

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

Comparison between three protocols for ovulation Induction in cycles of intrauterine insemination and related endometrial thickness and pregnancy rate achieved in each protocol

João Pedro Junqueira Caetano<sup>1</sup>, Ana Márcia de Miranda Cota<sup>2</sup>,  
Érica Becker Alves de Sousa<sup>3</sup>, Rívia Mara Lamaita<sup>4</sup>, Leonardo Augusto Meyer de Moraes<sup>5</sup>,  
Luciana Pompermayer Teodoro Aguiar<sup>6</sup>, Ricardo Melo Marinho<sup>7</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** comparar as taxas de gravidez e as espessuras endometriais médias obtidas com a utilização de três esquemas de indução da ovulação para inseminação intra-uterina (IIU). **Métodos:** foram avaliados retrospectivamente 110 ciclos de IIU, sendo estes divididos em três grupos, de acordo com o protocolo de indução da ovulação utilizado: 100 mg de citrato de clomifeno (CC) do 3º ao 7º dia do ciclo (grupo CC, n=24); acrescentou-se ao esquema do grupo CC 75 UI de gonadotrofina menopáusic humana (hMG) nos dias 3, 5 e 7 do ciclo (grupo CC+hMG, n=29) e hMG isolado, 75 UI do 3º ao 8º dia do ciclo (grupo hMG, n=57). Para análise estatística foi utilizado o teste t de Student para comparação entre médias e o teste  $\chi^2$  para comparação entre proporções. **Resultados:** a média de idade das pacientes no início do tratamento foi de 33,3 anos (23 a 40 anos), sendo similar nos três grupos. A espessura endometrial média no dia da aplicação da gonadotrofina coriônica humana (hCG) foi significativamente maior no grupo hMG (10,2±0,2 mm) em comparação à obtida nos grupos CC e CC+hMG (7,9±0,4 e 8,7±0,2 mm, respectivamente, p<0,001). A taxa de gestação clínica média foi de 18,2%, sendo semelhante nos três grupos (grupo CC=12,5%; grupo CC+hMG=24,1%; grupo hMG=19,3%). **Conclusão:** observou-se maior espessura endometrial média com o uso isolado de hMG em comparação ao uso isolado de CC ou à associação CC+hMG. Não foram observadas diferenças significativas entre as taxas de gestação clínica obtidas com os três esquemas de indução da ovulação utilizados (CC isolado, associação de CC e hMG e hMG isolado).

**PALAVRAS-CHAVES:** Inseminação intra-uterina; Indução da ovulação; Espessura endometrial

## ABSTRACT

**Purpose:** to compare pregnancy rates and mean endometrial thickness obtained with three protocols for induction of ovulation in cycles of intrauterine insemination (IUI). **Methods:** one hundred and ten IUI cycles were retrospectively evaluated in the study, divided into three groups, according to the used ovulation induction protocols: 100 mg clomiphene citrate (CC) on days 3 to 7 of the cycle (CC group, n=24), 100 mg/day CC on days 3 to 7 of the cycle + 75 IU/day of human menopausal gonadotrophin (hMG) on days 3, 5 and 7 of the cycle (CC+hMG group, n=29), and 75 IU/day of hMG on days 3 to 8 of the cycle (hMG group, n=57). Statistical analysis was performed using Student's t test to compare the means and the  $\chi^2$  test to compare the rates. Results were considered statistically significant at p<0.05. **Results:** the patients' average age at the onset 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 on the day of the human chorionic gonadotrophin (hCG) administration was significantly higher in the hMG group (10.2±0.2 mm), as compared with the CC and CC+hMG group (7.9±0.4 and 8.7±0.2 mm, respectively, p<0.001). The overall clinical pregnancy rate was 18.2%, and there were no statistically significant differences between the groups (CC group=12.5%; CC+hMG group=24.1% and hMG group=19.3%). **Conclusion:** the results indicate higher mean endometrial thickness in the hMG group as compared with the CC group and the CC+hMG group. There were no significant differences between clinical pregnancy rates obtained with each protocol (CC, CC+hMG and hMG).

**KEYWORDS:** Intrauterine insemination; Ovulation induction; Endometrial thickness

Clinica Pró-Criar / Hospital Mater Dei – Belo Horizonte/MG

1 Diretor Clínico

2,3,4 Membros do corpo clínico

5 Responsável pelo laboratório de Reprodução Assistida

6 Embriologista

7 Diretor Científico

Correspondência: João Pedro Junqueira Caetano

Rua Alvarenga Peixoto, 1379 – Santo Agostinho – 30180-121 – Belo Horizonte – MG – Telefone/Fax: (31) 3292-5299 – e-mail: joaopedro@pro-criar.com.br

Recebido em: 28/6/2004

Aceito com modificações em: 3/1/2005

## 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<sup>1</sup>. As taxas de gestação, por ciclo, com o uso da IIU variam de 8 a 22%, utilizando os diversos esquemas de indução da ovulação<sup>2-4</sup>. Em relação às vantagens da utilização de drogas indutoras da ovulação em ciclos de IIU, 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 não tratadas com a estimulação ovariana<sup>5</sup>. Outra revisão<sup>6</sup> avaliou o uso do citrato de clomifeno (CC) em casais com infertilidade sem causa aparente, realizando ou não a IIU, e demonstrou maior taxa de gestação por ciclo de IIU com a utilização do CC em comparação aos ciclos não estimulados.

Quando se compara a utilização de 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<sup>7-9</sup>. No entanto, outros estudos relatam taxas de gestação superiores com a utilização isolada de gonadotrofinas<sup>5,10</sup>.

A tendência de obtenção de 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 consenso na literatura no que 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<sup>11</sup>. No entanto, não está estabelecida a relação entre espessura endometrial e taxas de gestação. Segundo Dickey et al.<sup>12</sup> e Tomlinson et al.<sup>13</sup>, a espessura endometrial é um fator preditivo positivo para o sucesso da IIU. Por outro lado, Tsai et al.<sup>14</sup> e Ozçakir et al.<sup>15</sup> não observaram associação entre espessura endometrial e taxas de gestação.

O objetivo do presente estudo foi comparar as taxas de gravidez clínica e as espessuras endometriais médias obtidas com a utilização de três esquemas de indução da ovulação para IIU utilizando-se CC, CC associado a gonadotrofina menopáusica humana (hMG) ou apenas hMG.

## Métodos

Foram avaliados retrospectivamente 110 ciclos de IIU realizados em 61 pacientes. As pacientes foram atendidas no período de janeiro a dezembro de 2002 na Clínica Pró-Criar/Mater Dei (Belo Horizonte). A realização do estudo foi aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital 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 de IIU foram divididos em três grupos de acordo com o protocolo de indução da ovulação utilizado: grupo CC, 24 ciclos; grupo CC+hMG, 29 ciclos, e grupo hMG, 57 ciclos.

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

A monitorização da indução da ovulação foi realizada por meio de ultra-sonografia endovaginal, iniciada entre o 8º e o 10º dia do ciclo menstrual, com intervalo de dois dias entre cada exame. Foram avaliados o número e o diâmetro médio dos folículos, assim como espessura e morfologia do endométrio. Foram considerados para análise estatística os parâmetros ultra-sonográficos observados no dia da administração da gonadotrofina coriônica humana (hCG). Na contagem do número de folículos foram incluídos apenas os folículos com diâmetro médio maior que 14 milímetros. Para avaliação do endométrio, considerou-se a distância entre as duas interfaces endometriais no ponto de maior espessura. Quando era evidenciado pelo menos um folículo com diâmetro médio maior que 18 mm, as pacientes recebiam 10.000 UI de hCG e a IIU era realizada em torno de 36 horas após. As pacientes permaneceram em repouso por um período de 15 minutos. Não foi realizado nenhum suporte de fase lútea.

As amostras seminais foram preparadas por meio das técnicas de *swim-up* ou de gradientes de densidade (Isolate®). Foram consideradas amostras

de melhor prognóstico aquelas com mais de cinco milhões de espermatozoides do tipo A da OMS (Organização Mundial de Saúde) por mililitro de sêmen após o preparo seminal.

A dosagem de  $\beta$ -hCG para diagnóstico de gravidez foi realizada 14 dias após a IIU. Uma ultrasonografia endovaginal foi realizada 15 dias após, para confirmação da gravidez.

Os dados foram comparados por uma análise estatística univariada, sendo utilizado o teste *t* de Student para comparação entre médias e o teste  $\chi^2$  para comparação entre proporções, sendo considerado estatisticamente significativo um  $p < 0,05$ .

## Resultados

A média de idade das pacientes no início do tratamento foi de 33,3 anos (23 a 40 anos), sendo similar nos três grupos (Tabela 1). O tempo médio de infertilidade foi significativamente menor no grupo hMG (3,0 anos) em relação aos grupos CC (3,5 anos) e CC+hMG (4,7 anos), não havendo diferença significativa entre os grupos CC e CC+hMG (Tabela 1). A incidência de infertilidade primária foi semelhante nos três grupos (70,8% no grupo CC, 72,4% no grupo CC+hMG e 71,9% no grupo hMG) (Tabela 1).

Tabela 1 – Idade, tempo e classificação da infertilidade.

Idade	Grupo CC	Grupo CC + hMG	Grupo hMG
	n = 24	n = 29	n = 57
Tempo de infertilidade	33,4±4,6	33,1±4,3	33,4±4,5
Tipo	3,5±0,8 <sup>a</sup>	4,7±0,5 <sup>b</sup>	3,0±0,3 <sup>a,b</sup>
Primária	17 (70,8%)	21 (72,4%)	41 (71,9%)
Secundária	7 (29,2%)	8 (27,6%)	16 (28,1%)

<sup>a</sup>p = 0,016; <sup>b</sup>p = 0,002; CC = citrato de clomifeno; hMG = gonadotrofina menopáusic humana.

A causa de infertilidade mais freqüente para indicação da IIU foi o fator masculino leve a moderado (Tabela 2). As características do sêmen após o preparo foram semelhantes entre os grupos (Tabela 2).

Não se observou diferença entre os grupos com relação ao número de folículos com diâmetro médio maior que 14 mm no dia da administração do hCG (Tabela 3). A espessura endometrial média obtida foi de 7,9±0,4 mm, 8,7±0,2 mm e 10,2±0,2mm nos grupos CC, CC+hMG e hMG, respectivamente, sendo significativamente maior no grupo que utilizou apenas gonadotrofina (grupo hMG) em comparação aos grupos CC e CC+hMG ( $p < 0,001$ ; Tabela 3). A taxa de gestação clínica média foi de 18,2%, sendo semelhante nos três grupos (grupo CC=12,5%; grupo CC+hMG=24,1%; grupo hMG=19,3%; Tabela 3).

Tabela 2 – Causa da infertilidade e parâmetros do espermograma após a capacitação espermática.

	Grupo CC n = 24	Grupo CC + hMG n = 29	Grupo hMG n = 57
Causa			
Fator ovulatório	2 (8,3%)	9 (31%) <sup>a</sup>	7 (12,3%) <sup>a</sup>
Fator masculino	16 (66,7%)	12 (41,4%) <sup>b</sup>	37 (64,9%) <sup>b</sup>
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%)

<sup>a</sup>p = 0,03; <sup>b</sup>p = 0,03; CC = citrato de clomifeno; hMG = gonadotrofina menopáusic humana; ESCA = Esterilidade sem causa aparente.

Tabela 3 – Espessura endometrial, número de folículos e taxa de gestação clínica em ciclos de inseminação intra-uterina utilizando-se diferentes esquemas de indução da ovulação.

	Grupo CC n = 24	Grupo CC + hMG n = 29	Grupo hMG n = 57
Endométrio (mm)	7,9 ± 0,4 <sup>a</sup>	8,7 ± 0,2 <sup>b</sup>	10,2 ± 0,2 <sup>a,b</sup>
Número de folículos	2,8 ± 1,0	2,9 ± 0,3	3,0 ± 0,2
Taxa de gestação clínica	12,5%	24,1%	19,3%

<sup>a</sup>p<0,001; <sup>b</sup>p<0,001; CC = citrato de clomifeno; hMG = gonadotrofina menopáusic humana.

## Discussão

A indução da ovulação seguida de IIU é tratamento simples, com poucas complicações e de baixo custo, apresentando taxa de gestação satisfatória quando bem indicado. O CC e as gonadotrofinas são as drogas mais utilizadas para a terapia de indução da ovulação em ciclos de IIU.

Os resultados deste estudo não demonstraram diferenças significativas entre as taxas de gestação clínica por ciclo de IIU 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.<sup>7</sup> (18,2% com CC e 13,3% com hMG) e por Ecochard et al.<sup>8</sup> (11,1% com CC e 10,7% com hMG isolado,  $p=0,9$ ). No entanto, Matorras et al.<sup>10</sup> relataram 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; IC 95%: 1,3–5,1).

Assim como em outros estudos<sup>11</sup>, observou-se neste estudo que a espessura endometrial média era maior com a utilização isolada de gonadotrofina em comparação à espessura endometrial média obtida com os outros dois esquemas de indução da ovulação. O fato de se ter observado menor espessura endometrial média com o uso do CC isolado ( $7,9 \pm 0,4$  mm) ou associado ao hMG ( $8,7 \pm 0,2$  mm) pode ser explicado pelo efeito antiestrogênico do CC sobre o endométrio. Gonen e Casper<sup>11</sup> demonstraram espessura endometrial maior em pacientes que utilizaram hMG isolado em comparação ao grupo que utilizou a associação CC e hMG. Segundo Dickey et al.<sup>12</sup>, 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 ao hMG em comparação às pacientes que utilizaram apenas hMG (7,9 mm *vs* 9,4 mm).

De acordo com Tsai et al.<sup>14</sup>, Ozçakir et al.<sup>15</sup> e Nuojuja-Huttunen et al.<sup>16</sup>, não há influência significativa da espessura endometrial sobre as taxas de gestação. Nuojuja-Huttunen et al.<sup>16</sup>, 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.<sup>14</sup>, a espessura endometrial no grupo das mulheres que engravidaram e nas que não engravidaram foi, 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 parâmetro preditivo do sucesso do tratamento.

No entanto, outros estudos demonstraram relação entre espessura endometrial média e taxa de gestação. Tomlinson et al.<sup>13</sup>, em análise retrospectiva de 260 ciclos de IIU, avaliaram os preditores para o sucesso do tratamento. Dentre as variáveis analisadas, observou-se que espessura endometrial, número de folículos, tempo de infertilidade e porcentagem de espermatozoides progressivos foram os principais preditores de sucesso da IIU. Dickey et al.<sup>12</sup>, ao analisarem espessura endometrial e taxa de gestação em 474 ciclos de IIU, não observaram nenhuma gravidez em pacientes com endométrio com menos de 6 mm de espessura. A taxa de gestação por ciclo foi de 12,6% em pacientes com endométrio  $\geq 9$  mm e de 6,9% em pacientes com espessura endometrial entre 6 e 8 mm<sup>12</sup>.

No presente estudo, observou-se maior espessura endometrial média com o uso isolado de hMG em comparação ao uso isolado de CC ou à associação CC + hMG. Não foram observadas diferenças entre as taxas de gestação clínica obtidas com os três esquemas de indução da ovulação utilizados (CC isolado, associação de CC e hMG e hMG isolado). Como a média de idade, 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 CC (CC isolado) possa estar relacionada à menor espessura endometrial média observada neste grupo.

## Referências

- Allen NC, Herbert CM 3<sup>rd</sup>, Maxson WS, Rogers BJ, Diamond MP, Wentz AC. Intrauterine insemination: a critical review. *Fertil Steril*. 1985; 44:569-80.
- Sunde A, Kahn JA, Molne K. Intrauterine insemination: a European collaborative report. *Hum Reprod*. 1988; 3 (Supl 2):69-73.
- Peterson CM, Hatasaka HH, Jones KP, Poulson AM Jr, Carrell DT, Urry RL. 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*. 1994; 62:535-44.
- Brzechffa PR, Daneshmand S, Buyalos RP. Sequential clomiphene citrate and human menopausal gonadotrophin with intrauterine insemination: the effect of patient age on clinical outcome. *Hum Reprod*. 1998; 13:2110-4.
- Hughes EG. The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod*. 1997; 12:1865-72.

6. Hughes EG, Vandekerckhove P. Clomiphene citrate versus placebo or no treatment. In *Unexplained Subfertility* [computer program]. Oxford: Update Software; 1996 (Review n. 2).
7. Check JH, Davies E, Adelson H. A randomized prospective study comparing pregnancy rates following clomiphene citrate and human menopausal gonadotrophin therapy. *Hum Reprod.* 1992; 7:801-5.
8. Ecochard R, Mathieu C, Royere D, Blache G, Rabilloud M, Czyba JC. A randomized prospective study comparing pregnancy rates after clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin before intrauterine insemination. *Fertil Steril.* 2000; 73:90-3.
9. Dickey RD, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, Rye PH, Pyrsak R. Relationship of follicle numbers and estradiol levels to multiple implantation in 3,608 intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril.* 2001; 75:69-78.
10. Matorras R, Diaz T, Corcostegui B, Ramón O, Pijoan JI, Rodriguez-Escudero FJ. Ovarian stimulation in intrauterine insemination with donor sperm: a randomized study comparing clomiphene citrate in fixed protocol versus highly purified urinary FSH. *Hum Reprod.* 2002; 17:2107-11.
11. Gonen Y, Casper RF. Sonographic determination of a possible adverse effect of clomiphene citrate on endometrial growth. *Hum Reprod.* 1990; 5:670-4.
12. Dickey RP, Olar TT, Taylor SN, Curole DN, Matulich EM. Relationship of endometrial thickness and pattern to fecundity in ovulation induction cycles: effect of clomiphene citrate alone and with human menopausal gonadotropin. *Fertil Steril.* 1993; 59:756-60.
13. Tomlinson MJ, Amissah-Arthur JB, Thompson KA, Kasraie JL, Bentick B. Prognostic indicators for intrauterine insemination (IUI): statistical model of IUI success. *Hum Reprod.* 1996; 11:1892-6.
14. Tsai HD, Chang CC, Hsieh YY, Lee CC, Lo HY. 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.* 2000; 45:195-200.
15. Ozçakir HT, Göker EN, Terek MC, et al. Relationship of follicle number, serum estradiol level, and other factors to clinical pregnancy rate in gonadotropin-induced intrauterine insemination cycles. *Arch Gynecol Obstet.* 2002; 266:18-20.
16. Nuojuua-Huttunen S, Tomas C, Bloigu R, Tuomivaara L, Martikainen H. Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. *Hum Reprod.* 1999; 14:698-703.