

DANIEL GUSTAVO FAÚNDES [HARDY 1993]

**AVALIAÇÃO DO CUSTO/BENEFÍCIO DE DOIS PROTOCOLOS DE
DESENVOLVIMENTO FOLICULAR PARA FERTILIZAÇÃO *IN VITRO***

DISSERTAÇÃO APRESENTADA À FACULDADE
DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE CAMPINAS PARA OBTENÇÃO
DO TÍTULO DE MESTRE EM MEDICINA

Orientador : Dr. Luis Bahamondes
Co-orientador: Prof. Dr. Anibal Faúndes

Campinas
1993

BIBLIOTECA CENTRAL

UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	H222a
V.	Ex.
TOMBO BC/	20232
PROC.	26193
C	☐
D	☒
PREÇO	CR\$ 800,00
DATA	06/01/94
N.º CPD	

CM-00052622-1

FICHA CATALOGRAFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA CENTRAL - UNICAMP

Hardy, Daniel Gustavo Faúndes.	
H222a	Avaliação de dois protocolos de desenvolvimento folicular para fertilização assistida / Daniel Gustavo Faúndes Hardy. -- Campinas, SP : [s.n.], 1993.
Orientadores : Luis Bahamondes, Aníbal Faúndes.	
Tese (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.	
1. Fertilização in vitro. 2. Indução da ovulação. I. Bahamondes, Luis. II. Faúndes, Aníbal. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.	
20.CDD- 599.033	
613.94	

Índices para Catálogo Sistemático:

1. Fertilização in vitro 599.033
2. Indução da ovulação 613.94

FICHA CATALOGRAFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA CENTRAL - UNICAMP

Hardy, Daniel Gustavo Faúndes.
H222a Avaliação de dois protocolos de desenvolvimento folicular
para fertilização assistida / Daniel Gustavo Faúndes Hardy. --
Campinas, SP : [s.n.], 1993.

Orientadores : Luis Bahamondes, Aníbal Faúndes.
Tese (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade
de Ciências Médicas.

1. Fertilização in vitro. 2. Indução da ovulação. I.
Bahamondes, Luis. II. Faúndes, Aníbal. III. Universidade Esta-
dual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

20. CDD- 599.033
613.94

Índices para Catálogo Sistemático:

1. Fertilização in vitro 599.033
2. Indução da ovulação 613.94

DEDICO ESTA TESE

AOS MEUS PAIS

PELO EXEMPLO DE PAIS QUE ME DERAM

EXEMPLO DE AMIZADE QUE ME MOSTRARAM

RESPONSABILIDADE, COMPANHEIRISMO,
COMPREENSÃO, AMOR E SOLIDARIDADE

TRAVESSEIROS DE MINHAS DORES (ou TRISTEZAS) E
APLAUSOS DE MINHAS VITÓRIAS

À MINHA ESPOSA

PELO APOIO E COMPREENSÃO INFINITOS QUE ME DERAM A PAZ
NECESSÁRIA PARA A REALIZAÇÃO DESTES TRABALHOS

AO MEU AMIGO-ORIENTADOR

EXIGENTE, MAS SEMPRE DISPOSTO A ME AJUDAR

AO MEU PAI-CO-ORIENTADOR

DESTES TRABALHOS, MAS ORIENTADOR GERAL DO MEU CAMINHO...

MEUS SINCEROS AGRADECIMENTOS PARA:

DR. JUAN DIAZ, PELAS SUGESTÕES E ANÁLISES

SÉRGIO ARNOLDO VERA SCHNEIDER, PELA ANÁLISE ESTATÍSTICA

VIVIANA FAÚNDES FIGUEIREDO, PELA AJUDA INESTIMÁVEL NAS CORREÇÕES DO PORTUGUÊS E INGLÊS

MARIA LÚCIA DE BRITO SOUZA, PELA COLABORAÇÃO NA DATILOGRAFIA

CECÍLIA DA SILVA BARROS, PELA COLABORAÇÃO NA DATILOGRAFIA

NEUSA DE OLIVEIRA BONFANTE, PELA AJUDA NA DATILOGRAFIA E EM OUTRAS ATIVIDADES DIÁRIAS, O QUE ME PERMITIU TER TEMPO PARA ESTE TRABALHO

MÁRCIA APARECIDA RAMOS PELA AJUDA NA COLETA DOS DADOS

TODOS OS FUNCIONÁRIOS DO CEMICAMP, QUE SEMPRE SE MOSTRARAM DISPOSTOS A ME AJUDAR DE MANEIRA DESINTERESSADA

MEUS AMIGOS DO LABORATÓRIO DE REPRODUÇÃO HUMANA, SEMPRE DISPOSTOS A ME APOIAR NA COLETA DOS DADOS

SUELY CHAVES E ISABEL CRISTINA GARDENAL DE ARRUDA (ASTEC) PELA REVISÃO E CORREÇÃO DO TRABALHO

OS CASAIS CUJOS DADOS UTILIZEI

ABREVIATURAS

aGnRH:	análogo de GnRH
CAISM:	Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher
CC:	Citrato de clomifeno
DIPI:	Inseminação intraperitoneal de espermatozoides
DP:	Desvio padrão
DTG:	Departamento de Tocoginecologia
ESCA:	Esterilidade sem causa aparente
FCM:	Faculdade de Ciências Médicas
FIV:	Fertilização <i>in vitro</i>
FIV-TE:	Fertilização <i>in vitro</i> + transferência de embrião
FSH:	Hormônio folículo estimulante
GIFT:	Transferência Intratubária de Gametas
GnRH:	Hormônio liberador de gonadotrofinas
hCG:	Gonadotrofina coriônica humana
hMG:	Gonadotrofina de mulher menopausada
IM:	Intra-muscular
LH:	Hormônio luteinizante
NS:	Não significativo
OMS:	Organização Mundial da Saúde
PROST:	Transferência Intratubária de Pronúcleos
SC:	Subcutâneo
SPSS:	Statistical Package for Social Sciences
TE:	Transferência de embrião
UNICAMP:	Universidade Estadual de Campinas
US\$:	Dolares americanos
VS:	Versus
WHO:	World Health Organization
ZIFT:	Transferência Intratubária de Zigotos

ÍNDICE

Página

RESUMO	
SUMMARY	
1.- INTRODUÇÃO	01
2.- OBJETIVOS	15
2.1. Objetivo geral	15
2.2. Objetivos específicos.	15
2.3. Objetivo a longo prazo	16
3.- MATERIAL E MÉTODOS	17
3.1. Variáveis e conceitos	17
3.2. Técnicas utilizadas para FIV	21
3.3. Cálculo do custo médio dos protocolos e dos indicadores	24
3.4. Coleta dos dados	26
3.5. Processamento e análise dos dados.	26
4.- RESULTADOS	28
4.1. Comparação das características dos casais segundo protocolo	28
4.2. Comparação da eficácia dos dois protocolos	31
4.3. Comparação do custo médio dos vários indicadores de eficiência da FIV	37
5.- DISCUSSÃO	42
6.- CONCLUSÕES	53
7.- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55
8.- ANEXO I (Formulário geral)	
ANEXO II (Protocolo de indução de ovulação)	

RESUMO

Um dos primeiros passos da Fertilização *In Vitro* (FIV) é o hiperestímulo ovariano para desenvolvimento folicular. A decisão sobre a escolha de um dos diversos protocolos é difícil, porque os resultados apresentados na literatura são controversos. Considerando obrigação da Universidade avaliar os procedimentos propedêuticos e terapêuticos realizados em suas dependências, foi natural incluir uma análise do custo/benefício no programa de FIV. Para isto foi desenvolvido um estudo descritivo, retrospectivo e comparativo da efetividade e relação custo/benefício de dois protocolos de desenvolvimento folicular, utilizados no Setor de Esterilidade do Departamento de Tocoginecologia da Universidade Estadual de Campinas (DTG/UNICAMP). O primeiro (protocolo 1) utilizou citrato de clomifeno, Gonadotrofina de Mulher Menopausada (hMG) e Gonadotrofina Coriônica Humana (hCG) e o segundo (protocolo 2) usou análogo de Hormônio Liberador de Gonadotrofinas (aGnRH), hMG e hCG. Para esta avaliação utilizaram-se como indicadores o número de folículos maiores ou iguais a 15mm, oócitos recuperados, embriões obtidos, embriões transferidos e ciclos com transferência. Para a relação custo/benefício utilizou-se o custo dos medicamentos e três hipóteses para o valor estimado das ecografias, dosagens hormonais, coleta de oócitos, laboratório de FIV e transferência de embriões: 500, 2000 e 5000 dólares americanos (US\$). O protocolo 2 foi mais eficaz na obtenção de todos os indicadores por ciclo e teve um custo médio menor para os indicadores avaliados quando considerado o valor dos procedimentos. Com a hipótese de US\$ 500 para estes procedimentos,

os ciclos com transferência tiveram um custo médio menor no protocolo 1. Porém, este teve uma média de embriões transferidos de 1,5 por ciclo, enquanto que no protocolo 2 a média foi de 3,9. Visto que um maior número de embriões transferidos aumenta até mais de três vezes a probabilidade de gravidez, concluimos que o protocolo 2 apresentou uma relação custo/benefício melhor que o protocolo 1.

SUMMARY

In Vitro Fertilization (IVF) is a modern technique used for the treatment of infertile couples. Ovarian follicle hyperstimulation, which can be achieved by different protocols, is one of the steps in this technique. Which protocol to use is a difficult decision because the results published on these protocols are controversial. It is considered an obligation of the University to evaluate the different propedeutic and therapeutic procedures used in its facilities and it was natural to do so with the IVF program, including a cost/effective analysis. A descriptive, retrospective and comparative study was developed to compare effectiveness and cost/effectiveness of two ovulation induction protocols, used in the IVF cases treated at the Infertility Clinic of the Department of Obstetrics and Gynecology of the State University of Campinas, in the period of May 1991 through April 1993. Protocol 1 used Clomiphene Citrate (CC), Human Menopausal Gonadotropin (hMG) and Human Chorionic Gonadotropin (hCG) and protocol 2 used Gonadotropin Releasing Hormone analogue (aGnRH), hMG and hCG. For the evaluations we used as indicators follicles measuring 15mm or more, oocytes recovered, embryos obtained, embryos transferred and cycles with embryo transfer. The effectiveness was evaluated by the mean frequency that these indicators presented in each protocol per cycle. The cost-effective relationship was initially evaluated using only the cost of the drugs, later adding to the initial numbers one of three hypothetical values for the additional costs, 500, 2,000 and 5,000

American dollars (US\$). These costs were related to the sum of the individual cost of the ultrasound examination, hormonal dosage, oocyte retrieval, IVF laboratory and embryo transfer. The study groups were similar regarding the age of the women and their partners, time of infertility, type of infertility, and statistically different in that tubal factor was more frequent in protocol 2 and male factor in protocol 1. The male factor is considered important for the fertilization rate and was similar for both protocols. Protocol 2 showed higher efficacy for all the indicators by cycle. For the initial evaluation, using only the drugs' cost, protocol 1 presented a lower mean cost for all the indicators, but protocol 2 presented a lower mean cost for the same indicators when the additional cost was added to the evaluation. Using the hypothetical value of US\$ 500 for the additional costs, cycles with embryo transfer presented a lower mean cost in protocol 1. On the other hand, the number of transferred embryos was 1.5 and 3.9 for protocol 1 and 2 respectively. As a greater number of embryos per transfer enhances the probability of pregnancy, we concluded that protocol 2 presented a better cost/effective rate than protocol 1.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A esterilidade é definida como a incapacidade de um casal engravidar após o período de um ano de relações sexuais sem proteção contraceptiva. Calcula-se que 80% dos casais considerados normais engravidam no período de um ano de relações sexuais; outros dez por cento serão capazes de engravidar no segundo ano (LENTON, WESTON, COOKE, 1977); e os demais, são considerados como tendo problemas de esterilidade. Baseado nesta premissa é que o Grupo Científico da Organização Mundial da Saúde (OMS) utiliza o período mínimo de dois anos sem gravidez para considerar um casal estéril (VESSEY e cols., 1978; BARAD, 1991).

A esterilidade pode ser dividida em primária se a mulher nunca engravidou e secundária quando já teve gravidez (BARAD, 1991). Esta afeta tanto o homem como a mulher e provoca diferentes formas de estresse ou sofrimento aos casais que não conseguem ter filhos, os quais seriam a culminação do desejo de formação da família. Este sofrimento pode levar a variadas manifestações de ordem social e até ao rompimento do casamento (DANILUK, LEADER, TAYLOR, 1985). Existem evidências de que a proporção de casais que não desejam ter filhos é pequena, não ultrapassando dois por cento (SCHROEDER, 1988). O significado social que se atribui à capacidade de reprodução varia nas diferentes culturas, sendo em geral muito importante (KISER, GRABIL, CAMPBELL, 1968).

Apesar de a prevalência de esterilidade no Mundo não ser conhecida com muita precisão e variar de região para região, estima-se que 8 a 10% dos casais apresentam algum problema para engravidar. Entretanto, estas percentagens devem ser consideradas com cautela, já que em muitos estudos foram obtidas através de pesquisas desenvolvidas somente com pacientes que procuraram os serviços especializados nos hospitais. Portanto, não refletiriam necessariamente a situação da sociedade como um todo (CATES, FARLEY, ROWE, 1985; WHO, 1992).

A causa da esterilidade de um casal é da maior importância, já que desta depende a escolha do tratamento e a possibilidade de sucesso do mesmo. Muitas vezes há grande dificuldade em se identificar uma causa ou fator único de esterilidade, sendo freqüente a existência concomitante de vários deles. Além disso, uma mulher pode ser estéril com o seu companheiro e fértil com outro homem, o mesmo podendo acontecer com o homem. Assim, geralmente deve-se dizer que o casal é estéril como conjunto, não o homem ou a mulher isoladamente.

Para facilitar a propedêutica em esterilidade, suas causas têm sido divididas em masculinas e femininas. Entre as principais causas masculinas encontram-se as obstrutivas, a varicocele, as infecciosas e as idiopáticas. Os fatores femininos são divididos em: tubário, ovulatório, cervical, uterino, endometriose, imunológico e sem causa aparente (SPEROFF, GLASS, KASE, 1989).

A OMS conduziu um estudo em vários países, desenvolvidos e subdesenvolvidos, com o intuito de identificar as causas mais comuns de esterilidade. Observou-se que nos países subdesenvolvidos a obstrução tubária bilateral estava presente em 42% dos casais estéreis, e nos países desenvolvidos esta proporção era de 11% (ROWE & FARLEY, 1988; WHO, 1992). Outro estudo mostrou que a obstrução tubária bilateral na Ásia era de 26% e na América Latina de 27% (CATES e cols., 1985). Entretanto, um levantamento estatístico, realizado na Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) em 1983, mostrou que o fator tubário era responsável por 37% das consultas de esterilidade (CUNHA E SILVA, 1983).

Até o aparecimento das técnicas de Fertilização *In Vitro* (FIV) com Transferência de Embrião (TE), as pacientes com obstrução tubária bilateral tinham a cirurgia como único tratamento. Sabe-se hoje que o oviduto não tem apenas a função de permitir a passagem e união dos gametas. Assim, em muitos casos, trompas permeáveis aos meios de contraste podem apresentar danos irreversíveis de estrutura, tornando a sua mucosa disfuncional, seja por uma perda dos cílios pelas células ou por um assincronismo no batimento dos mesmos (SOTREL, PAGE, DONEGAN, 1990). Isto explica que, apesar da introdução de técnicas de microcirurgia, os resultados em termos de gravidez continuam sendo pobres (SOTREL e cols., 1990).

Para essas pacientes, em especial, é que se planejou inicialmente a nova terapêutica de FIV: quando os recursos

cirúrgicos já houvessem falhado, quando a patologia tubária fosse de tal magnitude que a cirurgia não fosse viável e nos casos de ausência de ambas as trompas (JOHNSTON e cols., 1981). Todavia, em vista do aparente sucesso desta técnica e das falhas no tratamento de outras causas de esterilidade pelos métodos convencionais, a FIV também foi aplicada para tratamento de casais estéreis por endometriose, por causa imunológica, cervical, masculina ou com esterilidade sem causa aparente (TROUNSON e cols., 1980; ACKERMAN e cols., 1984; CHILLICK e cols., 1985; ACOSTA e cols., 1986; ACOSTA e cols., 1989).

Apesar da FIV só recentemente ter se tornado publicamente conhecida e aplicada na prática clínica, as pesquisas desta técnica iniciaram-se no século passado. Os resultados das primeiras experiências de FIV, utilizando oócitos de coelhas e cobaias, foram publicados por SCHENK em 1878, mas foi somente em 1944 que ROCK & MENKIN aplicaram esta técnica em gametas humanos.

Em 1970, STEPTOE & EDWARDS descreveram a recuperação de óvulos através de laparoscopia e, em 1973, De KRETZER e cols. relataram, pela primeira vez, um aumento transitório da Gonadotrofina Coriônica Humana (hCG) após a transferência ao útero de embriões de oito células, fertilizados *in vitro*.

A primeira gravidez obtida através da técnica de Fertilização *in vitro* com Transferência de Embrião (FIV-TE) em seres humanos foi

uma gravidez tubária reportada por STEPTOE e EDWARDS (1976). Porém, o verdadeiro marco que estabeleceu o início de uma nova era da Medicina Reprodutiva deu-se com o nascimento de Louise Brown, em 25 de julho de 1978, após a FIV-TE num ciclo natural (STEPTOE & EDWARDS, 1978).

Entre os problemas encontrados nos primeiros anos da FIV incluía-se a obtenção de óvulos em pacientes com ciclos ovulatórios naturais, pela dificuldade em se prever o momento da ovulação. Sabe-se que, em um grande número de ciclos, a ovulação ocorre antes da tentativa de recuperação dos oócitos, perdendo-se, assim, a possibilidade de colheita dos mesmos (SOCIETY FOR ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY & THE AMERICAN FERTILITY SOCIETY, 1993). Além disso, quase na totalidade dos ciclos naturais ocorre a maturação de um único folículo, o que torna ainda mais difícil as possibilidades de fecundação por ciclo e, obviamente, de gravidez (WENTZ e cols., 1983).

Outra dificuldade encontrada no início da aplicação da FIV era a coleta dos oócitos, a qual era feita através de laparoscopia. As pacientes deviam ser submetidas à anestesia geral com intubação, com o conseqüente risco anestésico e do procedimento, além da necessidade freqüente de internação (LOPATA e cols., 1974; JONES Jr, ACOSTA, GARCIA, 1982; WENTZ e cols., 1983).

Assim, com o propósito de resolver o problema da obtenção de óvulos, descrito acima, TROUNSON e cols. (1981); JOHNSTON e cols. (1981) utilizaram o Citrato de Clomifeno (CC) para estimular o desenvolvimento folicular, conseguindo aumentar o número de folículos e oócitos disponíveis por ciclo de tratamento, e obtendo a primeira gravidez após FIV-TE em um ciclo induzido com este medicamento. Mais tarde, os protocolos de indução de ovulação passaram a utilizar drogas com maior capacidade de desenvolvimento folicular, mas também de maior custo: Gonadotrofina de Mulher Menopausada (hMG) (COX e cols., 1967), Hormônio Folículo Estimulante "puro" (FSH) (CROOKE e cols., 1962), hCG e análogos do Hormônio Liberador de Gonadotrofinas (aGnRH) (ECKSTEIN e cols., 1985).

Estes novos protocolos permitiram o desenvolvimento de numerosos folículos por ovário, bem como a recuperação de um número de oócitos muito maior que durante o ciclo natural. Em decorrência, aumentaram as possibilidades de se obter fertilização e embriões para transferência (MEDICAL RESEARCH INTERNATIONAL e cols., 1989, 1990, 1991, 1992). A isto somou-se o fato de que, com o aumento de embriões transferidos, até cinco, elevaram-se as possibilidades de obtenção de gravidez (WHO, 1992; FIVNAT, 1993). Desta forma, os novos protocolos de estimulação ovárica permitiram obter um aumento da taxa de gravidez e, concomitantemente, do número de nascimentos de crianças saudáveis, que hoje, nos melhores centros, varia entre 15% e 20% por ciclo de tratamento (NATIONAL PERINATAL STATISTICS UNIT,

FERTILITY SOCIETY OF AUSTRALIA, 1988; MEDICAL RESEARCH INTERNATIONAL e cols., 1989, 1990, 1991, 1992; WHO, 1992; ZEGERS-HOCHSCHILD & ARAVENA, 1991, 1992; FIVNAT, 1993).

Não podemos deixar de mencionar que, apesar dos avanços proporcionados por essas drogas, elas apresentam algumas desvantagens, como, por exemplo, o alto custo e a associação de seu uso com o síndrome de hiperestimulação ovariana, patologia que pode se tornar muito grave se não tratada oportuna e adequadamente (SCHENKER & WEISTEIN, 1978; ABOULGHAR e cols., 1993).

Outro problema da metodologia de hiperestímulo ovariano está dado pelo maior número de embriões disponíveis para transferência. Embora este maior número de embriões, quando transferidos, aumente as chances de gravidez, também acarreta o risco do aumento das gestações múltiplas (MEDICAL RESEARCH INTERNATIONAL e cols., 1989, 1990, 1991, 1992). Sabe-se que as possibilidades de se obter um recém-nascido vivo e a termo são menores quanto maior o número de fetos nas gestações múltiplas (WILLIAMS, 1983; ARIAS, 1984; MACHADO, 1988).

A técnica de recuperação de oócitos também evoluiu muito através do tempo. Após a primeira fase, já relatada, em que este processo se realizava através de laparoscopia ou laparotomia (LOPATA e cols., 1974), passou-se a utilizar a ecografia abdominal associada à punção por culdocentese (GLEICHER e cols., 1983), por

punção transvesical (WIKLAND e cols., 1983) ou transuretrovesical (PARSON e cols., 1985; FATEH e cols., 1986). Posteriormente foi introduzida a recuperação de oócitos por culdocentese, que utiliza como guia a ecografia com transdutor vaginal e que é a técnica mais difundida na atualidade (DELLENBACH e cols., 1984; FEICHTINGER & KEMETER, 1986).

Essa técnica facilitou a identificação e a punção de, praticamente, todos os folículos; diminuiu a morbidade, por ser um procedimento menos invasivo, podendo ser realizado sob anestesia local, sem necessidade de internação hospitalar.

Ficaram evidentes as vantagens da ecografia com transdutor vaginal. Porém, não podem ser esquecidos os custos destes aparelhos, do treinamento necessário do pessoal que for utilizá-los e, das possíveis complicações que, porventura, o procedimento, possa ter (HOWE e cols., 1988).

Pelo alto custo que apresentam as técnicas modernas para a FIV-TE, este tipo de terapêutica para esterilidade ficaria restrita à população de alto nível socio-econômico. Todavia, é justamente a população de baixa renda a mais exposta às infecções do trato reprodutivo (D'COSTA e cols., 1985; ARAL & HOLMES, 1990; MEHEUS, 1992), que, por sua vez, é o fator causal mais freqüente de obstrução tubária (SOTREL e cols., 1990; WITT, 1991).

Nos últimos anos tem aumentado o número de pacientes que comparecem ao Ambulatório de Esterilidade do Departamento de Tocoginecologia (DTG) da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-UNICAMP) com obstrução tubária bilateral. A rotina de investigação seguida para estas pacientes incluía laparoscopia diagnóstica, que muitas vezes revelava uma patologia tubária intratável por correção microcirúrgica. Este grupo de pacientes encontrava no serviço público sua única possibilidade de atendimento médico. Como nenhum serviço público contava com FIV, inclusive a UNICAMP, tais pacientes só tinham a adoção como saída ao problema de esterilidade, solução nem sempre aceita pelos casais.

O Setor de Esterilidade do DTG/UNICAMP é parte do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM), hospital de atendimento exclusivamente gineco-obstétrico e neonatal, financiado pela UNICAMP com recursos públicos estaduais. Foi criado com o objetivo de oferecer retaguarda de nível terciário ao sistema de saúde da região de Campinas. Com recursos limitados, o CAISM tem-se preocupado com a adequação das tecnologias utilizadas. Definindo tecnologia adequada como aquela que responde às necessidades de saúde da população atendida, é eficaz na solução de seus problemas sem trazer efeitos nocivos à saúde, e oferece melhor relação custo/benefício, sendo tecnicamente passível de ser aplicada e socialmente aceitável (FAÚNDES, PINOTTI, BACHA, 1987).

Conseqüentemente, o CAISM e o DTG/UNICAMP têm tido como característica a promoção e o desenvolvimento de pesquisas de tecnologia simples e mais barata, avaliando a sua eficiência em comparação com tecnologias mais complexas e caras (SILVA e cols., 1986; FAÚNDES e cols., 1988a; FAÚNDES e cols., 1988b; FAÚNDES e cols., 1988c; FAÚNDES e cols., 1989; BARINI, FAÚNDES, CECATTI, 1989). Diante do significativo número de mulheres com obstrução tubária e dos objetivos do CAISM, foi necessário responder à pergunta se seria justificável o investimento para iniciar um programa de FIV. Por outro lado, também responder se a FIV poderia ser considerada como tecnologia adequada para nosso meio.

Poderiam ser levantadas dúvidas quanto à possibilidade da FIV responder "às necessidades de saúde da população" na região, o que corresponderia a perguntar até onde a esterilidade de causa tubária, não-passível de outros tratamentos, constitui um problema de saúde da sociedade. Entretanto, nos últimos anos surgiu um fato que ajudou a responder esta pergunta: um número crescente de mulheres jovens e com poucos filhos têm recorrido à ligadura tubária como método contraceptivo, muitas vezes sem orientação apropriada (OSIS e cols., 1990). Isto tem levado a um aumento exagerado de pacientes que demandam reversão de sua esterilização, que em nosso Ambulatório de Esterilidade passou de 2,4% das novas consultas em 1980 para 12,4% em 1990 (BAHAMONDES e cols., 1992). Poder-se-ia argüir que a microcirurgia tubária seria a solução adequada a esta demanda, entretanto, as laparoscopias prévias

realizadas em nosso Serviço mostravam que, aproximadamente 50% destas mulheres não apresentavam condições para microcirurgia, restando para elas, bem como para aquelas nas quais a microcirurgia não deu resultado, apenas o recurso da FIV.

No entanto, ainda existiam dúvidas quanto à eficácia e relação custo/benefício dessa tecnologia. Se realmente as possibilidades de obtenção de um filho vivo ficasse em torno de 20% dos ciclos tratados, a eficácia poderia ser considerada adequada, já que a taxa de gravidez na população geral é de aproximadamente 25% no primeiro mês de exposição à concepção (HENDERSHOT, MOSHER, PRATT, 1982). Quanto ao custo da FIV, este tem se reduzido progressivamente, surgindo ainda a alternativa de utilização de técnicas mais acessíveis, como a proposta por RANOUX e cols. (1988), de incubação dos gametas na vagina.

Outras técnicas de fertilização assistida foram desenvolvidas, tais como a transferência intratubária de gametas (GIFT) (ASCH e cols., 1985), a transferência intratubária de zigotos (ZIFT) (DEVROEY e cols., 1986), a transferência intratubária de pronúcleos (PROST) (YOVICH e cols., 1987) e a inseminação intraperitonal de espermatozóides capacitados (DIPI) (FORRLER e cols., 1986).

Todas essas técnicas foram consideradas pela equipe da UNICAMP no momento de escolher qual ou quais delas seriam adequadas para serem testadas e incorporadas pela equipe. Após cuidadosa

discussão, elas foram descartadas, optando-se pela FIV-TE. Isto porque o maior problema era o grande número de mulheres com obstrução tubária, as quais não poderiam ser beneficiadas por outras técnicas. Também levou-se em consideração o número importante de casais com fator masculino a apresentar dúvida quanto à capacidade fertilizante dos espermatozóides, que fica esclarecida com o FIV.

Por outro lado, a maioria dos outros procedimentos de fertilização assistida requer dois tempos anestésico-cirúrgicos, um para coleta dos oócitos e outro para transferência dos embriões nas trompas. Este Hospital não possui uma sala específica para estes procedimentos e utiliza o Centro Cirúrgico, necessário para outras cirurgias. Utilizá-lo duas vezes aumentaria os custos dos procedimentos, assim como interferiria com as outras cirurgias.

Tais considerações, aliadas ao fato de que a Universidade tem uma obrigação de pesquisa e avaliação de tecnologias, linha que o DTG/UNICAMP tem mantido ao longo da sua história, levaram a decidir pela implantação de um programa de FIV no qual deveria ser avaliado desde o seu início, não só a sua eficácia, mas também a relação custo/benefício dos diferentes protocolos e técnicas propostas para sua prática.

Nesse contexto, o Setor de Esterilidade do DTG/UNICAMP empreendeu um programa de FIV utilizando as técnicas que se

encontravam ao seu alcance em abril de 1991. (O Serviço público não conta com os recursos econômicos do setor privado, onde as pacientes pagam cifras consideráveis por cada ciclo de FIV-TE). O desafio dos profissionais foi, portanto, encontrar a forma pela qual a FIV pudesse ser oferecida à população por um custo mínimo. Isto significou, inicialmente, utilizar medicamentos mais baratos, técnicas mais simples de acompanhamento do crescimento folicular e de recuperação de oócitos e técnicas de fertilização dos gametas em cápsulas intravaginais de menor custo, apesar de sua eficiência imprecisa. Posteriormente, adquiriu-se uma estufa de CO₂, para incubação dos gametas, e, por último, passou-se a utilizar um protocolo de desenvolvimento folicular mais caro, visando o crescimento de um número maior de folículos.

Porém, restava ainda uma dúvida: Qual seria o protocolo com melhor relação custo/benefício?

Um dos fatores limitantes de maior relevância para a FIV-TE no setor público é o custo dos medicamentos. Sabe-se que o valor dos utilizados nos protocolos de desenvolvimento folicular de maior custo equivale a seis vezes, aproximadamente, o valor daqueles utilizados nos protocolos de menor preço. Mas em contrapartida, com os protocolos mais caros, obtém-se um número maior de oócitos, o que, teoricamente, aumentaria a probabilidade de se obter uma gravidez (ABDALLA e cols., 1990; MEDICAL RESEARCH INTERNATIONAL e cols., 1989, 1990, 1991, 1992; FIVNAT, 1993).

Então, seria preciso optar por uma das seguintes alternativas:

1) investir num protocolo de desenvolvimento folicular de baixo custo, que resultaria em um menor número de embriões, e, portanto, de gravidez por ciclo, mas que poderia ser repetido várias vezes, aumentando a probabilidade final de gestação, o que já foi escolha de alguns autores (FOULOT e cols., 1989); ou 2) utilizar um protocolo mais caro, desde que este permitisse a obtenção de um maior número de embriões por ciclo, visando aumentar as probabilidades finais de gestação, com a lógica redução do número de tentativas de FIV.

Para que se pudesse realizar uma opção fundamentada em bases concretas, foi realizado um estudo retrospectivo, comparando-se dois protocolos de desenvolvimento folicular quanto aos seus resultados e aos seus custos. Com esta análise serão fornecidos subsídios para se definir qual o protocolo mais eficiente e de melhor relação custo/benefício e, que possa também atender à população que necessita de FIV-TE.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Comparar a efetividade e o custo/benefício de dois protocolos de desenvolvimento folicular, utilizados no programa de fertilização assistida desenvolvido, no Setor de Esterilidade do DTG/CAISM/UNICAMP, no período de maio de 1991 a abril de 1993.

2.2. Objetivos específicos

- Comparar o número de folículos maiores ou iguais a 15mm, de oócitos recuperados, de embriões obtidos, de embriões transferidos e de ciclos com transferência, que resultaram da utilização de dois protocolos alternativos de desenvolvimento folicular.
- Comparar os dois protocolos quanto ao custo médio para a obtenção de:
 - Folículos maiores ou iguais a 15mm de diâmetro
 - Oócitos recuperados
 - Embriões obtidos
 - Embriões transferidos
 - Ciclos com transferência

2.3. Objetivo a longo prazo

Contribuir para a identificação do protocolo que melhor responde às possibilidades econômicas e tecnológicas da instituição e que permita melhores resultados para os casais estéreis.

MATERIAL E MÉTODOS

3. MATERIAL E MÉTODOS

Foi desenvolvido um estudo retrospectivo e comparativo cujos sujeitos foram todos os casais estéreis atendidos no Ambulatório de Reprodução Humana DTG/UNICAMP, no período de maio de 1991 até abril de 1993, que aceitaram e participaram do programa de FIV por pelo menos um ciclo.

Durante esse período, 46 casais participaram do programa de FIV, totalizando 90 ciclos de tentativas de gestação. Destes, foram excluídos 16 ciclos, nos quais se utilizou a técnica de incubação com cápsula vaginal, dois ciclos em que o homem tinha agenesia de deferente e um ciclo com dados incompletos. Portanto, entraram na análise deste estudo 71 ciclos - 46 com o protocolo 1 e 25 com o protocolo 2 de desenvolvimento folicular. Foram incluídos no estudo todos os ciclos que a paciente iniciou em qualquer um dos protocolos de desenvolvimento folicular, tendo, ou não, chegado ao estágio de recuperação de oócitos.

3.1. VARIÁVEIS E CONCEITOS

3.1.1. VARIÁVEIS INDEPENDENTES

Protocolos de desenvolvimento folicular:

Protocolo 1 - Citrato de Clomifeno + hMG: o CC foi prescrito do segundo ao sexto dia do ciclo na dose diária de 100mg. No sétimo dia iniciou-se o uso de hMG na dose de 150UI intramuscular (IM), até que o maior folículo atingisse 18mm de

diâmetro, avaliado pela ultra-sonografia. Naquela ocasião prescreveu-se 10.000UI de hCG IM, que deveria ser injetada por volta das 24 horas do mesmo dia. A recuperação dos oócitos foi realizada 34 a 36 horas após esta injeção.

Protocolo 2 - Análogo de GnRH + hMG: o análogo utilizado foi o acetato de leuprolide, prescrito a partir do 21º dia do ciclo menstrual prévio ao estímulo, na dose de 1mg subcutânea (SC) por dia, até ocorrer sangramento por privação. A partir deste dia a dose foi reduzida para 0,5mg SC diária associada à hMG na dose de 300UI IM por dia, por dois a quatro dias. A seguir, a dose de hMG foi diminuída para 150UI IM por dia até que o diâmetro dos maiores folículos atingisse em média 20mm. A administração de hCG e o tempo de punção dos folículos foi realizada de forma similar ao protocolo 1.

3.1.2. VARIÁVEIS DEPENDENTES

A eficiência de cada protocolo de desenvolvimento folicular foi avaliada através dos seguintes indicadores: número de folículos aptos a serem puncionados (maiores ou iguais a 15mm), número de oócitos recuperados, número de embriões obtidos após incubação e número de embriões transferidos, ciclos com transferência e ciclos cancelados, de acordo com as definições a seguir:

- **Número de folículos maiores ou iguais a 15mm de diâmetro:** Folículos que, medidos através de ultra-sonografia no dia da recuperação, tinham um diâmetro médio igual ou superior a 15mm.
- **Número de oócitos recuperados:** Oócitos aspirados de um folículo e identificados no Laboratório de FIV.
- **Número de embriões obtidos:** Oócitos que, após a incubação, apresentaram uma ou mais das seguintes características microscópicas: liberação do segundo corpo polar, presença de dois ou mais pronúcleos e divisão celular.
- **Número de embriões transferidos:** Número de embriões transferidos à cavidade uterina através da cérvix.
- **Ciclo com transferência:** Ciclo de FIV em que houve transferência de, pelo menos, um embrião.
- **Ciclo cancelados:** Ciclo em que não se chegou ao estágio de punção dos folículos.

3.3.3. VARIÁVEIS DE CONTROLE

- **Idade da mulher:** Idade, em anos completos, no mês de início de cada ciclo de FIV.
- **Idade do homem:** Idade, em anos completos, no mês de início de cada ciclo de FIV. Como não se dispunha da data de nascimento do homem, manteve-se a diferença de idade entre marido e mulher, existente no primeiro ciclo.
- **Tempo de esterilidade:** Tempo, em anos completos, durante o qual o casal teve relações sexuais regulares sem uso de qualquer método anticoncepcional.
- **Tipo de esterilidade:** Primária, se a mulher nunca engravidou. Secundária, se a mulher engravidou pelo menos uma vez.
- **Fator masculino:** Quando duas amostras consecutivas de sêmen foram classificadas como de má qualidade segundo a definição da OMS (WHO, 1980).
- **Fator tubário:** Obstrução tubária bilateral diagnosticada por histerossalpingografia e laparoscopia, pela observação de ausência de passagem de contraste pelas tubas uterinas até a cavidade abdominal.

- **Esterilidade sem causa aparente (ESCA):** Casos em que não se diagnosticou fator de esterilidade no casal ou em que houve persistência da esterilidade após correção de causa diagnosticada previamente.
- **Endometriose:** Presença desta patologia diagnosticada pela laparoscopia ou laparotomia.

3.2. TÉCNICAS UTILIZADAS PARA FIV

3.2.1. Coleta dos oócitos

Os oócitos foram recuperados através de punção dos folículos ovarianos por culdocentese guiada por ecografia com transdutor vaginal de 5MHz acoplado a um ecógrafo ATL Ultramark IV. A paciente encontrava-se sob anestesia geral endovenosa ou anestesia local do fundo-de-saco vaginal e paracervical, com lidocaína 2% sem vasoconstritor.

3.2.2. Incubação

- Os oócitos foram incubados em placas de Petri, em um máximo de cinco por placa, em estufa de CO₂. O meio de cultura utilizado foi o Ham F-10, suplementado com 30% de soro de cordão fetal com prévia inativação do complemento a 56°C e filtrado a 20 micras. Para terminar o amadurecimento, os oócitos foram deixados numa

incubadora de CO₂ marca Fisher, modelo "water-jacketed" 3159, com temperatura controlada a 37°C $\pm$ 0,2°C por quatro a seis horas. A seguir, aproximadamente 100.000 espermatozóides capacitados por cada oócito foram agregados em cada uma das placas de Petri, que foram recolocadas na incubadora. Os oócitos foram observados 24 horas mais tarde para identificar sinais de fertilização e trocar o meio de cultura. Quando ocorreu fertilização, acompanhou-se a clivagem ou divisão celular até um total de quatro a oito células.

3.2.3. Transferência de embriões:

Os embriões resultantes da incubação descrita foram transferidos para o útero da paciente. Este procedimento era realizado estando a mulher em posição ginecológica e sem anestesia. Um espécúlo era utilizado para visualizar o colo uterino. A limpeza vaginal e cervical era realizada com uma gaze embebida em soro fisiológico. Ao mesmo tempo o Laboratório de Reprodução preparava os embriões numa cânula de Frydman, segundo técnica descrita por GERRITY & RINEHART (1988). A cânula era introduzida pelo orifício externo do colo até a cavidade uterina, injetando lentamente um volume máximo de 0,05ml do meio de cultura que continha os embriões. No máximo cinco embriões, de boa qualidade, foram transferidos a cada paciente. A cânula permanecia no útero por aproximadamente três minutos antes de retirá-la com delicadeza. A seguir, a mesma era levada ao Laboratório para corroborar se os embriões não se encontravam mais na cânula.

3.2.4. Capacitação espermática

Foram utilizadas a técnica de "Percoll" quando o sêmen tinha menos de 10×10^6 de espermatozóides por ml na contagem inicial, e a técnica de "swim-up", quando era de 10×10^6 ou maior.

Percoll: Os espermatozóides eram inicialmente lavados. Para isso, adicionava-se um volume de meio de cultura Ham F-10 (Gibco, USA) igual ao do sêmen e homogeneizava-se a mistura, para logo centrifugar a $800 \times g$ por dez minutos. Desprezava-se o sobrenadante. Ao sedimento adicionava-se 1ml de Ham F-10 e ressuspendiam-se os espermatozóides. Depois, os espermatozóides eram colocados na superfície de uma coluna com três diferentes concentrações de Percoll: 35%, 65% e 90%, com a menor concentração na parte mais alta da coluna e a maior, no fundo. Os espermatozóides recuperados na camada de 90% eram considerados capacitados. Esta camada era centrifugada novamente a $800 \times g$, por dez minutos. Após desprezar o sobrenadante, o sedimento era ressuspendido em 1ml de Ham F-10 com 30% de soro de cordão fetal. A sua concentração e o grau de motilidade eram avaliados pelos métodos habituais, descritos pela OMS (WHO, 1980).

Swim-up: O sêmen era misturado a um volume igual de Ham F-10 e centrifugado a $800 \times g$, por dez minutos; o sobrenadante era desprezado, e o sedimento era ressuspendido com pipeta de Pasteur em 2ml de Ham F-10. Tendo sido novamente centrifugado a $800 \times g$,

por dez minutos, e após ter sido desprezado o sobrenadante, adicionava-se ao sedimento ou "pellet" 1ml de Ham F-10, suplementado com 30% de soro de cordão fetal em tubo de ensaio, dentro da incubadora de CO₂, por 60 minutos. No fim do procedimento, os espermatozóides capacitados encontravam-se no meio de cultura sobrenadante, que era cuidadosamente retirado do tubo, sempre deixando uma pequena quantidade do sobrenadante como margem de segurança, para não contaminá-lo com o sedimento. A concentração e a motilidade dos espermatozóides eram então avaliadas pelos métodos habituais da OMS (WHO, 1980).

3.3. CÁLCULO DO CUSTO MÉDIO DOS PROTOCOLOS DE DESENVOLVIMENTO FOLICULAR E DOS INDICADORES

Numa primeira análise, para o cálculo do custo médio de cada protocolo de desenvolvimento folicular, considerou-se apenas o custo dos medicamentos, pois o custo de procedimentos adicionais, como ecografias para acompanhamento do crescimento folicular, as dosagens de E₂ realizadas no Laboratório de Radioimunoanálise, a coleta dos óócitos, o processamento dos gametas no Laboratório de FIV e a transferência de embriões foram iguais para os dois protocolos.

O custo dos medicamentos foi calculado transformando-se o seu valor em cruzeiros, no dia 12/4/93, para dólares americanos (US\$) ao câmbio paralelo (US\$1,0 = CR\$26.799,85), para evitar, pelo menos

em parte, a influência da inflação no Brasil. Desta forma, os resultados encontrados neste estudo poderiam ser comparados aos de outros autores no futuro.

O custo dos medicamentos utilizados durante o período estudado foram os seguintes:

- Acetato de Leuprolide (14 doses) = US\$101,00
- hMG 150UI (1 ampola) = US\$17,03
- hCG 5000UI (1 ampola) = US\$4,81
- Citrato de Clomifeno (10 comprimidos) = US\$5,70

Nesta fase inicial, o custo médio do ciclo de desenvolvimento folicular foi calculado somando-se o preço de todos os medicamentos (comprimidos e/ou ampolas) utilizados em cada um dos ciclos iniciados, dividindo-se esta soma pelo número total de ciclos para cada protocolo.

Numa segunda fase, o custo médio foi calculado adicionando-se ao custo dos medicamentos o dos procedimentos adicionais descritos acima, segundo três hipóteses alternativas, que atribuíram a estes procedimentos valores de 500, 2.000 e 5.000 dólares americanos. Este custo adicional somente foi somado aos ciclos em que, pelo menos, chegou-se à punção dos folículos, mesmo que nenhum oócito tenha sido identificado no Laboratório de FIV.

Os custos médios dos folículos maiores ou iguais a 15mm de diâmetro, dos oócitos recuperados, dos embriões obtidos, dos embriões transferidos e dos ciclos com transferência foram calculados dividindo-se o valor de todos os medicamentos utilizados, em cada um dos ciclos, pelo número total de folículos, oócitos recuperados, embriões obtidos, embriões transferidos e ciclos com transferência. Posteriormente, este cálculo foi repetido somando-se o valor do custo adicional nas três hipóteses descritas. Este cálculo foi realizado independentemente para cada um dos protocolos.

3.4. COLETA DE DADOS

Os dados foram extraídos dos prontuários das pacientes e dos livros do Laboratório de Reprodução Humana. Com o fim de facilitar o processamento dos dados, foi preparado um formulário para a coleta das informações de cada casal e outro para registro dos dados de cada ciclo de tratamento (Anexos I e II).

3.5. PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

Foi criado um banco de dados no qual as informações foram arquivadas utilizando-se o programa "Data Entry" do SPSS (Statistical Package for Social Sciences). Os dados foram digitados duas vezes para identificar inconsistências e códigos ilícitos por

meio do mesmo programa. Foram feitas todas as correções antes de começar o processo de tabulação. A unidade de análise foi o ciclo induzido, definido anteriormente. Inicialmente foram comparadas as populações submetidas aos dois protocolos para verificar se havia diferenças que afetassem os resultados. Posteriormente, foi avaliada a eficácia de cada protocolo através dos vários indicadores já citados, e foram calculados os custos médios para obtenção de cada indicador, para ambos protocolos. A significação estatística das diferenças foram avaliadas utilizando-se os Testes de Chi-Quadrado e Teste Exato de Fisher para as variáveis qualitativas, e o teste de "t" de Student ou de Mann-Whitney para as variáveis quantitativas (ARMITAGE, 1971).

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Comparação das características dos casais segundo protocolo

A distribuição percentual por idade das mulheres e de seus parceiros segundo o protocolo utilizado não mostrou diferenças significativas (Tabela 1).

Tabela 1. DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL E MÉDIA DAS IDADES DOS HOMENS E DAS MULHERES SEGUNDO PROTOCOLO

IDADE (anos)	HOMENS				MULHERES			
	PROT 1	PROT 2	X ²	p*	PROT 1	PROT 2	X ²	p*
20 - 25	4	16			4	8		
26 - 30	30	8			26	28		
31 - 35	46	32			48	56		
36 - 40	15	24			17	8		
41 ou +	4	20			4	-		
			0,45	NS**			0,05	NS
TOTAL DE CICLOS	46	25			46	25		
MÉDIA	33,2	34,6			32,5	31,3		
DP***	5,1	7,0			4,3	3,6		
t		0,9				1,2		
p		<0,4				<0,3		

* Comparação até 30 vs. ≥31
** NS: Não-Significativo
*** DP: Desvio Padrão

O tempo médio de esterilidade foi próximo de sete anos e não houve diferenças significativas entre os grupos (Tabela 2).

Tabela 2. DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL E MÉDIA DO TEMPO DE ESTERILIDADE SEGUNDO PROTOCOLO

TEMPO DE ESTERILIDADE (anos)	PROTOCOLO 1	PROTOCOLO 2	X ²	p
1 - 5	41	40		
6 - 10	30	44		
11 ou +	20	16		
Ignorado	9	-		
			0,8	NS**
TOTAL DE CICLOS	46	25		
MÉDIA	7,0	6,7		
DP*	4,3	4,0		
t		0,27		
p		NS		

* DP: Desvio Padrão
 ** NS: Não-Significativo

O fator tubário de esterilidade esteve presente em quase 90% dos casais do protocolo 2 e em pouco mais da metade dos casos do protocolo 1. As diferenças foram estatisticamente significativas. Também, pouco mais da quarta parte dos casais no protocolo 1 apresentou fator masculino. Este fator não esteve presente entre os casais do protocolo 2 (Tabela 3).

Tabela 3. DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DOS FATORES DE ESTERILIDADE SEGUNDO PROTOCOLO #

FATOR	PROTOCOLO 1	PROTOCOLO 2	p
TUBÁRIO	54	88	<0,01
MASCULINO	26	-	<0,005
ESCA*	26	4	NS**
ENDOMETRIOSE	11	20	NS
NÚMERO DE CICLOS	46	25	

* ESCA: Esterilidade Sem Causa Aparente

** NS: Não-Significativo

Houve casais com mais de uma causa de esterilidade

Em relação ao tipo de esterilidade, não houve diferenças significativas entre os dois grupos (Tabela 4).

Tabela 4. DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DOS CICLOS SEGUNDO TIPO DE ESTERILIDADE POR PROTOCOLO

TIPO	PROTOCOLO 1	PROTOCOLO 2	p
PRIMÁRIA	61	60	NS*
SECUNDÁRIA	35	40	NS
IGNORADO	4	-	
NÚMERO DE CICLOS	46	25	

* NS: Não-Significativo

4.2. Comparação da eficácia dos dois protocolos

Observou-se que o número de folículos maiores ou iguais a 15mm, obtidos por ciclo com o protocolo 2, foi em média, mais de três vezes maior que os obtidos no protocolo 1 (Tabela 5).

Tabela 5. NÚMERO DE CICLOS DE TRATAMENTO E DE FOLÍCULOS MAIORES OU IGUAIS A 15mm, SEGUNDO PROTOCOLO

INDICADORES	PROTOCOLO 1	PROTOCOLO 2
CICLOS	46	25
FOLÍCULOS $\geq$ 15mm	90	175
FOLÍCULOS/CICLO	2	7

O número médio de oócitos recuperados por folículo maior ou igual a 15mm foi mais de 50% maior no protocolo 2 que no protocolo 1 (Tabela 6).

Tabela 6. NÚMERO DE FOLÍCULOS MAIORES OU IGUAIS A 15mm E DE OÓCITOS RECUPERADOS SEGUNDO PROTOCOLO

	PROTOCOLO 1	PROTOCOLO 2
FOLÍCULOS $\geq$ 15 mm	90	175
OÓCITOS RECUPERADOS	37	116
OÓCITOS/FOLÍCULO	0,41	0,66

Quando avaliada a taxa de fertilização dos oócitos nos dois protocolos, verificou-se que foi próxima a 50% e praticamente igual para os dois protocolos (Tabela 7).

Tabela 7. NÚMERO DE OÓCITOS INCUBADOS, FERTILIZADOS E TAXA DE FERTILIZAÇÃO SEGUNDO PROTOCOLO

	PROTOCOLO 1	PROTOCOLO 2
OÓCITOS INCUBADOS	37	116
EMBRIÕES OBTIDOS	18	54
EMBRIÕES/OÓCITO	0,48	0,47

A relação entre embriões transferidos e obtidos foi igual a 1,0 no protocolo 1 e 0,8 no protocolo 2. Isto deveu-se ao número máximo de embriões transferidos ter sido cinco. Em vários casos do protocolo 2 obtiveram-se mais de cinco embriões (Tabela 8).

Tabela 8. NÚMERO DE EMBRIÕES OBTIDOS E TRANSFERIDOS SEGUNDO PROTOCOLO

	PROTOCOLO 1	PROTOCOLO 2
EMBRIÕES OBTIDOS	18	54
EMBRIÕES TRANSFERIDOS	18	42
EMBRIÕES TRANSF/OBT	1,0	0,8

Na Tabela 9 pôde-se observar que o número de embriões disponíveis para transferência no protocolo 1 foi de um embrião na maioria dos ciclos (75%), enquanto que no protocolo 2 mais da metade das transferências foi de cinco embriões (55%).

Considerando-se as categorias "1" vs. "2 ou mais" embriões transferidos, verificamos uma diferença estatisticamente significativa entre os dois protocolos ($p < 0,003$). Quando agrupado o número de embriões transferidos em "até 3" e "4 ou mais", a transferência de quatro embriões ou mais foi significativamente maior no protocolo 2 ($p < 0,05$).

Tabela 9. DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DE CICLOS SEGUNDO NÚMERO DE EMBRIÕES TRANSFERIDOS POR PROTOCOLO

Nº EMBR. TRANSF.	PROTOCOLO 1	PROTOCOLO 2
1	75	9
2	17	9
3	-	18
4	-	9
5	8	55
CICLOS COM TRANSFERÊNCIA	12	11
Média	1,5	3,9
DP*	1,17	1,45
p**	<0,02	

* DP: Desvio Padrão

** Teste de Mann-Whitney

Somando o número de embriões transferidos em cada protocolo e dividindo-o pelo número de ciclos com transferência, no protocolo 1 a média de embriões transferidos foi de 1,5 e no protocolo 2 foi de 3,9, diferenças que resultaram estatisticamente significativas.

Em apenas 12 dos 46 ciclos tratados com o protocolo 1 houve transferência de embrião (26%), enquanto que a transferência foi realizada em 11 dos 25 ciclos tratados com o protocolo 2 (44%).

Por último, a percentagem de ciclos cancelados foi 50% maior no protocolo 1, sendo que a relação de cancelamentos por ovulação espontânea foi seis vezes mais freqüente no protocolo 1 do que no protocolo 2 (Tabela 10).

Tabela 10. PERCENTAGEM DE CICLOS CANCELADOS E DE CANCELAMENTO POR OVULAÇÃO ESPONTÂNEA SEGUNDO PROTOCOLO

	PROTOCOLO 1	PROTOCOLO 2
CICLOS CANCELADOS	32	20
CANCELADOS POR OVULAÇÃO ESPONTÂNEA	24	4
NÚMERO DE CICLOS	46	25

Resumindo, o protocolo 2 mostrou-se três a seis vezes mais eficiente em conseguir folículos maiores ou iguais a 15mm, oócitos, embriões obtidos e embriões transferidos (Tabela 11).

Tabela 11. NÚMERO DE CICLOS E MÉDIA DOS INDICADORES, POR CICLO, SEGUNDO PROTOCOLO

INDICADORES	PROTOCOLO 1		PROTOCOLO 2		RELAÇÃO P1/P2*
	N	MÉDIA POR CICLO	N	MÉDIA POR CICLO	
CICLOS	46		25		
FOLÍCULOS	90	2,0	175	7,0	1/3,5
OÓCITOS	37	0,8	116	4,6	1/5,7
EMBRIÕES	18	0,4	54	2,2	1/5,5
Nº EMBR. TRANSF.	18	0,4	42	1,7	1/4,2

* P1/P2: Protocolo 1/protocolo 2

Também a proporção de ciclos tratados que atingiram os diferentes estágios do processo de FIV foi sempre maior quando utilizado o protocolo 2 em comparação com o protocolo 1. Em apenas um quarto dos ciclos, chegou-se a fazer transferência de embriões no grupo do protocolo 1, comparado com quase a metade dos ciclos do protocolo 2 (Tabela 12).

Tabela 12. NÚMERO DE CICLOS TRATADOS E NÚMERO DE CICLOS QUE ATINGIRAM CADA UMA DAS ETAPAS DE FIV

	PROTOCOLO 1		PROTOCOLO 2	
	N	(%) de A	N	(%) de A
Nº CICLOS (A)	46		25	
ASPIRAÇÃO	21	(68)	20	(80)
INCUBAÇÃO	19	(41)	19	(76)
FERTILIZAÇÃO	12	(26)	13	(52)
TRANSFERÊNCIA	12	(26)	11	(44)

4.3. Comparação do custo médio dos vários indicadores de eficiência da FIV

Ao estimar o valor médio para obtenção de folículos em condições de ser puncionado, observa-se que, considerando apenas o custo dos medicamentos, o protocolo 2 aparece quase duas vezes mais caro que o protocolo 1. Entretanto, ao serem agregados os custos adicionais, a obtenção de folículos maiores ou iguais a 15mm torna-se mais barata no protocolo 2 (Tabela 13).

**Tabela 13. CUSTO MÉDIO POR FOLÍCULO MAIOR OU IGUAL A 15mm
SEGUNDO PROTOCOLO E VÁRIAS HIPÓTESES DE CUSTO
ADICIONAL POR CICLO**

		CUSTOS ADICIONAIS (US\$)			
		ZERO	500	2000	5000
PROT 1	90	54,6	199,0	632,3	1499,0
PROT 2	175	90,5	147,6	319,0	661,9
PROT 2/PROT 1		1,66	0,74	0,50	0,44

US\$: dólares americanos

Ao avaliar os custos médios dos oócitos recuperados, verifica-se que foram praticamente iguais, se considerado apenas o valor dos medicamentos. Contudo, ao incluir os custos adicionais, os oócitos obtidos com o protocolo 2 tiveram um custo aproximadamente 50% menor na hipótese de 500 dólares, e esta diferença foi maior com as outras hipóteses (Tabela 14).

Tabela 14. CUSTO MÉDIO POR OÓCITO RECUPERADO SEGUNDO PROTOCOLO E VÁRIAS HIPÓTESES DE CUSTOS ADICIONAIS POR CICLO

	NÚMERO DE OÓCITOS	CUSTOS ADICIONAIS (US\$)			
		ZERO	500	2000	5000
PROT 1	37	132,7	484,1	1538,1	3646,2
PROT 2	116	136,5	222,7	418,3	998,5
PROT 2/PROT 1		1,03	0,46	0,31	0,27

US\$: dólares americanos

Esta observação repete-se ao se avaliar o custo médio dos embriões obtidos, em torno de 50% menor no protocolo 2 quando os custos adicionais foram estimados em 500 dólares. Esta diferença foi maior para os outros valores hipotéticos de custo adicional (Tabela 15).

Tabela 15. CUSTO MÉDIO POR EMBRIÃO SEGUNDO PROTOCOLO E VÁRIAS HIPÓTESES DE CUSTOS ADICIONAIS POR CICLO

	NÚMERO DE EMBRIÕES	CUSTOS ADICIONAIS (US\$)			
		ZERO	500	2000	5000
PROT 1	18	272,8	995,1	3161,7	7495,1
PROT 2	54	293,1	478,3	1033,9	2145,0
PROT 2/PROT 1		1,07	0,48	0,33	0,29

US\$: dólares americanos

Quando avaliado o custo médio, incluindo-se apenas os embriões que foram transferidos, verificou-se que, se considerado somente o valor dos medicamentos, o protocolo 2 torna-se 35% mais caro por embrião transferido que o protocolo 1. No entanto, ao serem incluídos os custos adicionais, observou-se uma inversão da relação dos custos, sempre com o protocolo 2 apresentando um menor valor (Tabela 16).

Tabela 16. CUSTO MÉDIO POR EMBRIÃO TRANSFERIDO SEGUNDO PROTOCOLO E VÁRIAS HIPÓTESES DE CUSTOS ADICIONAIS POR CICLO

		CUSTOS ADICIONAIS (US\$)			
		ZERO	500	2000	5000
PROT 1	18	272,8	995,1	3161,7	7495,1
PROT 2	43	368,1	600,7	1298,4	2693,7
PROT 2/PROT 1		1,35	0,60	0,41	0,36

US\$: dólares americanos

O custo médio de cada ciclo com transferência foi mais de três vezes maior no protocolo 2, quando incluído somente o valor dos medicamentos. Porém, quando considerados os custos adicionais, esta diferença diminuiu na medida em que se aumentou o seu valor hipotético, tornando-se mínima quando considerada a hipótese de 2.000 e 5.000 dólares (Tabela 17).

Tabela 17. CUSTO MÉDIO POR CICLO COM TRANSFERÊNCIA SEGUNDO PROTOCOLO E VÁRIAS HIPÓTESES DE CUSTOS ADICIONAIS

		CUSTOS ADICIONAIS (US\$)			
	N*	ZERO	500	2000	5000
PROT 1	12	409,3	1492,6	4742,6	11242,6
PROT 2	11	1439,1	2348,2	5075,4	10530,0
PROT 2/PROT 1		3,52	1,57	1,07	0,94

N*: Número de ciclos com transferência

US\$: dólares americanos

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Nossos resultados mostraram que o protocolo de desenvolvimento folicular, composto pela associação de acetato de leuprolide, hMG e hCG (protocolo 2), apresentou melhor relação custo/benefício que o protocolo que utiliza Citrato de Clomifeno, hMG e hCG (protocolo 1), apesar deste último ser mais barato em valores absolutos.

O aparente menor custo do protocolo 1, considerando apenas o valor dos medicamentos por ciclo tratado, não poderia ser aceito sem crítica, já que o que interessa neste tipo de procedimento não são ciclos tratados, mas obter embriões disponíveis para transferência. Neste caso, o protocolo 2 aparece como aquele com a melhor relação custo/benefício. Esta vantagem do protocolo 2 fica mais evidente quando somado o valor atribuído a todos os procedimentos necessários para realizar a FIV-TE, mesmo a partir da hipótese de 500 dólares, que seria o valor mínimo a estimar para estes custos adicionais, em Hospitais públicos.

Entre os fatores que poderiam confundir os resultados encontra-se a idade das mulheres, que foi ligeiramente inferior no protocolo 2, entretanto, as diferenças entre os grupos não foram significativas. Nossa equipe limitou a idade máxima das mulheres a participar da FIV-TE a 38 anos, baseada em evidências de outros autores que têm mostrado que, além desta idade, aumenta o número de abortos (ROMEY e cols., 1987; SHARMA e cols., 1988) ou diminui

sensivelmente a taxa de gravidez (MEDICAL RESEARCH INTERNATIONAL e cols., 1989, 1990, 1991, 1992; FIVNAT, 1993). Entretanto, exceções foram aceitas no protocolo 1, pois algumas pacientes ultrapassaram a idade-limite durante a espera pelo FIV e não consideramos ético impedi-las de realizar o procedimento.

Outro argumento poderia ser que, o número significativamente maior de casos com fator masculino de esterilidade no grupo de casais que utilizou o protocolo 1, poderia atuar como uma variável confundidora, alterando os resultados, pois a presença deste fator tem sido descrita como uma variável que leva a diminuir a percentagem de sucesso da fertilização (ACOSTA e cols., 1986). Todavia, não houve diferença significativa na taxa de fertilização entre os dois protocolos. Isto não permite atribuir à variável "fator masculino de esterilidade" a responsabilidade pelas diferenças na eficácia e, conseqüentemente, na relação custo/benefício dos protocolos.

Parece-nos evidente que a relação custo/benefício mais favorável do protocolo 2 explica-se por sua alta eficácia, a qual seria suficiente para compensar o maior custo dos medicamentos. A maior eficácia do protocolo 2, quanto ao número médio de folículos obtido por ciclo de estímulo ovariano, número de folículos puncionáveis, oócitos para serem incubados, embriões obtidos e transferidos, já era relatada por outros autores, como DROESCH e cols. (1989); ABDALLA e cols. (1990). Tem sido sugerido ainda que,

a qualidade dos oócitos e embriões também melhora, resultando em um aumento da taxa de crianças nascidas saudáveis (CHETKOWSKI, KRUSE, NASS, 1989).

A comparação entre ambos protocolos só possui significado na medida que os procedimentos utilizados tiverem um nível de eficiência aceitável dentro dos padrões internacionais. Se as técnicas não estivessem sendo aplicadas corretamente, seria difícil atribuir diferenças em eficácia apenas ao protocolo em uso.

Ao se comparar nossos resultados com os publicados internacionalmente, verificamos que a taxa de fertilização de nossos casos foi similar à de alguns autores (BENAVIDA e cols., 1990; FIVNAT, 1993) e foi ligeiramente inferior à informada em outros trabalhos (MATSON e cols., 1989). Seria uma pretensão iniciar o programa na UNICAMP já com resultados acima da média e próximos aos melhores centros de países desenvolvidos. Por outro lado esta taxa de fertilização foi similar em ambos protocolos, sendo que o maior número de embriões no protocolo 2 resultou do maior número de oócitos disponíveis.

Outro problema neste tipo de programa é o desenvolvimento folicular inadequado, que, unido ao pico endógeno espontâneo de LH, afeta entre 8% e 20% destes ciclos, e ambos continuam sendo as principais causas de cancelamento (JONES, 1985; HUGHES, KING, WOOD, 1989). A proporção de ciclos cancelados nos protocolos em estudo

esteve dentro dos padrões descritos para desenvolvimento folicular com hMG (MEDICAL RESEARCH INTERNATIONAL e cols., 1990; FERRIER e cols., 1990). É necessário resaltar que no protocolo 2 houve menor percentagem de ciclos cancelados, sobretudo causados por pico endógeno de LH, responsável por ovulação espontânea antes da recuperação dos oócitos. Uma das características do análogo de GnRH é, justamente, a inibição da hipófise com bloqueio do pico endógeno de LH (AWADALLA e cols., 1987; MANDELBAUM & PLACHOT, 1990). A redução dos ciclos cancelados por esta causa contribuiu também para a maior eficácia do protocolo com análogo de GnRH, coincidindo com a opinião de SCHIMIDT-SAROSI (1993) e com diversos estudos randomizados (HUGHES e cols., 1992).

Convém lembrar que os ciclos cancelados também influenciam o custo final desses protocolos, pois antes do cancelamento as pacientes utilizam medicamentos e são monitorizadas durante alguns dias. Ainda mais, a mulher, na qual o ciclo é cancelado, tem tido as moléstias próprias deste procedimento sem que se chegue sequer à recuperação dos oócitos. Isto leva a um custo emocional difícil de se quantificar, mas que deve ser levado em conta no momento de escolher o protocolo de desenvolvimento folicular.

Poder-se-ia argüir que, em nosso raciocínio, não estamos considerando que o custo médio total dos ciclos com transferência foi menor no protocolo 1 quando se estimou em US\$500 os custos adicionais. Utilizando este indicador e aceitando este custo como

razoável, poderíamos interpretar que o protocolo 1 teria uma melhor relação custo/benefício em relação ao protocolo 2. Entretanto, o número de ciclos com transferências não é o melhor indicador do sucesso da FIV, já que se deve considerar também o número de embriões transferidos. Enquanto no protocolo 1 a média foi de 1,5, no protocolo 2 a média foi de 3,9.

A diferença entre ambos protocolos, quanto ao número de embriões transferidos, é importante: quanto maior este número, até cinco, maior a taxa de gravidez obtida. (MEDICAL RESEARCH INTERNATIONAL e cols., 1990, 1992; FINAV, 1993). Assim, embora os ciclos com transferência do protocolo 2 fossem 50% mais caros, poderiam chegar a ser duas vezes mais eficazes quanto às possibilidades de gravidez (WHO, 1992). Em outras palavras, seriam necessários pelo menos dois ciclos de estimulação ovárica com o protocolo 1 para a obtenção da mesma probabilidade de gravidez que com um ciclo do protocolo 2. Se isto se comprovasse, o protocolo 2 seria mais econômico que o protocolo 1, já que um ciclo do primeiro é mais barato que dois ciclos do último.

Um raciocínio semelhante já foi praticado por PAULSON e cols. (1992) na comparação do sucesso da FIV com ciclo natural e com ciclos estimulados com hMG ou com análogo de GnRH e hMG, concluindo que sem estímulo seriam necessários até três ciclos para alcançar taxas de gravidez similares às dos ciclos estimulados.

Por outro lado, como aumentar o número de embriões transferidos melhora a probabilidade de gravidez, isto reduz o tempo que o casal demora para atingir este objetivo diminuindo, em decorrência, toda a ansiedade da espera, o que tem um valor impossível de ser avaliado em termos monetários. Gastar mais tempo também tem um custo econômico que em certos casos não é desprezível.

Poderia criticar-se a exclusão dos ciclos em que não houve transferência de embriões, nos quais não foi adicionado o valor dos custos adicionais, da comparação do custo/benefício dos dois protocolos. Entretanto, a sua inclusão aumentaria mais os custos do protocolo 1 que os do protocolo 2 já que corresponderam a 64% e 56% dos ciclos de cada protocolo respectivamente. Logo, se esses ciclos não tivessem sido excluídos, os dados seriam ainda mais favoráveis ao protocolo 2.

Outro aspecto a considerar é que 11 embriões de boa qualidade deixaram de ser transferidos no grupo de pacientes do protocolo 2. A decisão de limitar a cinco, o número de embriões a ser transferido, foi tomada para evitar que aumentasse ainda mais o risco de gravidez múltipla, com todas as complicações que carrega implícitas (NATIONAL PERINATAL STATISTICS UNIT, 1988; MOUZON e cols., 1988). As experiências de outros autores mostraram claramente que acima de quatro ou cinco embriões deixa de haver aumento proporcional da taxa de gravidez e, pelo contrário, às

vezes ocorre até diminuição (WHO, 1992; NIJS e cols., 1993). Por outro lado, nosso Laboratório não conta com um sistema de congelamento de embriões, o que nos permitiria realizar sua transferência em futuros ciclos. Se isto houvesse sido possível, o custo médio dos embriões transferidos teria sido ainda menor para o protocolo 2 e igual ao custo médio dos embriões obtidos, fazendo com que o protocolo que usa análogo do GnRH apresentasse uma relação custo/benefício ainda melhor.

Existe uma questão ética com relação à obtenção de um grande número de oócitos, à fertilização dos mesmos e ao resultante número de embriões, o que é freqüente quando utiliza-se aGnRH. Aceitando que o número adequado de embriões a ser transferido não deve ser maior que cinco (WHO, 1992; FIVNAT, 1993), surge o problema de o que fazer com o restante dos embriões quando não se conta com um sistema de congelamento. Neste caso, haveria que desprezar os embriões em excesso, particularmente aqueles de menor qualidade e, conseqüentemente, de pior prognóstico para gravidez. Se a eliminação de embriões humanos fosse considerada eticamente inaceitável, deveríamos sempre fertilizar um máximo de cinco oócitos para obter não mais de cinco embriões para transferência.

Nesse caso estaríamos reduzindo as possibilidades de gravidez em cada ciclo, já que a taxa de fertilização média encontra-se ao redor de 50% (FIVNAT, 1993). Assim, num caso em que se aspiraram dez oócitos e que se incubaram somente cinco deles, obteríamos em

média apenas dois ou três, em lugar de em torno de cinco, caso todos os dez óócitos fossem inseminados, diminuindo aproximadamente à metade as possibilidades de gravidez.

Poderia alegar-se que os cinco óócitos não inseminados inicialmente, poderiam ser utilizados, caso se confirmasse ausência de fertilização nas primeiras 24 horas. Entretanto, apesar da inseminação tardia do óócito (coletado há mais de 20 horas), ter um bom índice de fertilização, a taxa de gravidez é muito inferior àquela obtida por inseminação precoce (HARRISON e cols., 1988).

Poder-se-ia, ainda, questionar que, escolhendo-se os melhores óócitos seria atingida uma melhor taxa de fertilização e maior número de embriões. Lamentavelmente, a escolha dos óócitos de melhor qualidade não é fácil nem precisa, além de que seria necessário denudá-los do *cumulus oophorus* e da *corona radiata* para uma melhor avaliação (LAUFER e cols., 1984), o que atualmente é considerado prejudicial à fertilização (GWATKIN, ANDERSEN, HUTCHINSON, 1972; SOUPART & STRONG, 1974).

Existe ainda a questão da qualidade dos embriões transferidos, que sabidamente é importante para a taxa de gravidez (VEEK, 1991). Obtendo um número reduzido de embriões, haverá menor possibilidade de escolha dos melhores para transferência. Desta forma, para termos as melhores chances de gravidez, deveria haver uma tentativa de se fertilizar todos os óócitos e de escolher os cinco melhores

embriões para transferência. Estas considerações são relevantes para justificar o valor que demos ao maior número de embriões disponíveis para transferência obtidos com o protocolo 2.

A avaliação mais correta da eficácia desses dois protocolos e também da sua relação custo/benefício deveria ter como indicador básico a unidade "recém-nascido sadio". Neste estudo inicial não houve a possibilidade de se utilizar este parâmetro, devido ao curto período de tempo transcorrido desde o início do programa de FIV; ao pequeno número de ciclos iniciados; e à baixa taxa de gravidez que apresenta a técnica, especialmente no início de qualquer programa. Dada a impossibilidade de considerarmos esta unidade como indicador da eficácia de ambos os protocolos, foi escolhido o indicador mais próximo a este, que foi a unidade "embrião transferido". Foi com base nesta unidade que alcançamos a maioria das conclusões no presente estudo.

Não encontramos na literatura outro trabalho em que a avaliação de um programa de FIV fosse baseada no custo/benefício das diferentes técnicas envolvidas. Em geral, os estudos limitam-se a avaliar a eficácia quanto à taxa de gravidez por ciclo iniciado, por oócitos recuperados ou por transferência (MEDICAL RESEARCH INTERNATIONAL e cols., 1989, 1990, 1991, 1992; ZEGERS-HOCHSCHILD & ARAVENA, 1992; FIVNAT, 1993).

Ainda que a UNICAMP não seja a primeira Universidade a realizar FIV-TE no Brasil, não é comum encontrar estudos de FIV provenientes de instituições financiadas com recursos governamentais, sem aporte econômico dos casais atendidos. A diferença não se encontra somente na origem dos recursos que financiam os ciclos de FIV. Muito mais importante é a diferença que existe entre as populações estudadas, no nosso caso, de baixa condição socio-econômica e que, via-de-regra, têm dificuldades econômicas, de dispensa do trabalho e de locomoção até o Hospital durante o ciclo de tratamento, o que é impensável para uma população de clínica particular.

Dessa maneira, acreditamos ter mostrado que o protocolo de desenvolvimento folicular que usa análogo de GnRH, hMG e hCG apresenta uma melhor relação custo/benefício. Portanto, o protocolo que inicialmente parecia mais caro tornou seus resultados (embriões transferidos) mais econômicos, pela maior eficácia demonstrada frente ao protocolo 1.

De tudo, porém, a observação que nos tem provocado a maior satisfação foi que um Serviço universitário, da rede de saúde pública, pode desenvolver um programa de FIV com resultados semelhantes aos dos Serviços particulares, e a um custo muito menor. Por outra parte, entendemos que este processo de avaliação da relação custo/benefício estará incompleto até acumular um número suficiente de casos como para poder utilizar como indicador a

obtenção de "recém-nascido sadio". Este é um objetivo do Departamento, que continuará com este tipo de avaliação no futuro.

CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

- 6.1. O protocolo de desenvolvimento folicular que utilizou análogo de GnRH (protocolo 2), foi mais efetivo e teve melhor relação custo/benefício.
- 6.2. O número médio de folículos maiores ou iguais a 15 mm, de oócitos recuperados, de embriões obtidos, de embriões transferidos e ciclos com transferência foi mais de duas vezes maior ao utilizar o protocolo 2, comparado ao protocolo 1.
- 6.3. O custo médio para obtenção dos folículos maiores ou iguais a 15 mm, dos oócitos recuperados, dos embriões obtidos e dos embriões transferidos, foi menor no protocolo 1, quando considerado somente o valor dos medicamentos. Quando, porém, foi adicionado o valor dos outros procedimentos, este custo médio foi menor no protocolo 2.
- 6.4. O custo médio dos ciclos com transferência foi menor no protocolo 1, quando o cálculo foi feito só com o valor dos medicamentos e, também, quando se estimou em 500 dólares o valor correspondente aos procedimentos adicionais. O custo médio foi praticamente igual entre os dois protocolos para a hipótese de 2.000 dólares e, menor no protocolo 2 quando foi usado o valor de 5.000 dólares para os procedimentos adicionais.

6.5. O protocolo 2 foi o que melhor respondeu às possibilidades econômicas e tecnológicas do CAISM ao fornecer melhores resultados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdalla, H.I.; Ahuja, K.K.; Leonard, T.; Morris, N.N.; Honour, J.W.; Jacobs, H.S. - Comparative trials of luteinizing hormone-releasing hormone analog/human menopausal gonadotropin and clomiphene citrate/human menopausal gonadotropin in an assisted conception program. **Fertil. Steril.**, 53:473-78, 1990.
- Aboulghar, M.A.; Mansour, R.T.; Serour, G.I.; Sattat, M.A.; Amin, Y.M.; Elattar, I. - Management of severe ovarian hyperstimulation syndrome by ascitic fluid aspiration and intensive intravenous fluid therapy. **Obstet. Gynecol.**, 81:108-11, 1993.
- Ackerman, S.B.; Graff, D.; van Uem, J.F.H.M.; Swanson, R.J.; Veek, L.L.; Acosta, A.A.; Garcia, J.E. - Immunologic infertility and in vitro fertilization. **Fertil. Steril.**, 42:474-7, 1984.
- Acosta, A.A.; Chillik, C.F.; Brugo, S.; Ackerman, S.; Swanson, R.J.; Pleban, P.; Yuan, J.; Haque, D. - In vitro fertilization and the male factor. **Urology**, 28:1-9, 1986.
- Acosta, A.A.; Oehninger, S.; Morshedi, M.; Swanson, R.J.; Scott, A.; Irianni, F. - Assisted reproduction in the diagnosis and treatment of the male factor. **Obstet. Gynecol. Surv.**, 44:1-18, 1989.
- Aral, S.O. & Holmes, K.K. - Epidemiology of sexual behavior and sexually transmitted diseases. In: Holmes, K.K.; Mardh, P.; Sparling, P. F.; Weisner, P.J. (Eds).- **Sexually Transmitted Diseases**, 2ª ed., New York, 1990.
- Arias, F. - Multiple gestation. In: Fernando Arias (Ed), **High-Risk Pregnancy and Delivery**, , St. Louis, The C. V. Mosby Company, 1984. p. 263-77
- Armitage, P. - Statistical methods in medical research. **Blackwell Scientific Publications**, Oxford, 1971.
- Asch, R.H.; Ellsworth, L.R.; Balmaceda, J.P.; Wong, P.C. - Birth following gamete intrafallopian transfer. **Lancet**, 2:163, 1985.
- Awadalla, S.G.; Friedman, C.I.; Chin, N.W.; Dodds, W.; Park, J.M.; Kim, M.H. - Follicular stimulation for in-vitro fertilization using pituitary suppression and human menopausal gonadotropins. **Fertil. Steril.**, 48:811-15, 1987.
- Bahamondes, L.; Petta, C.A.; Faúndes, A.; Bedone, A. - Significado do recente aumento do número de solicitantes de reversão de laqueadura em um serviço de esterilidade. **Femina**, 20:360-62, 1992.

Barad, D.H. - Epidemiology of infertility. *Infert. Reprod. Med. Clin. North. Am.*, 2:255-66, 1991.

Barini, R.; Faúndes, A.; Cecatti, J.G. - Ultra-sonografia obstétrica. Um exame de rotina? *Femina*, 17:368-73, 1989.

Benavida, C.A.; Blasco, L.; Turek, R.; Mastroiani Jr., L.; Flickinger, G.L. - Comparison of different regimens of gonadotropin-releasing hormone analog during ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil. Steril.*, 53:479-85, 1990.

Cates, W.; Farley, T.M.M.; Rowe, P.J. - Worldwide patterns of infertility: Is Africa different? *Lancet*, 2:596-8, 1985.

Chetkowski, R.J.; Kruse, L.R.; Nass, T.E. - Improved pregnancy outcome with the addition of leuprolide acetate to gonadotropins for in vitro fertilization. *Fertil. Steril.*, 52:250-5, 1989.

Chillick, C.F.; Acosta, A.A.; Garcia, J.E.; Perera, S.; van Uem, J.F.H.M.; Rosenwaks, Z.; Jones, Jr., H.W. - The role of in vitro fertilization in infertile patients with endometriosis. *Fertil. Steril.*, 44:56-61, 1985.

Cox, R.R. e cols. - Effects of clomiphene citrate on ovarian response in patients with amenorrhea. *J. Endocrinol.*, 38:10-1, 1967.

Crooke, A.C. e cols. - Pregnancy following treatment with human pituitary follicle stimulating hormone and chorionic gonadotropin. *Acta. Endocrinol.*, 40(suppl 67):132, 1962.

Cunha e Silva, M. - Estudo descritivo de casais que consultaram no ambulatório de esterilidade da FCM/UNICAMP no período de 1972-1980. Campinas, 1983. (Tese Mestrado. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas).

Daniluk, J.; Leader, C.; Taylor, P.S. - Infertility: Clinical and psychological aspects. *Psychiatr. Ann.*, 14:461-7, 1985.

D'Costa, L.J.; Plummer, F.A.; Bowmer, I. e cols. - Prostitutes are a major reservoir of sexually transmitted diseases in Nairobi, Kenya. *Sex. Transm. Dis.*, 12:64-7, 1985.

De Kretser, D.M. e cols. - Transfer of a human zygote. *Lancet*, 2:728-9, 1973.

Dellenbach, P.; Nisand, I.; Moreau, L.; Feger, B.; Plumere, C.; Gerlingh, P.; Brun, B.; Rimpler, Y. - Transvaginal sonographically controled ovarian follicle puncture for egg retrieval. *Lancet*, 1:1467, 1984.

Devroey, P.; Braskmans, P.; Smits, J.; Van Waesberghe, L.; Wisanto, A.; Van Steirteghem, A.; Heytens, L.; Camu, F. - Pregnancy after translaparoscopic zygote intrafallopian transfer in patients with sperm antibodies. *Lancet*, 1:1329, 1986.

Droesch, K.; Muasher, S.J.; Brzyski, R.G.; Jones, G.S.; Simonetti, S.; Liu, H.C.; Rosenwaks, Z. - Value of suppression with gonadotropin-releasing hormone agonist prior to gonadotropin stimulation for in vitro fertilization. *Fertil. Steril.*, 51:292-7, 1989.

Eckstein, N.; Vagman, I.; Eshel, A.; Naor, Z.; Ayalon, D. - Induction of ovulation in amenorrhoeic patients with gonadotropin-releasing hormone and human menopausal gonadotropin. *Fertil. Steril.*, 44:744-50, 1985.

Fateh, M.; Ben-Rafael, Z.; Blasco, L.; Tureck, R.W.; Meloni, F.; Mastroiani Jr., L. - Comparison of ultrasonographic transurethral and laparoscopic guided oocyte retrieval. *Fertil. Steril.*, 46:653-656, 1986.

Faúndes, A.; Pinotti, J.A.; Bacha, A. - Tecnologia apropriada no atendimento à mulher. *Rev. Paul. Med.*, 105:36-41, 1987.

Faúndes, A.; Cecatti, J.G.; Passini, Jr.R.; Pinotti, J.A. - Es posible simplificar la evaluación fetal? *Revista do IMIP*, 2:46-55, 1988a.

Faúndes, A.; Passini, Jr.R.; Silva, J.L.P.; Diaz, J.; Silva, J.C.G.; Pinotti, J.A. - Estudo de diversas formas de avaliação do peso materno como indicadores do peso do recém-nascido. *Rev. Bras. Ginecol. Obst.*, 10:199-204, 1988b.

Faúndes, A.; Pereira, B.G.; Silva, E.M.A.F.; Bacha, A.M.; Freitas da Silva, E.A.; Pinotti, J.A. - O papel da percepção materna de movimentos fetais na avaliação da vitalidade fetal. *Ginecol. Obstet. Bras.*, 11:92-97, 1988c.

Faúndes, A.; Passini, Jr.R.; Silva, J.L.P.; Silva, J.C.G.; Finamore, G.F.R. - Monitorização clínica anteparto da frequência cardíaca fetal. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, 11:227-31, 1989.

Feichtinger, W. & Kemeter, P. - Transvaginal sector scan sonography for needle guided transvaginal follicle aspiration and other applications in gynecologic routine and research. *Fertil. Steril.*, 45:722-5, 1986.

Ferrier, A.; Rasweiler, J.J.; Bedford, J.M.; Prey, K.; Berkeley, A.S. - Evaluation of leuprolide acetate and gonadotropins versus clomiphene citrate and gonadotropins for in vitro fertilization or gamete intrafallopian transfer. *Fertil. Steril.*, 54:90-5, 1990.

FIVNAT. - French national IVF registry: analysis of 1986 to 1990 data. **Fertil. Steril.**, 59:587-95, 1993.

Forrler, A.; Badoc, E.; Moreau, L.; Dellenbach, P.; Cranz, Cl.; Clavert, A.; Rumpler, Y. - Direct intraperitoneal insemination: first results confirmed. **Lancet**, 2:1468, 1986.

Foulot, H.; Ranoux, C.; Dubuisson, J.B.; Ramband, D.; Aubriot, F.X.; Poirot, C. - In vitro fertilization without ovarian stimulation: a simplified protocol applied in 80 cycles. **Fertil. Steril.**, 52:617-621, 1989.

Gerrity, M. & Rinehart, J.S. - Embryo transfer. In: Don P. Wolf (Ed), **In Vitro Fertilization and Embryo Transfer - A Manual of Basic Techniques**, New York, Plenum Press, 1988. p. 189-206.

Gleicher, N.; Friberg, J.; Fullan, N.; Giglia, R.V.; Mayden, K.; Kerky, J.; Seigel, I. - Eggs retrieval for in vitro fertilization by sonographically controled vaginal culdocentesis. **Lancet**, 2:508-9, 1983.

Gwatkin, R.L.B.; Andersen, O.F.; Hutchinson, C.F. - Capacitation of hamster spermatozoa in vitro: the role of cumulus components. **J. Reprod. Fertil.**, 30:389-94, 1972.

Hendershot, G.E.; Mosher, W.D.; Pratt, W.F. - Infertility and age: An unresolved issue. **Fam. Plan. Perspectives**, 14:287, 1982.

Howe, R.S.; Wheeler, C.; Mastroiani Jr., L.; Blasco, L.; Tureck, R. - Pelvic infection after transvaginal ultrasound-guided ovum retrieval. **Fertil. Steril.**, 49:726-8, 1988.

Hughes, E.G.; King, C.; Wood, E.C. - A prospective study of prognostic factors in in vitro fertilization and embryo transfer. **Fertil. Steril.**, 51:838-44, 1989.

Hughes, E.G. Fedorkow, D.; Daya, S.; Sagle, M.; Van de Koppel, P.; Collins, J. - The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis of randomized controled trials. **Fertil. Steril.**, 58:888-96, 1992.

Johnston, I.; Lopata, A.; Speirs, A.; Hault, I.; Kellow, G.; Plessis, Y. - In vitro fertilization: The challenge of the eighties. **Fertil. Steril.**, 36:699-706, 1981.

Jones Jr., H.W.; Acosta, A.A.; Garcia, J.E. - A technique for the aspiration of oocytes from human ovarian follicles. **Fertil. Steril.**, 37:26-9, 1982.

Jones, G.S. - Use of purified gonadotrophins for ovarian stimulation in IVF. London, W.B. Saunders, 1985. p. 775-84.

Kiser, C.V.; Grabil, W.H.; Campbell, A.A. - **Trends and variations in fertility in the United States**. Cambridge, Massachusetts, Howard University Press, 1968.

Laufer, N.; Tarlatzis, B.C.; DeCherney, A.H.; Masters, J.T.; Haseltine, F.P.; MacLusky, N.; Naftolin, F. - Asynchrony between human cumulus-corona cell complex and oocyte maturation after human menopausal gonadotropin treatment for in vitro fertilization. **Fertil. Steril.**, 42:366-72, 1984.

Lenton, E.A.; Weston, G.A.; Cooke, I.D. - Long-term follow-up of the apparently normal couple with a complaint of infertility. **Fertil. Steril.**, 28:913-9, 1977.

Lopata, A.; Johnston, I.W.H.; Lenton, J.F.; Muchnichi, D.; Talbot, J.M.; Wood, C. - Collection of human oocytes at laparoscopy and laparotomy. **Fertil. Steril.**, 25:1030-4, 1974.

Machado, A.A. - Embarazo Múltiple. In: Cifuentes, R. (Ed), **Obstetricia de Alto Riesgo**. 2ª ed, Cali, Talleres gráficos de Imprenta Departamental, 1988. p. 179-98.

Mandelbaum, J.; Plachot, M. - Ovarian stimulation using human menopausal gonadotrophins with or without LHRH analogues in a long protocol for in vitro fertilization: A prospective randomized comparison. **Hum. Reprod.**, 5:565, 1990.

Matson, P.L.; Troup, S.A.; Lowe, B.; Ibrahim, Z.; Burslem, R.W.; Lieberman, B.A. - Fertilization of human oocytes in vitro by spermatozoa from oligozoospermic and normospermic men. **Int. J. Androl.**, 12:117-23, 1989.

Medical Research International; SART; The American Fertility Society. - In vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) in the United States: 1987 results from the IVF-ET registry. **Fertil. Steril.**, 51:13-19, 1989.

Medical Research International; SART; The American Fertility Society. - In vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) in the United States: 1988 results from the IVF-ET registry. **Fertil. Steril.**, 53:13-20, 1990.

Medical Research International; SART; The American Fertility Society. - In vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) in the United States: 1989 results from the IVF-ET registry. **Fertil. Steril.**, 55:14-23, 1991.

Medical Research International; SART; The American Fertility Society. - In vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) in the United States: 1990 results from the IVF-ET registry. **Fertil. Steril.**, 57:15-24, 1992.

Meheus, A. - Women's health: importance of reproductive tract infections, pelvic inflammatory disease and cervical cancer. In: Germain, A.; Holmes, K.K.; Piot, P.; Wasserheit, J.N. (Eds). **Reproductive Tract Infections - Global Impact and Priorities for Women's Reproductive Health**. New York, Plenum Press, 1992. p. 61-92.

Mouzon, J. e cols. - Dossier FIVNAT: analyse des résultats 1987. [FIVNAT file: analysis of 1987 results]. **Contraception, Fertilité et Sexualité**, 16:599-615, 1988.

National Perinatal Statistics Unit, Fertility Society of Australia. - IVF and GIFT pregnancies, Australia and New Zeland 1987. Sydney, University of Sydney, 1988.

Nijs, M.; Geerts, L.; van Roosendaal, E.; Segal-Bertin, G.; Vanderzwalmen, P.; Shoyzman, R. - Prevention of multiple pregnancies in an in vitro fertilization program. **Fertil. Steril.**, 59:1245-50, 1993.

Osis, M.J.D.; Hardy, E.E.; Simões, I.R.S.; Vera, S.; Faúndes, A. - Laqueadura tubária nos serviços de saúde do Estado de São Paulo. **Rev. Ginecol. Obstet.**, 1:195-204, 1990.

Parson, J.; Booker, M.; Goswamy, R.; Akkermans J.; Riddle A.; Sharma, V.; Wilson L.; Whitehead M.; Campbell, S. - Oocytes retrieval for in vitro fertilization by ultrasonically guided needle aspiration via the urethra. **Lancet**, :1076-1077, 1985.

Paulson, R.; Saver, M.; Francis, M.; Macaso, T.; Lobo, R. - In vitro fertilization in unstimulated cycles: the University of Southern California experience. **Fertil. Steril.**, 57:290-3, 1992.

Ranoux, C.; Aubriot, F.X.; Dubuissos, J.B.; Cardone, V.; Foulot, H.; Poirot, C.; Chevallier, O. - A new in vitro fertilization technique: intravaginal culture. **Fertil. Steril.**, 49:654-60, 1988.

Rock, J. & Menkin, M.F. - In vitro fertilization and cleavage of human ovarian eggs. **Science**, 100:105-7, 1944.

Romeu, A.; Muasher, S.J.; Acosta, A.A.; Veek, L.L.; Diaz, J.; Jones Jr., H.W.; Rosenwaks, Z. - Results of in vitro fertilization attempts in women 40 years of age and older: the Norkfolk experience. **Fertil. Steril.**, 47:130-6, 1987.

Rowe, P.J. & Farley, T.M.M. - The standarized investigation of the infertile couple. In: Rowe, P.J. & Vikhlyaena, E.M. (Eds), **Diagnosis and Treatment of Infertility**, Toronto, Hans Huber Publisher, 1988.

Schenker, J.G. & Weinstein, D. - Ovarian hiperstimulation syndrome: A current survey. **Fertil. Steril.**, 30:255-68, 1978.

Schenk, S.L. - Artificial insemination of mammals outside the mother. *Mitteilungen aus dem embryologischen Institut der K. Universität Wien*, 2:107, 1878.

Schmidt-Sarosi, C. - GnRH agonists in in vitro fertilization and embryo transfer. *Infert. Reprod. Med. Clin. North. Am.*, 4:83-98, 1993.

Schroeder, P. - Infertility and the world outside. *Fertil. Steril.*, 49:765-67, 1988.

Sharma, V.; Riddle, A.; Mason, B.A.; Pampiglione, J.; Campbell, S. - An analysis of factors influencing the establishment of clinical pregnancy in an ultrasound-based ambulatory in vitro fertilization program. *Fertil. Steril.*, 49:468-78, 1988.

Silva, J.L.P.; Pereira, B.; Barini, R.; Reis, C.; Faúndes, A. - Avaliação da curva de crescimento uterino na detecção de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional. *Ginecol. Obstet. Bras.*, 9:304-9, 1986.

Society for Assisted Reproductive Technology & The American Fertility Society. - Assisted reproductive technology in the United States and Canada: 1991 results from the Society for Assisted Reproductive Technology generated from The American Fertility Society Registry. *Fertil. Steril.*, 57:956-62, 1993.

Sotrel, G.; Page, D.; Donegan, P. - Etiology and Pathology of oviductal damage. In: Ginter Sotrel, Lea & Febiger (Eds.). *Tubal reconstructive surgery*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1990. p. 17-36.

Soupart, P. & Strong, P.A. - Ultrastructural observations on human oocytes fertilized in vitro. *Fertil. Steril.*, 25:11, 1974.

Speroff, L.; Glass, R.H.; Kase, N.G. - Investigation of the infertile couple. In: Speroff L, Glass RH & Kase NG (Eds). *Clin. Gynecol. Endocrinol. Infertil.*, Baltimore, Williams & Wilkins, 1989. p. 513-46.

Stephens, P.C. & Edwards, R.G. - Laparoscopic recovery of preovulatory human oocytes after priming of ovaries with gonadotrophins. *Lancet*, 1:683-9, 1970.

Stephens, P.C. & Edwards, R.G. - Reimplantation of a woman's embryo with subsequent tubal pregnancy. *Lancet*, 1:880-2, 1976.

Stephens, P.C. & Edwards, R.G. - Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet*, 2:366- , 1978.

Trounson, A.O.; Lenton, J.F.; Wood, C.; Webb, J.; Kovacs, G. - The investigation of idiopathic infertility by in vitro fertilization. **Fertil. Steril.**, 34:431-8, 1980.

Trounson, A.O.; Lenton, J.F.; Wood, C.; Webb, J.; Wood, J. - Pregnancies in human by fertilization in vitro and embryo transfer in the controlled ovulatory cycle. **Science**, 212:681-2, 1981.

Veek, L. - **Atlas of the human oocyte and early conceptus Vol II**, In: Williams and Wilkins (Eds), Baltimore, 1991.

Vessey, M.P.; Wright, N.H.; McPherson, K.; Wiggins, P. - Fertility after stopping different methods of contraception. **Brith. Med. Journal.**, 1:265-7, 1978.

Wentz, A.C.; Torbit, C.A.; Daniell, J.F.; Fleisher, A.C.; Garner, C.H.; Pittaway, D.E.; Christianson, C.D.; Repp, J.E.; Maxson, W.S. - Combined screening laparoscopy and timed follicle aspiration for human in vitro fertilization. **Fertil. Steril.**, 39:270-6, 1983.

Wikland, M.; Nilson, L.; Hansson, R.; Hamberger, L.; Janson, P.O. - Collection of human oocytes by the use of sonography. **Fertil. Steril.**, 39:603-8, 1983.

World Health Organization. - **Laboratory manual for the examination of human semen and semen-cervical mucus interaction**. Singapore, Press Concern, 1980.

World Health Organization. - **Recent advances in medically assisted conception**. WHO Technical Report Series 820, Switzerland, 1992.

Williams. - Gravidez multifetal. In: Pritchard, J.A. e MacDonald, P.C. (Eds), **Obstetrícia 16ª ed.**, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1983. p. 469-87.

Witt, B.R. - Pelvic factors and infertility. **Infertil. Reprod. Med. Clin. North. Am.**, 2:371-90, 1991.

Yovich, J.L.; Blackledge, D.G.; Richardson, P.A.; Matson, P.L.; Turner, S.R.; Draper, R. - Pregnancies following pronuclear stage tubal transfer. **Fertil. Steril.**, 48:851-7, 1987.

Zegers-Hochschild, F. & Aravena, J.P., **Registro Latinoamericano de Reproducción Asistida**, 1991.

Zegers-Hochschild, F. & Aravena, J.P., **Registro Latinoamericano de Reproducción Asistida**, 1992.

ANEXOS

ANEXO I

FORMULÁRIO GERAL

NF _____ HM _____ E _____
INICIAIS NOME MULHER : _____ DATA NASCIMENTO: __/ __/ __
IDADE : |__|__|
INICIAIS NOME HOMEM : _____ IDADE : |__|__|

ESPERMOGRAMA

[] = |__|__|__| X 10⁶
VIT = |__|__| %
MORF = |__|__| % normais
MOT A = _____ B = _____ C = _____ D = _____
TESTE HIPOOSMÓTICO : |__|__| %

CAPACITAÇÃO

1- SWIM - UP 2- PERCOLL
|__| |__|__|__| x 10⁶ |__|__|__| % A
|__| |__|__|__| x 10⁶ |__|__|__| % A

HD de ESTERILIDADE |__| |__| |__|

1 - TUBÁRIA	4 - IMUNOL.	7 - MASCULINO
2 - ENDOM.	5 - ESCA	9 - IGNORADO
3 - ANOV.	6 -CERVICAL	

TEMPO DE ESTERILIDADE EM ANOS: |__|__| TIPO DE ESTERILIDADE |__|

ANEXO II.

PROTOCOLO DE INDUÇÃO DE OVULAÇÃO

INICIAIS NOME MULHER: _____ NF _____ E _____

MÉTODO DE INDUÇÃO : |__|

1 - CC + hMG + hCG

Nº DE ORDEM DE INDUÇÃO _____

2 - LUPRON + hMG + hCG

DATA : MÊS |__|__| ANO |__|__|

TIPO DE INCUBAÇÃO : |__|

1 - VAGINAL

2 - ESTUFA CO₂

CAPACITAÇÃO :

1-SWIM-UP

2-PERCOLL

|__| |__|__|__| X 10⁶

A = |__|__|__| %

|__| |__|__|__| X 10⁶

A = |__|__|__| %

RESULTADOS :

. CANCELADO |__| 1 - SIM 2 - NÃO

. Nº DE FOLÍCULOS DE MAIS DE 15mm NO DIA DA PUNÇÃO |__|__|

. ENDOMÉTRIO: |__|__| NO DIA DA PUNÇÃO ESTRADIOL: |__|__|__|__|

. Nº DE FOLÍCULOS PUNÇIONADOS |__|__|

. Nº DE OÓCITOS RECUPERADOS |__|__|

. MATURAÇÃO DOS OÓCITOS

P_I _____ M_I _____ M_{II} _____ DEGENERADOS _____

MATUROS |__|__| IMATUROS |__|__|

. Nº DE OÓCITOS FERTILIZADOS |__|__|

. Nº DE EMBRIÕES DE BOA QUALIDADE |__|__|

. Nº DE EMBRIÕES TRANSFERIDOS |__|__|

. Nº DE EMBRIÕES IMPLANTADOS |__|__|