

JOANA PALMIRA MARTINS ALMEIDA¹

SUELI PINELO²

HELENA SERRA²

ANTÓNIO BARBOSA²

EDUARDA FELGUEIRA²

ILDA PIRES³

ANGELINA TAVARES⁴

Estimulação ovariana controlada e inseminação intrauterina: uma terapia atual?

Controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination: an actual therapy?

Artigo Original

Palavras-chave

Clomifeno
Gonadotropina coriônica
Fertilizantes femininos
Indução da ovulação/métodos
Gravidez
Prognóstico
Inseminação

Keywords

Clomiphene citrate
Chorionic gonadotropin
Fertility agents, female
Ovulation induction/methods
Pregnancy
Prognosis
Insemination

Resumo

OBJETIVO: Analisar a taxa de gravidez na inseminação intrauterina (IIU), aferindo eventuais fatores prognósticos de sucesso. **MÉTODOS:** Estudo retrospectivo de ciclos de IIU ocorridos de janeiro de 2007 a julho de 2010 em uma Unidade de Medicina da Reprodução do Hospital Vila Nova de Gaia. Os ciclos foram precedidos por estimulação ovárica controlada e monitorizada por ecografia endovaginal. Avaliou-se a taxa de gravidez em função da idade da mulher, tipo e duração da infertilidade, motilidade no espermograma, número de folículos e fármaco usado na estimulação ovárica. A análise estatística foi efetuada com o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS 17), com um nível de significância 5% ($p < 0,05$). **RESULTADOS:** O estudo integrou 139 casais submetidos a 220 ciclos de IIU. A taxa global de gravidez por ciclo foi de 18,6% e, das 41 grávidas, 5 foram gemelares (12,1%). Ocorreu maior taxa de gravidez abaixo dos 30 anos (28,5 vs 15,7%; $p = 0,02$), duração de infertilidade < 3 anos (23,8 vs 13,9%; $p = 0,05$), espermograma sem alterações da motilidade (23,2 vs 10,3%; $p = 0,01$) e na presença de dois folículos no momento da ovulação face ao desenvolvimento monofolicular (27,7 vs 14,2%; $p = 0,030$). As taxas gravídicas com citrato de clomifeno, gonadotrofinas e a sua associação foram de 13,0, 26,1 e 28,6%, respectivamente, com diferença significativa na taxa de gravidez clínica entre citrato de clomifeno e gonadotrofinas. **CONCLUSÕES:** A IIU mantém-se como um natural ponto de partida para casais convenientemente selecionados. Idades mais jovens, menor duração da infertilidade e espermograma sem alterações na motilidade constituem fatores de bom prognóstico e a estimulação com gonadotrofinas contribui para melhoria da taxa de gravidez.

Abstract

PURPOSE: To evaluate the pregnancy rate in intrauterine insemination (IUI), and to determine possible prognostic factors of successful pregnancy. **METHODS:** A retrospective study of IUI cycles performed in the Reproductive Medicine Unit of Vila Nova de Gaia Hospital, between January 2007 and July 2010. The IUI cycles were preceded by ovarian stimulation and monitored by vaginal ultrasound. Clinical pregnancy rates were analyzed according to the woman's age, type and duration of infertility, spermatozoa parameters assessed in the spermogram, number of mature follicles and the drug used for ovarian stimulation. Statistical analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS17), with the level of significance set at $p < 0.05$. **RESULTS:** The study comprised 139 couples who underwent 220 IUI cycles. The absolute pregnancy rate per cycle was 18.6%. Of the 41 clinical pregnancies, 5 were twin pregnancies (12.1%). The pregnancy rate was higher at ages < 30 years (28.5 vs 15.7%; $p = 0.024$), duration of infertility < 3 years (23.8 vs 13.9%; $p = 0.05$), normal sperm motility (23.2 vs 10.3%; $p = 0.01$) and with two follicles at the time of insemination (27.7 vs 14.2% for monofollicular growth; $p = 0.030$). The pregnancy rates obtained with clomiphene citrate, gonadotropins and combined clomiphene citrate/gonadotropin were 13.0, 26.1 and 28.6%, respectively, with a statistically significant difference in clinical pregnancy rate between clomiphene citrate and gonadotropin. **CONCLUSIONS:** IUI remains a natural starting point for conveniently selected couples with infertility. Younger age and normal sperm motility are good prognostic factors. Gonadotrophin stimulation seems to be an important tool for improving the pregnancy rate of IUI.

Correspondência:

Joana Palmira Martins de Almeida
Unidade de Medicina da Reprodução Dra. Ingeborg Chaves
Rua Dr. Francisco Sá Carneiro – 4400-129
Vila Nova de Gaia, Portugal

Recebido

11/07/2011

Aceito com modificações

04/11/2011

Unidade de Medicina de Reprodução do Serviço de Ginecologia/Obstetrícia do Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, Gaia, Portugal.

¹ Interno Complementar de Ginecologia e Obstetrícia da Maternidade Bissaya Barreto – Coimbra, Portugal.

² Assistente Hospitalar de Ginecologia e Obstetrícia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho – Vila Nova de Gaia, Portugal.

³ Bióloga do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho – Vila Nova de Gaia, Portugal.

⁴ Chefe do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho – Vila Nova de Gaia, Portugal.

Conflito de interesses: não há.

Introdução

A inseminação intrauterina (IIU), apesar do constante debate relativo ao papel e eficácia entre as técnicas de procriação medicamente assistidas, mantém-se como uma opção terapêutica popular no âmbito da infertilidade. A estimulação ovariana controlada, frequentemente associada, visa aumentar a taxa de sucesso da inseminação, associando contudo um risco de hiperestimulação e gravidez múltipla.

Todavia, apesar da sua popularidade, a eficácia da técnica é controversa e inconsistente sendo usada assiduamente de forma empírica visando aumentar a possibilidade de ocorrência de fertilização *in vivo* numa ampla gama de condições diagnósticas: anovulação crônica, endometriose pélvica mínima e leve com presença de permeabilidade tubária, infertilidade inexplicada e subfertilidade masculina leve¹⁻³.

Para alguns autores, a IIU deve ser considerada e oferecida como terapia de primeira linha nos contextos de infertilidade descritos, antes de se indicar técnicas mais invasivas, com riscos acrescidos, maior necessidade de monitorização e custos mais elevados, enquanto outros questionam a técnica e contestam a sua eficácia.

Apesar da extensa literatura em torno do assunto, mantém-se controversa a ordem de tratamentos a ser oferecida ao casal, tornando-se premente aferir a eficácia e clarificar o número de ciclos IIU sensatos e justificáveis a serem propostos num contexto de custos e benefícios, como alternativa a outras técnicas de reprodução assistida⁴.

Um balanço benefícios/custos parece favorecer a IIU/estimulação ovariana, podendo ser um ponto de partida natural, um tratamento simples e de primeira linha, em pacientes selecionadas⁵.

Diversos têm sido os estudos efetuados na tentativa de se identificar variáveis independentes com caráter preditivo de sucesso associadas ao tratamento¹.

Na literatura, estão descritos diversos fatores associados a maior ou menor probabilidade de conceber, como idade do elemento feminino, realização de estimulação ovariana, indicações/tipo de infertilidade, gravidez prévia, motilidade no espermograma, momento da inseminação, número de folículos maduros, tipo de catéter usado, entre outros, embora alguns associando acrescida contestação^{1,6}.

Os autores objetivaram avaliar a taxa de gravidez em ciclos de IIU em função da idade da mulher, tipo e duração da infertilidade, motilidade no espermograma, número de folículos pré-ovulatórios e medicamentos usados para a estimulação da ovulação (citrato de clomifeno, gonadotrofinas e combinação de ambos), tentando aferir fatores preditivos de sucesso da mesma.

Métodos

Foi efetuada avaliação retrospectiva (através da análise de processos clínicos e do seu registo em programa informático Filemaker) de 220 ciclos de IIU, ocorridos no período de Janeiro de 2007 a Julho de 2010, na Unidade de Medicina da Reprodução do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia.

Para o elemento feminino, foram definidos como critério de inclusão no estudo idade inferior a 35 anos, hormônio folículo estimulante (FSH) no segundo dia do ciclo inferior a 12 UI/ml e pelo menos uma trompa patente documentada por histerossalpingografia ou laparoscopia. A normalidade ao nível da motilidade foi definida de acordo com novos valores de referência da Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2010, considerada diminuída abaixo de 40%. Não integraram o estudo casais cujo elemento masculino tivesse contagem total de espermatozoides móveis, após preparação, inferior a 1×10^6 .

Em todos os ciclos, foi realizada estimulação ovariana controlada com uso de citrato de clomifeno (CC), gonadotrofinas (FSH recombinante - FSHr ou hMG) ou associação citrato de clomifeno/gonadotrofinas.

A variação da dose do fármaco inicialmente prescrito foi feito de acordo com as necessidades e particularidades de cada paciente: idade, duração da infertilidade, resposta prévia à estimulação (se existiu) e do seu perfil hormonal (nível de FSH plasmático na fase folicular inicial, presença ou não de anovulação crônica). Recorremos a menor dose inicial nas pacientes mais jovens, nas que apresentavam menor valor sérico de FSH basal, nas portadoras de síndrome dos ovários policísticos e nas que evidenciaram resposta exagerada em ciclo anterior, estando reservadas doses iniciais superiores para pacientes mais velhas ou com baixa reserva ovárica. A dose manteve-se fixa até monitorização de resposta ovárica, podendo ser posteriormente adaptada em função da mesma. A monitorização foi efetuada por ecografia transvaginal, realizada em média uma semana após início de estimulação, permitindo aferir número e tamanho de folículos e espessura endometrial, podendo haver necessidade de avaliação suplementar dependendo do crescimento folicular.

O desencadeamento da ovulação foi promovido pela administração subcutânea de 5000 U de gonadotrofina coriônica humana (hCG), indicada quando se observou a presença de pelo menos 1 folículo com mais de 16 mm e critérios de maturação endometrial: endométrio trilaminar pré-ovulatório com espessura superior a 7 mm.

A IIU (única) foi efetuada cerca de 36 h após a administração do hCG, posteriormente à colheita e preparação laboratorial do sêmen (seleção de formas móveis e progressivas por técnicas de gradiente de densidade e *swim-up*). O procedimento foi sistematicamente realizado

com a mulher em posição de litotomia dorsal, com o colo uterino adequadamente exposto, injetando-se lentamente 0,2 ml a 0,5 ml da suspensão de sêmen através de catéter Gynetics™ (Gynetics Medical Products, Hamont-Achel, Bélgica) no centro da cavidade uterina sob controle ecográfico. A paciente foi mantida em posição supina cerca de 15 min após o procedimento. O suporte de fase lútea realizou-se com progesterona micronizada (200 mg/dia) recomendada por um período mínimo de 14 dias.

Para determinação de gravidez bioquímica, procedeu-se ao doseamento de β hCG ao 16º dia pós-IIU e, em caso de positividade, foi realizada ecografia endovaginal em média 4 a 5 semanas após IIU. A gravidez clínica foi definida pela detecção ecográfica de saco gestacional intrauterino.

Foi feita a análise estatística descritiva com o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS versão 17). As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste do χ^2 e as variáveis contínuas foram analisadas pelo teste *t* de Student. Adotou-se como nível de significância 5% ($p < 0,05$).

Resultados

Estudamos 220 ciclos de IIU efetuados em 139 casais, com um número médio de ciclos por casal, durante o referido período, de 1,6.

A idade média da mulher foi de 31,1 anos e a duração média da infertilidade de 34,6 meses. Em 81% dos casos (113 casos), a infertilidade era primária. A causa da infertilidade foi fator masculino em 63 casos (45,5%), feminino em 18 (12,8%) dos casos, causa combinada em 25 (17,9%) e causa inexplicada em 33 (23,8%) (Tabela 1).

Os 220 ciclos de IIU resultaram numa taxa global de gravidez por ciclo, ao longo do período em análise, de 18,6%. Das 41 gestações resultantes da técnica, 8 (19,6%) terminaram em abortamento no 1º trimestre, 32 (78%) gestações evolutivas com nascidos vivos e 1 caso de interrupção médica da gravidez por feto polimalformado. Sendo assim, a percentagem de gravidezes bem sucedidas por ciclo foi de 14,5% (Tabela 2).

Das gestações clínicas (gravidezes com nascidos vivos e abortos precoces), 12,2% foram gemelares, com 4 casos evoluindo para recém-nascidos saudáveis, não se verificando gravidez tripla ou outras.

Verificou-se um aumento crescente da taxa de sucesso, com o maior valor em 2009 (25%), coincidente com o crescente uso das gonadotrofinas na estimulação ovariana em detrimento do citrato de clomifeno.

Na avaliação de fatores preditivos, o fator idade associou taxas de gravidez de 30,6% em mulheres com idade inferior a 30 anos e 15,8% para idade superior ($p = 0,024$). Quanto à duração da infertilidade, observou-se maior taxa

de gravidez quando a duração de infertilidade foi inferior a 3 anos (24,8 vs 13,9%; $p = 0,058$).

Alterações na motilidade espermática implicaram em redução da taxa de gravidez: 23,8% para os casos com motilidade normal e 10,4% quando motilidade diminuída (Tabela 3).

Quanto à causa da infertilidade, a maior taxa de sucesso ocorreu nos casos envolvendo causas inexplicadas e fator feminino, com respectivamente 22,0 e 21,7% de

Tabela 1. Características demográficas: tipos e causas de infertilidade entre as participantes do estudo

Caraterísticas	Média	DP
Idade (anos)	31,1	3,1
Duração da infertilidade (meses)	34,6	15,7
Caraterísticas	n	(%)
Tipo de infertilidade		
Primária	113	81,3
Secundária	26	18,7
Causa da infertilidade		
Fator masculino	63	45,5
Fator feminino	18	12,8
Fator masculino+feminino	25	17,9
Causa inexplicada	33	23,8

Tabela 2. Desfecho gravídico em gestações resultantes de inseminação intrauterina

Parâmetro	Resultado/ciclo de IIU	%
Gestações por ciclos	41/220	18,6
Nascidos vivos	32/220	14,5
Abortamento 1º trimestre	8/41	19,6
Interrupção médica da gravidez	1/41	2,4
Gravidez múltipla	5/41	12,2

Tabela 3. Análise dos diversos fatores clínicos e laboratoriais sobre a taxa de gravidez

Parâmetro	Número de gestações/grupo em estudo	Taxa de gravidez (%)	Teste χ^2 (p)
Idade (anos)			
<30	15/49	30,6	0,02
≥30	27/171	15,8	<0,05
Duração infertilidade (anos)			
<3	26/105	24,8	0,05
≥3	16/115	13,9	ns
Motilidade (espermograma)			
Normal	34/143	23,8	0,01
Diminuída	8/77	10,4	<0,05
Nº de folículos			
1	22/147	14,9	0,03
2	20/73	27,4	<0,05
Indução da ovulação			
CC	16/121	13,2	0,01
Gonadotrofinas c/ou s/ CC	26/99	26,3	<0,05

CC: citrato de clomifeno; ns: não significativo.

taxas de gestação clínica. Observamos resultados mais desfavoráveis para casos de fator masculino ou associação de ambos os fatores (respectivamente, 11,8 e 8,6% de taxas de gestação clínica).

Embora a resposta monofolicular tenha ocorrido em 66,8% dos casos, a presença de 2 folículos maduros, no momento da inseminação, aumentou a taxa de gravidez de 14,9% (associada a 1 folículo) para 27,4%, e associou-se com a maior prevalência de gravidez gemelar.

A duração média do número de dias de estimulação ovariana foi $7,1 \pm 2,1$ e o valor médio da espessura endometrial foi de $8,5, 1 \pm 1,7$ mm. Os fármacos utilizados foram: CC em 55,0% dos casos, gonadotrofinas em 31,8% e a associação de CC e gonadotrofinas em 13,2%, com taxas de gestação clínica de 13,0, 26,1 e 28,6%, respectivamente. Não se verificou diferença significativa na espessura endometrial média com os diferentes métodos de estimulação (CC: 8,5 mm; CC+Gonadotrofinas: 8,9 mm e Gonadotrofinas: 8,6 mm). De igual forma, não foi relevante a diferença nesse mesmo parâmetro entre casos de IIU que resultaram em gravidez *versus* casos de insucesso (8,9 mm *versus* 8,5 mm).

A Tabela 3 descreve a taxa de gravidez em função dos eventuais fatores preditivos descritos, com menção da significância estatística.

Discussão

Quando pesquisamos a taxa de sucesso com a IIU, na literatura verificamos variações de 8 a 26%^{7,8}, diferenças percentuais atribuídas à causa e duração da infertilidade, uso de estimulação ovariana controlada, técnicas de preparação seminal, ciclos de tratamento e número de IIU realizadas num ciclo^{2,8}.

Sendo consensual que o sucesso gravídico associado a IIU depende da cuidadosa seleção dos casais, o nosso estudo pretendeu analisar variáveis preditivas que pudessem funcionar como linhas orientadoras, auxiliando o clínico no aconselhamento e na adoção da estratégia terapêutica mais adequada⁹.

O estudo abordou variáveis como a idade do elemento feminino, a duração e causa da infertilidade, parâmetros relacionados à indução da ovulação e motilidade no espermograma.

Quanto ao fator idade, o nosso estudo atribuiu-lhe elevada importância preditiva, pela diferença estatisticamente encontrada com taxas gravídicas significativamente superiores em mulheres com idade inferior a 30 anos, parecendo a técnica ser uma pobre opção terapêutica em idades avançadas.

Um outro parâmetro com impacto na taxa de sucesso parece ser a duração da infertilidade, com piores resultados gestacionais à medida que o tempo de infertilidade

aumenta⁹, o que é comprovado na nossa análise, com maior taxa de sucesso para contextos de infertilidade inferiores a três anos, embora não tenha mostrado significância estatística. Na literatura é difícil definir um valor de corte particular relativo a esse parâmetro que possa ser considerado desencorajador para a adoção dessa técnica.

Quanto às indicações para a técnica, os melhores resultados ocorreram em situações de infertilidade inexplicada e fator feminino face a situações de causa masculina exclusiva.

Esse aspecto acaba por ser relevante pelo interessante e amplo debate em torno do papel da IIU com ou sem hiperestimulação ovariana na subfertilidade masculina.

É sabido que, em se tratando de uma condição comum, a razão do uso de IIU, nesse contexto, é aumentar a probabilidade de concepção, pelo aumento da concentração de espermatozoides móveis no local de fertilização.

Na identificação do fator masculino, a análise seminal padrão é premente; porém, tem sido descrita como pobre indicadora do potencial de fertilidade masculina, sendo difícil a identificação de parâmetros associados a aumento de probabilidade de gravidez. No entanto, o parâmetro laboratorial motilidade parece estar fortemente relacionado com o sucesso da fertilização¹⁰, sendo considerado como potencial fator preditivo para o sucesso da IIU por alguns autores. O nosso estudo evidenciou taxas de sucesso superiores quando esse parâmetro está dentro dos limites da normalidade, com diferenças estatisticamente significativas. No entanto, mantém-se não consensual que valores na análise do esperma podem traduzir maior sucesso com a técnica. Diferentes valores ótimos são definidos em vários estudos quanto a taxa de teratozoospermia ou total de espermatozoides móveis após preparação⁷.

Paralelamente, não existe consenso no que diz respeito a valores de espermograma que advoguem o uso da Fertilização *in vitro* (FIV) ou Injeção intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI) em detrimento de IIU^{10,11}. Muitos autores recomendam FIV quando a quantidade de espermatozoides progressivos, após a realização de capacitação espermática, é inferior a 1 milhão, embora existam^{12,13} defensores de referência direta para FIV quando esse valor é inferior a 5 milhões. Para outros, face à baixa probabilidade de sucesso em contextos de fator masculino quando a mulher tem mais de 35 anos e o número de espermatozoides móveis inseminados é menor do que 5×10^6 ¹⁴, deve ser oferecido, nesses cenários, de forma mais liberal FIV em detrimento de IIU.

Na nossa amostra, todos os ciclos foram precedidos por estimulação ovariana controlada, visando aumentar a taxa de sucesso da inseminação^{7,15}. Com efeito, a indução da ovulação acaba por ser encarada como um fator prognóstico de sucesso.

É, contudo, importante distinguir a indução da ovulação destinada a corrigir um problema ovulatório, daquela dirigida a recrutamento paucifolicular visando IIU ou plurifolicular com vista à FIV¹⁵.

Apesar do grande progresso nas duas últimas décadas nas terapêuticas de indução da ovulação, duas complicações foram emergindo: síndrome de hiperestimulação ovariana e gravidez múltipla¹⁶. Em relação à primeira, embora se tratando de uma séria complicação, os clínicos foram adotando estratégias para prevenir e abordar; a segunda, pela associação à significativa morbidade materna, neonatal e familiar, mantém-se como uma importante complicação associada à indução da ovulação/técnicas de procriação medicamente assistida (PMA)¹⁷. No nosso estudo, a taxa de gravidez gemelar foi relevante (12,1%).

Para se limitar a taxa de gravidez gemelar após IIU, ou mesmo diminuí-la, mantendo no entanto uma taxa satisfatória de gravidezes únicas, é sensata a adaptação da estimulação ovariana à idade, *status* ovárico, duração da infertilidade e tipos de infertilidade.

A gravidez múltipla representa ainda problema relevante associado a ciclos de IIU com doses clássicas de FSH. Embora a redução na dose de gonadotrofinas possa prevenir gravidez múltipla, persiste o debate relativo ao fato dessa estimulação leve conseguir manter a taxa de gravidez^{18,19}. Por outro lado, uma estimulação visando o desenvolvimento de um a dois folículos, pode reduzir o custo e a taxa de gravidez múltipla, mas pode requerer mais ciclos de tratamento. Todavia, evidências de ciclos de FIV suportam a hipótese de que a estimulação ovariana leve associa taxas de sucesso similares aos regimes convencionais^{20,21}.

Quanto ao tipo de fármaco envolvido na indução da ovulação, os nossos resultados concordantes com a literatura, apontam para taxas de sucesso com significância estatística com o uso de gonadotrofinas isoladamente ou em associação com CC face à utilização exclusiva do CC.

As vantagens do uso de CC sobre outros fármacos indutores da ovulação residem na baixa incidência de gravidez múltipla e de síndrome de hiperestimulação ovárica, baixo custo, comodidade do tratamento e ausência da necessidade de monitorização apertada. Todavia, parece ser consensual a superioridade das gonadotrofinas face a antiestrogênicos¹⁵. Com efeito, inúmeras investigações demonstraram superioridade de FSH ou HMG em relação ao uso do CC isoladamente^{22,23} e a sua combinação com gonadotrofinas parece apresentar resultados equivalentes ao uso dessas de forma isolada. Na atualidade, a associação parece ter apenas sentido visando uma eventual redução total da dose de gonadotrofinas.

No nosso estudo, e analogamente ao observado na literatura, o número de folículos com mais de 16 mm no dia da administração da hCG tem implicações com

relevância estatística na taxa de gravidez e íntima associação com gravidez gemelar, com quatro dos cinco casos de gemelaridade associados à detecção ecográfica de dois folículos na fase folicular tardia. A associação entre o número de folículos e taxas de gravidez tem sido reportada por alguns estudos^{24,25}, com outros não encontrando relação²⁶. Por outro lado, a relação entre o número de folículos e a ocorrência de gravidez múltipla tem sido confirmada nas mais variadas investigações.

Não deve ser, no entanto, negligenciado aquele que deve ser o objetivo da indução da ovulação nos tratamentos de infertilidade: atingir, se possível, uma gravidez e proporcionar o nascimento de um ser único e saudável. Se com o ciclo de FIV, a limitação da gravidez gemelar poder ser mais fácil com a transferência de um único embrião e criopreservação de embriões, na IIU, para se evitar gravidez múltipla, o uso de baixas doses de gonadotrofinas pode não ser suficiente, sendo necessário identificar também as pacientes com alto risco de gravidez múltipla. Torna-se deste modo conveniente apreciar as situações individualmente para otimizar a probabilidade de gravidez sem expor a paciente a riscos indesejados^{15,27}.

Se nos focarmos no espessura endometrial, os estudos não são conclusivos e são inclusivamente contraditórios²⁸⁻³⁰, sendo consensual que a espessura endometrial deva estar entre 8 e 15 mm. No presente estudo, tivemos 7 gestações com espessura abaixo de 8 mm, o que mantém o assunto controverso, uma vez que os nossos resultados também não permitiram facultar a esse parâmetro ecográfico valor preditivo.

Embora não tenha sido alvo de análise nos nossos casos de IIU, para alguns autores, o momento da inseminação parece ser crucial e deveria ser encarado como dos mais importantes fatores preditores de sucesso gestacional pós-IIU³¹.

A determinação dos níveis urinários ou séricos do hormônio luteinizante (LH) assume-se como preditor da ovulação mais preciso. A desvantagem/limitação do uso da avaliação ecográfica e administração de hCG decorre da possível ocorrência de picos prematuros de LH e o desencadeamento da ovulação na presença de folículo imaturo¹⁷. A maior vantagem da administração de hCG é a possibilidade de previsão da ovulação associada à conveniência e ao baixo custo. Estudos efetuados revelaram não existir diferença significativa na taxa de gravidez e nascimentos entre os dois métodos (ecografia e administração de hCG *versus* LH urinário), sendo que a escolha deve residir nos recursos do hospital, conveniência da paciente, equipe médica e custos⁴.

Diversos autores divulgam também que 10 min de imobilização em posição supina está diretamente relacionada com maior sucesso gravídico face à mobilização imediata³². Por outro lado, parece que o suporte da fase

lútea com progesterona vaginal tem implicações positivas na taxa de sucesso da IIU. Uma das desvantagens da estimulação ovariana controlada é o seu efeito negativo na qualidade da fase lútea, podendo ser benéfico o seu suporte, embora se mantenha não consensual a dose, a duração e o tipo de tratamento nesse sentido³³.

Na atualidade, com taxas de sucesso cumulativo de 39 e 58% descritas após 3 ou 6 ciclos de IIU respectivamente³⁴, as recomendações relativas ao número de IIU a oferecer ao casal variam amplamente, sendo, no entanto, aceito que deva estar limitado ao número de 4 a 6 ciclos, devendo passar-se a técnicas mais invasivas na sequência de falha reprodutiva. Na nossa Unidade de Medicina da Reprodução é norma ao terceiro ciclo de IIU sem sucesso facultar outra técnica de PMA (FIV).

A IIU mantém-se na atualidade como um natural ponto de partida para casais adequadamente selecionados,

por ser um procedimento simples, eficaz, econômico e minimamente invasivo. Dados do presente estudo evidenciam que idade da mulher inferior a 30 anos, menor duração da infertilidade e motilidade preservada no espermograma, constituem fatores de bom prognóstico para a ocorrência de gestação clínica pós-IIU. Nossos achados sugerem igualmente que a estimulação com gonadotrofinas contribui para a melhoria da taxa de gravidez.

Estratégias futuras para a estimulação ovárica devem visar uma estimulação menos agressiva com crescimento monofolicular ótimo, minimizando a ocorrência de gestação múltipla, sem piorar a taxa de gravidez³⁵. Dessa forma, a otimização na taxa de sucesso exige uma boa seleção das pacientes e adequada estimulação da ovulação. A educação dos casais, no sentido de consciencialização da taxa de gravidez cumulativa esperada, após 3 a 4 ciclos de IIU, parece ser importante nesse contexto.

Referências

- Merviel P, Heraud MH, Grenier N, Lourdel E, Sanguinet P, Copin H. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): an analysis of 1038 cycles and a review of the literature. *Fertil Steril*. 2010;93(1):79-88.
- Duran HE, Morshedi M, Kruger T, Oehninger S. Intrauterine insemination: a systematic review on determinants of success. *Hum Reprod Update*. 2002;8(4):373-84.
- Marchetti C, Dewailly D. Intrauterine insemination: indications and methods. *Rev Prat*. 2006;56(5):500-6.
- Cantineau A, Janssen MJ, Cohlen BJ. Synchronised approach for intrauterine insemination in subfertile couples. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(4):CD006942.
- Hughes EG. Stimulated intra-uterine insemination is not a natural choice for the treatment of unexplained subfertility. Effective treatment or not a natural choice? *Hum Reprod*. 2010;18(5):912-4.
- Yousefi B, Azargon A. Predictive factors of intrauterine insemination success of women with infertility over 10 years. *J Pak Med Assoc*. 2011;61(2):165-8.
- ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine insemination. *Hum Reprod Update*. 2009;15(3):265-77.
- Bagis T, Haydardedeoglu B, Kilicdag EB, Cok T, Simsek E, Parlakgumus AH. Single versus double intrauterine insemination in multi-follicular ovarian hyperstimulation cycles: a randomized trial. *Hum Reprod*. 2010;25(7):1684-90.
- Kamath MS, Bhavne P, Aleyamma T, Nair R, Chandy A, Mangalaraj AM, et al. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination: a prospective study of factors affecting outcome. *J Hum Reprod Sci*. 2010;3(3):129-34.
- Dorjpurev U, Kuwahara A, Yano Y, Taniguchi T, Yamamoto Y, Suto A, et al. Effect of semen characteristics on pregnancy rate following intrauterine insemination. *J Med Invest*. 2011;58(1-2):127-33.
- Akanji Tijani H, Bhattacharya S. The role of intrauterine insemination in male infertility. *Hum Fertil (Camb)*. 2010;13(4):226-32.
- Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K, Laursen SB, Rex S, Westergaard LG. Homologous intrauterine insemination. An evaluation of prognostic factors based on a review of 2473 cycles. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001;80(1):74-81.
- Dong F, Sun Y, Su Y, Guo Y, Hu L, Wang F. Relationship between processed total motile sperm count of husband or donor semen and pregnancy outcome following intrauterine insemination. *Syst Biol Reprod Med*. 2011;57(5):251-5.
- Badawy A, Elnashar A, Eltotongy M. Effect of sperm morphology and number on success of intrauterine insemination. *Fertil Steril*. 2009;91(3):777-81.
- Belaisch-Allart J. Stimulation seule, insémination seule ou stimulation et insémination? *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2010;38(1):H14-H15.
- van Rumste MM, den Hartog JE, Dumoulin JC, Evers JL, Land JA. Is controlled ovarian stimulation in intrauterine insemination an acceptable therapy in couples with unexplained non-conception in the perspective of multiple pregnancies? *Hum Reprod*. 2006;21(3):701-4.
- Cantineau AE, Cohlen BJ, Heineman MJ. Ovarian stimulation protocols (anti-oestrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists) for intrauterine insemination (IUI) in women with subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD005356.
- Tur R, Barri PN, Coroleu B, Buxaderas R, Parera N, Balasch J. Use of a prediction model for high-order multiple implantation after ovarian stimulation with gonadotropins. *Fertil Steril*. 2005;83(1):116-21.
- Ragni G, Caliori I, Nicolosi AE, Arnoldi M, Somigliana E, Crosignani PG. Preventing high-order multiple pregnancies during controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination: 3 years' experience using low-dose recombinant follicle-stimulating hormone and gonadotropin-releasing hormone antagonists. *Fertil Steril*. 2006;85(3):619-24.
- Baart EB, Martini E, Eijkemans MJ, Van Opstal D, Beckers NG, Verhoeff A, et al. Milder ovarian stimulation for in-vitro fertilization reduces aneuploidy in the human preimplantation embryo: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2007;22(4):980-8.

21. Heijnen EM, Eijkemans MJ, De Klerk C, Polinder S, Beckers NG, Klinkert ER, et al. A mild treatment strategy for in-vitro fertilisation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2007;369(9563):743-9.
22. Costello MF. Systematic review of the treatment of ovulatory infertility with clomiphene citrate and intrauterine insemination. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2004;44(2):93-102.
23. Mahani IM, Afnan M. The pregnancy rates with intrauterine insemination (IUI) in superovulated cycles employing different protocols (clomiphene citrate (CC), human menopausal gonadotropin (HMG) and HMG+CC) and in natural ovulatory. *J Pak Med Assoc*. 2004;54(10):503-5.
24. Ibérico G, Vioque J, Ariza N, Lozano JM, Roca M, Llácer J, et al. Analysis of factors influencing pregnancy rates in homologous intrauterine insemination. *Fertil Steril*. 2004;81(5):1308-13.
25. Ghesquiere SL, Castelain EG, Spiessens C, Meuleman CL, D'Hooghe TM. Relationship between follicle number and (multiple) live birth rate after controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(6):589.e1-5.
26. Gulumser C, Narvekar N, Conway G, Saridogan E, Davies M. Limiting multiple pregnancies in 4242 cycles of IUI: increase in follicle numbers increases multiple pregnancy but not clinical pregnancy rate! *Hum Reprod*. 2008;23 (Suppl 1):i63.
27. Luke B, Brown MB. Maternal morbidity and infant death in twin vs triplet and quadruplet pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(4):401.e1-10.
28. Esmailzadeh S, Faramarzi M. Endometrial thickness and pregnancy outcome after intrauterine insemination. *Fertil Steril*. 2007;88(2):432-7.
29. Richter KS, Bugge KR, Bromer JG, Levy MJ. Relationship between endometrial thickness and embryo implantation, based on 1,294 cycles of in vitro fertilization with transfer of two blastocyst-stage embryos. *Fertil Steril*. 2007;87(1):53-9.
30. Yaman C, Ebner T, Jesacher K, Sommergruber M, Radner G, Tews G. Sonographic measurement of endometrium thickness as a predictive value for pregnancy through IVF. *Ultraschall Med*. 2002;23(4):256-9.
31. Mitwally MF, Abdel-Razeq S, Casper RF. Human chorionic gonadotropin administration is associated with high pregnancy rates during ovarian stimulation and timed intercourse or intrauterine insemination. *Reprod Biol Endocrinol*. 2004;2:55.
32. Custers IM, Flierman PA, Maas P, Cox T, Van Dessel T, Gerards MH, et al. Immobilisation versus immediate mobilisation after intrauterine insemination: randomised controlled trial. *BMJ*. 2009;339:b4080.
33. Maher MA. Luteal phase support may improve pregnancy outcomes during intrauterine insemination cycles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;157(1):57-62.
34. Farhi J, Orvieto R. Cumulative clinical pregnancy rates after COH and IUI in subfertile couples. *Gynecol Endocrinol*. 2010;26(7):500-4.
35. Dickey RP. Strategies to reduce multiple pregnancies due to ovulation stimulation. *Fertil Steril*. 2009;91(1):1-17.