

Which factors predict the success of intrauterine insemination?

Que fatores influenciam o sucesso da inseminação intrauterina intraconjugal?

Vera Sousa*, Telma Esteves*, Laura Reis*, Ana Aguiar**, Fernanda Leal***, Marta Carvalho***, Carlos Calhaz Jorge****

Unidade de Medicina da Reprodução do Centro Hospitalar Lisboa Norte

Abstract

Overview and Aims: The aim of this study was to assess the predictive factors for pregnancy rate after intrauterine insemination.

Study Design: Retrospective study

Population: 698 couples undergoing intrauterine insemination

Methods: All cycles were preceded by ovarian stimulation using gonadotropin. Pregnancy rates were evaluated according to female age, body mass index, duration, type and etiology of infertility, number of preovulatory follicles, endometrial thickness and total motil sperm count.

Results: In this study involving 1262 cycles, the clinical pregnancy rate per cycle was 12.2% and per couple was 21.3%. Logistic regression analysis confirmed the presence of two or more pre-ovulatory follicles as a predictor of pregnancy ($p = 0.01$). The pregnancy rate showed no independent relationship with woman's age, duration of infertility, number of cycles, endometrial thickness and number of sperm inseminated.

Conclusions: The simplicity of the treatment and its non-invasive nature make intrauterine insemination a first-line option for many infertile couples. Considering the limited number of cycles that each couple can perform and the positive influence of the presence of more than one preovulatory follicle, the intrauterine insemination should preferably occur when two follicles exists.

Keywords: Intrauterine insemination; Pregnancy; Predictive factors.

INTRODUÇÃO

A inseminação intrauterina (IIU) é um procedimento simples, não invasivo, com uma boa relação custo/benefício, que consiste na introdução de sêmen previamente processado em laboratório, na cavidade uterina. Na maioria das vezes este procedimento é realizado após hiperestimulação ovárica controlada (HOC), visando aumentar o potencial de sucesso. É a opção para casais inférteis selecionados antes do recurso a tratamentos de procriação medicamente assistida mais complexos e dispendiosos como a fertilização *in*

vitro (FIV) ou a microinjeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI).

Está indicada em situação de infertilidade inexplicada, subfertilidade masculina (com alterações *minor* na quantidade/qualidade do esperma), fator ovulatório ou cervical, endometriose mínima a ligeira (estádios I e II), e em casais com disfunção sexual e serodiscordantes para doenças sexualmente transmissíveis (ex. HIV, hepatites). A existência de infeção ou estenose cervical, endometrite ou doença inflamatória pélvica, obstrução tubária bilateral ou alterações graves da qualidade espermática constituem contraindicações para a realização da técnica.

Apesar de uma taxa de 10-20% de gravidez por ciclo ser aceitável, são significativas as diferenças nas taxas de gravidez por ciclo apresentadas na literatura (en-

*Interna de Ginecologia/Obstetrícia

**Assistente Hospitalar de Ginecologia/Obstetrícia

***Embriologista Clínica

****Diretor de Serviço

tre 5 e 70%), variando de acordo com as características do casal, etiologia da infertilidade, número de ciclos realizados e estimulação ovárica, entre outros fatores¹.

Este estudo visa avaliar os fatores preditivos de gravidez após IIU intraconjugal.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo utilizando os registos clínicos dos casais submetidos a IIU homóloga na Unidade de Medicina da Reprodução do Hospital de Santa Maria/Centro Hospitalar Lisboa Norte entre Janeiro de 2011 e Janeiro de 2016.

Todos os casais apresentavam mais de um ano de infertilidade, pelo menos uma trompa permeável e avaliação da qualidade do esperma que permitia esperar pelo menos 1 milhão de espermatozoides/ml após *swim-up*.

Foram analisadas as seguintes variáveis:

- idade da mulher;
- índice de massa corporal (IMC) da mulher – sendo as mulheres divididas em 2 grupos: IMC ≤ 25 Kg/m², IMC > 25 Kg/m²;
- tipo de infertilidade – primária ou secundária;
- duração da infertilidade – < 3 anos ou ≥ 3 anos;
- etiologia da infertilidade
- fator masculino – alterações ligeiras na quantidade, morfologia e motilidade dos espermatozoides. De salientar que foram incluídos espermogramas com baixa contagem de espermatozoides inesperada no dia da inseminação;
- endometriose mínima ou ligeira;
- fator ovulatório;
- fator tubário parcial – a permeabilidade tubária de pelo menos uma trompa foi assegurada através da realização de histerossalpingografia ou prova de cromotubação durante cirurgia laparoscópica;
- fator cervical – mulheres submetidas a traquelectomia ou conização;
- inexplicada – não foi possível apurar um fator etiológico após investigação (pressupõe a existência de ciclos ovulatórios, permeabilidade tubária bilateral e espermograma normal);
- características do espermograma – os espermogramas com oligo, asteno e/ou teratospermia foram classificadas como alterados;
- número de espermatozoides móveis inseminados;
- número de folículos pré-ovulatórios ≥ 16 mm na última avaliação ecográfica, realizada no dia da admi-

nistração da gonadotrofina coriônica humana;

- espessura endometrial – foi feita a distribuição em 2 grupos com base na última avaliação ecográfica pré-ovulatória: endométrio ≤ 7 mm, endométrio > 7 mm;
- número de IIU em cada casal.

Os protocolos para estimulação da ovulação incluíram gonadotrofinas (Folítropina alfa – Gonal-F®, Folítropina-beta – Puregon®, ou Menotropina – Menopur®), associadas em raros casos a citrato de clomifeno (Dufine®), variando o fármaco, o esquema terapêutico e a dosagem de acordo com o perfil de cada mulher (idade, IMC, características dos ciclos, duração da infertilidade) e com os resultados de tratamentos prévios. A dose mais habitualmente usada foi de 150 unidades nos 3º, 5º e 7º dias do ciclo, mas houve individualização sempre que adequado.

Após identificação ecográfica de pelo menos um folículo ≥ 16 mm e com o objetivo de desencadear a ovulação, foi indicada a administração de 5000IU de Gonadotrofina Coriônica Humana (Pregnyl®), cerca de 36h antes do procedimento.

A recolha de esperma foi realizada no dia da IIU, com recomendação de 2 a 5 dias de abstinência prévia. Foram injectados lentamente com cateter Frydman rígido ou flexível, 0,2 a 0,3mL da preparação de esperma após processamento laboratorial pelo método de *swim-up*. Em seguida as pacientes permaneceram em repouso cerca de 15 minutos, sendo depois preconizada vida completamente normal. Foi realizada a suplementação da fase lútea com progesterona (300mg/dia, por via oral ou vaginal) até à menstruação seguinte ou teste de gravidez.

A gravidez clínica foi confirmada ecograficamente pela presença de pelo menos um saco gestacional.

As variáveis foram categorizadas e comparadas através do teste qui-quadrado. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

RESULTADOS

No intervalo de tempo do estudo foram realizadas na nossa Unidade 1263 inseminações intrauterinas a 698 casais. Destes, 334 (47,9%) realizaram apenas 1 ciclo, 190 (27,2%) realizaram 2 ciclos, 153 (21,9%) realizaram 3 ciclos, 19 (2,7%) realizaram 4 ciclos e 2 (0,3%) realizaram 5 ciclos durante o período em estudo.

A taxa de gravidez clínica por ciclo foi de 12,2% e por casal de 21,3%. A taxa de partos por ciclo só poderá ser apurada após o término das 7 gestações em cur-

so, no entanto poderá variar entre 8,7 e 9,4%. Registraram-se 154 gravidezes clínicas: 2 ectópicas, 128 unifetais, 21 gemelares (6 das quais se tornaram evolutivas de apenas um feto) e 3 trigemelares (numa das quais evoluíram apenas 2 fetos).

Das 152 gestações intrauterinas, 33 (21,7%) resultaram em aborto espontâneo no primeiro trimestre (todos em gestações unifetais), 1 interrupção médica da gravidez por suspeita de displasia esquelética, 89 partos de termo (5 em gestações gemelares) e 21 partos pré-termo (9 gestações gemelares e 2 trigemelares) (Quadro I).

À data da realização do procedimento as mulheres apresentavam uma média de idades de 34,6 anos. Em 944 (74,8%) ciclos as mulheres apresentavam um IMC ≤ 25 Kg/m², apresentando excesso de peso nos restantes casos.

A duração média da infertilidade foi de 46 meses, tendo 492 (39%) ciclos sido realizados em casais que tentavam uma gravidez há pelo menos 48 meses. (Quadro II)

Tratava-se de uma infertilidade primária em 830 (65,7%) ciclos e secundária nos restantes 433 (34,3%).

A etiologia da infertilidade foi fator masculino em 213 (16,9%) ciclos, fator feminino em 182 (14,4%), a combinação de ambos os fatores em 7 (0,6%) ciclos. Nos restantes 860 (68,1%) ciclos foi classificada com inexplicada. As causas femininas foram ainda discriminadas em fator tubário parcial em 91 (7,2%) casos, endometriose mínima a ligeira em 77 (6,1%), fator ovu-

latório em 8 (0,6%) e fator uterino em 6 (0,5%) casos, 2 após miomectomia, 3 casos pós-traqueletomia e 1 caso pós-conização cervical (Quadro III)

Na última avaliação ecográfica prévia ao procedimento o número médio de folículos pré-ovulatórios ≥ 16 mm foi $1,5 \pm 0,6$ (mín.1; máx.3) e na maioria dos casos (91,1%) a espessura endometrial foi superior a 7 mm.

No dia do procedimento 943 (74,7%) das amostras de sêmen apresentavam características normais. A mediana de espermatozoides móveis inseminados foi de 6,9 milhões.

Embora sem significado estatístico, taxas de gravidez superiores foram registadas nas mulheres com idade inferior a 40 anos, naquelas com IMC superior a 25 Kg/m² e nas que tinham pelo menos uma gravidez nos antecedentes.

Registou-se uma maior taxa de gravidez nos casos em que a infertilidade foi classificada como mista (fatores masculino e feminino) – 3 dos 7 casais engravidaram (duas mulheres apresentavam endometriose no estadio I e a outra apresentava permeabilidade tubária unilateral) – seguindo-se as alterações espermáticas ligeiras. As taxas de gravidez por inseminação (Quadro IV) foram mais desfavoráveis nos casos de infertilidade inexplicada e de causa feminina.

QUADRO I. DESFECHO DAS GRAVIDEZES OBTIDAS POR IUI

	n
Gravidez extra uterina	2
Gravidez unifetal	128
Aborto espontâneo 1º trimestre	32
Interrupção médica gravidez	1
Parto de termo	84
Parto pré-termo	10
Em curso	7
Gravidez múltipla (gemelar)	21*
Parto de termo	5
Parto pré-termo	9
Em curso	2
Gravidez múltipla (trigemelar)	3**
Parto pré-termo	2

*em 6 casos a gravidez evoluiu com desenvolvimento unifetal

**num caso a gravidez passou a gemelar

QUADRO II. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

	Min.-Máx.	Média$\pm$$\sigma$
Idade mulher	19-42	34,6 $\pm$ 4,0
IMC (Kg/m ²)	17-46	23,9 $\pm$ 4
Duração da infertilidade (meses)	12-178	46,2 $\pm$ 23,8

QUADRO III. ETIOLOGIA DA INFERTILIDADE

	n	%
Fator masculino	213	16,9
Fator feminino	182	14,4
Endometriose	77	6,1
Fator ovulatório	8	0,6
Fator tubário parcial	91	7,2
Fator uterino	2	0,2
Fator cervical	4	0,3
Fator masculino + feminino	7	0,6
Inexplicada	860	68,1

QUADRO IV. ANÁLISE UNIVARIADA DAS VARIÁVEIS CATEGORIZADAS

	Gravidez Clínica/ /grupo em estudo	Taxa de gravidez (%)	Teste χ^2 (Valor p)
Idade mulher (anos)			
<40	145/1134	12,8	0,06
≥40	9/129	7,0	
IMC (Kg/m ²)			
≤25	112/944	11,9	0,55
>25	42/319	13,2	
Tipo de infertilidade			
Primária	93/830	11,2	0,15
Secundária	61/433	14,1	
Duração da infertilidade (anos)			
<3	74/576	13,3	0,29
≥3	80/707	11,3	
Etiologia da infertilidade			
Fator masculino	9/63	14,3	0,08
Fator feminino	4/44	9,1	
Mista	3/7	42,9	
Inexplicada	138/1149	12,0	
Nº. espermatozoides móveis inseminados (milhões)			
<1	19/111	17,1	0,13
1-5	44/429	10,3	
>5	91/723	12,6	
Número de folículos			
1	69/690	10	0,03
2	70/470	14,9	
≥3	15/103	14,6	
Espessura do endométrio (mm)			
≤7	9/113	8,0	0,18
>7	145/1150	12,6	
Intervalo entre HCG e IIU (horas)			
≤32	21/160	13,1	0,27
33-36	126/1005	12,5	
>36	7/98	7,1	

A análise dos diversos fatores femininos permitiu verificar que os casos de disfunção ovulatória apresentaram melhor prognóstico, com uma taxa de gravidez significativamente superior às restantes (fator ovulatório 37,5%, tubário 11,0%, endometriose mínima a ligeira 7,8%).

A taxa de gravidez foi de 12,3% no primeiro ciclo, 13,1% no segundo ciclo e de 8,9% no terceiro ciclo. Situações clínicas muito raras justificaram em alguns casais a realização de mais de 3 IIUs. Dos 33 casais nessas circunstâncias, 7 engravidaram, registando-se 2

abortos espontâneos.

A ocorrência de gravidez foi significativamente superior quando se verificou a existência de mais do que um folículo pré-ovulatório ≥16mm na última avaliação ecográfica (14,8% *vs* 10%; $p=0,03$). A maioria das gravidezes gemelares (70,8%) ocorreu em ciclos com 2 folículos pré-ovulatórios (Quadro IV).

Separadamente foram avaliados os 150 casais que alcançaram uma gravidez intrauterina após IIU, tendo-se verificado uma taxa de gravidez superior quando a resposta à hiperestimulação foi multifolicular

(66,9% *vs.* 51,5 %; $p=0,02$). Não se verificou uma associação entre o número de espermatozoides inseminados ou a espessura endometrial e a taxa de sucesso do procedimento.

Quatro casais engravidaram em mais do que um ciclo, tratando-se em 3 casos de uma infertilidade inexplicada. Dois casais registaram 2 abortos espontâneos e apenas um alcançou dois partos de termo. O quarto casal cuja etiologia da infertilidade residia no fator masculino registou um parto de termo e uma interrupção médica de gravidez.

A análise de regressão logística confirmou apenas o número de folículos pré-ovulatórios como fator preditivo de gravidez (OR:0,63; 95% CI: 0,45 – 0,89; $p=0,01$), ou seja, a presença de 2 ou mais folículos aumentou o sucesso da técnica. A taxa de gravidez não apresentou qualquer relação independente com a idade da mulher, duração da infertilidade, número de ciclos, espessura endometrial e número de espermatozoides inseminados.

DISCUSSÃO

Neste estudo a taxa de gravidez clínica obtida por ciclo foi de 12,2% em 1262 ciclos de inseminação intrauterina intraconjugal após estimulação ovárica controlada em 698 casais, vindo de encontro aos valores descritos na literatura como aceitáveis (entre 10-20%)¹. A taxa de parto por ciclo é ligeiramente superior à média europeia: 8,7-9,4% *vs.* 8,3%².

O declínio da fertilidade feminina com a idade está bem documentado, resultando da senescência uterina/endometrial e da qualidade ovocitária³ e a influência da idade no sucesso da IIU é consensual em muitas séries⁴⁻⁸. Embora se verifique uma tendência para a diminuição da ocorrência de gravidez em mulheres com idade superior a 40 anos, no nosso estudo este grupo representa apenas cerca de 10% dos casos, não sendo possível apontar a idade feminina como fator preditivo do sucesso da técnica.

Apesar do impacto negativo que os hábitos alimentares, tabágicos e alcoólicos exercem na fecundidade do casal⁹, o IMC não demonstrou influência na eficácia da técnica, à semelhança do referido no estudo de Merviel *et al*⁴.

No que respeita à etiologia da infertilidade, as alterações espermáticas ligeiras e as disfunções ovulatórias apresentaram melhor prognóstico, o que poderá explicar-se pela preparação espermática e estimulação ová-

rica controlada prévias à técnica.

Vários estudos têm demonstrado o impacto negativo da duração da infertilidade no sucesso da técnica, sem existir no entanto um consenso quanto ao número de anos a partir dos quais esta técnica deva ser desencorajada^{1,5,10,11}. Os nossos resultados mostraram que uma infertilidade de duração inferior a três anos se associa a uma taxa de gravidez superior quando comparada com infertilidade de duração mais longa, embora tal diferença não fosse estatisticamente significativa.

O significativo declínio da fecundidade após o terceiro ou quarto ciclo demonstrado noutros estudos¹² indica que aos casais que não alcançam uma gravidez deverá ser oferecida outra técnica de procriação medicamente assistida¹³.

Embora não exista consenso quanto aos parâmetros espermáticos que advoguem o uso de FIV ou ICSI em detrimento da IIU, o número mínimo de espermatozoides móveis recomendado tem variado entre 0,8 e 10 milhões/ml após preparação^{13,14}, sendo um valor superior a 5 milhões um determinante de sucesso da técnica para muitos autores^{15,16}.

No nosso estudo a maioria das gestações ocorreu com a inseminação de um número total de espermatozoides móveis superior a 5 milhões, no entanto a inseminação de um número inferior de espermatozoides não se acompanhou da esperada e descrita¹⁷ diminuição da taxa de gravidez. O número mínimo de espermatozoides inseminados em que se registou ocorrência de gravidez foi de 120 000.

A influência do número de folículos pré-ovulatórios na taxa de sucesso da IIU, já demonstrada em outros estudos^{18,19}, foi no nosso, o único fator que demonstrou um impacto positivo na ocorrência de gravidez. Um desenvolvimento multifolicular após hiperestimulação ovárica controlada pode resultar num número aumentado de ovócitos fertilizáveis e melhor qualidade do endométrio e da fase lútea, melhorando as taxas de fertilização e implantação^{5,10,20}. O risco de gravidez múltipla não é no entanto desprezível. Na nossa experiência foi de 16%.

A relativa simplicidade do tratamento e a sua natureza não invasiva tornam a inseminação intrauterina uma opção de primeira linha para muitos casais inférteis. E poderá, em casais bem selecionados, constituir uma arma terapêutica muito útil, especialmente tendo em conta as longas listas de espera para técnicas mais complexas na nossa instituição.

Atendendo ao número limitado de ciclos que cada casal poderá realizar e à influência positiva da existên-

cia de mais do que um folículo pré-ovulatório, conclui-se que para otimização de resultados, a realização da IIU deverá ocorrer preferencialmente quando se verifica a existência de 2 folículos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Duran H, Morshedi M, Kruger T, Oehninger S. Intrauterine Insemination: a systematic review on determinants of success. *Hum Reprod Update*. 2002; 8: 373-384.
2. Kupka MS, D'Hooghe T, Ferraretti AP, Mouzon J, Erb K, Castilla JA, Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Goossens V. Assisted reproductive technology in Europe, 2011: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*. 2016; 31:233-248.
3. van Noord-Zaadstra BM, Looman CW, Alsbach H, Habbema JD, te Velde ER, Karbaat J. Delaying childbearing: effect of age on fecundity and outcome of pregnancy. *BMJ*. 1991; 302: 1361-1365.
4. Merviel P, Heraud MH, Lourdel E, Grenier N, 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): 79-93.
5. Zadehmodarres S, Oladi B, Saeedi S, Jahed F, Ashraf H. Intrauterine insemination with husband semen: an evaluation of pregnancy rate and factors affecting outcome. *J Assist Reprod Genet*. 2009; 26: 7-11.
6. Steures P, van der Steeg JW, Mol BW, Eijkemans MJ, van der Veen F, Habbema JD, Hompes PG, Bossuyt PM, Verhoeve HR, van Kasteren YM, van Dop PA. Prediction of an ongoing pregnancy after intrauterine insemination. *Fertil Steril*. 2004; 82(1): 45-51.
7. Harris ID, Missmer SA, Horneinstein MD. Poor success of gonadotropin-induced controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for older women. *Fertil Steril*. 2010; 94 (1): 144-148.
8. Yousefi B, Azargon A. Predictive factors of intrauterine insemination success of women with infertility over 10 years. *JPMA*. 2011; 61:165.
9. Hassan MA, Killick SR. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. *Fertil Steril*. 2004; 81: 384-92.
10. Yavuz A, Demirci O, Sözen H, Uludoğan M. Predictive factors influencing pregnancy rates after intrauterine insemination. *Iran J Reprod Med*. 2013; 11(3):227-234.
11. Kamath MS, Bhav P, Aleyamma TK, Nair R, Chandy A, Mangalaraj AM, Muthukumar K, Korula George K. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination: A prospective study of factors affecting outcome. *J Hum Reprod Sci*. 2010; 3(3): 129-134.
12. Ombelet W, Campo R, Bosmans E, Nijs M. Intrauterine insemination (IUI) as a first-line treatment in developing countries and methodological aspects that might influence IUI success. *Hum Reprod*. 2000;64-72.
13. Reprodução, Sociedade Portuguesa de Medicina da. Orientações Técnicas em Medicina da Reprodução. 2012; 97-117.
14. 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): 251-255.
15. 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.
16. Badawy A, Elnashar A, Eltotongy M. Effect of sperm morphology and number on success of intrauterine insemination. *Fertil Steril*. 2009; 91(3):777-781.
17. Campana A, Sakkas D, Stalberg A, Bianchi PG, Comte I, Pache T, Walker D. Intrauterine insemination: evaluation of the results according to the woman's age, sperm quality, total sperm count per insemination and life table analysis. *Hum Reprod*. 1996; 11(4): 732-736.
18. Almeida J, Pinelo S, Serra H, Barbosa A, Felgueira E, Pires I, Tavares A. Estimulação ovariana controlada e inseminação intrauterina: uma terapia atual? *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2011; 33(11): 341-347.
19. Ibérico G, Vioque J, Ariza N, Lozano JM, Roca M, Llacer J, Bernabeu R. Analysis of factors influencing pregnancy rates in homologous intrauterine insemination. *Fertil Steril*. May 2004; 81(5):1308-1313.
20. Ashrafi M, Rashidi M, Ghasemi A, Arabipour A, Daghighi S, Pourasghari P, Zolfaghari Z. The Role of Infertility Etiology in Success Rate of Intrauterine Insemination Cycles: An Evaluation of Predictive Factors for Pregnancy Rate. *Int J Fertil Steril*. 2013; 7(2):100-107.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Vera Sousa
Centro Hospitalar Barreiro Montijo
Barreiro, Portugal
E-mail: verasousa_22@hotmail.com

RECEBIDO EM: 24/05/2016

ACEITE PARA PUBLICAÇÃO: 25/07/2016