

Estudo comparativo entre dois cateteres diferentes usados para transferência de embriões

Comparative study between different catheters for embryo transfer

Carlos Gilberto Almodin^{a,b}, Vania Cibele Minguetti Câmara^a, Priscila Gonçalves Cardoso Pereira^a, Cássia Lopes Paixão^a, Raul Nakano^c

^a Materbaby – Reprodução Humana e Genética, Maringá, Paraná.

^b Departamento de Obstetrícia, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo.

^c Ferticlin – São Paulo, São Paulo.

Local do Trabalho: Materbaby – Reprodução Humana e Genética

Apresentado no XII Congresso Brasileiro de Reprodução Assistida de 2008 em São Paulo

Órgão financiador: FAPESP/Proc.: 02/02705-7

RESUMO

Objetivo: O objetivo deste estudo foi comparar o desempenho de um novo cateter flexível (Ingamed®) com o cateter de Sydney IVF®, muito utilizado em reprodução humana e com eficácia já comprovada.

Métodos: Estudo prospectivo e randomizado realizado em 93 pacientes submetidas à fertilização *in-vitro* convencional ou injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). As pacientes foram divididas em dois grupos quanto ao tipo de cateter utilizado na transferência embrionária: grupo 1 (n=46) as transferências foram realizadas com cateter Sydney e grupo 2 (n=47), pacientes tiveram seus embriões transferidos com cateter Ingamed. O desempenho dos dois cateteres foi avaliado através dos resultados das taxas de gravidez e implantação.

Resultados: Quando a transferência foi realizada com o cateter Ingamed a taxa de gravidez foi 42,55% e de implantação foi 20%. Com o uso do cateter Sydney obteve-se 45,65% e 21 % de gravidez e implantação, respectivamente.

Conclusões: Nossos resultados demonstram que não houve diferenças significativas nas taxas de gravidez ou implantação entre os dois grupos.

Palavras chaves: fertilização *in-vitro*, transferência embrionária, cateter.

ABSTRACT

Objective: The objective of this work was to compare the performance of a new flexible catheter (Ingamed®) with another catheter already widely used in human reproduction with proven efficacy (Sydney IVF®).

Methods: Prospective and randomized study performed in 93 patients undergoing *in-vitro* fertilization. The patients were divided in two groups according to the catheter used for embryo transfer: group 1 (n=46), transfers were made using Sydney's catheter, and group 2 (n=47), patients had their embryos transferred using Ingamed's catheter. The catheters' performance was assessed by the analysis of pregnancy and implantation rates.

Results: When transfer was carried out using Ingamed's catheter, pregnancy rate was 42.55% and implantation

rate was 20%. Sydney' catheter yielded pregnancy and implantation rates of 45.65% and 21%, respectively.

Conclusions: Our results show that there were no significant differences in pregnancy and implantation rates between the two groups tested.

Keywords: *in-vitro* fertilization, embryo transfer, catheter.

INTRODUÇÃO

Após três décadas do nascimento da reprodução humana, houve muitas mudanças, entretanto, as taxas de gravidez ainda são consideradas insatisfatórias. Atualmente, para conseguir aumento nas taxas de sucesso de um ciclo de fertilização *in-vitro* e transferência de embriões (FIVETE) aposta-se na melhoria da qualidade dos embriões transferidos, na técnica e facilidade de transferência dos embriões e na receptividade endometrial adequada para a implantação embrionária. Apesar de a transferência dos embriões para o interior da cavidade endometrial representar a etapa mais rápida de um ciclo de FIVETE, recentes publicações apontam para o fato de que seja um dos passos críticos para maximizar as chances de gravidez (Kovacs, 1999; Salha *et al.*, 2001; Schoolcraft *et al.*, 2001; Mansour & Aboulghar, 2002; Pasqualini & Quitans, 2002; Sallan, 2005).

Numerosos fatores como a experiência individual do médico (Karande *et al.*, 1999; Hearn-Stokes *et al.*, 2000), o tipo de cateter (Buckett, 2006), uso do ultrassom (Tang *et al.*, 2001), e a presença de sangue ou muco no cateter (Goudas *et al.*, 1998), tem sido reconhecidos como importantes para o sucesso da implantação do embrião.

Dois meta-análises recentes confirmam que a transferência de embriões guiada pelo ultrassom significativamente aumentam as taxas de gravidez clínica e implantação embrionária comparadas com o método sem ultrassom (Buckett, 2003; Sallam & Sadek, 2003). Em adição, uma revisão sistemática recente avaliou a firmeza do cateter como uma única variável em relação ao sucesso da transferência e concluiu que o uso do cateter de transferência flexível (soft) resulta em taxas de gravidez significativamente maiores quando comparadas com cateteres rígidos (Abou-Setta *et al.*, 2005).

Tabela 1 - Estudo comparativo entre cateter Sydney versus cateter Ingamed

	Cateter Sidney Grupo 1	Cateter Ingamed Grupo 2
Ciclos	46	47
Idade *	34,53 ± 4,54	33,44 ± 5,01
Oócitos submetidos a ICSI + FIV	260	229
Oócitos Fertilizados	209 (80,38%)	190 (82,96%)
Embriões Grau I e II	125 (59,80%)	112 (58,94%)
Embriões Transferidos *	3,63 ± 1,12	3,51 ± 0,96
Taxa de implantação	19,88 %	19,25
Gravidez/ transferência	21 (45,65%)	20 (42,55%)

Valores expressos em média ± desvio padrão

Baseado nos achados de que melhores resultados são obtidos quando se usa cateter ecogênico e flexível, foi desenvolvido um cateter a ser fabricado no Brasil, o cateter Ingamed® (Ingamed, Perobal- Brasil). Nossos estudos comparam esse cateter com outro flexível e ecogênico, o cateter Sydney IVF® (Cook Urological-EUA). O cateter Sydney é um cateter muito utilizado pelas clínicas de reprodução assistida, e há relatos que garantem sua eficácia (McIlveen *et al.*, 2005; Buckett, 2006). O cateter é um dos materiais mais caros em FIVETE, sendo assim, a sua fabricação em território nacional contribuiria para diminuir os custos do tratamento.

MATERIAIS E MÉTODO

Pacientes

Este estudo envolveu 93 pacientes com idade entre 25 a 39 anos, durante o período de maio de 2008 a maio de 2009, que procuraram o serviço de reprodução assistida da Materbaby- Reprodução e Genética, e após avaliação tiveram indicação de tratamento com fertilização *in-vitro* convencional ou injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). As pacientes que concordaram em participar do estudo assinaram termo de consentimento esclarecido e informado, e foram randomizadas em dois grupos: as pacientes do grupo 1 tiveram seus embriões transferidos com cateter Sydney IVF, e as pacientes do grupo 2 tiveram seus embriões transferidos com cateter Ingamed, ambos os cateteres com registro na ANVISA.

A hiperestimulação ovariana das pacientes foi iniciada com o bloqueio hipofisário com acetato de leuprolide (Lupron; TAP Pharmaceutical, Abbot Laboratories, Chicago, U.S.A.), como agonista de GnRH (0,15 ml/dia), iniciado entre o vigésimo primeiro ao vigésimo terceiro dia do ciclo menstrual até o início da menstruação seguinte. No segundo dia da menstruação o acetato de leuprolide era reduzido para 0,05 ml/dia, e iniciava-se o FSH recombinante (Gonal®, Serono) em dose que variou de 150 a 300UI/dia, a critério clínico, por no mínimo sete dias. O crescimento folicular foi monitorado pelo ultrassom endovaginal e gonadotrofina coriônica humana (HCG; 10.000 IU; Choriomon; Meizler-São Paulo) foi administrada quando pelo menos três folículos com ≥ 20 mm de diâmetro foram observados.

Fertilização *in-vitro* e cultivo embrionário

Os oócitos foram aspirados 34-36 horas após a injeção de HCG usando punção ovariana transvaginal guiada por ultra-som. Os oócitos colhidos foram lavados em D-PBS (GIBCO Laboratories, Grand Island, NY, U.S.A.) e transferidos para placas contendo meio de cultura destinados a cada grupo e mantidos em incubadora (Forma modelo 3159) a 37°C, com atmosfera contendo 5,5% de CO₂ e umidade de 97%.

O sêmen foi preparado através da técnica de gradiente descontínuo em camadas de 55% e 90% (SpermGrad™, Vitrolife, Kungsbacka, Sweden). Nos casos de infertilidade por fator masculino os oócitos foram submetidos à injeção intra-citoplasmática de espermatozoides (ICSI). Tal procedimento foi realizado 3 a 6 horas após a coleta dos oócitos, quando estes eram desnudados com o auxílio de hialuronidase (Irvine Scientific, USA). Nos casos onde os parâmetros do sêmen eram considerados normais, de acordo com a Organização Mundial de Saúde, foi realizada a inseminação dos oócitos com 100.000 espermatozoides/ml. Após 24 horas avaliava-se a fecundação e os pré-embriões eram transferidos para gotas de 50 µl de meio de cultivo sob óleo mineral.

Para a ICSI foi utilizado microscópio invertido Diaphot 300 (Nikon, Japan), equipado com contraste de fase Hoffman, sob aumento de 400X. O microscópio foi equipado com micromanipuladores hidráulicos MMO-204D e injetores IM6 (Narishige, Tokyo, Japan). O procedimento iniciava-se com a identificação, imobilização e aspiração de um único espermatozoide em uma gota de polivinilpirrolidona a 10% (Irvine Scientific, U.S.A.). O espermatozoide era, então, injetado no oócito, mantido preso por uma pipeta de sustentação. Depois da micromanipulação os oócitos injetados foram colocados em gotas de 50 µl de meio de cultivo GV (Ingamed – Perobal, Brasil) sob óleo mineral.

Em todos os ciclos onde mais que seis oócitos foram obtidos, apenas seis foram fertilizados, sendo o restante criopreservado pelo método de vitrificação (Fachini *et al.*, 2008).

Transferência dos embriões

As transferências embrionárias foram realizadas com a paciente em posição ginecológica, em área física próxima ao laboratório onde se encontravam os embriões. Os embriões foram transferidos para o útero através do cateter Ingamed ou Sydney com monitoramento ultra-sonográfico transabdominal para seu correto posicionamento. Todas as transferências embrionárias foram realizadas no terceiro dia pós-fertilização, sendo realizadas sempre pelo mesmo médico. Os cateteres de transferência foram conectados à seringa de insulina e eram preenchidos com um número máximo de quatro embriões por paciente em 10 µL de meio de cultura. Antes de preencher o cateter com o meio de cultura contendo os embriões colocava-se 50 µl de ar para ajudar na expulsão dos embriões. O preenchimento dos cateteres obedeceu sempre a mesma metodologia em ambos os grupos.

A fase lútea foi suplementada com 50 mg/dia de progesterona injetável, iniciando no dia da captação oocitária. A dosagem do β-hCG (gonadotrofina coriônica subunidade beta) foi realizada no 14º dia após a transferência dos embriões. A taxa de implantação foi definida somente

após batimento cardíaco presentes após a 13ª semana pós-transferência.

A significância estatística foi estimada usando o teste do χ^2 . Adotou-se o nível de significância de 0,05% ($\alpha = 5\%$). Níveis descritivos (P) inferiores a esse valor foram considerados significantes.

RESULTADOS

No grupo 1 o número médio de embriões transferidos foi 3,63 com um desvio padrão de 1,12. As taxas de gravidez/ transferência e implantação foram 45,65% e 19,88% respectivamente. No grupo 2 o número médio de embriões transferidos foi 3,51 com desvio de 0,96. As taxas de gravidez/transferência e implantação foram 42,55% e 19,25% respectivamente (Tabela 1).

DISCUSSÃO

Apesar de ainda haver opiniões conflitantes quanto às características do cateter, em teoria os cateteres flexíveis causam menos dano ao endométrio e conseqüentemente facilitarão a implantação, com menos sangue e contrações (Van Weering *et al.*, 2002). Entretanto, a principal desvantagem do cateter flexível parece ser um aumento no tempo usado para transferência se houver dificuldade para acertar o ângulo da junção cervical-uterina (Buckett, 2006). Gonen *et al.* (1991) mostraram que os cateteres rígidos passam com menor dificuldade durante a transferência devido a sua habilidade de manter sua forma quando guiados através de cervix mais difícil e estenótico. Levando ambas as teorias em consideração, muitos cateteres flexíveis têm uma guia ou cânula externa mais rígida, que facilita a passagem pelo cervix.

O cateter Ingamed apresenta, como o cateter Sydney, uma guia que facilita a transposição do canal cervical, evitando assim, a exposição dos embriões a efeitos ambientais adversos ou à necessidade de recolocar os embriões em um cateter mais rígido. Não houve diferenças nos resultados entre os 2 cateteres, quanto à dificuldade em atingir o útero (dados não mostrados). Foram avaliados: o tempo usado para transferência após o preenchimento do cateter e a presença de sangue após a retirada do cateter.

O uso de um cateter eco-denso facilita a identificação do cateter sob o ultrassom, assim, a duração do procedimento de transferência do embrião é significativamente reduzida com este tipo de cateter (Coroleu *et al.*, 2006). Por esse motivo foi escolhido este tipo de material para a fabricação do cateter Ingamed, pois o local da cavidade uterina onde os embriões são depositados, e a velocidade da transferência dos embriões são fatores determinantes do potencial da implantação embrionária (Eytan *et al.*, 2007).

Nossos resultados demonstram que não houve diferenças significativas nas taxas de gravidez ou implantação entre os dois grupos (Tabela 1). Apesar de o número de casos ainda ser pequeno, parece que o cateter Ingamed tem resultados comparáveis ao cateter Sydney, talvez pela similaridade dos produtos. Em nenhum dos casos do estudo, com ambos os cateteres, foi necessária uma segunda transferência devido à não permanência dos embriões no útero.

O tratamento para casais inférteis pela fertilização *in-vitro* é de custo muito elevado. Isto se deve ao fato de os equipamentos e produtos utilizados serem em sua grande maioria, importados. Um dos produtos onerosos nos procedimentos laboratoriais é o cateter. Um produto nacional, com possibilidade de preço menor e de mais fácil acesso pode contribuir muito para a popularização do tratamento, possibilitando que outras classes menos abastadas tenham acesso ao tratamento.

Correspondência:

Carlos Gilberto Almodin
Materbaby – Reprodução Humana
Av. XV de Novembro, 1232
CEP: 97 013 230 - Maringá – Pr.
e-mail: almodin@materbaby.com.br

BIBLIOGRAFIA

- Abou-Setta A M, Al-Inany HG, Mansour R, Serour GI and Aboughar MA. Soft versus firm embryo transfer catheters for assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2005; 20: 3114-21.
- Buckett WM. A meta-analysis of ultrasound-guided versus clinical touch embryo transfer. *Fertil Steril.* 2003; 80: 1037-41.
- Buckett WM. A review and meta-analysis of prospective trials comparing different catheters used for embryo transfer. *Fertil Steril.* 2006;85:728-34.
- Coroleu B, Barri PN, Carreras O, Belil I, Buxaderas R, Veiga A, Balasch J. Effect of using na echogenic catheter for ultrasound-guided embryo transfer in na IVF programme: a prospective, randomized, controlled study. *Hum Reprod.* 2006; 21:1809-14.
- Eytan O, Elad D, Jaffa AJ. Evaluation of the embryo transfer protocol by laboratory modelo f the uterus. *Fertil Steril.* 2007; 88: 485-93.
- Fachini FC, Ingamed CG, Minguetti-Câmara VC, Moron AF, Nakano R, Shimabukuru L. Vitri-ingá: um novo protocolo de vitrificação. *J Bras Reprod. Assist.* 2008; 12: 16-19.
- Gardner DK, Vella P, Lane M, Wagley L, Schlenker T, Schoolcraft WB. Culture and transfer of human blastocysts increases implantation rates and reduces the need for multiple embryo transfer. *Fertil Steril.* 1998; 69: 84-8.
- Gonen Y, Dirnfeld M, Goldman S, Koifman M, Abramovici H. Does the choice of catheter for embryo transfer influence the success rate of *in-vitro* fertilization? *Hum Reprod.* 1991; 6:1092-4.
- Goudas VT, Hammitt DG, Damarico MA, Session DR, Singh AP, Dumesic DA. Blood on the embryo transfer catheter is associated with decreased rates of embryo implantation and clinical pregnancy with the use of *in-vitro* fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril.* 1998; 70: 878-82.
- Hearnst-Stokes RM, Miller BT, Scott L, Creuss D, Chakraborty PK, Segars JH. Pregnancy rates after embryo transfer depend on the provider at embryo transfer. *Fertil Steril.* 2000; 74:80-6.
- Karande VC, Morris R, Chapman C, Rinehart J, Gleicher N. Impact of the "physician factor" on pregnancy rates in the large assisted reproductive technology program: do too many cooks spoil the broth? *Fertil Steril.* 1999; 71: 1001-9.
- Kovacs GT. What factors are important for successful embryo transfer after *in-vitro* fertilization? *Hum Reprod.* 1999; 14:590-2.
- Mansour RT, Aboughar MA. Optimizing the embryo transfer technique. *Hum Reprod.* 2002; 17:1149-53.
- McIlveen M, Lok FD, Pritchard J, Lashen H. Modern embryo transfer catheters and pregnancy outcome; a prospective trial. *Fertil Steril.* 2005; 84:996-1000.
- Pasqualini RS, Quitans S. Clinical practice of embryo transfer. *Reprod Biomed Online.* 2002; 4:83-92.
- Salha OH, Lamb VK, Balen AH. A postal survey of embryo transfer practice in the UK. *Hum Reprod.* 2001; 16:686-90.
- Sallam Hn, Sadek SS. Ultrasound-guided embryo transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril.* 2003; 80: 1042-46.
- Sallam HN. Embryo transfer: factors involved in optimizing the success. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2005; 17: 289-98.
- Schoolcraft WB, Surrey ES, Gardner DK. Embryo transfer: techniques and variables affecting success. *Fertil Steril.* 2001; 76:863-70.
- Tang OS, Ng EH, So WW, Ho PC. Ultrasound-guided embryo transfer: a prospective randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2001; 16:2310-15.
- Van Weering HGI, Schats R, McDonnell J, Vink JM, Vermeiden JPW, Hompes PGA. The impact of the embryo transfer catheter on the pregnancy rate in IVF. *Hum Reprod.* 2002; 17:666-70.