

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ

TEZĂ DE DOCTORAT

IMPACTUL METODELOR CONTRACEPTIVE ASUPRA
FERTILITĂȚII FEMININE

~ REZUMAT ~

Conducător de doctorat:

Prof. Univ. Dr. NOVAC Liliana

Student doctorand:

NICULESCU Gabriela

CRAIOVA

2015

CUPRINS	
STADIUL CUNOAȘTERII	pag.3
IMPACTUL METODELOR CONTRACEPTIVE ASUPRA FERTILITĂȚII FEMININE	
Material și metodă	pag.6
Rezultate	pag.6
Analiza biostatistică a loturilor de studio	pag.6
Analiza imunologica a rezervei ovariene prin utilizarea unor biomarkeri specifici	pag.9
CONCLUZII	pag.10
BIBLIOGRAFIE	pag.11

STADIUL CUNOAȘTERII

Femeile care aleg să utilizeze metode contraceptive reversibile pentru a preveni o sarcină nedorită fac acest lucru pentru o varietate de motive, de multe ori în funcție de vârstă și/sau etape ale vieții lor individuale. Multe caută să amâne sarcina păstrându-și însă fertilitatea. Aceste categorii includ adolescențele și adultele tinere care doresc să prevină o sarcină până când obiectivele lor sociale/de învățământ/profesionale/financiare au fost atinse.

Femeile au un drept fundamental de a decide dacă și când să aibă copii, dar mai mult de 222 milioane în întreaga lume sunt în imposibilitatea de a avea acces la contraceptivele moderne, atunci când au nevoie de ele.

În cele cinci decenii de când pilula de control a sarcinii a fost comercializată pentru prima dată în Statele Unite ale Americii, numărul de produse contraceptive disponibile pentru femei s-a extins considerabil. Totuși, aceste inovații copleșitoare au fost adaptări ale tehnologiilor existente care oferă variații pe doze de hormoni, mai degrabă decât descoperiri tehnologice adevărate. În același timp, există o problemă în curs legată de rata ridicată de sarcini nedorite în Statele Unite și în întreaga lume.

Îmbunătățirea sănătății reproducerii este esențială pentru atingerea Obiectivelor de Dezvoltare ale Mileniului cu privire la îmbunătățirea sănătății materne, reducerea mortalității infantile și eradicarea sărăciei extreme (1).

Acest lucru presupune ca femeile să aibă acces la metode eficiente de control ale fertilității. Promovarea planificării familiale, astfel încât femeile să poată evita sarcina nedorită, este esențială pentru OMS, cu scopul îmbunătățirii sănătății materne și este de bază pentru realizarea Obiectivelor de Dezvoltare ale Mileniului în acest sens (2).

Se estimează că 90% din morbiditatea și mortalitatea legată de avort și 20% din cea legată de sarcină, precum și 32% decese materne, ar putea fi prevenite prin utilizarea de metode eficiente de contracepție (3).

Preocuparea cu privire la posibila afectare a fertilității după utilizarea contraceptivelor orale a crescut în ultimele două decenii și au fost raportate întârzieri temporare în concepție, comparativ cu alte metode de contracepție (4).

Cea mai lungă întârziere pentru a rămâne însărcinată este experimentată de femeile care au întrerupt metodele de contracepție injectabile. OMS, în ghidul de recomandări, prevede că fertilitatea femeilor va reveni imediat după întreruperea metodelor contraceptive,

numai cu excepția progestogenului injectabil - Depot medroxiprogesteron (DMPA) sau enantat de Noretisteron (5).

Mai mult decât atât, pe baza recomandării OMS, timpul mediu necesar pentru a concepe după ultima injecție este între 6 și 10 luni. Aceasta înseamnă că valoarea medie a revenirii capacității de a concepe, după utilizarea de contraceptive injectabile, este cu 1-4 luni mai mare în medie, în comparație cu alte metode contraceptive (6).

Contraceptivele orale rămân o alegere comună în rândul femeilor. Aproximativ 30% din populația feminină le utilizează în fiecare an, aceasta fiind metoda lor de contracepție preferată. Rate de concepție la 12 luni raportată la foste utilizatoare de CO variază de la 72% la 94%. Acest lucru este comparabil cu populația generală (7).

Cu toate acestea, efectul de utilizare a CO pe termen lung asupra sarcinii a fost evaluat prospectiv în doar două studii, neraportând vreo asociere între folosirea CO cu o stare de fecunditate: Wiegratzet în 2006 și Cronin în 2009. Unul dintre aceste studii, de asemenea, a examinat tipul de CO și timpul necesar obținerii unei sarcini (TNS), dar s-a găsit doar o asociere ne semnificativă referitor la acești parametri (8).

Depot medroxiprogesteron este asociat cu amenoree prelungită și anovulație după ultima injecție, care s-a demonstrat că provoacă o întârziere în revenirea la fertilitate (9). Acesta acționează ca un inhibitor al gonadotropinei, prevenind astfel maturizarea foliculară și ovulația.

Expresia "rezerva ovariană" se referă la capacitatea ovarelor de a produce într-un timp foarte scurt ovocite, care pot fi fertilizate. Evaluarea rezervei ovariene a fost dificil de obținut în practica clinică de rutină pentru că niciun biomarker cu precizie suficientă clinică nu a fost ușor accesibil. Publicații clinice care s-au înmulțit rapid, confirmă că valorile din ser a AMH ca măsură clinică utilă, disponibilă pe scară largă, în primul rând cantitativă, a rezervei ovariene, este mai precisă decât valorile din ser a hormonul foliculostimulant (FSH) separat (10).

Valoarea din ser a AMH, independent de vârstă, pentru a prezice rata de naștere sau calitatea ovocitului a rămas controversată. În prezent, cu toate acestea, datele disponibile sugerează că nivelurile serice pentru AMH luate izolat, nu pot fi folosite pentru a sfătui o pacientă dacă este posibilă sau nu concepția naturală (11).

Reducerea funcției ovariene sau a "rezervei" este aparent datorată numărului redus de foliculi primordiali ovarieni. În teorie, produșii direcți ai celulelor granuloase ar putea reflecta mai bine capacitatea secretorie ovariană și numărul de foliculi. Inhibina-B este unul dintre acești produși care reglementează secreția de FSH cu feedback negativ. Îmbătrânirea ovarelor

este însoțită de o scădere a secreției de inhibina-B. Valoarea din ser pentru inhibina-B în faza foliculară incipientă poate fi un marker adecvat al rezervei foliculare ovariene și al potențialului de fertilitate (12).

Pe baza unui interval fix între menopauză și un declin accelerat al rezervei ovariene, s-a emis ipoteza că până la 10% din femeile din populația generală pot suferi o “îmbătrânire ovariană precoce” (13).

Cunoașterea acestor aspecte ale funcției ovariene ar fi de valoare într-o multitudine de contexte, atât clinice cât și sociale / personale, precum și ca fiind de mare valoare în promovarea sau înțelegerea modului de reglare a duratei de viață reproductivă (14).

Femeile ignoră de multe ori sfatul de a evita întârzierea concepției peste vârsta de 30 de ani, dar studiile sugerează că instrumentele personalizate de evaluare a riscului, cum ar fi testarea RO pot crește de fapt, motivația unui individ pentru o schimbare pozitivă.

Un rezultat slab de screening al RO este mult mai probabil să convingă o femeie să își prezinte planurile pentru concepția naturală sau, alternativ, să exploreze vitrificarea ovocitului, într-o etapă când aceste abordări au încă perspective rezonabile de succes (15).

Femeile care sunt conștiente de riscul de a dezvolta o îmbătrânire ovariană prematură pot alege o formă non-hormonală de contracepție.

Cum 10% din femei prezintă risc de îmbătrânire ovariană prematură, se propune o nouă paradigmă de a oferi femeilor tinere o evaluare a RFO înainte de a începe contracepția hormonală în timpul ședințelor de planificare familială. Însoțit de consiliere adecvată, această nouă paradigmă poate sau nu ameliora autonomia femeilor asupra sănătății funcției de reproducere.

IMPACTUL METODELOR CONTRACEPTIVE ASUPRA FERTILITĂȚII FEMININE

Material și metodă

Studiul prospectiv efectuat a cuprins două loturi de paciente selectate din cazuistica Cabinetului de Planificare Familială din Spitalul Scornicești și a Cabinetului de Planificare Familială din cadrul Spitalului Clinic Municipal Filantropia din Craiova, cazuri studiate în perioada 2009 –2014. Au fost selecționate un număr total de 428 paciente, care au fost repartizate în două loturi, după cum urmează :

1. Un lot format din 288 paciente care au reprezentat utilizatoarele de contraceptive orale hormonale;
2. Un lot format din 140 paciente care au reprezentat utilizatoarele de contraceptive hormonale injectabile cu progesteron.

Am întocmit o fișă de evaluare inițială a cazului, pe baza căreia am inclus/exclus cazurile în acest studiu.

Evaluarea și investigațiile biochimice sanghine s-au efectuat în laboratorul de hematologie din cadrul Spitalului Clinic Municipal ”Filantropia” din Craiova. Investigațiile pentru analizarea biomarkerilor rezervei ovariene AMH și Inhibina B, au fost efectuate în cadrul laboratorului Synevo. Consimțământul informat pentru utilizarea datelor pentru acest studiu a fost obținut de la pacientele incluse în acest studiu. Studiul a fost aprobat de către Comisia de Etică a UMF din Craiova. Pentru prelucrarea datelor statistice s-au folosit programul Microsoft Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA), împreună cu suita XLSTAT pentru MS Excel (Addinsoft SARL, Paris, Franța) și programul IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

Rezultate

Analiza biostatistică a loturilor de studiu

Scopul acestui studiu a fost acela de a preciza implicațiile fiziopatologice și importanța practică a monitorizării reînălțării fertilității, adică apariția unei sarcini dorite, după încetarea metodei contraceptive, iar pentru a avea o cercetare unitară, am ales doar contracepția hormonală utilizată de pacientele studiate.

În studiul nostru am utilizat două tipuri de contraceptive hormonale : contracepția orală și contracepția hormonală injectabilă cu Depo-Provera.

Vârsta medie la înrolarea în studiu a fost de 31.72 ± 6.03 ani deviație standard. Vârsta minimă a fost de 19 ani iar vârsta maximă a fost de 42 ani.

Timpul necesar obținerii unei sarcini, a fost urmărit la toate pacientele, indiferent de metoda contraceptivă folosită. Doar 4,21% din cazuri au obținut o sarcină în primele 3 luni, din totalitatea cazurilor investigate. În următoarele 3-6 luni de la încetarea administrării contracepției, au rămas gravide un procent de 38,79% din cazuri. În perioada 6-12 luni procentul de obținere a unei sarcini a fost de 33,88%. După 12-18 luni un procent de 17,29% au obținut o sarcină, iar în intervalul de timp de 18-24 luni de la întreruperea metodei contraceptive, au rămas gravide 5,84% din cazurile studiate. Astfel, perioada cu cel mai mic procent de sarcini obținute, a fost reprezentată de primele 3 luni și perioada de 18-24 luni. În perioada cuprinsă între 3 luni și 12 luni de la întreruperea contracepției, au fost cele mai multe sarcini obținute, într-un procent de 72,67%.

Departajând timpul necesar obținerii unei sarcini în funcție de metoda contraceptivă folosită, am remarcat că în cazul contracepției orale, cele mai multe cazuri, 55,56% au obținut o sarcină în intervalul 3-6 luni de la întreruperea contracepției, în timp ce în cazul contracepției injectabile, timpul necesar obținerii unei sarcini, a fost mai târziu, după 6-12 luni de la întreruperea contracepției. În același context, în primele 3-6 luni de la întreruperea contracepției injectabile a fost obținută o sarcină într-un procent de doar 4,29%, iar după 6-12 luni, în cazul contracepției orale, a fost un procent mai mare de sarcini obținute, de 19,79% din cazuri.

În primele 3 luni, cele mai multe sarcini, 4,86% au fost obținute după folosirea contracepției orale, față de contracepția injectabilă, când sarcina a fost obținută doar în 2,86% din cazuri. În următoarea perioadă, de 12-18 luni de la întreruperea contracepției, rata de obținere a unei sarcini a fost apropiată ca valoare la cele 2 metode contraceptive, 18,57% în cazul contracepției injectabile, față de 16,67% în cazul contracepției orale. În ultima perioadă de timp, cea mai îndepărtată de la întreruperea contracepției, 18-24 luni, cele mai multe cazuri, 11,43%, au obținut o sarcină, în timp ce în aceeași perioadă, de 18-24 luni, doar 3,13% din cazuri au prezentat această întârziere în obținerea sarcinii.

Analiza statistică ne-a arătat că în funcție de metoda hormonală contraceptivă folosită, injectabilă sau orală, raportat la timpul necesar de obținere a unei sarcini, avem o semnificație statistică înalt semnificativă, cu $p < 0.0001$, deci TNS se corelează cu tipul contracepției utilizate.

Analiza timpului mediu necesar obținerii sarcinii ne-a arătat că în cazul CO timpul mediu necesar pentru obținerea unei sarcini, a fost de $7,84 \pm 4,94$ luni deviație standard, iar în

cazul CI, timpul mediu necesar pentru obținerea unei sarcini, a fost mai lung, de $11,13 \pm 4,83$ luni deviație standard. Timpul mediu general, pe ambele loturi studiate, a fost de $8,91 \pm 5,16$ luni deviație standard.

Am încercat să vedem dacă este o legătură între timpul necesar obținerii unei sarcini și vârsta la care s-a instalat menarha. În această situație, analiza statistică ne-a arătat că nu avem o semnificație statistică semnificativă, cu $p=0.380$, $p>0,05$, prin corelarea vârstei menarhei și tipul de contracepție, cu timpul necesar obținerii unei sarcini.

Analiza statistică ne-a arătat că nu avem o semnificație statistică semnificativă, cu $p=0.824$, $p>0,05$, prin corelarea vârstei medii a pacientelor și tipul de contracepție, cu timpul necesar obținerii unei sarcini.

Calculul statistic al vârstei medii pentru prima utilizare a contraceptivelor, nu arată modificari semnificativ statistice, $p=0.960$, $p>0.05$. Există însă o diferență înalt semnificativă (p Chi patrat= $0,00013$, $p<0,001$) în ceea ce privește vârstele la prima utilizare a contraceptivelor între pacientele din lotul CI și cele din lotul CO, cele din lotul CO încadrându-se într-un procent mai mare în categoriile 20-24 de ani și 30-34 de ani, pe când cele din lotul CI fiind în procent mult mai mare, 40% față de ~23% în grupa 25-29 de ani.

Aceasta arată ca o administrare la vârste mai tinere a contracepției hormonale, are o influență asupra timpului necesar obținerii sarcinii.

Durata medie a utilizării contracepției hormonale a fost de $4,89$ ani $\pm 1,77$ deviație standard, în cazul CO și de $4,26$ ani $\pm 1,49$ deviație standard, în cazul CI. Calculul statistic al duratei medii a utilizării contraceptivelor, arată modificari înalt semnificative statistice, $p=0.00034$, $p<0.0001$.

În acest caz putem afirma că durata de utilizare a contraceptivelor hormonale poate influența timpul necesar obținerii unei sarcini, cu cât durata este mai mare cu atât poate fi mai întârziat momentul concepției.

Analiza statistică a implicării tipului de contracepție în obținerea unei sarcini, după întreruperea contracepției, ne-a arătat valori semnificative statistice, $p=0.000$, $p>0.001$, timpul mediu pentru obținerea unei sarcini fiind de 7.84 luni $\pm 4,97$ deviație standard, în cazul CO și de 11.13 luni $\pm 4,83$ deviație standard, în cazul CI. Deci, utilizarea CI duce la un timp mai mare de obținere a unei sarcini după întreruperea acestui tip de contracepție.

În formula contraceptivelor orale folosite de femeile din studiul nostru, am întâlnit Drospironona, Desogestrel, Gestodene și LNG, levonorgestrel, care a fost prezent atât în CO monofazice, cât și în cele trifazice. Compărând diferitele tipuri de progestative din cadrul CO, am constatat existența unor diferențe înalt semnificative (p ANOVA= $0,000135$ $p<0,001$),

drosipirenona având durata cea mai mare necesară obținerii unei sarcini, comparativ cu LNG sau CO trifazică EE+LNG.

Analiza imunologică a rezervei ovariene prin utilizarea unor biomarkeri specifici

Analiza statistică a valorilor AMH în funcție de tipul de contracepție ne arată o semnificație statistică înalt semnificativă, $p < 0,0001$, ceea ce ne arată că valorile mici ale AMH se corelează pozitiv cu întârzierea apariției unei sarcini la aceste femei cu o rezervă ovariană diminuată. Diferența dintre valoarea AMH la pacientele din lotul CO (1,52 ng/ml) și lotul CI (2,01 ng/ml) este înalt semnificativă statistic, rezultatul testului Student fiind $p=0,00000718$, deci mult sub 0,001, nivelul maxim pentru înalta semnificație (încredere de 99,9% ca diferența observată, nu este doar o întâmplare).

Analiza statistică a valorilor Inhibinei B în funcție de tipul de contracepție ne arată o semnificație statistică semnificativă, $p = 0,002$, $p < 0,05$, ceea ce ne arată că valorile mici ale Inhibinei B se corelează pozitiv cu întârzierea apariției unei sarcini la aceste femei cu o rezervă ovariană diminuată, dar corelarea statistică pozitivă este mai slabă decât în cazul AMH.

CONCLUZII

❖ Analiza statistică a vârstei pacientelor repartizată pe tipul de contraceptiv utilizat, a arătat că nu avem o valoare semnificativă statistic, $p=0,824$, deci $p > 0,005$.

❖ În cazul contracepției orale, cele mai multe cazuri, 55,56% au obținut o sarcină în intervalul 3-6 luni de la întreruperea contracepției, în timp ce în cazul contracepției injectabile, timpul necesar obținerii unei sarcini, a fost mai târziu, după 6-12 luni de la întreruperea contracepției.

❖ Analiza timpului mediu necesar obținerii sarcinii ne-a arătat că în cazul CO timpul mediu necesar pentru obținerea unei sarcini, a fost de 7,84 luni, iar în cazul CI, timpul mediu necesar pentru obținerea unei sarcini, a fost mai lung, de 11,13 luni.

❖ Analiza statistică ne-a arătat că nu avem o semnificație statistică semnificativă, cu $p=0.824$, $p > 0,05$, prin corelarea vârstei medii a pacientelor și tipul de contracepție, cu timpul necesar obținerii unei sarcini.

❖ Există o diferență înalt semnificativă (p Chi pătrat=0,00013, $p < 0,001$) în ceea ce privește vârsta la prima utilizare a contraceptivelor între pacientele din lotul CI și cele din lotul CO. Aceasta arată că o administrare la vârste mai tinere a contracepției hormonale, are o influență asupra timpului necesar obținerii sarcinii.

❖ Durata de utilizare a contraceptivelor hormonale poate influența timpul necesar obținerii unei sarcini, cu cât durata este mai mare cu atât poate fi mai întârziat momentul concepției, cu modificări înalt semnificative statistic, $p=0.00034$, $p < 0.0001$.

❖ Analiza statistică a valorilor AMH în funcție de tipul de contracepție ne arată o semnificație statistică înalt semnificativă, $p < 0,0001$, ceea ce ne arată că valorile mici ale AMH se corelează pozitiv cu întârzierea apariției unei sarcini la aceste femei cu o rezervă ovariană diminuată.

❖ Analiza statistică a valorilor Inhibinei B în funcție de tipul de contracepție ne arată o semnificație statistică semnificativă, $p = 0,002$, $p < 0,005$, ceea ce ne arată că valorile mici ale Inhibinei B se corelează pozitiv cu întârzierea apariției unei sarcini la aceste femei cu o rezervă ovariană diminuată, dar corelarea statistică pozitivă este mai slabă decât în cazul AMH.

BIBLIOGRAFIE

1. United Nations Population Fund: State of the world population 2004. The Cairo consensus at ten: population, reproductive health and the global effort to end poverty. New York: UNFPA; 2004
2. World Health Organisation: Making Pregnancy Safer: Annual Report 2007. Geneva: World Health Organisation; 2008
3. Collumbien M, Gerressu M, Cleland J. Non-use and use of ineffective methods of contraception. In Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A et al (eds.). Comparative quantification of health risks. Geneva: World Health Organization, 2004:1255–1319
4. Farrow A, Hull MG, Northstone K, Taylor H, Ford WC, Golding J. Prolonged use of oral contraception before a planned pregnancy is associated with a decreased risk of delayed conception, *Hum Reprod.* 2002 ;17(10):2754-61
5. World Health Organization, Selected practice recommendations for contraceptive use, 2004; Second edition:8, Department of Reproductive Health and Research Family and Community Health, Geneva, 2004
6. Shulman L, Westhoff C. Return to fertility after use of reversible contraception, *Dialogues in contraception*, 2006;10(1):1-8
7. Wiegatz I, Mittmann K, Dietrich H, Zimmermann T, Kuhl H. Fertility after discontinuation of treatment with an oral contraceptive containing 30 microg of ethinyl estradiol and 2 mg of dienogest. *Fertil Steril.* 2006;85(6):1812-1819.
8. Cronin M, Schellschmidt I, Dinger J. Rate of pregnancy after using drospirenone and other progestin-containing oral contraceptives. *Obstet Gynecol.* 2009;114:616–622
9. Liao PV, Dollin J. Half a century of the oral contraceptive pill: historical review and view to the future, *Can Fam Physician.* 2012 Dec;58(12):e757-60
10. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012; 98:1407–1415
11. Iliodromiti S, Kelsey TW, Wu O, et al. The predictive accuracy of anti-mullerian hormone for live birth after assisted conception: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Hum Reprod Update* 2014; 20:560–570
12. Nancy A, Brenda S, Karl R, Teresa K, Patrick M, William J, Michael R. Age-Related Analysis of Inhibin A, Inhibin B, and Activin A Relative to the Intercycle Monotropic Follicle-Stimulating Hormone Rise in Normal Ovulatory Women. *Clin Endocrinol Metab*, 2004; 89(6): 2977-2981

13. Nelson SM. Biomarkers of ovarian response: current and future applications. *Fertil Steril* 2013; 99:963–969
14. Kelsey TW, Wright P, Scott M, et al. A validated model of serum anti-mullerian hormone from conception to menopause. *PLoS One*. 2011; 6:e22024
15. Tremellen K, Savulescu J. Ovarian reserve screening: a scientific and ethical analysis, *Hum Reprod*. 2014;29(12):2606-14