodoro Aguiar
Ricardo Cabral Santiago
Ricardo Melo Marinho

Clínica Pró-Criar/Mater Dei
Rua Alvarenga Peixoto, 1379
Santo Agostinho
Belo Horizonte – MG
CEP: 30180.121
Telefone: (31) 3292 5299
FAX: (31) 3292 5299
e-mail: pro-criar@fiv.com.br

ABSTRACT:

The aim of the present study is to compare the use of clomiphene citrate (CC), human menopausal gonadotrophin (hMG) and clomiphene citrate associated to hMG (CC + hMG) for ovulation induction in cycles of intrauterine insemination (IUI) and related mean endometrial thickness and pregnancy rate achieved in each protocol.

One hundred and ten IUI cycles were included in the study. Patients received one of three ovulation induction protocols: CC (group 1 – n=24), CC + hMG (group 2 – n=29), or hMG (group 3 – n=57).

The age range of the female partner at the time of the initiation of the first cycle was 23 – 40 years (mean age - 33,3 years). There were no statistically significant differences between groups.

The mean endometrial thickness was significantly higher in hMG group ($p<0,001$). The overall pregnancy rate was 18,18%, and there were no statistically significant differences between groups.

The results indicate higher endometrial thickness in hMG group in comparison with CC group and CC + hMG group. There were no statistically significant differences between pregnancy rates obtained with each protocol.

KEY WORDS:

Intrauterine insemination, ovulation induction

INTRODUÇÃO:

A inseminação intra-uterina (IIU) tem sido utilizada no tratamento de pacientes com disfunção ovulatória, fator masculino leve a moderado, fator cervical, infertilidade sem causa aparente e endometriose (Allen *et al.*, 1985). As taxas de gestação por ciclo com a IIU variam de 8 a 22%, utilizando os diversos esquemas de indução da ovulação (Sunde *et al.*, 1988; Dodson *et al.*, 1991; Nulsen *et al.*, 1993; Peterson *et al.*, 1994; Nuojuu-Huttunen *et al.*, 1997; Brzechffa *et al.*, 1998; Cohlen *et al.*, 1998).

Há controvérsias na literatura com relação às vantagens da utilização de drogas indutoras da ovulação em ciclos de IIU. Uma meta-análise que avaliou a eficácia da indução da ovulação previamente à IIU demonstrou maior taxa de gestação em pacientes que utilizaram gonadotrofinas em comparação àquelas que não realizaram a estimulação ovariana (Hughes *et al.*, 1997). Outra revisão (Hughes e Vandekerckhove, 1996) avaliou o uso do citrato de clomifeno (CC) em casais com infertilidade sem causa aparente, realizando ou não a IIU, onde foi demonstrada melhora nas taxas de gestação por ciclo com a utilização do CC.

Quando se compara a utilização do CC ou gonadotrofinas para indução da ovulação em ciclos de IIU, os resultados observados são bastante divergentes. Alguns autores demonstram resultados semelhantes com a utilização dos dois esquemas (Check *et al.*, 1992; Ecochard *et al.*, 2000; Dickey *et al.*, 2001). No entanto, outros estudos relatam taxas de gestação superiores com a utilização isolada de gonadotrofinas (Hughes *et al.*, 1997; Matorras *et al.*, 2002).

A tendência em se demonstrar melhores resultados com a utilização isolada de gonadotrofinas em comparação ao uso do CC e o questionamento a respeito do benefício em se utilizar o CC em ciclos de IIU talvez possam estar relacionados ao efeito antiestrogênico do CC sobre o muco cervical e o endométrio. Há um consenso na literatura no que se diz respeito à correlação entre espessura endometrial e esquema de indução da ovulação utilizado, observando-se maior espessura endometrial com a utilização de gonadotrofinas em comparação à utilização do CC (Gonen *et al.*, 1990; Taylor *et al.*, 1993). No entanto, não está estabelecida a relação entre espessura endometrial e taxas de gestação. Segundo Dickey *et al.* (1993) e Tomlinson *et al.* (1996), a espessura endometrial é um fator preditivo positivo para o sucesso da IIU. Por outro lado, Tsai *et al.* (2000) e Ozçakir *et al.* (2002) não observaram associação entre espessura endometrial e taxas de gestação.

No presente estudo, nosso objetivo foi comparar as taxas de gravidez e as espessuras endometriais médias obtidas com a utilização de três esquemas de indução da ovulação para IIU utilizando-se CC, CC + gonadotrofina menopáusicas humana (hMG) ou apenas hMG.

PACIENTES E MÉTODOS:

Foram avaliados retrospectivamente 110 ciclos de IIU realizados em 61 pacientes no período de janeiro a dezembro de 2002 na Clínica Pró Criar / Mater Dei.

Todos os casais foram submetidos a uma propedêutica básica de infertilidade que incluía obrigatoriamente espermograma com morfologia estrita, histerossalpingografia e dosagens hormonais (prolactina, TSH e FSH).

Os 110 ciclos foram divididos em 3 grupos de acordo com o protocolo de indução da ovulação utilizado: CC (grupo 1 - n=24); CC + hMG (grupo 2 - n=29) e hMG (grupo 3 - n=57).

As pacientes que receberam CC isolado (grupo 1) utilizaram 100mg do CC do 3º ao 7º dia do ciclo menstrual. No grupo 2, associou-se hMG ao CC, na dose de 75UI (01 ampola) no 3º, 5º e 7º dias do ciclo menstrual. Nos ciclos com utilização isolada de hMG (grupo 3), as pacientes receberam 75UI (01 ampola) ao dia, durante 6 dias consecutivos, a partir do 3º dia do ciclo menstrual. Nas pacientes dos grupos 2 e 3, doses adicionais de hMG foram administradas em alguns casos, de acordo com o desenvolvimento folicular ao ultra-som endovaginal.

A monitorização da indução da ovulação foi realizada através de ultrasonografia endovaginal, iniciada entre o 8º e 10º dias do ciclo menstrual, com um intervalo de 2 dias entre cada exame. Foram avaliados o número e o diâmetro médio dos folículos, assim como espessura e morfologia do endométrio, sendo que as medidas obtidas no dia da administração do hCG foram as utilizadas para a análise estatística. Para a análise do número de folículos foram considerados todos os folículos com diâmetro médio acima de 14 milímetros. Para a avaliação do endométrio, foi medida a distância entre as duas interfaces endometriais no ponto de maior espessura. Quando era evidenciado pelo menos um folículo com diâmetro médio $\geq 18\text{mm}$, as pacientes recebiam 10.000UI de gonadotrofina coriônica humana (hCG) e a IIU era realizada em torno de 36 horas após. As pacientes permaneciam em repouso por um período de 15 minutos. Não foi realizado nenhum suporte de fase lútea.

As amostras seminais foram preparadas através das técnicas de “swim-up” ou de gradientes de densidade (Isolate®). Foram consideradas amostras de melhor prognóstico aquelas com mais de 5 milhões de espermatozoides do tipo A da OMS (Organização Mundial de Saúde) por mililitro de sêmen após o preparo seminal.

A dosagem de hCG foi realizada 14 dias após a IIU. Uma ultra-sonografia endovaginal foi realizada 15 dias após para confirmação da gravidez.

ANÁLISE ESTATÍSTICA:

Para a análise estatística foi utilizado o teste t de Student, sendo considerado estatisticamente significativo um $p < 0,05$.

RESULTADOS:

A idade média das pacientes no início do tratamento foi de 33,3 anos (23 a 40 anos), sendo similar nos 3 grupos (Tabela I). O tempo médio de infertilidade foi significativamente menor no grupo 3 em relação aos grupos 1 e 2, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos 1 e 2. A incidência de infertilidade primária ou secundária foi semelhante nos 3 grupos ($p < 0,05$) (Tabela I).

A causa mais freqüente para a indicação da IIU foi o fator masculino leve a moderado, sendo que as características do sêmen após o preparo foram semelhantes entre os grupos (Tabela II).

TABELA I – Idade, tempo e classificação da infertilidade.

	GRUPO 1 n=24	GRUPO 2 n=29	GRUPO 3 n=57
Idade	33,4 ± 4,59	33,13 ± 4,29	33,37 ± 4,50
Tempo de infertilidade	3,55 ± 0,82 ^a	4,72 ± 0,51 ^b	3,05 ± 0,28 ^{a,b}
Tipo			
Primária	17 (70,8%)	21 (72,4%)	41 (71,9%)
Secundária	7 (29,2%)	8 (27,6%)	16 (28,1%)

^a p=0,016^b p=0,002

TABELA II – Causa da infertilidade e espermograma após a capacitação.

	GRUPO 1 n=24	GRUPO 2 n=29	GRUPO 3 n=57
Causa			
Fator ovulatório	2 (8,3%)	9 (31%) ^a	7 (12,3%) ^a
Fator masculino	16 (66,7%)	12 (41,4%) ^b	37 (64,9%) ^b
ESCA	4 (16,7%)	3 (10,3%)	7 (12,3%)
Endometriose	2 (8,3%)	3 (10,3%)	4 (7%)
Abortamento recorrente	0 (0%)	2 (6,9%)	2 (3,5%)
Espermograma após capacitação			
> 5 milhões tipo A OMS	19 (79,2%)	22 (75,9%)	44 (77,2%)
< 5 milhões tipo A OMS	5 (20,8%)	7 (24,1%)	13 (22,8%)

^a p=0,03^b p=0,03

A espessura endometrial média foi significativamente maior no grupo que utilizou apenas gonadotrofina (grupo 3) em comparação aos grupos 1 e 2 ($p < 0,001$). A taxa de gestação global foi de 18,18%, sendo semelhante nos 3 grupos (Tabela III).

TABELA III – Comparação entre a espessura endometrial, número e tamanho dos folículos e taxa de gestação após a indução da ovulação com os diferentes esquemas.

	GRUPO 1 n=24	GRUPO 2 n=29	GRUPO 3 n=57
Endométrio (mm)	7,87 ± 0,41 ^a	8,72 ± 0,22 ^b	10,23 ± 0,20 ^{a,b}
Nº de folículos	2,85 ± 1,04	2,93 ± 0,29	3,03 ± 0,20
Maior folículo (diâmetro médio)	18,79 ± 3,12	18,82 ± 0,34	18,54 ± 0,26
Taxa de gestação	12,5%	24,1%	19,3%

^a p<0,001

^b p<0,001

DISCUSSÃO:

A indução da ovulação seguida da IIU é um tratamento simples, com poucas complicações, baixos custos, apresentando taxa de gestação satisfatória quando bem indicada. O CC e as gonadotrofinas são as drogas mais utilizadas para a terapia de indução da ovulação.

Os resultados deste estudo não demonstraram diferenças estatisticamente significativas entre as taxas de gestação por ciclo obtidas com os diferentes esquemas de indução da ovulação utilizados (12,5%, 24,1% e 19,3% com CC, CC + hMG e hMG, respectivamente). Estes resultados são semelhantes aos obtidos por Check *et al.* (1992) (18,2% com CC e 13,3% com hMG) e por Ecochard *et al.* (2000) (11,11% com CC e 10,75% com hMG isolado – $p=0,9$). No entanto, Matorras *et al.* (2002) relataram uma taxa de gestação significativamente maior com a utilização de gonadotrofinas em comparação ao uso do CC (14,4% versus 6,1%, $p=0,004$; OR=2,6; 95% CI 1,3 – 5,1).

Assim como em outros estudos (Gonen *et al.*, 1990; Taylor *et al.*, 1993), observou-se neste estudo espessura endometrial média significativamente maior com a utilização isolada de gonadotrofina em comparação aos outros dois esquemas. O fato de encontrarmos menor espessura endometrial média com o uso do CC isolado ($7,87 \pm 0,41$ mm) ou associado a hMG ($8,72 \pm 0,22$ mm) pode ser explicado através do efeito antiestrogênico do CC sobre o endométrio. Gonen e Caspar (1990) demonstraram espessura endometrial significativamente maior em pacientes que utilizaram hMG isolado em comparação ao grupo que utilizou a associação CC e hMG. Segundo Dickey *et al.* (1993), a espessura endometrial está inversamente relacionada às doses de CC utilizadas. Estes autores também observaram menor espessura endometrial média em pacientes que utilizaram CC em associação a hMG em comparação às pacientes que utilizaram apenas hMG (7,9 mm X 9,4 mm).

De acordo com Nuojuu-Huttunen *et al.* (1999), Tsai *et al.* (2000) e Ozçakir *et al.* (2002) não há influência significativa da espessura endometrial sobre as taxas de gestação. Nuojuu-Huttunen *et al.* (1999), ao avaliarem os fatores prognósticos relacionados à IIU e à indução com CC associado ao hMG em 924 ciclos, não demonstraram associação entre a espessura endometrial e a taxa de gestação por ciclo. No estudo de Tsai *et al.* (2000), a espessura endometrial nas mulheres que engravidaram e nas que não engravidaram foram, respectivamente, $12,1 \pm 2,6$ mm e $11,0 \pm 2,9$ mm ($p>0,05$), não tendo sido, portanto, a espessura endometrial um valor preditivo para o sucesso do tratamento.

No entanto, outros estudos demonstraram relação entre espessura endometrial média e taxa de gestação. Tomlinson *et al.* (1996), em uma análise retrospectiva de 260 ciclos de IIU, avaliaram os preditores para o sucesso do tratamento. Dentre as variáveis analisadas, observou-se que a espessura endometrial, número de folículos, tempo de infertilidade e a porcentagem de espermatozóides progressivos eram os principais preditores do sucesso da IIU. Dickey *et al.* (1993), ao analisarem a espessura endometrial e taxa de gestação em 474 ciclos de IIU, não observaram nenhuma gravidez em pacientes com endométrio < 6 mm. A taxa de gestação por ciclo foi de 12,6% em pacientes com endométrio ≥ 9 mm e de 6,9% em pacientes com espessura endometrial entre 6 e 8mm.

No presente estudo, observou-se maior espessura endometrial com o uso isolado de hMG em comparação ao uso isolado de CC ou à associação CC + hMG. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as taxas de gestações obtidas com os três esquemas de indução da ovulação utilizados (CC isolado, associação de CC e hMG e hMG isolado). Haja visto que a idade média, o número de folículos e o resultado após a capacitação do sêmen foram semelhantes nos três grupos, podemos supor que a tendência à menor taxa de gestação observada no grupo 1 (CC isolado) possa estar relacionada à menor espessura endometrial média observada neste grupo. Esta influência da espessura endometrial sobre as taxas de gravidez em ciclos de IIU deve ser confirmada através de estudos prospectivos com maior casuística.

RESUMO:

Este estudo tem como objetivo comparar as taxas de gravidez e as espessuras endometriais médias obtidas com a utilização de três esquemas de indução da ovulação para IIU utilizando-se citrato de clomifeno (CC), CC + gonadotrofina menopáusica humana (hMG) ou apenas hMG.

Foram avaliados 110 ciclos de IIU, sendo estes divididos em 3 grupos de acordo com o protocolo de indução da ovulação utilizado: CC (grupo 1 - n=24); CC + hMG (grupo 2 - n=29) e hMG (grupo 3 - n=57).

A idade média das pacientes no início do tratamento foi de 33,3 anos (23 a 40 anos), sendo similar nos 3 grupos.

A espessura endometrial média foi significativamente maior no grupo que utilizou apenas gonadotrofina (grupo 3) em comparação aos grupos 1 e 2 ($p < 0,001$). A taxa de gestação global foi de 18,18%, sendo semelhante nos 3 grupos.

Em conclusão, observou-se maior espessura endometrial com o uso isolado de hMG em comparação ao uso isolado de CC ou a associação CC + hMG. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as taxas de gestações obtidas com os três esquemas de indução da ovulação utilizados (CC isolado, associação de CC e hMG e hMG isolado).

UNITERMOS:

Inseminação intra-uterina, indução da ovulação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Allen N. C., Herbert C. M., Maxson N. S., Rogers B. J., Diamond H. P., Colston Wentz A. - Intrauterine insemination: a critical review. *Fertil. Steril.*, 44:569–80, 1985.
2. Brzechffa P. R., Daneshmand S. and Buyalos R. P. - Sequential clomiphene citrate and human menopausal gonadotrophin with intrauterine insemination: the effect of patient age on clinical outcome. *Hum. Reprod.*, 13:2110–2114, 1998.
3. Check J. H., Davies E., Adelson H. - A randomized prospective study comparing pregnancy rates following clomiphene citrate and human menopausal gonadotrophin therapy. *Hum. Reprod.*, 7(6):801-805, 1992.
4. Cohlen B. J., te Velde E R., van Kooij R. J. *et al.* - Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treating male subfertility: a controlled study. *Hum. Reprod.*,13:1553–1558, 1998.
5. Dickey R. D., Taylor S. N., Lu P. Y., Sartor B. M., Rye P. H., Pyrsak R. - Relationship of follicle numbers and estradiol levels to multiple implantation in 3,608 intrauterine insemination cycles. *Fertil. Steril.*, 75:69-78, 2001.
6. Dickey R. P., Olar T. T., Taylor S. N., Curole D. N., Matulich E. M. - Relationship of endometrial thickness and pattern to fecundity in ovulation induction cycles: effect of clomiphene citrate alone and with human menopausal gonadotropin. *Fertil. Steril.*, 59(4):756-760, 1993.
7. Dodson W. C. and Haney A. F. - Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of infertility. *Fertil. Steril.*, 55:457–467, 1991.
8. Ecochard R., Mathieu C., Royere D., Blache G., Rabilloud M., Czyba J. C. - A randomized prospective study comparing pregnancy rates after clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin before intrauterine insemination. *Fertil. Steril.*, 73:90-93, 2000.
9. Gonen Y. and Casper R. F. - Sonographic determination of a possible adverse effect of clomiphene citrate on endometrial growth. *Hum. Reprod.*, 5:670-674, 1990.
10. Houmard B. S., Juang M. P., Soules M. R. and Fujimoto V. Y. - Factors influencing pregnancy rates with a combined clomiphene citrate/gonadotropin protocol for non-assisted reproductive technology fertility treatment. *Fertil. Steril.*, 77(2):384-386, 2002.
11. Hughes E. G. and Vandekerckhove P. - Clomiphene citrate versus placebo or no treatment. In *Unexplained Subfertility*. BMJ Publishing Group, Cochrane Library, Oxford. 1996, Review number 0002.

12. Hughes E. G. - The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. *Hum. Reprod.*, 12:1865–72, 1997.
13. Matorras R., Diaz T., Corcostegui B., Ramón O., Pijoan J. I., Rodriguez-Escudero F. J. - Ovarian stimulation in intrauterine insemination with donor sperm: a randomized study comparing clomiphene citrate in fixed protocol versus highly purified urinary FSH. *Hum. Reprod.*, 17(8):2107-2111, 2002.
14. Nulsen J. C., Walsh S., Dumez S. and Metzger D. A. - A randomized and longitudinal study of human menopausal gonadotropin with intrauterine insemination in the treatment of infertility. *Obstet. Gynecol.*, 82:780–786, 1993.
15. Nuojua-Huttunen S., Tuomivaara L., Juntunen K. *et al.* - Long gonadotrophin releasing hormone agonist/human menopausal gonadotrophin protocol for ovarian stimulation in intrauterine insemination treatment. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 74:83–87, 1997.
16. Ozçakir H. T., Göker E. N., Terek M. C., Adakan S., Ulukus M., Levi R., Tavmergen E. - Relationship of follicle number, serum estradiol level, and other factors to clinical pregnancy rate in gonadotropin induced intrauterine insemination cycles. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 266(1):18-20, 2002.
17. Peterson C. M., Hatasaka H. H., Jones K. P. *et al.* - Ovulation induction with gonadotropins and intrauterine insemination compared with *in vitro* fertilization and no therapy: a prospective, nonrandomized, cohort study and meta-analysis. *Fertil. Steril.*, 62:535–544, 1994.
18. Sunde A., Kahn J. A. and Molne K. - Intrauterine insemination: a European collaborative report. *Hum. Reprod.*, 2:69–73, 1988.
19. Tomlinson M. J., Amissah-Arthur J. B., Thompson K. A., Kasrail J. L. and Bentick B. - Prognostic indicator for intrauterine insemination (IUI): statistical model fo IUI success. *Hum. Reprod.*, 11:1896-1899, 1996.
20. Tsai H. D., Chang C. C., Hsieh Y. Y., Lee C. C., Lo H. Y. - Artificial insemination. Role of endometrial thickness and pattern, of vascular impedance of the spiral and uterine arteries, and of the dominant follicle. *J. Reprod. Med.*, 45(3):195-200, 2000.