

**PAULO EDUARDO ALVES OLMOS FERNANDEZ**

---

---

**AVALIAÇÃO DO USO DE UM PROTOCOLO ECONÔMICO PARA O  
TRATAMENTO DA ESTERILIDADE CONJUGAL E MENSURAÇÃO  
DA REAL NECESSIDADE DE PROCEDIMENTOS DE FERTILIDADE  
ASSISTIDA EM POPULAÇÃO DE CASAIS ESTÉREIS**

---

---

Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina, área de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Doutor em Medicina, na área de Tocoginecologia

**ORIENTADOR: Prof. Dr. ABRAHAN JUAN ANTONIO DÍAZ MORAGUEZ**

**UNICAMP  
1999**



## **BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO**

**Aluno: PAULO EDUARDO ALVES OLMOS FERNANDEZ**

---

**Orientador: Prof. Dr. ABRAHAN JUAN ANTONIO DÍAZ MORAGUEZ**

---

### **Membros:**

1.

2.

3.

4.

5.

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade  
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

**Data: 21/07/99**



*Dedico este trabalho...*

**1.1.1. ... à lembrança**

*de meus pais,  
... à minha mulher Ana,  
... e às minhas filhas*

**1.1.2. Carolina e Renata.**



# Agradecimentos

---

*Ao amigo Prof. Dr. Juan Diaz, pelo privilégio de tê-lo como Orientador por duas vezes, no Mestrado e no Doutorado, pela sua orientação, confiança e amizade, tornando possível a realização deste sonho.*

*Ao Prof. Dr. Luis Bahamondes, pelo seu estímulo desinteressado, constante e amigo.*

*Ao Prof. Dr. José Antonio Simões, pelas valiosas sugestões.*

*Ao Prof. Dr. Aníbal Faúndes pela dedicação, atenção e pelos ensinamentos durante o curso de metodologia.*

*Ao amigo Prof. Dr. Sérgio Lianza, que muito me ajudou, tendo me estimulado em momentos de desânimo.*

*À Diretoria do Hospital Brigadeiro - Dr. Nelson Campos, Dr. Oswaldo Tempestini e Dra. Regina Iaconelli, que me deram o apoio necessário para a realização deste trabalho.*

*À Dra. Eunice Nishikawa, pela sua ajuda na revisão do texto.*

*À Mônica Tarantino e Rita Freire, pela ajuda em momentos difíceis de revisão do texto.*

*À Kátia de Lima, pela digitação da tese para a prova de qualificação.*

*A toda Assessoria Técnica do CAISM, especialmente à Sueli Chaves, Cyrene O.S.F.A. Camargo e Maria do Rosário G. R. Zullo, pelo apoio técnico de altíssima qualidade e disposição em ajudar, na revisão final da tese.*

*A toda equipe de enfermagem do Departamento de Ginecologia do Hospital Brigadeiro, pela prestimosa assistência aos médicos e pacientes.*

*A todos os funcionários da CEMICAMP e da UNICAMP, que me ajudaram direta ou indiretamente na realização deste trabalho.*

*E, especialmente, a todos os pacientes que aceitaram participar do estudo e que são a razão maior deste trabalho.*



**“A tua mulher será como a videira frutífera aos lados da tua casa; os teus filhos como plantas de oliveira à roda da tua mesa.”**

*Salmo 128*



# ***Símbolos, Siglas e Abreviaturas***

---

---

<b>AIDS</b>	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
<b>AFS</b>	American Fertility Society
<b>CC</b>	Citrato de clomifene
<b>ESCA</b>	Esterilidade sem causa aparente
<b>et al.</b>	e outros, e outras
<b>FIV</b>	Fertilização <i>in vitro</i>
<b>FSH</b>	Hormônio Folículo Estimulante
<b>GnRH</b>	Hormônio Liberador de Gonadotrofina
<b>hCG</b>	Gonadotrofina coriônica humana
<b>hMG</b>	Gonadotrofina da menopausa humana
<b>ICSI</b>	Injeção intracitoplasmática de espermatozóide
<b>IU</b>	Inseminação intra-uterina
<b>LH</b>	Hormônio Luteinizante
<b>LUF</b>	Síndrome do Folículo não roto
<b>mg</b>	Miligrama

<b>ml</b>	mililitro
<b>n</b>	número de casos
<b>ng</b>	nanograma
<b>PRL</b>	prolactina
<b>T3</b>	Triiodotironina
<b>T4</b>	Tetraiodotironina
<b>TRA</b>	Técnicas de Reprodução Assistida
<b>TSH</b>	Hormônio Estimulante da Tiróide

# *Resumo*

---

Este foi um trabalho prospectivo, descritivo, que estudou a evolução de 247 pacientes estéreis que procuraram tratamento no Serviço de Reprodução Humana do Hospital Brigadeiro em São Paulo. O objetivo do estudo foi avaliar a real necessidade de técnicas de fertilização assistida em uma população de casais estéreis, após terem sido tratados usando um protocolo econômico. Todos os casais foram acompanhados até obterem a gestação, abandonarem o tratamento, terem diagnóstico de mau prognóstico ou serem descontinuados após um ano de tratamento. Os tratamentos dependeram do diagnóstico e foram classificados em: a) fator ovulatório, b) fator tuboperitoneal, c) fator uterino, d) endometriose, e) varicocele f) fator masculino idiopático g) esterilidade sem causa aparente (ESCA). Os tipos de tratamentos incluídos como protocolo econômico foram: a) indução de ovulação, b) cirurgias laparoscópicas ou laparotômicas para correção de obstrução e/ou aderências, c) cirurgias histeroscópicas d) tratamento clínico e/ou cirúrgico para endometriose e) tratamento cirúrgico para varicocele f) inseminação intra-uterina. A taxa total de gravidez foi de 17%. Este resultado pode ser

considerado muito pobre, mostrando, em um primeiro momento, que o protocolo econômico é quase ineficiente . Entretanto, o protocolo mostrou-se útil para: a) definir quais casais possuem patologias irreversíveis, b) selecionar quem deveria ir para procedimentos de fertilização assistida c) Identificar as patologias que responderam bem a tratamentos simples, como o fator ovulatório sem patologias associadas. O fator ovulatório respondeu muito bem ao protocolo econômico, com 33% de taxa de gestação no primeiro ano. Concluiu-se que hospitais públicos deveriam ter a possibilidade de usar o protocolo econômico, que é útil para o tratamento de casos simples e bom para a triagem de casos que precisem de tratamentos mais sofisticados. O ideal seria que estes serviços com protocolo econômico tivessem a retaguarda de serviços de alta complexidade para tratar os casos mais complexos. Por outro lado, os serviços de alta complexidade deveriam ser usados somente por aquelas mulheres que realmente os necessite, para haver uma boa relação custo-benefício.

---

---

# Sumário

---

*Símbolos, Siglas e Abreviaturas*

*Resumo*

1. Introdução.....	1
2. Objetivos .....	14
2.1. Objetivo Geral .....	14
2.2. Objetivos Específicos.....	14
3. Casuística e Métodos.....	16
3.1. Voluntários .....	16
3.2. Critérios de inclusão.....	17
3.3. Critérios de exclusão.....	17
3.4. Procedimentos Diagnósticos .....	18
3.5. Acompanhamento dos Sujeitos .....	24
3.6. Critérios Para Descontinuação .....	25
3.7. Variáveis estudadas.....	27
3.8. Definição das variáveis .....	27
3.9. Coleta dos dados .....	30
3.10. Processamento de dados.....	30
3.11. Análise dos dados .....	30
3.12. Aspectos Éticos .....	31
4. Resultados .....	32
5. Discussão .....	47
5.1. Fator Ovulatório.....	49
5.2. Fator Masculino .....	55
5.3. Fator Tuboperitoneal .....	60
5.4. Fator Uterino.....	66
5.5. Endometriose.....	68
5.6. Esterilidade Sem Causa Aparente (ESCA).....	70
6. Conclusões .....	81
7. Summary.....	82
8. Referências Bibliográficas .....	84
9. Bibliografia de Normatizações.....	101
10. Anexos .....	102

# *1. Introdução*

---

A esterilidade conjugal é definida como a incapacidade de conceber um filho após um ano de relacionamento sexual sem o uso de métodos anticoncepcionais. Torna-se um problema de saúde pública, visto que esta incapacidade atinge aproximadamente 10% da população em idade fértil (JAFPE & JEWELWICZ, 1991).

A esterilidade pode ser conceituada como um problema multifatorial e não se restringe a uma única patologia ou recai sobre um único parceiro. Suas causas mais comuns são, na mulher, os distúrbios de ovulação, as patologias tubárias e peritoniais, a endometriose e as patologias uterinas. Para o homem, as causas mais freqüentes são a varicocele e o fator masculino idiopático. As incidências de fatores masculinos e femininos giram em torno de 40% cada. Nos 20% restantes, existem patologias associadas do homem e da mulher (GREENHALL & VESSEY, 1990).

Em grande parte dos casos, a esterilidade representa o primeiro problema existencial do casal. Coincidentemente, também poderá ser o primeiro problema existencial relevante de cada um dos parceiros. A incapacidade de



gerar filhos pode ser desestruturante ao equilíbrio emocional e também à manutenção da vida conjugal. Nessa situação, vários casais não medem esforços pessoais e financeiros para tentar a resolução do seu problema. Em vista de todos os recursos mobilizados para o tratamento da esterilidade, é importante que a escolha do método a ser aplicado para resolver o problema considere a melhor relação custo-efetividade naquilo que concerne ao tempo, custo financeiro e emocional (WRIGHT et al., 1991).

Vários tratamentos foram propostos desde o tempo de Hipócrates. Nos papiros egípcios, datados de 1800 a.C., há 17 prescrições para a resolução da esterilidade. Durante toda a história da Medicina, foram tentados vários tratamentos que resolvessem a esterilidade (PHILIPP, 1993).

Até os anos de 1950, o tratamento para a esterilidade conjugal era empírico, sem muitos diagnósticos e com poucas formas terapêuticas disponíveis. O primeiro grande impacto positivo no tratamento da esterilidade foi a introdução de medicamentos indutores da ovulação e o citrato de clomifene, na segunda metade do século XX (GREEMBLATT et al., 1961).

No período entre 1953 e 1955, LUNNENFELD e WATTEVILLE demonstraram que o extrato de urina de mulheres na pós-menopausa estimulava a espermatogênese e a foliculogênese em roedores e passaram a especular sobre suas aplicações terapêuticas. Rapidamente, pesquisadores de países como Itália, Alemanha, Suíça, Escócia e Suécia concentraram seus

esforços sobre o tema, obtendo êxito no final dos anos 50 e começo dos anos 60 (INSLER & LUNENFELD, 1988)

A verdadeira inovação no tratamento de esterilidade ocorreu em 1961, quando GREENBLATT e sua equipe descobriram o efeito estimulador na função ovariana em muitas mulheres com esterilidade anovulatória, exercido por uma droga não-esteróide análoga do estradiol, o citrato de clomifene (CC). Apesar de outros agentes indutores de ovulação terem sido introduzidos clinicamente em um momento posterior, pode-se afirmar que o tratamento com clomifene provavelmente ajudou mais mulheres estéreis a conceber do que qualquer outra forma de terapia da esterilidade. A taxa global de gravidez obtida em tratamentos com citrato de clomifene varia entre 25% a 35%, quando o regime padrão é prescrito (GREENBLATT et al.,1961;TAUBERT & KUHL, 1988; SHOHAM, ZOSMER, INSLER, 1991).

Antes do citrato de clomifene tornar-se disponível, alguns autores conseguiram um índice regular de sucesso tratando mulheres anovuladoras com corticosteróides. Em 1963, LUNNENFELD publicou resultados com as gonadotrofinas (hMG). Na época, essas substâncias foram extraídas da urina de mulheres na pós-menopausa e usada praticamente por mais de três décadas. Mais recentemente, OUT et al., 1995 publicaram resultados semelhantes com FSH puro, sintetizado por engenharia genética (LUNNENFELD, 1963; PERLOFF, SMITH, STEINBERG, 1965; TOAFF et al., 1978; OUT et al., 1995).

Contudo, um trabalho com o uso do hMG mostrando que a droga tinha efeitos colaterais importantes, tais como alta incidência de gravidez múltipla e hiperestimulação dos ovários, e que em alguns casos atingia proporções de risco de vida, acarretou na diminuição temporária do uso do medicamento. Dois anos depois, em 1968, BROWN et al., desenvolveram um método para detectar a quantidade de estrogênios na urina para monitorar respostas ovarianas e adequá-las ao tratamento (GEMZELL & ROOS , 1966; BROWN et al., 1968).

O próximo avanço importante ocorreu no início dos anos 80, com a publicação de um trabalho de CABAU & BESSIS (1981) destacando a importância da ultra-sonografia no acompanhamento das pacientes submetidas a este tratamento.

A eficácia das gonadotrofinas foi experimentada e comprovada principalmente nas pacientes não-respondedoras ao citrato de clomifene. JANSEN (1994) Jansen publicou uma boa alternativa de indução da ovulação com o hMG em tratamentos de esterilidade em pacientes que responderam mal ao citrato de clomifene.

Os resultados de gravidez com o uso de gonadotrofina apresentam uma certa uniformidade, em torno de 25% segundo vários autores. O número de abortos também corresponde a aproximadamente 25% dos casos de gestação, muito semelhante às taxas de abortamento com o uso do citrato de clomifene

(THOMPSON & HANSEN, 1970; BUTLER, 1972; SCHWARTZ et al., 1980; CHONG et al., 1991; VENN & LUMLEY, 1994).

Outra causa de esterilidade que sempre teve resultados de tratamento muito insatisfatórios foi o fator tuboperitoneal, correspondente a cerca de 50% dos casos de esterilidade feminina e 20% das causas totais de esterilidade. Os fatores tuboperitoneais começaram a ser diagnosticados desde o início do século, mas foi só a partir dos anos 70 que sua resposta ao tratamento cirúrgico obteve mais êxito, com o advento da microcirurgia. Com essa técnica, os resultados para reconstrução da tuba na porção distal (salpingostomia) variaram em torno de 20% a 25% de gravidez (FERGUSON, 1982).

SWOLIN, 1975, relatou resultados de 27% com feto vivo em um estudo de 33 pacientes e GRANT & ROBERTERSON (1971); apresentaram taxas de gestação de 44%. Mais recentemente, em uma revisão feita com 547 pacientes, foi obtida uma taxa de gestação de 11,7% (DUNPHY et al., 1996).

O primeiro a descrever o método de anastomose tubária com técnica microcirúrgica foi WINSTON (1977). GOMEL (1980), relatou que 53% de suas pacientes conseguiram obter gestações após a anastomose tubo-córnea.

Entretanto, SINGHAL, LI, COOKE (1991) não conseguiram resultados tão animadores. A controvérsia sobre os resultados da microcirurgia tubária cria a suspeita de que a seleção das melhores pacientes pode influenciar positivamente nos números de gestações apresentados.

As melhores estatísticas com microcirurgia não excedem 26% de gravidez e nascimento, mesmo com as técnicas mais aprimoradas (TEOH & KONDAVEETI, 1995).

Dependendo da causa, estes resultados podem ser diminuídos, tais como em 368 casos de salpingostomia com taxas de gravidez de 19,7%. Alguns autores relatam apenas 4%, enquanto outros, seja por seleção dos melhores casos ou por menor casuística, como relatam WATSON et al. 1990, alcançaram taxas globais de 23% de gestação (GOMEL & TAYLOR, 1992).

A endometriose pélvica é também um dos principais fatores de esterilidade feminina. Esta doença foi descrita ainda no século XIX por Von Rokitansky; entretanto, não foi estudada a contento até o início dos anos 60. Observa-se que sua incidência tem aumentado nos últimos anos como consequência do incremento e da maior utilização das técnicas de diagnóstico, que revelam casos de endometriose que antes ficavam sem diagnóstico. Doença de fisiopatologia desconhecida, em que ocorre o desenvolvimento das glândulas e do estroma endometrial em locais anômalos, não tem um grau de incidência comprovada. Suas taxas entre as mulheres estéreis variam de zero a 50% (COHEN, 1988; ACOSTA & SUELDO, 1996).

Atualmente, são indicados diferentes tratamentos para a endometriose, de acordo com a gravidade dos casos. O tratamento clínico é recomendado para os casos leves; em casos moderados é utilizada a laparoscopia e, em

casos severos, laparotomia para cirurgia conservadora com o intuito de preservar a fertilidade (BARBIERI, 1990).

Em geral, os tratamentos são realizados de maneira combinada. Um tratamento clínico pode utilizar progestogênios, danazol, gestrinona ou análogos do GnRH. É possível também realizar cirurgias em conjunto com outros tratamentos. BUTTRAM (1979) descreveu um estudo com 206 pacientes submetidas a tratamentos cirúrgicos e posteriormente tratadas com danazol. Algumas delas foram tratadas somente com biópsia, extirpação e coagulação térmica, completando com lavagem pélvica. Em outros 108 casos, foram agregadas o danazol e um análogo de GnRH. No grupo cirúrgico a taxa de gravidez foi de 66,6%, em pacientes também tratadas com danazol foi de 62,92% e nas tratadas com análogos, de 57,14% (COUTINHO, HUSSON, AZADIAN-BOULANGER, 1984; BAYER, SEIBEL, TAYMOR, 1988; FEDELE et al., 1989; ACOSTA & SUELDO, 1996).

O tratamento hormonal mais freqüente utilizado no combate à endometriose é o bloqueio hipotálamo-hipofisário induzido por danazol. Entretanto, mais recentemente o uso dos análogos do GnRH tem-se constituído como um grande elemento terapêutico para esta patologia (DMOWSKI, KAPETANAKIS, SCOMMEGNA, 1982).

A utilização dos análogos do GnRH na dosagem de 3,75mg mensal, na forma de depósito, durante um período de seis meses, diminui em até 50% a

endometriose, segundo a classificação da American Fertility Society (AMERICAN FERTILITY SOCIETY, 1985; VERCELLINI et al., 1990).

O fator masculino, que corresponde a aproximadamente metade dos casos de esterilidade, durante muito tempo ficou sem ter a devida valorização e compreensão dos seus mecanismos fisiológicos e fisiopatológicos. Suas principais causas são a varicocele, os processos inflamatórios e infecciosos e o fator idiopático.

Na investigação dos fatores masculinos, CHATEL, BIGOT, DECTOT, 1978 mostraram, através de tomografia, que a varicocele à esquerda estava presente em 70% dos homens estéreis. O método disponível mais sensível, a venografia espermática retrógrada, revela varicocele em 76% a 81% de pacientes estéreis (NARAYAN, AMPLATZ, GONZALES, 1981).

A eficiência da cirurgia de varicocele vem sendo discutida. RAGETH et al. (1992), realizaram exames em 257 homens, seis anos após o tratamento de esterilidade e mostraram que a taxa de gravidez dos casais havia sido de 42% no grupo de homens submetidos à cirurgia e de 45% nos não-operados. Nos casos em que o homem não foi operado e suas mulheres foram submetidas a outras formas de tratamento, os resultados obtidos indicaram que as terapias que melhoram a fertilidade das mulheres podem ser tão eficazes quanto a cirurgia de varicocele porque, a longo prazo, a taxa de gravidez foi semelhante (RAGETH et al., 1992).

Outra técnica que demonstra alguma eficácia no tratamento dos fatores masculinos é a inseminação artificial. Esta técnica, enquanto foi realizada no colo uterino, sem a manipulação laboratorial dos espermatozóides, pouco beneficiou o tratamento das patologias masculinas. Porém, somente com este procedimento laboratorial foi possível a introdução de espermatozóides dentro da cavidade uterina. Após a obtenção da tecnologia para a manipulação dos espermatozóides e a compreensão posterior de sua íntima interação fisiológica com o óvulo, pôde-se determinar quais os melhores procedimentos para os casos de esterilidade masculina (ARNY & QUAGLIARELLO, 1987; YUSOFF, 1996).

A partir desse avanço, o método foi amplamente difundido, tendo como índices de gestação resultados tão discrepantes quanto zero a 17% por ciclo, a até 62% por paciente (BARWIN, 1974; DODSON et al., 1987; HO et al., 1989).

A inseminação intra-uterina (IIU) continua demonstrando resultados controversos. Em uma metanálise, a taxa de gravidez por mulher foi de 19,8%, e a taxa de gravidez por ciclo foi de 6,6% (MATORRAS et al., 1991).

Os fatores prognósticos da IIU começaram a ser estudados em 1993, quando foi publicado um trabalho que mostrava que o método poderia ser benéfico para fatores masculinos leves, com capacitação espermática através da técnica de *swim-up* com motilidade 2+ e 3+ acima de 79%. O menor número de espermatozóides para se obter uma gestação após a lavagem foi de 1.000.000/ml, com motilidade de 70% (KOSSAKOWSKI, STEPHENSON, SMITH, 1993).



KRÜGER et al. (1988), entretanto, descreveram taxas de gestação muito limitadas com pacientes que tiveram espermatozóides capacitados abaixo de 5.000.000/ml com a IUI.

A estimulação ovariana controlada, associada à introdução dos espermatozóides dentro da cavidade uterina, possibilitou que um grande número de casais estéreis fossem beneficiados com um tratamento relativamente complexo, porém menor do que a tecnologia requerida para a fertilização *in vitro* (ALLEN et al., 1985; LALICH et al., 1988).

A inseminação intra-uterina não se presta exclusivamente aos tratamentos do fator masculino. Esse método, segundo vários autores, constitui uma boa opção de tratamento para pacientes que tenham pelo menos uma trompa funcional (HEWWIT et al., 1985; BOLTON et al., 1988; FRANCAVILLA et al., 1990).

Para os fatores ovulatórios, a indução com gonadotrofinas pode ser o grande contribuinte para a melhora das taxas de gestação. O fator cervical e a esterilidade sem causa aparente também podem ser beneficiados com o uso dessa técnica (KEMMANN et al., 1987; BOLTON et al., 1988).

Existe um consenso de que as maiores taxas de gravidez ocorrem nos primeiros quatro ciclos de tratamento. Alguns trabalhos relataram até 75% de gravidez nos primeiros dois ciclos e 81% nos quatro ciclos iniciais. FRIEDMAN et al. (1991), demonstraram taxas de 98% das gestações nos primeiros quatro ciclos de tratamento (KOSSAKOWSKI et al., 1993).

Quando STEPTOE & EDWARDS (1978), conceberam pela primeira vez utilizar a técnica de fertilização *in vitro* (FIV) em 1978, o principal problema que visavam a resolver era a obstrução tubária bilateral.

A fertilização *in vitro*, método que originalmente se destinava ao tratamento de causas tubárias e, mais tarde, a patologias masculinas, endometriose e problemas ovulatórios, experimenta atualmente um momento de grande destaque entre os tratamentos da esterilidade. Seu êxito e o maior domínio da técnica levaram a novos usos em casos de esterilidade não explicada e endometriose, em 1983, e nos casos de esterilidade masculina, em 1985. Em todas essas novas indicações, a FIV conseguiu bons resultados (COHEN, 1996).

Após várias publicações de resultados otimistas de aplicações da FIV, o método começou a ser utilizado mais largamente, passando a ser indicado para quase todos os casos de esterilidade. Algumas das conseqüências desse uso mais genérico da FIV são a eliminação de etapas diagnósticas e a exclusão das opções de tratamentos convencionais da esterilidade.

Existem, entretanto, diversas patologias relacionadas à esterilidade que podem ser tratadas com sucesso através dos métodos clássicos, poupando o casal dos desgastes trazidos por uma FIV desnecessária.

A indicação irrestrita da FIV implica em conduta terapêutica mais onerosa e com maiores chances de haver desgaste emocional dos pacientes. Não é raro que as pessoas em tratamento criem uma noção errônea de que a FIV consiste na única alternativa terapêutica para os seus problemas. Também

podem atribuir uma gravidade aumentada, havendo então um *stress* maior do casal em decorrência desta indicação amplificada (WRIGHT et al., 1991).

A possibilidade de iniciar imediatamente a FIV, prescindindo de alta acuracidade diagnóstica, pode ser benéfica em alguns casos, mas é necessário determinar com precisão os critérios para essa conduta. Não se pode ignorar que uma indicação genérica poderá resultar em grande ônus emocional e financeiro para o casal quando as expectativas são frustradas.

Outro fator observado é que as taxas de eficácia para algumas das patologias tratadas com métodos convencionais podem ser melhores nos tratamentos clássicos do que na FIV. A taxa de sucessos tende a ser maior porque o número de abandonos é menor (KARANDE et al., 1999).

Considerando todos os fatores descritos, este trabalho visa a definir quais as patologias que efetivamente se beneficiariam com a indicação precoce da fertilização *in vitro*, e determinar em que casos seria mais eficaz praticar o protocolo propedêutico e terapêutico econômico, baseado na realização de exames diagnósticos de alta acuracidade para determinação de tratamentos específicos.

Embora os tratamentos para casais estéreis tenham sido amplamente avaliados quanto à sua eficácia; isoladamente, não há muitos estudos nacionais que analisem a taxa de gravidez em uma população de casais estéreis durante período maior que um ano, com procedimentos clínicos e cirúrgicos incluindo a inseminação intra-uterina, que a partir de agora se denomina protocolo econômico.

Este estudo permitiu uma real avaliação da necessidade de procedimentos mais complexos em um serviço de esterilidade, para encaminhar o tratamento dos casos não resolvidos, com um protocolo de tratamento econômico.

Saber se a real necessidade de procedimentos mais complexos permite fazer uma avaliação de protocolos mais econômicos, e se estes devem ser utilizados em hospitais públicos, ou se a eficácia demonstra um grau tão pequeno de resolução, que tal tipo de atendimento só deve existir se acoplado a procedimentos de técnicas de reprodução assistida.

# 2. *Objetivos*

---

## 2.1. Objetivo Geral

Avaliar a taxa de gravidez resultante dos tratamentos tradicionais de esterilidade conjugal com um protocolo econômico, e a necessidade de procedimentos mais sofisticados como os métodos de fertilização *in vitro*.

## 2.2. Objetivos Específicos

1. Avaliar as freqüências das diversas patologias determinantes de esterilidade na população de casais estéreis.
2. Avaliar os resultados dos diversos tipos de tratamentos incluídos neste protocolo, frente a estas patologias.
3. Avaliar a real necessidade de tratamentos de reprodução assistida em uma população de casais estéreis, após terem sido submetidas a tratamentos com protocolo econômico, considerando que o resultado

negativo de gravidez, após os tratamentos clássicos, sugere a necessidade de técnicas de reprodução assistida para tratar a esterilidade do casal.

## 3. *Casuística e Métodos*

---

---

Foi um estudo prospectivo, descritivo, de *coorte*, de 247 casais estéreis que iniciaram seu atendimento entre 01/04/96 à 18/2/98, no Serviço de Reprodução Humana do Hospital Brigadeiro, em São Paulo.

### 3.1. **Voluntários**

Todas as pacientes que consultaram pela primeira vez por esterilidade no período já indicado, foram convidadas a participar do estudo. A amostra foi constituída por todas que aceitaram participar, que preencheram os critérios de inclusão e estavam dispostas a completar os procedimentos diagnósticos e de tratamento.

A participação dos casais foi voluntária e todos assinaram um Termo de Consentimento Informado, em que se explicava que o tempo de participação poderia ser bastante prolongado e alguns procedimentos seriam invasivos (ANEXO 1).

### **3.2. Critérios de inclusão**

- ? Período de esterilidade maior que um ano.
- ? Ter um companheiro regular.
- ? Casal disposto a submeter-se a todos os passos diagnósticos e de tratamento clínico e cirúrgico, conforme necessidade individual.
- ? Casal disposto a voltar regularmente para acompanhamento clínico.

### **3.3. Critérios de exclusão**

- ? Idade menor que 18 anos.
- ? Idade maior que 36 anos, da mulher, no momento da primeira consulta no Serviço de Reprodução Humana.
- ? Mulheres apresentando as seguintes patologias:
  - ? Obesidade severa (acima de 30% do peso ideal)
  - ? Qualquer tipo de neoplasia maligna
  - ? Hipertensão arterial severa
  - ? Nefropatias que contra-indicassem uma gravidez
  - ? *Diabetes mellitus* descompensado
  - ? Sorologia positiva para o vírus da AIDS
  - ? Antecedentes de câncer de mama



### **3.4. Procedimentos Diagnósticos**

#### **3.4.1. Procedimentos Preliminares à Investigação da Esterilidade**

Antes de chegarem ao serviço de reprodução humana, as mulheres foram atendidas pelo serviço de ginecologia geral, com rotina incluindo exame ginecológico, onde foi colhida citologia oncológica e realizado colposcopia, tratando-se qualquer patologia do trato genital inferior encontrada.

A anamnese registrou algumas variáveis independentes tais como: idade da paciente, idade do marido, tempo de esterilidade, antecedentes obstétricos, antecedentes pessoais e cirúrgicos do casal, ciclos menstruais.

#### **3.4.2. Primeira rotina diagnóstica**

A primeira rotina estabelecida para os exames do casal foi a seguinte: espermograma, espermocultura, dosagens hormonais de FSH, LH, PRL, dosagem de progesterona e histerossalpingografia.

- ? Espermograma - Com tempo de abstinência próximo à média do casal. Ou seja, para casais com duas a três relações sexuais por semana, o tempo de abstinência foi de dois ou três dias. Para aqueles casais que tinham relações sexuais diariamente, o período de abstinência foi de um dia.
- ? Espermocultura- Colhido na mesma amostra do espermograma.
- ? Dosagem de FSH, LH e Prolactina – Todas estas dosagens hormonais (FSH, LH, PRL) foram realizadas no terceiro dia do ciclo menstrual. O método utilizado foi a punção de veia periférica com *scalp*

heparinizado, realizada com a paciente em jejum e após repouso prévio de 45 minutos. Dosagem pela técnica de radioimunoensaio.

- ? Dosagem de Progesterona – A dosagem de progesterona foi feita no 22º, 23º ou 24º dia do ciclo menstrual, por meio de punção de veia periférica realizada com a paciente em jejum, com coleta direta e sem repouso prévio. Dosagem pela técnica de radioimunoensaio.
- ? Histerossalpingografia - Realizada de um a três dias após o término do sangramento menstrual. Todas as radiografias foram realizadas com cinco incidências, em tempos diferentes do período de enchimento do contraste.

#### **3.4.3. Critérios de normalidade para o primeiro nível de procedimento diagnóstico**

- ? Espermograma - O espermograma foi considerado normal com mais de 20.000.000/sptz/ml, e acima de 50% de motilidade do grau I.
- ? Progesterona – O nível plasmático de progesterona foi considerado normal com resultados acima de 10ng/ml. Níveis abaixo de 2,5ng/ml foram considerados indicadores de anovulação.
- ? FSH e LH – Foram considerados normais os resultados menores ou iguais a 15ng/ml.
- ? Prolactina - Foi considerado normal o resultado inferior a 24ng/ml.
- ? Histerossalpingografia – Resultados considerados normais se o exame revelar total preenchimento da cavidade uterina, das tubas e boa dispersão do contraste na cavidade pélvica.

#### 3.4.4. Segundo nível de procedimento diagnóstico

A segunda bateria de exames teve o objetivo de complementar o diagnóstico frente aos resultados dos exames da primeira bateria que estiveram fora dos critérios de normalidade anteriormente citados.

Cada uma das possibilidades de alteração dos resultados dos exames da primeira rotina gerou as seguintes indicações para a segunda rotina:

- ? Espermograma – Nos casos em que este exame acusou menos de 20.000.000/sptz/ml e/ou menos que 50% motilidade do grau I, a conduta foi solicitar exames de capacitação por técnica de *swim-up*.
- ? Progesterona – Quando a dosagem de progesterona mostrou níveis plasmáticos entre 2,5ng/ml e 10ng/ml, a conduta foi solicitar novas dosagens nos 19º, 21º e 23º dias do ciclo. A análise deste exame considera a somatória das três dosagens: acima de 15ng/ml, a paciente foi considerada normo-ovuladora; abaixo de 15ng/ml, o diagnóstico foi insuficiência do corpo lúteo.
- ? Prolactina – Quando o resultado da prolactina esteve acima de 24ng/ml, o procedimento adotado foi a realização de anamnese específica para detectar o uso de drogas que provocam hiperprolactinemia, tais como antidepressivos, neurolépticos, anti-hipertensivos e outros. A anamnese buscou também afastar causas locais (como cicatriz na face anterior do tórax e excesso de manipulação, entre outras) e gerais (hipotireoidismo, *stress*). Para afastar a hipótese de hipotireoidismo, foram pedidos os exames T3, T4 e TSH, com dosagens pela técnica de radioimunoensaio.

Nas dosagens de PRL acima de 50ng/ml, a conduta foi a realização de tomografia computadorizada de sela túrcica, para pesquisar a possível existência de tumores hipofisários.

? Histerossalpingografia – Nos casos em que foram detectados fatores obstrutivos em nível de colo e de corpo uterino, o esclarecimento diagnóstico foi dado por meio da histeroscopia diagnóstica.

Mulheres com diagnóstico primário de obstrução tubária e/ou má dispersão do contraste na cavidade pélvica tiveram a indicação de laparoscopia diagnóstica.

Quando todos os exames da primeira bateria foram considerados normais, o diagnóstico primário foi esterilidade sem causa aparente (ESCA). A pesquisa diagnóstica prosseguiu com a indicação de laparoscopia diagnóstica, para a pesquisa de patologias tubárias com falso-negativo à histerossalpingografia, endometriose e aderências peritubárias.

#### **3.4.5. Interpretação da segunda bateria diagnóstica e encaminhamento terapêutico**

O acompanhamento clínico foi programado de acordo com a análise dos resultados da segunda bateria de exames.

Além das visitas programadas, as pacientes foram informadas de que poderiam consultar cada vez que considerassem necessário.

? Capacitação Espermática (*Swim-up*) - Quando a recuperação espermática foi menor que 1.500.000/ml, o diagnóstico foi fator masculino grave. A conduta para o caso foi o encaminhamento

para a realização de técnica de fertilidade assistida com injeção intracitoplasmática de espermatozóides (ICSI).

- ? Nos casos em que a recuperação espermática foi maior que 1.500.000/ml e menor que 5.000.000/ml, o procedimento indicado foi a fertilização *in vitro* e transferência de embrião.
- ? Recuperação espermática acima de 5.000.000/ml permitiu a indicação de até quatro sessões de inseminação intra-uterina. Após essas quatro tentativas, os casais que não obtiveram gravidez foram encaminhados para a fertilização *in vitro*.
- ? Varicocele – Nas situações em que havia comprometimento da quantidade e motilidade dos espermatozóides (oligoastenospermia) em pacientes com parceiras de até 28 anos, foi pesquisada a varicocele através de exame físico e sonar Doppler. Nos casos positivos foi indicada a varicocelectomia. Casais em que as mulheres tinham idade acima de 28 anos e o resultado da capacitação espermática esteve acima de 5.000.000sptz/ml, a conduta seguida foi a indicação de inseminação intra-uterina (IIU). Abaixo desses valores, o casal foi encaminhado para a FIV.
- ? Infecções genitais masculinas – Quando o resultado da cultura do sêmen foi positivo, indicou-se o tratamento com antibioticoterapia. Foram prescritos antibióticos de acordo com a sensibilidade do antibiograma feito conjuntamente à espermocultura. O tratamento mínimo teve 15 dias de duração. O acompanhamento foi feito com novo espermograma, com cultura após 90 dias decorridos do término do tratamento. Nos casos em que o resultado da cultura permaneceu positivo, foi instituído outro tratamento antibiótico e repetido novo espermograma com cultura após 90 dias.

## **Laparoscopia Diagnóstica**

- ? Nos casos em que a laparoscopia diagnóstica revelou fator peritoneal, concomitantemente foi realizado procedimento cirúrgico-laparoscópico para tentativa de retirada da aderência.
- ? Nos casos em que a laparoscopia diagnóstica revelou obstrução tubária nos seus diversos segmentos, foi realizada no mesmo procedimento cirúrgico a microcirurgia tubária, através de laparotomia. Nos casos de microcirurgia tubária foram feitos acompanhamentos com histerossalpingografia após um período de três meses pós-cirúrgico, para constatação de permeabilidade tubária.
- ? Nos casos em que a laparoscopia diagnóstica revelou a presença de endometriose, foi feita a cauterização dos focos peritoneais e ovarianos com cautério bipolar. Todas as pacientes com endometriose foram submetidas a tratamentos com análogos de GnRH por um período de seis meses.

## **Alterações de progesterona:**

- ? Nos casos de anovulação e insuficiência do corpo lúteo, a conduta indicada foi a indução da ovulação. O tratamento foi iniciado com 50mg de citrato de clomifene do 2º ao 6º dia do ciclo. Para certificar a dose efetiva para produzir a ovulação, foi dosada a progesterona no 23º dia do ciclo. Quando esteve abaixo de 10ng/ml, foi aumentada a dose para 100mg/dia do 2º ao 6º dia, repetindo a dosagem de progesterona no 23º dia. Quando a progesterona se manteve inferior a 10ng/ml, a dose foi aumentada até 150 mg/dia do 2º ao 6º dia. Após o acerto da dose, foi dado um prazo de seis meses para a ocorrência da gravidez com uso do medicamento.

- ? Pacientes que não ovularam ou engravidaram com o citrato de clomifene tiveram a indicação de inseminação intra-uterina. A indução foi realizada com FSH urinário altamente purificado, ministrado da seguinte maneira: Dose de uma ampola de 75 unidades por dia nos dias 2, 4, 6 e 8 do ciclo menstrual e realização de ultra-sonografia transvaginal para acompanhamento do crescimento folicular a partir do oitavo dia do ciclo menstrual. A dose da gonadotrofina foi aumentada até o maior folículo atingir mais de 18mm de diâmetro, quando foram prescritas 10.000 unidades de HCG.
- ? Também houve indicação de IIU para casos de fator masculino com trompas normais e para os casos de esterilidade sem causa aparente.
- ? Após quatro tentativas frustradas de IIU, o casal foi encaminhado para a FIV.

### **3.5. Acompanhamento dos Sujeitos**

O acompanhamento dos casais foi diferenciado em relação às patologias apresentadas:

- ? Pacientes anovulatórias: seguimento da indução com citrato de clomifene com dosagem de progesterona entre o 22º e 24º dia do ciclo. As pacientes resistentes ao CC ou aquelas que não engravidaram após um período de seis meses de indução com progesterona alta, foram encaminhadas à IIU.
- ? Pacientes com endometriose: Acompanhamento após seis doses de análogos do GnRh. Após este período, realizou-se a monitorização do

restabelecimento da ovulação com dosagem de progesterona entre o 22º e 24º do ciclo.

- ? Pacientes submetidas à microcirurgia tubária: Pedido de histerossalpingografia após 90 dias da cirurgia para avaliação da permeabilidade tubária. Retorno trimestral das pacientes .
- ? Pacientes submetidas à videolaparoscopia para resolução de fatores peritoneais: Pedido de histerossalpingografia após 60 dias e retorno trimestral. Todas estas pacientes foram orientadas a acompanhar o dia da menstruação e procurar o serviço em caso de atraso menstrual, para evitar o risco de gravidez ectópica rota.
- ? Pacientes submetidos à varicocelectomia: acompanhamento de espermograma e *swim-up* após 90 dias da cirurgia.
- ? Pacientes com infecção no trato genital inferior: Acompanhamento com cultura e antibiograma após 30 dias do tratamento. Espermograma após 90 dias. Acompanhamento por um período de seis meses.

### **3.6. Critérios Para Descontinuação**

- ? Pacientes anovulatórias com uso de mais de seis meses do citrato de clomifene, com resultado de progesterona acima de 10ng/ml, que não obtiveram gravidez e foram submetidas a quatro ciclos de IIU, foram excluídas do estudo conforme critério de descontinuação da IIU.
- ? Pacientes submetidas a tratamento translaparoscópico para lise de aderências, cuja histerossalpingografia de controle após 90 dias mostrou alteração persistente, foram descontinuadas do estudo.



- ? Pacientes submetidas à microcirurgia tubária com histerossalpingografia de controle após 90 dias que mostrou obstrução, foram descontinuadas do estudo.
- ? Pacientes com endometriose e que foram tratadas durante seis meses com GnRH, foram acompanhadas durante um período de seis meses após o restabelecimento do eixo hipotálamo-hipofisário, quando foram descontinuadas do estudo.
- ? Pacientes com lesões aderenciais ou tumorais intra-uterinas: Realizou-se histerossalpingografia de controle após um período de 90 dias. Aquelas pacientes que mantiveram a lesão aderencial foram descontinuadas do estudo e as consideradas tratadas foram acompanhadas por um período de seis meses.
- ? Pacientes com varicocele: Acompanhamento do espermograma após 90 dias e acompanhamento clínico durante um período de 180 dias. Após este período foram encaminhados para IIU. Foram descontinuados do estudo conforme acompanhamento de IIU.
- ? Pacientes com infecção do trato genital masculino e alterações do espermograma foram reavaliados por um período de seis meses, após a normalização da cultura e do espermograma.
- ? Pacientes submetidas a, no máximo, quatro ciclos de inseminação intra-uterina foram acompanhadas por mais três meses após a última inseminação, quando foram descontinuadas do estudo.

O autor sugere que todos os pacientes descontinuados deste estudo sem ter conseguido obter uma gestação, deveriam ser submetidos a técnicas de reprodução assistida, como próximo protocolo a ser seguido.

### **3.7. Variáveis estudadas**

As variáveis de controle estudadas foram: idade da paciente, idade do marido, tipo de esterilidade, duração da esterilidade. As variáveis independentes foram anovulação, obstrução tubária, fator peritoneal, endometriose, fator uterino, fator masculino idiopático, varicocele, indução da ovulação, tratamento cirúrgico para patologias tubárias, tratamento cirúrgico para patologias peritoneais, tratamento de endometriose, varicocelectomia e inseminação intra-uterina.

As variáveis dependentes foram a presença ou ausência de gravidez.

### **3.8. Definição das variáveis**

#### **3.8.1. Variáveis de controle**

- ? Idade: anos completos da paciente, no momento da primeira consulta no Serviço de Reprodução Humana.
- ? Idade do marido: anos completos do marido, no momento da primeira consulta no Serviço de Reprodução Humana.
- ? Duração da esterilidade: Número de anos em que a paciente referiu estar mantendo relações sexuais regulares, com o mesmo parceiro, sem uso de métodos anticoncepcionais.
- ? Tipo de esterilidade: considerada primária ou secundária segundo a ausência ou presença de gestação anterior da paciente.
- ? Ritmo do ciclo menstrual: intervalo entre as menstruações e duração do sangramento menstrual.

### 3.8.2. Variáveis Independentes

- ? Anovulação: patologia diagnosticada por dosagem de progesterona abaixo de 2,5ng/ml no 22<sup>o</sup>, 23<sup>o</sup> ou 24<sup>o</sup> dia do ciclo menstrual.
- ? Insuficiência do corpo lúteo: Patologia diagnosticada inicialmente com dosagem de progesterona entre 2,5ng/ml e 10ng/ml no 23<sup>o</sup> dia do ciclo. Progesterona colhida em ciclo posterior nos dias 19<sup>o</sup>, 21<sup>o</sup> e 23<sup>o</sup>, com somatória inferior a 15,00ng/ml.
- ? Obstrução tubária: Ausência de passagem do contraste, pelas tubas uterinas, nos segmentos proximal, médio ou distal da trompa.
- ? Fator peritoneal: Má dispersão do contraste pela cavidade pélvica após a passagem pelas tubas uterinas.
- ? Endometriose: Patologia diagnosticada através da laparoscopia, com ou sem comprovação pela anatomia patológica. Estadiamento realizado a partir da classificação da *American Fertility Society* (AFS) (AMERICAN FERTILITY SOCIETY, 1985).
- ? Fator uterino: alterações na histerossalpingografia compatíveis com falha de enchimento do contraste e diagnosticadas através da histeroscopia.
- ? Varicocele: patologia diagnosticada por palpação do cordão espermático e através do sonar Doppler.
- ? Fator masculino: alterações no espermograma com contagem menor que 20.000.000 de espermatozóides por ml e motilidade menor que 50% em dois exames, e teste de capacitação espermática menor que 5.000.000/ml recuperados.

- ? Indução da ovulação: uso de medicamentos com o intuito de captar e desenvolver o crescimento dos folículos ovarianos. Utilização conforme descrito no item 5.4.5.
- ? Tratamento da endometriose: o tratamento foi estipulado de acordo com a Classificação da AFS: estádios 1a e 1b: tratamento clínico com análogos do GnRH durante um período de seis meses. Estádios com comprometimento aderencial: tratamento translaparoscópico com tentativa de resolução das aderências e cauterização dos focos. Uso de GnRH por um período de seis meses.
- ? Microcirurgia tubária: Cirurgia laparotômica com uso de microscópio cirúrgico, com aumento de 16 vezes. Reanastomose boca-a-boca, com sutura em dois planos (camada muscular e serosa) com fio de mono-nylon número 8-0, ou salpingoplastia distal com formação de neofímbria ou reimplante tubário nos casos de obstrução tubária proximal.
- ? Varicocelectomia: cirurgia realizada com incisão infrapúbica, suprapeniana com abordagem direta do cordão espermático e ligadura das veias espermáticas.
- ? Inseminação intra-uterina: introdução na cavidade uterina de espermatozóides previamente capacitados pela técnica de *swim-up*, percoll ou mini-percoll, após ter sido feita indução de ovulação, conforme descrito no item 5.4.5.2.

### **3.8.3. Variáveis Dependentes**

- ? Gravidez clínica: presença de saco gestacional com presença de batimentos cardíacos fetais ao exame de ultra-sonografia.

### **3.9. Coleta dos dados**

Os dados foram coletados em ficha previamente estabelecida de acordo com os dados relevantes para a pesquisa, e todas as informações de anamnese, exame físico, exames subsidiários e procedimentos realizados. Os dados foram conferidos semanalmente pelo pesquisador e por pessoa independente, para evitar erros de coleta.

### **3.10. Processamento de dados**

Todos os dados das fichas foram transcritos em duplicata para o computador para se evitar erros de digitação, sendo aplicado programa que corrige erros e inconsistência de dados.

### **3.11. Análise dos dados**

A variável dependente foi a presença de gravidez.

Foram comparadas as taxas de gravidez obtidas após a finalização do tratamento nas diferentes patologias. Não se realizou estudo por tabela de vida porque o fator tempo não foi considerado como um fator a ser avaliado.

Os casos foram estudados até se obter gravidez, a paciente abandonar o tratamento, chegar a um diagnóstico que indicasse prognóstico fechado ou até encaminhar as pacientes para procedimentos mais complexos. A gravidez

foi tratada como uma variável binária, que poderia ser positiva ou negativa durante todo o período.

### **3.12. Aspectos Éticos**

Todas as pacientes recrutadas no estudo tiveram o conhecimento de estar participando deste, e receberam informações completas dos procedimentos e diagnósticos terapêuticos.

As mulheres foram informadas sobre as possíveis complicações dos diversos tratamentos a que deveriam se submeter.

O projeto foi aprovado pela Comissão de Pesquisa e de Ética do CAISM e o estudo foi conduzido de acordo com os princípios da Declaração de Helsinque, que estabelece os procedimentos adequados para a pesquisa em seres humanos (DECLARACIÓN DE HELSINK, 1990).

## 4. Resultados

---

No momento da primeira consulta, quase três quartos das pacientes estavam na faixa dos 25 a 34 anos, 22% delas abaixo dos 25 anos e apenas um pouco mais de 5% tinham entre 35 e 36 anos de idade. Oitenta e cinco por cento dos maridos possuíam, no momento da primeira consulta, acima de 25 anos e um quarto deles tinha acima de 35 anos (Tabela 1).

**TABELA 1**

DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DA IDADE DOS CASAIS, NO MOMENTO DA PRIMEIRA CONSULTA

<b>Idade (anos)</b>	<b>Mulheres (%)</b>	<b>Maridos (%)</b>
Até 19	4,8	1,2
20 – 24	17,8	13,0
25 – 29	30,4	26,3
30 – 34	41,4	33,6
35 ou mais	5,6	25,6
Total	100,0	100,0

A Tabela 2 mostra que a predominância dos diagnósticos foi do fator tuboperitoneal, seguido de fator ovulatório com mais de um quarto dos casos. O fator masculino foi responsável por pouco menos de um quarto dos casos. O fator uterino esteve presente em 8,9% e a esterilidade sem causa aparente foi diagnosticada em apenas 6,5% dos casos.

**TABELA 2**

DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DOS FATORES DE ESTERILIDADE APÓS O PRIMEIRO PROCEDIMENTO DIAGNÓSTICO

<b>Fator</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Tubário + Peritoneal	67	27,1
Ovulatório	64	25,9
Masculino	59	23,9
Uterino	22	8,9
ESCA	16	6,5
Laqueadura	8	3,2
Abandono (Diagnóstico Desconhecido)	11	4,5
Total	247	100,0

A esterilidade primária esteve presente em 57,9% dos casos.

A Tabela 3 mostra que após o segundo procedimento diagnóstico, o fator tuboperitoneal esteve presente em quase um quarto dos casos, muito próximo ao número de fator ovulatório. O fator masculino esteve presente em praticamente 1/4 dos casos. A endometriose esteve presente em apenas 8% dos diagnósticos, muito próximo dos números encontrados no fator uterino. A



esterilidade sem causa aparente foi diagnosticada em 3,5% dos casos atendidos. Os casos de mulheres com laqueadura tubária, que solicitaram reversão, estiveram presentes também em 3,5% dos casos atendidos. O abandono durante o período diagnóstico compreendeu praticamente 1/5 dos casos estudados neste período.

**TABELA 3**

DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DOS FATORES DE ESTERILIDADE APÓS O SEGUNDO PROCEDIMENTO DIAGNÓSTICO

<b>Fator</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>casos com propedêutica completa (%)</b>
Tuboperitoneal	45	21,1	22,3
Ovulatório	57	23,2	28,3
Masculino	52	18,2	25,8
Endometriose	17	6,9	8,4
Uterino	16	6,5	7,9
ESCA	7	2,8	3,5
Laqueadura	7	2,8	3,5
Abandono 1ª fase	11	4,4	
Abandono 2ª fase	35	14,1	
<b>n</b>	<b>247</b>		<b>201</b>

A partir destes dados, todas as outras tabelas terão como total o número de pacientes tratadas que foi 201.

A Tabela 4 mostra que os casos de diagnóstico com fator ovulatório tiveram 1/3 de gestação dos casos tratados. Os casos de gestação em pacientes

com laqueadura compreenderam quase a metade dos casos tratados. O fator uterino também mostrou um resultado de gravidez muito próximo daqueles mostrados no fator ovulatório. Os casos de ESCA tiveram um bom resultado de tratamento com a inseminação intra-uterina, obtendo-se gestação em mais da metade dos casos tratados. O fator tuboperitoneal e o fator masculino obtiveram aproximadamente 1/6 e menos de 8% dos casos tratados, respectivamente. A endometriose alcançou êxito de tratamento em aproximadamente 6% dos casos.

**TABELA 4**

DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DE GRAVIDEZ SEGUNDO OS FATORES ETIOLÓGICOS DE ESTERILIDADE

<b>Patologia</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Ovulatório	19/57	33
Endometriose	1/17	6
Fator Tuboperitoneal	6/45	13
Fator Uterino	5/16	31
Laqueadura	3/7	43
ESCA	4/7	57
Fator Masculino	4/52	8

A Tabela 5 mostra que as taxas de gravidez foram semelhantes nos três primeiros ciclos de inseminação intra-uterina, havendo uma predominância no terceiro ciclo. No quarto ciclo não houve nenhuma gestação.

**TABELA 5**

TAXA ACUMULADA DE GRAVIDEZ COM IIU

<b>Ciclo</b>	<b>n</b>	<b>Gravidez</b>
1	38	5/38
2	30	9/38
3	14	12/38
4	4	12/38

A Tabela 6 mostra que aproximadamente 1/3 dos casos com lise de aderência e que foram operados por laparoscopia obtiveram gestação.

Os dois casos de salpingostomia realizados não resultaram em gestação.

**TABELA 6**

PROCEDIMENTOS LAPAROSCÓPICOS CIRÚRGICOS E GRAVIDEZ

	<b>n</b>	<b>Gravidez</b>
Lise de Aderências	11	4
Salpingostomia	2	0

A Tabela 7 mostra os diversos tipos de cirurgias histeroscópicas realizadas durante o período. Após a correção de sinéquia e retirada de mioma ocorreu gestação em 1/3 dos casos. Nos dois casos de retirada e pólipos de secção de septo houve uma gestação.

**TABELA 7****PROCEDIMENTOS HISTEROSCÓPICOS E % DE GRAVIDEZ**

	<b>n</b>	<b>Gravidez</b>
Lise de Sinéquia	6	2 (1 abo)
Retirada de Pólipo	2	1
Retirada de Mioma	3	1
Secção de Septo	2	1

A Tabela 8 mostra as taxas de gravidez nos diversos tipos de cirurgia realizadas com o intuito de reverter o trânsito. Os resultados foram mais favoráveis para a reanastomose pós-laqueadura, com três gestações em sete casos. Houve um caso de gestação por reanastomose pós-processo infeccioso. Houve uma gravidez ectópica após cinco cirurgias de salpingoplastia distal. Não se obteve gravidez após reimplante tubário.

**TABELA 8****LAPAROTOMIAS REALIZADAS E GRAVIDEZ**

	<b>n</b>	<b>Gravidez</b>
Reanastomose pós-laqueadura	7	3
Reanastomose pós-obstrução	3	1
Reimplante tubário	2	0
Salpingoplastia	5	1 (ectópica)

A Tabela 9 mostra a taxa de gravidez com o uso do citrato de clomifene na dose de 50mg. Notar que não houve gestações no quinto e sexto ciclos de tratamento.

**TABELA 9****TAXA DE GRAVIDEZ COM CC 50mg DURANTE OS SEIS CICLOS DE TRATAMENTO**

<b>Ciclo</b>	<b>n</b>	<b>Gravidez</b>	<b>Gravidez (%)</b>	<b>Acumulada(%)</b>
1	40	6	15,0	15,0
2	27	5	18,5	27,5
3	8	1	12,5	30,0
4	3	1	32,5	32,5
5	1	0	0,0	32,5
6	1	0	0,0	32,5

A Tabela 10 mostra a distribuição das gestações segundo o mês de tratamento com 100mg de CC. Somente houve gestação nos dois primeiros ciclos de tratamento.

**TABELA 10**

TAXA DE GRAVIDEZ COM 100mg DE CC DURANTE OS CICLOS DE TRATAMENTO

<b>Ciclo</b>	<b>n</b>	<b>Gravidez</b>	<b>Gravidez (%)</b>	<b>Acumulado</b>
1	15	1/15	6,6	1/15
2	8	1/8	12,5	2/15
3	3	0	0,0	2/15

A Tabela 11 mostra as taxas de gravidez com o uso de 150mg de CC. Somente foram realizados dois ciclos com esta dosagem, sendo que só houve gravidez no primeiro ciclo de tratamento.

**TABELA 11**

TAXA DE GRAVIDEZ COM 150mg DE CC DURANTE OS CICLOS DE TRATAMENTO

<b>Ciclo</b>	<b>n</b>	<b>Gravidez</b>	<b>Gravidez (%)</b>
1	8	1/8	12,5
2	3	0/3	0,0

O resultado global com o uso do citrato de clomifene nas doses ovulatórias foi de 40% de gravidez, das quais houve 25% de aborto.

A Tabela 12 mostra a distribuição dos casos atendidos no período. Houve um total de 28,3% de abandono, 17% de gestação e quase um quarto dos casos foram encaminhados para FIV diretamente. Aproximadamente 6% dos casais tiveram o prognóstico fechado. Foi realizado tratamento até o final de todas as etapas em praticamente um terço da população estudada. Não houve gravidez, apesar do tratamento completo, em um quarto da população estudada.

**TABELA 12**

ACOMPANHAMENTO GERAL DOS CASOS ATENDIDOS NO PERÍODO

Abandono 1º estágio diagnóstico	11	4,5	
Abandono no 2º estágio diagnóstico	35	14,7	
Abandono durante o tratamento	24	9,7	
Prognóstico Fechado	15	6,1	
Encaminhamentos para FIV	60	24,3	
Casos tratados até o final	102	41,3	
Gravidez	42	17,0	41,5
Não-gravidez	60	24,3	58,5
Total de pacientes	247		

A Tabela 13 mostra uma visão geral dos procedimentos realizados durante o período. O maior número de procedimentos foi a indução da ovulação com citrato de clomifene, seguido das inseminações intra-uterinas. Dentre os procedimentos com necessidade de anestesia, as laparoscopias

diagnósticas foram o procedimento mais realizado, seguido de laparotomias. O número de histeroscopias diagnósticas e cirúrgicas e de laparoscopias cirúrgicas foram muito próximos. A cirurgia de varicocele foi realizada em apenas cinco casos.

**TABELA 13**

**ACOMPANHAMENTO GERAL DOS CASOS TRATADOS NO PERÍODO**

	<b>n</b>
Induções com CC	117
Laparoscopias Diagnósticas	62
Laparoscopias Cirúrgicas	13
Histeroscopias Diagnósticas	16
Histeroscopias Cirúrgicas	13
Laparotomias	22
Inseminações Intra-uterinas	86
Varicocelectomias	5

A Tabela 14 mostra a evolução das gestações. Em aproximadamente 3/4 delas as gestações foram tópicas, enquanto em aproximadamente 1/6 ocorreu aborto. Uma em cada 14 gestações foi ectópica.

**TABELA 14**

**EVOLUÇÃO DAS GESTAÇÕES DURANTE O PERÍODO**



	n	%
Gravidez Tópica	32	76,1
Gravidez Ectópica	3	7,1
Abortos	7	16,6
Total	42	

As próximas tabelas mostram a evolução dos casos segundo as patologias diagnosticadas.

A Tabela 15 mostra a evolução de todos os casos de fator masculino diagnosticados primariamente, sendo alta a taxa de abandono (21,1%). Praticamente metade dos casos foram encaminhados para procedimentos de alta complexidade. Houve três casos de azoospermia. Dos 20 casos tratados, houve quatro gestações.

**TABELA 15**

**EVOLUÇÃO DOS CASOS DE FATOR MACULINO**

	n
Diagnóstico Primário	85
Abandono	18
Azoospermia (Prognóstico Fechado)	3
Encaminhados Para Fiv	44
Casos Tratados	20
Gestações	4

A Tabela 16 mostra a evolução de todos os casos de fator ovulatório diagnosticados primariamente, onde não houve taxa de abandono. O

diagnóstico de anovulação foi realizado em 61,5%, o prognóstico foi fechado por menopausa precoce em 4,5% dos casos e a hiperprolactinemia esteve presente em 11% dos casos de fator ovulatório. Houve 12,5% de casos de insuficiência do corpo lúteo e 33,3% de taxa de gravidez.

**TABELA 16**

EVOLUÇÃO DOS CASOS DE FATOR OVULATÓRIO

	n	%
Diagnóstico	57	100,0
Abandono	0	0,0
Anovulação	39	61,0
Menopausa Precoce(Prognóstico Fechado)	3	4,5
Hiperprolactinemia	7	11,0
Insuficiência Do Corpo Lúteo	8	12,5
Gestações	19	33,3

A Tabela 17 mostra a evolução de todos os casos de fator tuboperitoneal, excluídos os de laqueadura tubária. Inicialmente houve um grupo de 67 mulheres, sendo que 15 abandonaram o tratamento; 22 foram encaminhadas para FIV e em 30 casos com alguma possibilidade de gravidez por cirurgia reconstrutiva, ocorreram seis gestações.

**TABELA 17**

EVOLUÇÃO DOS CASOS DE FATOR TUBOPERITONEAL

	n

Diagnóstico	67
Abandono	15
Encaminhados Para Fiv	22
Reversão Cirúrgica	30
Gestações	6

A Tabela 18 mostra a evolução de todos os casos de fator uterino. Do total de 17 casos observados como fator uterino pela histerossalpingografia, houve um único caso de abandono e foram realizadas 16 histeroscopias diagnósticas, houve três casos de falso-positivo e em 13 casos foi realizado algum tipo de cirurgia histeroscópica. Destes, houve um total de cinco gestações.

**TABELA 18**

**EVOLUÇÃO DOS CASOS DE FATOR UTERINO**

	<b>n</b>
Diagnóstico	17
Diagnóstico falso-positivo	3
Abandono	1
Casos Tratados	13
Gestações	5

A Tabela 19 mostra os casos de endometriose diagnosticados. Após a propedêutica secundária foram diagnosticados 17 casos. Não houve abandono entre estas pacientes. Do total de 17 pacientes tratadas, houve um único caso de gestação.

**TABELA 19****EVOLUÇÃO DOS CASOS DE ENDOMETRIOSE**

	<b>n</b>
Diagnóstico	17
Abandono	0
Tratamento	17
Gestações	1

A Tabela 20 mostra o total de sete pacientes que tiveram o diagnóstico de ESCA. Não houve abandono e todas realizaram tratamento com inseminação intra-uterina. Houve quatro casos de gravidez.

**TABELA 20****EVOLUÇÃO DOS CASOS DE ESCA**

	<b>n</b>
Diagnóstico	7
Abandono	0
Tratamento	7
Gestações	4

A Tabela 21 mostra a evolução de todos os casos de laqueadura tubária com desejo de reversibilidade. Houve um total de oito casos iniciais, dos quais um teve o prognóstico fechado por salpingectomia distal, e foram realizadas sete reanastomoses com três gestações.

**TABELA 21**

## EVOLUÇÃO DOS CASOS DE PACIENTES COM LAQUEADURA TUBÁRIA

---

	<b>n</b>
Diagnóstico Primário	8
Abandono	0
Prognóstico Fechado	1
Tratamento	7
Gestações	3

---

## 5. *Discussão*

---

A fertilização *in vitro* tem sido uma técnica muito utilizada por vários autores, na condição de método de escolha, para tratar as mais diversas causas da esterilidade conjugal. Mas, por causa do seu custo elevado e por ser um tratamento agressivo, não deveria ser recomendado como tratamento inicial para todos os casos de esterilidade. Existe consenso de que as técnicas de reprodução assistida devem ser recomendadas como recurso alternativo quando as técnicas mais tradicionais fracassam, ou quando não têm nenhuma possibilidade de sucesso (YUSSOF, 1996).

Nosso primeiro objetivo era avaliar os resultados de um protocolo econômico para tratamento da esterilidade conjugal, e entre os procedimentos utilizados, esteve a inseminação intra-uterina.

Se formos analisar isoladamente a variável tempo de esterilidade, segundo trabalho publicado por BAHAMONDES et al., 1994 em que é demonstrada a diminuição de resultados da taxa de gravidez quando comparados ao tempo de esterilidade, o prognóstico desses pacientes seria bom. Quanto maior o tempo de esterilidade, menor a probabilidade de sucesso.

O resultado obtido de 17% de gestações pode parecer, inicialmente, muito baixo quando comparado aos índices proporcionados pelo método de fertilização *in vitro*, que variam entre 20% a 25% por ciclo, dependendo da patologia (JONES, 1986).

Os nossos resultados seriam ainda menores se comparados com a população que normalmente é atendida em centros de fertilização *in vitro* que, habitualmente, tem uma esterilidade de maior tempo de duração e uma prevalência de patologias mais complexas (DAWOOD, 1996).

De modo geral, as técnicas de reprodução assistida (TRA) deveriam ser aplicadas a casos mais complexos ou que já tivessem sido alvo de tentativas fracassadas. Porém, o que estes números estariam sugerindo, à primeira vista, é que seria mais eficaz iniciar com tratamentos baseados em procedimentos mais agressivos, eliminando etapas diagnósticas e terapêuticas anteriores.

O que ocorre é que esta é uma impressão superficial, pois se analisarmos os resultados obtidos em determinadas patologias, com o protocolo econômico utilizado neste estudo, estes podem ser muito próximos dos resultados associados à aplicação das TRA. Desse modo, poderia haver benefícios na realização de uma triagem das patologias que poderiam ter êxito com uso de métodos menos agressivos.

O custo emocional do protocolo econômico é menor porque, à exceção da laparoscopia e histeroscopia, os procedimentos não são agressivos do

ponto de vista físico e, até certo ponto, menos impactantes para o paciente do que as TRA (WRIGHT et al., 1991).

Para se chegar a uma conclusão definitiva sobre a utilidade de um protocolo econômico, é necessário analisar as causas identificadas da esterilidade e os resultados do tratamento proposto frente a essas patologias.

### **5.1. Fator Ovulatório**

O fator ovulatório esteve presente em aproximadamente 30% dos casos. Esses resultados se assemelham aos encontrados por SPEROFF, GLASS, KASE em 1989, que relataram um pouco mais de 20% dos casos. CORSON, 1986, porém, havia relatado a possível variabilidade da frequência de determinadas patologias como algo próprio da clientela a ser tomada na amostra.

Mais da metade das pacientes que estudamos tinham níveis de progesterona acima de 10ng/ml, o que nos faz supor que fossem ovulatórias. Poderia haver discrepância para os casos de síndrome do folículo não-roto (LUF), em que a progesterona se mantém alta mesmo com a ausência da extrusão ovular.

Vários autores publicaram artigos evidenciando os bons resultados da dosagem de progesterona no período lúteo tardio, para afirmar ou descartar o diagnóstico de ovulação (JONES, AKSEL, WENTZ, 1974; ROSENFELD, CHUDOW, BRONSON, 1980).



Constatamos que 11% das pacientes com algum problema ovulatório apresentavam dosagens de prolactina alteradas. Esse resultado reforça a necessidade de fazer dosagens de prolactina durante um protocolo econômico, em que é importante saber a razão etiológica do processo ovulatório para adequação do tratamento (PEPPERELL, 1981).

Poderíamos ter usado, concomitantemente, outros métodos para diagnóstico da ovulação, como por exemplo a ultra-sonografia pélvica endovaginal seriada para diagnóstico da extrusão ovular (HACKELOER, FLEMING, ROBINSON, 1979). Desse modo, estaríamos excluindo a possibilidade de diagnóstico falso-negativo de ovulação de pacientes que eventualmente tivessem LUF (JANNSEN-CASPERS et al., 1986). Infelizmente, o método foi descartado porque sua realização demandaria a implantação de muitas alterações na rotina de funcionamento do serviço de ultra-sonografia do hospital.

Provavelmente, a idade das pacientes não afetou negativamente os prognósticos de tratamento, embora vários trabalhos apontem uma diminuição progressiva das taxas de gestação à medida que a mulher envelhece (MENKEN, TRUSSELL, LARSEN, 1986; PLACHOT et al., 1988; GRIFO et al., 1994). Neste caso, todas as mulheres da população atendida registravam idades de até 36 anos.

A fixação de um limite etário como parâmetro negativo para a indução da ovulação vem sendo questionada por muitos autores. TONER et al. 1991, por exemplo, indicaram a dosagem do hormônio folículo-estimulante (FSH) no

terceiro dia do ciclo como o fator mais relevante para definir o prognóstico de indução da ovulação em mulheres de mais idade.

Anos antes, NAVOT, ROSEMWAKS, MARGALIOTH (1987), haviam idealizado um exame que corresponderia melhor ao prognóstico nos casos de indução com citrato de clomifene. A interpretação dada pelos autores foi que o aumento desmesurado do FSH, após os cinco dias de tomada do medicamento, indicaria um mau prognóstico. O grupo discordava da posição defendida por MUASHER et al. 1988, que estabelecia o nível crítico de FSH no terceiro dia do ciclo em 15ng/ml. Já a interpretação dada por LOUMAYE et al. 1990, é que já no primeiro dia após a ingestão de CC é possível saber se a paciente terá um melhor prognóstico quando a soma de FSH for maior que 26mg/ml.

Na nossa casuística, por se tratar de pacientes jovens, essa dosagem não se mostrou significativa, tendo servido apenas para encerrar três casos de menopausa precoce.

A nossa distribuição de quase 60% dos casos de esterilidade primária é muito semelhante à encontrada por FERNANDES & BAHAMONDES (1996) no Brasil. Notamos ainda que, entre as pacientes com esterilidade primária, prevaleciam as mulheres mais jovens. Também é entre as pacientes com esterilidade primária que se dá a maior parte dos casos provocados por fator ovulatório. Nossas estatísticas são semelhantes às encontradas na literatura. Tais ocorrências determinam que as pacientes com esterilidade primária

possuam melhor prognóstico em relação às com esterilidade secundária (FERNANDES & BAHAMONDES, 1996).

Após uma única dosagem de progesterona, constatamos que uma de cada seis pacientes registrava níveis de progesterona intermediários, entre 2,5ng/ml e 10ng/ml, fazendo supor o diagnóstico de insuficiência do corpo lúteo. Sendo assim, para evidenciar melhor essa suposição diagnóstica, optamos pelo método de três dosagens consecutivas na fase lútea tardia (ABRAHAM, MAROULIS, MARSHALL, 1974).

Optamos por isto, apesar das considerações feitas por DAVIS et al. 1989, recomendando a biópsia de endométrio como o exame mais adequado para tal patologia. Baseamos nossa escolha nas discussões feitas por JONES 1977, que colocou a necessidade de, no mínimo, dois exames consecutivos para diagnóstico da insuficiência do corpo lúteo, e em tantas outras afirmações semelhantes, como NOYES & HAMAN (1953) e LI et al. (1989), que encontraram somente 31% e 29% de concordância nas leituras histológicas, respectivamente.

Não houve nenhum caso de gravidez múltipla.

O resumo de nossos resultados mostrou que 16 de 40 mulheres com casos de anovulação (40%) engravidaram só com o CC e 12 destes casos foram gestações normais, com quatro abortos (25% das gestações).

HANCOCK & OAKLEY (1973), descreveram a incidência de 80% de ovulação nas pacientes submetidas ao tratamento com CC e 40% de gestações. A discrepância, segundo os autores, deve-se aos efeitos antiestrogênicos do medicamento, que acarretam uma atrofia endometrial relativa no momento da nidificação e uma diminuição da secreção do muco cervical no período pré-ovulatório (HANCOCK & OAKLEY 1973).

Em trabalho realizado em 1978, foi relatado 50% de gravidezes com 50mg e 20% das gravidezes com 100mg (DRAKE, TREDWAY, BUCHANAN, 1978). Outros autores tiveram resultados bem mais surpreendentes com regimes de aumento progressivo da dose por até 750mg/ciclo, chegando a índices entre 80% e 90% de gestações (RUST, ISRAEL, MISHELL, 1974).

VENN & LUMLEY (1994), descreveram em estudo retrospectivo de 12 anos de evolução, o aumento de gestações ectópicas, abortos e prematuridade relacionados com o uso de CC.

JOHNSON & PEARCE, 1990, relataram até 48% de aborto em pacientes tratadas com CC, em uma casuística de 23 casos. CHONG et al, 1991, obtiveram 21,1% de abortos a partir de uma casuística de 228 casos.

Num estudo prospectivo bastante interessante com 24 pacientes com Beta HCG positivo, houve 12 abortos subclínicos (50% de todas as gestações), três abortos clínicos (12,5% de todas as gestações) e 25% de gravidezes clínicas. Neste trabalho, porém, eles não dividiram as pacientes segundo a dose utilizada (BATEMAN et al., 1992).

SHOHAM, ZOSMER, INSLER 1991, relataram uma taxa de aborto com citrato de clomifene de 16%, muito semelhante à da população em geral.

TOSHINOBU et al. 1979, relatam 28,1% de freqüência de abortos espontâneos no primeiro mês de tratamento. É um índice elevado. Os principais fatores sugeridos por esses autores para justificar as perdas fetais precoces são a atrofia do endométrio, defeitos na maturação do ovo e anomalias cromossômicas. É possível que o efeito antiestrogênico do medicamento interfira no folículo.

Essa revisão da literatura mostra que existe uma grande variabilidade dos resultados com o fator ovulatório só com o CC. Nossos resultados estão dentro da faixa habitualmente encontradas na literatura.

O prognóstico da inseminação intra-uterina está relacionado ao tipo de indução e ao fator que gerou a indicação. As pacientes que foram submetidas a tentativas de inseminação intra-uterina foram as que não se beneficiaram com o uso do citrato de clomifene e os casais com fator masculino leve - acima de 5.000.000/ml pós-*swim-up* (KOSSAKOWSKI, et al.,1993) .

SUNDE, KAHN, MOLNE (1988), reportaram 25% de gestações com IIU. DODSON et al., 1987, encontraram taxas próximas a 30% em três ciclos de tentativas.

O que chama a atenção em nossos resultados é que estes diferem da literatura, que aponta uma diminuição de chance de gravidez progressiva ao

número de ciclos (KHALIFA et al., 1995). Em nossos resultados tivemos uma taxa maior de gravidez no terceiro ciclo. Concordamos com a literatura com uma diminuição abrupta de resultados após o terceiro ciclo ( MARTINEZ et al., 1993). Não tivemos nenhuma gravidez no quarto ciclo.

Podemos considerar que os fatores ovulatórios obtiveram um bom resultado de gestação com os tratamentos hormonais clássicos, independentemente das suas causas: anovulação hiperestrogênica, hipoestrogênica ou influência do eixo por hiperprolactinemia, supra-renal ou de tiróide.

Houve um resultado de 19 gestações em 57 pacientes tratadas de fator ovulatório, o que significa 33,33% de gestações obtidas com o protocolo econômico. Podemos dizer, portanto, que as pacientes com fator ovulatório têm um bom índice de gestação com um tratamento baseado em um protocolo econômico - procedimentos de estimulação mais simples e com menos tecnologia embargada na manipulação de gametas, que devem ser experimentados antes da recomendação de qualquer técnica mais agressiva.

## **5.2. Fator Masculino**

O diagnóstico do fator masculino de esterilidade esteve presente em 22,3% dos casos examinados, número que não é semelhante à maioria dos trabalhos publicados na literatura, como por exemplo PALERMO et al. (1992), e SILBER, 1995 que registraram aproximadamente metade dos casos de uma população geral com algum envolvimento do fator masculino. Na tentativa de

interpretar a baixa incidência do fator masculino neste estudo, recorreremos a JACOBS (1988), que relata a variabilidade de fatores individuais segundo o estudo populacional realizado.

Consideramos ainda que os os resultados deste estudo podem ter sido influenciados pelas características do Serviço de Reprodução Humana do Hospital Brigadeiro, em São Paulo. Trata-se de um atendimento muito ligado ao serviço de ginecologia, sendo que a parte ginecológica presta serviços de apoio terciário à Rede Pública Estadual, na área de Esterilidade Feminina, não havendo uma repercussão tão expressiva da parte andrológica do serviço. Os fatores masculinos de esterilidade acabam sendo atendidos por urologistas de hospitais regionais que, muitas vezes, não valorizam a importância de um tratamento mais voltado para o casal, com superovulação da paciente e posterior uso das Técnicas de Reprodução Assistida.

Muitos urologistas ainda insistem em recomendar tratamentos clínicos à base de citrato de clomifene, de gonadotrofinas ou até tratamentos cirúrgicos que não aumentam a chance estatística de gestação, segundo descrevem BREMNER et al. 1981, e mais recentemente, CUMMINS & JEQUIER, 1994. Contudo, tais tratamentos podem, de maneira enganosa, revelar níveis mais elevados de espermatozóides por ejaculação, sem que a mudança represente um passo adiante no âmago do diagnóstico masculino.

Praticamente 2/3 dos pacientes que estudamos tinham 30 anos ou mais, chegando ao limite máximo de 48 anos de idade. A maioria dos trabalhos

mostra que não há uma diminuição significativa de espermatozóides até a idade dos 50 anos, quando começa a haver um declínio na contagem (CARLSEN et al.,1992). Entendemos que em nossa casuística este fator pouco pode influenciar o prognóstico

Portanto, dos pacientes com suspeita de alguma alteração espermática que se submeteram a um exame mais aprofundado das suas reais possibilidades, somente em 29,8% verificamos a possibilidade teórica de tratamento com os métodos disponíveis no protocolo econômico. A avaliação foi feita segundo os critérios de tratamento preconizados por KRÜGER et al. 1988, baseados na taxa de espermatozóides recuperados após a capacitação.

Dos 85 casos de fator masculino iniciais encontrados nesta amostra, somente 20 deles, ou seja, 23%, puderam ser beneficiados com os tratamentos existentes no Serviço.

Registramos um considerável número de abandono do processo entre o primeiro e segundo passo do diagnóstico. O índice de desistência de pacientes após a notícia de um provável fator masculino foi de 21% rumo ao próximo passo, que seria simplesmente um outro exame de sêmen, sem necessidade de nenhum procedimento mais intervencionista. Tais resultados sugerem o quanto é difícil que este diagnóstico seja entendido e aceito pelo paciente que, na grande maioria das vezes, vê a mulher como responsável pela esterilidade do casal.



A existência de um cônjuge “culpado” pela esterilidade pode deflagrar um desajuste no relacionamento amoroso e influir na perda do interesse sexual. Diversas vezes, homens e mulheres às voltas com as questões da esterilidade acabam confundindo o sexo pelo prazer com o desejo de procriação do casal, levando-o a reavaliar a sua união sem a presença de filhos. O alto grau de abandono do tratamento nos casos de esterilidade masculina sugere que os homens, possivelmente, convivam com maior facilidade com as incertezas do que com um diagnóstico definitivo (WRIGHT et al., 1991).

Na grande maioria dos casos de fator masculino de esterilidade, com exceção dos casos específicos de alteração no eixo hipotálamo-hipofisário, infecções, obstruções da via seminal ou transtornos de ejaculação, não existem tratamentos efetivos para resolvê-los. Os resultados no tratamento da varicocele também são extremamente conflitantes, favorecendo muitas vezes a opção por TRA para tratamentos de fatores masculinos com ou sem varicocele. (COCKETT, URRY, DOUGHERTY, 1978; McCLURE, 1987; SCHLESINGER, WILETS, NAGLER, 1994; NIESCHLAG et al., 1995).

Com o desenvolvimento de TRA mais sofisticadas, a exemplo da injeção intracitoplasmática de espermatozóide (ICSI), uma grande parte dos casos de esterilidade conjugal por fator masculino tornou-se passível de tratamento. As TRA possibilitaram tratar problemas que antes eram resolvidos empiricamente, mas que costumavam ter seu sucesso creditado à terapêutica preconizada (VAN STEIRTEGHEM et al., 1993; GILBAUGH & LIPSHULTZ, 1994.)

As TRA, porém, não conseguem resolver a totalidade dos fatores masculinos. Mais recentemente, CHEMES et al., (1998) demonstraram que, sob a visão de microscopia eletrônica, muitos espermatozóides revelam defeitos estruturais na cauda. Mais especificamente, na estrutura denominada complexo 9+2, que pode ter alterações inviabilizadoras da fusão do complexo centriolar (facilita a aproximação dos pronúcleos), impedindo a fecundação. Mas há ainda outros tipos de alterações, situadas na cabeça do espermatozóide, incompatíveis com transporte de material genético e que não oferecem condições de tratamento (CHEMES et al., 1998).

De maneira geral, os fatores masculinos têm mau prognóstico. Em nossa casuística, obtivemos apenas quatro gestações com tratamentos baseados nos métodos clássicos associados à inseminação intra-uterina. Evidentemente, estamos diante de um péssimo prognóstico para tratamentos clássicos. Os nossos resultados sugerem, portanto, que tais casos sejam encaminhados para TRA se houver alterações no espermograma (menos que 20.000.000/ml com 50% de motilidade do terceiro grau).

O elevado número de desistências (18) e a obtenção de apenas quatro gestações, num contingente de 67 casos, levou-nos a discutir a necessidade e a oportunidade de submeter os pacientes a um diagnóstico mais aprofundado do fator masculino. Avaliando os custos e benefícios da realização desses procedimentos sem o apoio de serviços com alta tecnologia acoplada, nossa conclusão é que essa não seria a melhor conduta. Além de gerar uma demanda enorme de pacientes para exames mais complexos, os resultados

podem ser considerados muito pequenos frente a um custo público elevado e com grande desgaste para o paciente.

### **5.3. Fator Tuboperitoneal**

O fator tuboperitoneal esteve presente em quase 30% dos casos, sendo um dos fatores de maior incidência. Os fatores tuboperitoneais foram detectados por meio de histerossalpingografias (HSG), método que proporciona uma alta quantidade de falsos-positivos e negativos (SNOWDEN, JARRETT, DAWOOD, 1984).

Metade dos casos femininos estudados apresentou algum tipo de alteração no útero ou tubas uterinas. Para o esclarecimento do diagnóstico deste fator, a realização de uma laparoscopia é muito importante, como o exame do padrão-ouro (SNOWDEN, et al., 1984).

LUCIANO et al. (1989), demonstraram que a cirurgia translaparoscópica para lise de aderências têm resultados melhores do que a cirurgia por via laparotômica. Em trabalho realizado em 1985, foi feito *second-look* laparoscópico após retirada de aderências por laparotomia no oitavo dia pós-operatório, observando que mais da metade dos casos já estavam com re-formação das aderências (TRIMBOS-KEMPER, TRIMBOS, VAN HALL, 1985).

DIAMOND et al. (1987), a partir de um estudo laparoscópico e histológico concomitante, concluíram que a cirurgia pélvica reprodutiva se

complica, não pela re-formação das aderências, mas por uma nova formação aderencial.

Em novo trabalho, DIAMOND (1991) relatou que após a cirurgia laparoscópica para retirada de aderências houve uma diminuição do escore aderencial; sendo que a reformação de aderências ocorreu em 66 dos 68 casos estudados.

Quatro casos de salpingectomia em casos de hidrossalpinge foram tratados por via translaparoscópica, para preparar os órgãos genitais internos para posterior fertilização *in vitro*. Tal procedimento permite uma melhora da taxa de implantação (PUTTEMANS & BROSENS, 1996).

Entre as pacientes que mais se beneficiaram com os procedimentos de laparoscopia cirúrgica, estão aquelas com aderências peritubárias e trompas íntegras (fator peritoneal) com um distanciamento muito grande entre as fímbrias tubárias e o ovário, prejudicando assim a captação ovular. As pacientes submetidas à salpingostomia por via translaparoscópica não obtiveram resultados positivos, a despeito de uma primeira impressão diagnóstica muito favorável para tratamento por via endoscópica.

Das 11 pacientes operadas por laparoscopia para lise de aderências (36,3%), quatro tiveram gestação, sendo que uma submeteu-se a uma nova cirurgia para retirada de trompa, por gravidez ectópica. É um resultado semelhante ao que foi observado por DEBUISSON et al., (1994), em casuística

de 90 pacientes com 32,1% de gravidez intra-uterina e 4,9% de gravidez ectópica.

SWOLIN (1975), mostrou um resultado cirúrgico melhor que os encontrados em nossa casuística. Os nossos resultados ficaram aquém desse trabalho publicado e também do estudo de GOMEL, 1978. Consideramos que dois fatores podem ter contribuído significativamente para um resultado tão pouco expressivo. Em primeiro lugar, o fato de a casuística ter sido muito pequena. Acreditamos também que a participação de residentes sem experiência microcirúrgica, como primeiro e segundo auxiliares nas microcirurgias, pode ter influído no resultado global (GOMEL, 1978).

Outro fator que merece destaque nesta avaliação de resultados é a realização de laparoscopia para tratamento de todos os casos de lise de aderências, deixando os de pior prognóstico para serem resolvidos com laparotomia.

Houve nove gestações em pacientes com fator tuboperitoneal, num total de 30 casos operados (30%). Este alto número de gestações se deve ao fato de que sete casos de reanastomose pós-laqueadura concorreram para melhorar o prognóstico global deste grupo.

A situação da mulher laqueada que encontra um novo parceiro, segundo a nossa experiência no Serviço Público, pode ser considerada um problema de ordem social. Uma grande parte encontra parceiros mais jovens, sem prole

constituída, e acaba se decidindo por uma nova gestação como forma de manter o casamento.

Excluído o grupo das laqueadas, as pacientes que melhor tiveram prognóstico cirúrgico foram aquelas submetidas à lise de aderências, em decorrência de processos inflamatórios.

Todas as laparotomias foram realizadas com técnica microcirúrgica, dando atenção meticulosa à hemostasia. Na maioria das vezes, foram usados fios inabsorvíveis, preferencialmente mononylon, e foi ministrado Dextran 40 (na dose de 5mg a 10mg/kg de peso da paciente) rotineiramente em todos os casos.

Dois trabalhos demonstraram a eficácia do uso do Dextran, ADHESION STUDY GROUP, 1983 e o de ROSENBERG & BOARD, 1984. Entretanto, dois trabalhos demonstraram falha em reduzir a aderência pélvica com o uso do Dextran (JANSEN, 1985; LARSSON et al., 1985).

Não houve nenhum caso de efeitos colaterais com o uso de Dextran intracavitário, a despeito de trabalhos publicados relatando anafilaxia, edema labial, efusão pleural e alterações transitórias hepáticas com o uso do medicamento por via intra-abdominal (BERNSTEIN et al., 1982).

As alterações tubárias foram responsáveis por aproximadamente 1/3 dos casos de esterilidade feminina, evidenciando um alto índice de patologias obstrutivas femininas da população atendida no Hospital Brigadeiro.

Segundo trabalho realizado por WRIGHT (1989), a incidência de patologias tubárias na população negra americana é 1,5 vezes maior do que na população branca. Esse aumento de incidência na população negra está associado ao seu *status* socioeconômico, a maior exposição às Doenças Sexualmente Transmissíveis e a realização de curetagem uterina por gravidez indesejada. A freqüência desta patologia é superior nas populações de menor renda, em que o acesso ao tratamento médico é muitas vezes difícil e, conseqüentemente, tardio (WRIGHT, 1989).

As gravidezes indesejadas em decorrência de um sistema de anticoncepção insuficiente evoluem, muitas vezes, para o aborto provocado e com conseqüências para a fertilidade futura da paciente.

As patologias obstrutivas se constituem em um problema de tratamento cirúrgico extremamente difícil. Muitas vezes, a trompa pode até ter seu trânsito reconstruído, mas as alterações ciliares decorrentes do processo infeccioso fazem com que não haja a possibilidade de trânsito de gametas em seu interior, piorando ainda mais o prognóstico (CRITOPH & DENNIS, 1977).

Os casos de salpingoplastia distal foram de difícil execução cirúrgica, visto que a neofímbrria foi realizada com técnica de microcirurgia, usando-se fios MN-8-0. Esta imobilidade, muitas vezes resultante da cirurgia, leva-nos a questionar se não seria preferível indicar prontamente a fertilização *in vitro* para os casos de desarranjo importante das fímbrias, com ou sem dilatação.

Outros fatores, a exemplo da obstrução tubária com comprometimento dos cílios internos do epitélio, freqüentemente são avaliados por ginecologistas como tendo possibilidade de reversão de permeabilidade. Trata-se de um prognóstico discutível, uma vez que a cirurgia, embora possa recanalizar a trompa, talvez não restabeleça a fertilidade. O principal motivo desse fracasso terapêutico costuma ser, na maioria dos casos, a existência de lesões epiteliais com comprometimento ciliar, que podem inviabilizar o trânsito dos gametas no interior da trompa (GOMEL & TAYLOR, 1992).

Concluímos, desta forma, que os casos de obstrução tubária com desarranjo da arquitetura ciliar, aumento do diâmetro da trompa e/ou obstrução em nível proximal se beneficiam muito pouco com tratamentos clássicos. Tal situação indica que devemos pensar na possibilidade dessas pacientes serem encaminhadas diretamente para a FIV.

Nossa experiência no tratamento do fator tuboperitoneal sugere que as pacientes com alterações sugestivas de hidrossalpinge na histerossalpingografia devam ser encaminhadas diretamente para um serviço de Reprodução Assistida. Se forem aceitas para o procedimento, devem ser submetidas à salpingectomia, por via translaparoscópica, para minimizar os riscos de contaminação do endométrio na FIV. Às demais pacientes com alterações na histerossalpingografia, entendemos como melhor procedimento a realização de uma laparoscopia para esclarecimento diagnóstico. As alterações peritoneais, a nosso ver, poderão ser submetidas à laparoscopia cirúrgica para



resolução do processo, já que há boas condições de recuperação da fertilidade com este procedimento.

Casos de pacientes com laqueadura tubária submetidas à laparoscopia diagnóstica com possibilidade de reanastomose, a nosso ver, deveriam primeiramente passar pela microcirurgia para reanastomose, já que os resultados globais mostram-se favoráveis.

#### **5.4. Fator Uterino**

O fator uterino esteve presente em praticamente 8% dos casos. Se considerarmos que este fator muitas vezes é seqüela de processos infecciosos decorrentes de procedimentos intra-uterinos (por abortamentos ou seqüelas de patologias placentárias no pós-parto), podemos imaginar que o útero, através da descamação endometrial mensal, torna-se muito menos propenso a doenças obstrutivas do que as trompas, que não possuem tal mecanismo de defesa.

FAYEZ, MUTIE, SCHNEIDER (1987), demonstraram que o diagnóstico de fator uterino deveria ser bem elucidado através da histerossalpingografia e também pela histeroscopia, com o objetivo de visualizar diretamente a cavidade uterina e ter um diagnóstico seguro da integridade da cavidade abdominal.

MUELLER & DALING, (1989) demonstraram uma incidência de fator uterino próxima a 2% dos casos. Mas como em nosso meio os fatores obstrutivos estão presentes na grande maioria das pacientes por questões

socioeconômica-culturais, nossa casuística foi aumentada em relação às publicações dos países desenvolvidos .

Por se tratar de um diagnóstico de imagem, muitas vezes a idéia anatômica de uma sinéquia frouxa pode ser confundida com alterações aderenciais mais firmes, em que a retirada cirúrgica e o sucesso pós-operatório podem ser mais comprometidos. Houve um caso da retirada de um pseudo-pólipo, que acusou metaplasia óssea.

No tratamento das pacientes com fator uterino, obtivemos um resultado surpreendentemente bom de taxas de gestação (31,5%). Talvez porque em 53% destes casos, os procedimentos estiveram relacionados ao tratamento de patologias não infecciosas do útero, como pólipos, miomas e septos.

Nossa experiência, assim como a literatura sobre o assunto, demonstra que o fator uterino tem um bom grau de resolubilidade através da histeroscopia cirúrgica, principalmente nos casos não decorrentes de patologias infecciosas (HUNT & WALLACH, 1974; GRAHAN et al., 1990).

Para o tratamento deste fator, pouco ou nada adiantaria o encaminhamento para FIV, pois a transferência do embrião também estaria comprometida devido a patologias na cavidade uterina.

## 5.5. Endometriose

Em 7,5% das laparoscopias foi dado o diagnóstico de endometriose. Alguns autores registraram até 33% de incidência da doença em uma população de casais inférteis. Outros, como Ramzy, relataram até 2% de incidência numa população geral de casais estéreis. Daí podemos inferir o quanto é difícil, muitas vezes, o diagnóstico desta doença em estádios iniciais, como Jansen e Russel mostraram (JANSEN & RUSSELL, 1986; RAMZY, 1989; MAHMOOD & TEMPLETON, 1990)

A possibilidade de discrepância de incidência pode ser explicada em virtude de muitos casos de endometriose avançada implicarem em elevado grau de danificação dos órgãos genitais internos, ficando difícil distinguir entre seqüela de processo inflamatório pélvico e endometriose.

Avaliamos que poderia ter sido recomendável a realização de laparoscopia em pacientes com discreta insuficiência lútea que, muitas vezes, referem dor durante as menstruações, e em outras pacientes que possam estar com um discreto aumento da prolactina e disponham apenas desse diagnóstico. Será que essas pequenas alterações são suficientes para estabelecer uma esterilidade muitas vezes com anos de evolução? Ou há uma endometriose subjacente a estes diagnósticos? Entendemos que existe a necessidade de ampliar as indicações de laparoscopias, nos casos em que não é completamente conclusivo o diagnóstico de pequenas alterações hormonais.

A cauterização do peritônio nos processos de endometriose foi realizada em sete casos. EDWARDS (1978), demonstrou um efeito benéfico da cauterização peritoneal. MURPHY et al. (1991), publicaram uma taxa de gravidez em pacientes com endometriose leve e moderada de 67%, em uma casuística de 36 casos.

Nosso protocolo de tratamento medicamentoso seguiu o uso de análogos do GnRH. A experiência com o tratamento cirúrgico e/ou combinado da doença não foi boa. Ainda que a casuística tenha sido pequena, consideramos não haver alcançado êxito com os tratamentos clássicos.

Houve uma única gestação em 17 pacientes com endometriose diagnosticada nesta amostra. Esses resultados são muito baixos se comparados aos de EDWARDS, 1978; MURPHY et al., 1991.

Entretanto, em virtude dos baixos resultados obtidos somente com procedimentos cirúrgicos, quer sejam isolados ou combinados com tratamento hormonal, podemos considerar que tão logo tenha sido feito o diagnóstico de endometriose, estas pacientes, com muita probabilidade, somente se beneficiarão através das técnicas de reprodução assistida. Por outro lado, a nossa casuística com essa patologia foi muito pequena, podendo talvez, ter dado margem a falsas interpretações.

## 5.6. Esterilidade Sem Causa Aparente (ESCA)

Os casos de ESCA representaram 3,5% do total de casos estudados. É um resultado que pode ser considerado extremamente baixo. Em vários trabalhos, as taxas de ESCA flutuaram de 15% a 25% dos casos de esterilidade (CROSIGNANI, WALTERS, SOLIANI, 1991; COLLINS & CROSIGNANI, 1992).

Um dos fatores que pode ter contribuído para essa baixa casuística de ESCA é que o critério estabelecido para definir a normalidade dos espermatozoides se apoiou somente em dois parâmetros: concentração maior do que 20 milhões e maior do que 50% de motilidade. A consequência disso é que alguns casos de normalidade espermática podem ter sido classificados como fator masculino da esterilidade, enquanto poderiam pertencer à ESCA.

Já nos casos de esterilidade feminina, algumas pacientes, pela flutuação da progesterona plasmática entre um mês e outro, ou ainda pela possibilidade de ocorrência de resultados falsos-positivos, podem ter sido enquadradas no grupo de insuficiência do corpo lúteo ou no de anovuladoras.

A ocorrência de tão poucos casos de ESCA na população estudada coloca-nos diante da necessidade de questionar os parâmetros de anormalidade estabelecidos neste protocolo, frente às interpretações de exames praticadas por outros autores. A comparação das análises permite questionar se a determinação de uma única progesterona baixa é suficiente para classificarmos essa paciente como portadora de disovulia. Outro questionamento importante é se deve-se continuar classificando pacientes com espermograma no limite da

normalidade, e com *swim-up* entre 5.000.000 e 10.000.000 de espermatozoides recuperados, como portadores de fator masculino.

O fato de haver ocorrido mais de 50% de gestações com tratamentos de superovulação associados à inseminação intra-uterina, leva-nos a pensar que, provavelmente, alguns desses casos classificados como ESCA também possam ser originários de distúrbios ovulatórios em que o resultado foi falso-negativo. Desse modo, acreditamos que a realização de um único ciclo de avaliação da progesterona pode não ser suficiente para a classificação dos fatores ovulatórios, por haver a possibilidade fisiológica de um ciclo anovulatório em uma mulher que ovule regularmente. Desta maneira, há uma chance teórica de que a classificação embasada em uma única dosagem seja equivocada.

Outro fato que merece ser citado é a não-inclusão da pesquisa de fator cervical em nosso protocolo, porque não acreditamos que o teste de Sims-Hunner tenha seu valor de preditividade positivo adequado, o que poderia influir no aumento dos casos de ESCA.

Também é importante considerar o perfil da população estudada para analisar os fatores que podem ter influenciado a baixa incidência de ESCA verificada neste trabalho. Trata-se de um serviço de ginecologia de referência, o que pode ter desviado o número de casos comprovadamente ginecológicos e aumentado a sua proporção total, diminuindo proporcionalmente os casos de ESCA.

Entretanto, o fato da casuística com este grupo de pacientes ter sido muito pequena, pode determinar falsas interpretações.

Portanto, podemos concluir, que um protocolo econômico para avaliação e tratamento de casais estéreis consegue dar diagnóstico de certeza da esterilidade em mais de 90% dos casos. Isto faz com que o casal que procura um serviço deste porte, com grande probabilidade, tenha o diagnóstico da esterilidade aclarado.

Dos pacientes avaliados nesta análise, 6% tiveram seus casos com prognósticos fechados. O papel de um serviço de esterilidade não se resume, portanto, a tratar com sucesso os casais estéreis, mas também a encerrar o prognóstico daqueles que, sem um atendimento propedêutico adequado, perambulam durante anos nos diversos serviços de ginecologia e urologia sem uma resposta efetiva. O fechamento do prognóstico, ainda que a notícia seja muito dolorosa, geralmente representa o fim da incerteza e o estabelecimento de metas pessoais mais compatíveis com a realidade para pacientes que vinham convivendo com a sensação constante de incerteza quanto ao seu futuro reprodutivo, e seus reflexos nos vários aspectos da vida pessoal e profissional (WRIGHT et al., 1991).

Muitas vezes, não há um forte convencimento do paciente quanto à sua situação e, por isso, alguns deles continuam depositando suas expectativas na provável continuação do tratamento. Cientes desse fato e do desgaste que ele proporciona ao casal, empenhamos esforços e tempo para ajudar esses

pacientes a se convencerem do fato e dar continuidade às suas vidas, independentemente da procura incessante por um filho, orientando-os a considerar a possibilidade de concretização da paternidade através da adoção. Vários casos desse tipo são avaliados pelo Serviço de Psicologia Hospitalar, que procura reforçar a orientação quanto à adoção, aumentando assim as chances de convencimento do casal.

Os poucos casos de menopausa precoce atendidos pelo Serviço também foram encerrados após a repetição dos exames hormonais no momento do retorno.

Quanto aos casos que merecem tratamento em um serviço com protocolo econômico, verificamos que as pacientes que mais se beneficiam com os tratamentos convencionais são aquelas com distúrbios ovulatórios.

Os casos obstrutivos têm um prognóstico baixo quando submetidos aos tratamentos clássicos, assim como os casos de fator masculino e endometriose.

Assim, podemos concluir que o protocolo econômico proposto se mostra apto para o tratamento de fatores ovulatórios; alterações na motilidade tubária em decorrência de fator peritoneal, cirurgias de recanalização tubária em decorrência de laqueadura e cirurgias intra-uterinas por via histeroscópica, nos casos de patologias tumorais intracavitárias.



Os demais casos, a nosso ver, deveriam ser encaminhados prontamente para um serviço com atendimento de alta complexidade.

Concluindo, se analisarmos os resultados globais de atendimento observados neste estudo sobre a aplicação do protocolo econômico, alcançamos 17% de gravidez geral, 6% de casais com prognóstico fechado e 25% encaminhados inicialmente para fertilização *in vitro*. Além disso, 25% dos casais, não obtiveram sucesso em termos de gravidez apesar de todos os tratamentos instituídos, e 28% abandonaram o tratamento.

Os resultados obtidos podem ser interpretados sob três pontos de vista:

- ? **Cenário pessimista:** O serviço foi eficiente para 23% dos casais atendidos, ou seja, aqueles que obtiveram gestação ou que tiveram o prognóstico fechado. Portanto, o serviço se presta a apenas um quarto dos pacientes atendidos.
- ? **Cenário médio:** O serviço atendeu adequadamente a cerca da metade dos casos, em que se beneficiaram os casais que engravidaram; aqueles que tiveram seu prognóstico fechado (6,1%) e os que se trataram e que talvez não tenham atingido a gestação em virtude de não ter havido tempo suficiente para tal, após a correção dos problemas de base. A taxa de 28,3% de abandono pode ter sido tão expressiva em função da expectativa frustrada de uma parcela de pacientes que pretendia contar com os procedimentos da FIV no serviço.
- ? **Cenário otimista:** O serviço foi adequado para 76% dos casais. Foram beneficiados aqueles que engravidaram, aqueles com prognóstico fechado, aqueles que ainda podem esperar uma

gestação por ainda não ter tido tempo suficiente para tal e aqueles que abandonaram o tratamento. Provavelmente, esse grupo de pacientes que abandonaram o acompanhamento, considerava a possibilidade de atingir a gestação sem a necessidade de um tratamento prolongado, o que nos permite supor que abandonariam o tratamento com ou sem a disponibilização do procedimento de fertilização *in vitro*.

Ao completar a análise dos resultados da aplicação de um protocolo econômico para o tratamento da esterilidade concluímos que, apesar das limitações apresentadas, o método resolveu uma proporção importante dos casos a custos muito menores do que os dos procedimentos de fertilização assistida.

Os resultados com o protocolo econômico foram razoavelmente bons nas seguintes etiologias da esterilidade: ovulatória, fator peritoneal sem obstrução tubária, reversão de ligadura tubária sem patologias associadas e casos de pequenas patologias uterinas que podem ser resolvidas por via histeroscópica.

Não restou dúvida de que nos casos em que o fator ovulatório foi o único presente, a resposta ao tratamento de indução com doses crescentes de citrato de clomifene mostrou freqüência elevada. As análises dos resultados obtidos com clomifene também indicam que, concordando com achados de outros autores, a possibilidade de gravidez diminui rapidamente depois dos primeiros três ciclos, quando se consegue induzir a ovulação.

Além dos resultados positivos observados em algumas patologias, o protocolo econômico também soluciona uma proporção importante dos casos de mau prognóstico, que devem ser encaminhados para adoção por não haver possibilidades de gravidez. O aconselhamento adequado destes casais é fundamental para evitar que dêem seqüência às tentativas de gravidez, às vezes experimentando tratamentos sem base científica ministrados por profissionais pouco éticos e com fins exclusivamente lucrativos.

Exemplos como esse reforçam a importância do papel cumprido pelos serviços de baixa complexidade, que não devem ser subestimados. Se esses serviços não estivessem disponíveis e todos os casais fossem encaminhados diretamente aos serviços de fertilidade assistida, de altíssima complexidade, haveria uma proporção significativa que perderia seu tempo e recursos financeiros, sem qualquer benefício.

É bastante difícil negar o serviço a um casal que consulta por esterilidade diante do componente ansiedade, muitas vezes inerente à situação. Conseqüentemente, casais não triados acabam sendo tratados - sem sucesso - e submetidos a uma sobrecarga emocional adicional. Além do prejuízo para o casal, há um desperdício de recursos que poderiam ser melhor aproveitados em casais que realmente tivessem possibilidades de sucesso.

Neste estudo, pouco mais de 20% dos pacientes abandonaram o tratamento durante a propedêutica ou depois de completá-la, antes de começar realmente a terapia. Evidentemente, um serviço contando com uma equipe

multidisciplinar de apoio, para acompanhar e orientar os casais, poderia diminuir a proporção de abandono do tratamento. Ressaltamos que isso independe do procedimento clínico empregado. Provavelmente, os serviços de fertilização assistida apresentem menos desistências, mas isso deve-se mais ao tipo de paciente atendido e à equipe de apoio nessas clínicas do que ao fato de estarem utilizando procedimentos clínicos sofisticados.

Pelo menos alguns dos casos de abandono que detectamos ocorreram quando o casal não tinha motivação real ou nutria expectativas equivocadas por falta de informação. Com grande frequência, os casais chegam iludidos, achando que o tratamento será curto e que o sucesso está praticamente garantido. Muitos deles acabam desistindo quando percebem que o processo pode ser longo e cansativo. Isto demonstra que, em muitos casos, o casal não está em condições de investir muito tempo ou não tem capacidade psicológica de suportar um tratamento longo, muitas vezes agressivo e desgastante, para conseguir o filho. Em certa proporção dos casos, a desistência rápida pode ser explicada pelo fato de que apenas um dos cônjuges é que se sentia motivado a prosseguir no tratamento, mesmo depois de constatar que o processo poderia ser longo, complexo e às vezes caro.

Indubitavelmente, o nosso Serviço, por ser de baixa complexidade, permite triar os casais que de fato desejam se tratar, a um custo muito baixo. Também cria condições para selecionar, de maneira rápida, os casais que precisam de tratamentos mais complexos. Esse selecionamento pode ser de

enorme importância, porque o encaminhamento oportuno do casal para serviços mais sofisticados permite reduzir o tempo de tratamento.

O abandono do tratamento, entretanto, já é uma situação bem mais complexa e difícil de analisar, merecendo especial consideração. Alguns casais, obviamente iludidos com a esperança de conseguir ter um filho, sentem uma frustração muito intensa nas tentativas iniciais sem sucesso. Observamos que mesmo em casos que não exigem tratamento agressivo, como o fator ovulatório, uma certa proporção dos casais abandonou a terapêutica depois do primeiro ciclo. Pensamos que estes casos refletem basicamente uma grande falta de informação e orientação dos pacientes antes de se iniciar o tratamento. Consideramos essa uma falha deste serviço, que deveria ser corrigida.

Os resultados deste estudo, no que se refere ao abandono durante o tratamento, poderiam ser melhores - ainda que sejamos um serviço de baixa complexidade - se tivéssemos um bom serviço de apoio psicológico durante o tratamento. Esse atendimento poderia ter uma alta relação custo-benefício não só no período de tratamento, mas também nas consultas iniciais, quando começa a triagem dos casos. Não é difícil encontrar casais, inclusive em nossa casuística, que deveriam ter sido desenganados há bastante tempo e que continuaram passando por outros serviços sem receber informação adequada. É possível também que alguns dos casos encerrados neste serviço, durante a propedêutica, voltem a procurar outros serviços por falta da informação e apoio psicológico adequados para compreender e lidar com a situação.

Nossas conclusões finais não são pessimistas, como a tímida marca de 17% de sucesso poderia indicar. Usar essa porcentagem como argumento para advogar pela eliminação dos serviços de baixa complexidade não se justifica racionalmente. Os serviços de baixa complexidade cumprem uma função fundamental, resolvendo o problema de uma certa proporção dos casais a baixo custo e definindo os casos que precisam de serviços mais complexos. Os serviços de baixa complexidade conseguem também selecionar os casos que não têm possibilidades terapêuticas.

Finalmente, entendemos que o serviço público deveria garantir a existência de serviços de alta complexidade para continuar o tratamento dos casos que realmente precisam de procedimentos mais complexos. Da mesma forma, como não é justificável manter só serviços de alta complexidade, tampouco é aceitável a existência daqueles que resolvam apenas uma baixa proporção dos casos, sem referências apropriadas. A falta de serviços de alta complexidade no setor público faz com que muitos casais busquem a continuidade do tratamento no setor privado, o que não os isenta de, eventualmente, contratar serviços de pouca qualidade.

Apesar de ter alcançado sucesso numa proporção relativamente baixa dos casos, concluímos que a aplicação de um protocolo econômico em serviços que não possuem facilidades para realizar a fertilização assistida cumpre uma função estratégica no tratamento da esterilidade conjugal, com alta relação entre custo e efetividade. Por outro lado, esses serviços de baixa complexidade devem contar com unidades de apoio, onde possam ser

referidos os casais que precisem de atendimentos de maior complexidade. Caso esses serviços não estejam disponíveis, os casais obrigatoriamente devem ser esclarecidos quanto às verdadeiras possibilidades terapêuticas, poupando-os das conseqüências psicológicas advindas da criação de falsas expectativas.

## 6. *Conclusões*

---

1. O protocolo econômico é útil para diagnosticar o fator etiológico da esterilidade, encerrar o prognóstico nos casos sem perspectivas de obter gestação, e encaminhar para TRA os casos mais complexos.
2. O protocolo econômico é útil para o tratamento de pacientes com fator ovulatório, fator peritoneal, para cirurgias de recanalização de laqueadura e correções de patologias intra-uterinas.
3. O protocolo econômico mostrou-se de baixa eficácia para o tratamento de patologias obstrutivas tubárias, tratamento de pacientes com endometriose e tratamento de pacientes com fator masculino.



## 7. *Summary*

---

This is a prospective, descriptive study to assess the evolution of 247 infertile couples who looked for treatment of infertility at the Reproductive Health Service of the Hospital Brigadeiro, São Paulo. The objective of the study was to evaluate the real needs of Assisted Fertilization Techniques in a population of infertile couples, after being treated using an economic protocol. All couples were followed up to obtaining a pregnancy, abandonment of treatment, diagnosis of very bad prognosis or until one year of treatment. Treatment performed depended upon the diagnosis that were classified as a) ovulatory factor, b) tubal factor, c) uterine factor, d) endometriosis, e) varicocele, e) idiopathic masculine factor, f) infertility of unknown etiology (IUE). The types of treatment included in the economic protocol were a) induction of ovulation, b) laparoscopic or classical abdominal surgery, to correct obstructions and/or adhesions c) hysteroscopic surgery d) clinical or surgical treatment for endometriosis, e) surgical treatment of varicocele f) intrauterine insemination. The total pregnancy rate was 17%. This results can be considered very poor showing, at first sight, that the economic protocol is almost useless. However,

the protocol shown to be useful for: a) define which couples had irreversible pathologies b) to select who should go to IVF or another complex procedure, c) some pathologies responded well to simple treatments, such as ovulatory factor without association to other reasons. Ovulatory factor responded very well to economic treatments, with 33% of pregnancies in the first year. Our conclusion is that public hospitals should have the possibility of using this economic protocol, that is useful for treatment simple cases and is good for screening couples who need sophisticated treatment. Ideally, these economic services should be widely available and might be backed by more sophisticated services should be used only by those women who really need them, to make the resources cost-effective.

## 8. Referências Bibliográficas

---

---

ABRAHAM, G.E.; MAROULIS, G.B.; MARSHALL, J.R. - Evaluation of ovulation and corpus luteum function using measurements of plasma progesterone. **Obstet. Gynecol.**, **44**:522-5, 1974.

ACOSTA, A.A. & SUELDO, C.E. - Endometriosis In: REMOHI, J.; SIMÓN, C.; PELLICER, A.; BONILLA-MUSOLES, F. - **Reproducción humana**. Buenos Aires, Editora Interamericana, 1996. p.171-94.

ADHESION STUDY GROUP. - Reduction of postoperative pelvic adhesions with intraperitoneal 32% dextran 70: Prospective, randomized clinical trial. **Fertil. Steril.**, **40**:612- 9, 1983.

ALLEN, N.C.; HERBERT, C.M.; MAXSON, W.S.; ROGERS, B.J.; DIAMOND, M.P.; WENTZ, A.C. - Intrauterine insemination: a critical review. **Fertil. Steril.**, **44**:569-80, 1985.

AMERICAN FERTILITY SOCIETY. Revised American Fertility Society classification of endometriosis. **Fertil. Steril.**, **43**:351-2, 1985.

- AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. - Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis. *Fertil. Steril.*, **67**:817-21, 1997.
- ARNY, M. & QUAGLIARELLO, J. - Semen quality before and after processing by a swim-up method: relationship to outcome of intrauterine insemination. *Fertil. Steril.*, **48**:643-8, 1987.
- BAHAMONDES, L.; ALVAREZ, F.A.; FAÚNDES, A.; VERA, S. - Score prognosis for the infertile couple based on historical factors and sperm analysis. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, **46**:311- 5, 1994.
- BARBIERI, R.L. - Endometriosis 1990. Current treatment approaches. *Drugs*, **39**: 502-10, 1990.
- BARWIN, B.N. - Intrauterine insemination of husband's semen. *J. Reprod. Fertil.*, **36**:101-6, 1974.
- BATEMAN, B.; KOLP, L.A.; NUNLEY, W.C.; FELDER, R.; BURKETT, B. - Subclinical pregnancy loss in clomiphene citrate-treated women. *Fertil. Steril.*, **57**:25-7, 1992.
- BAYER, S.; SEIBEL, M.; TAYMOR, M. - The effectiveness of Danazol treatment for minimal endometriosis in infertile women. A prospective randomized study. *J. Reprod. Med.*, **33**:181-9, 1988.
- BERNSTEIN, J.; MATTOX, J.H.; ULRICH, J.A.; MESSER, R.H. - The potential for bacterial growth with dextran. *J. Reprod. Med.*, **27**:77-9, 1982.
- BOLTON, V.N.; BRAUDE, P.R.; OCKENDEN, K.; MARSH, S.K.; ROBERTSON, G.; ROSS, L. D. - An evaluation of semen analysis and in-vitro tests of

- sperm function in the prediction of the outcome of intrauterine AIH. *Hum. Reprod.*, **4**:674-9, 1988.
- BREMNER, W.J.; MATSUMOTO, A.M.; SUSSMAN, A.M.; PAULSEN, C.A. - Follicle-stimulating hormone and human spermatogenesis. *J. Clin. Invest.* **68**:1044-52, 1981.
- BROWN, J.B.; MACLEOD SC, MACNAUGHTAN C, SMITH MA, SMYTH B. A rapid method for estimating oestrogens in urine using a semi-automatic extractor. *J. Endocrinol.*, **42**:5-15, 1968.
- BUTLER, J. K. - Clinical results with human gonadotrophins in anovulation, using two alternative dosage schemes. *Postgrad. Med. J.*, **48**:27-32, 1972.
- BUTTRAM, V.C. - Conservative surgery for endometriosis in the infertile female – a study of 206 patients: with implications for both medical and surgical therapy. *Fertil. Steril.*, **31**:117-23, 1979.
- CABAU, A. & BESSIS, R. - Monitoring of ovulation induction with human menopausal gonadotropin and human chorionic gonadotropin by ultrasound. *Fertil. Steril.*, **36**:178-82, 1981.
- CARLSEN, E.; GIWERCMAN, A.; KEIDING, N.; SKAKKEBAEK, N.E. - Evidence for decreasing quality of semen during the past 50 years. *Br. Med. J.* **305**:609-13, 1992.
- CHATEL, A.; BIGOT, H.; DECTOT, H. - Anatomie radiologique des veines spermatiques: A propos de 152 phlebographies spermatiques retrogrades. *J. Chir.*, **52**:43-8, 1978.
- CHEMES, H.E.; OLMEDO, S.B.; CARRERE, C.; OSES, R.; CARIZZA, C.; LEISNER, M.; BLAQUIER J. Ultrastructural pathology of the sperm

flagellum: association between flagellar pathology and fertility prognosis in severely asthenozoospermic men. *Hum. Reprod.*, **13**:2521-6, 1998.

CHONG, A.; KEENE, M.E.; FORTE, C.C.; DILEO, P.E.; BROWN, P.C. - Incidence of spontaneous abortion among treated infertility patients. *Int. J. Fertil.*, **36**:219-25, 1991.

COCKETT, A.T.K.; URRY, R.L.; DOUGHERTY, K.A. - The varicocele and semen characteristics. *J. Urol.*, **121**:435-6, 1978

COHEN, M.R. - Tratamento de endometriose In: INSLER, V. & LUNENFELD, B. - **Infertilidade**. São Paulo, Editora Manole, 1988. p.508-28.

COHEN, J. - Actualización en técnicas de reproducción asistida In: REMOHI, J.; SIMÓN, C.; PELLICER, A.; BONILLA-MUSOLES, F.- **Reproducción humana**. Buenos Aires, Editora Interamericana, 1996. p.328-36.

COLLINS, J.A. & CROSIGNANI, P.G. - Unexplained infertility: a review of diagnosis, prognosis, treatment efficacy and management. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, **39**:267-75, 1992.

CORSON, S.L. - Ovulation prediction in the treatment of infertility. *J. Reprod. Med.*, **31**:739-43, 1986.

COUTINHO, E.M.; HUSSON, J.M.; AZADIAN-BOULANGER, G. - Treatment of endometriosis with gestrinone: 5 years experience. In: RAYNOUD, J.P.; OJASSO, T.; MASTINI, L. (eds.). - **Medical management of endometriosis**. New York, Raven Press, 1984. p.183.

CRITOPH, C.N. & DENNIS, K.J. - Ciliary activity in the human oviduct. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, **84**:216-8, 1977.

CROSIGNANI, P.G.; WALTERS, D.E.; SOLIANI, A. - The ESHRE multicentre trial on the treatment of unexplained infertility: a preliminary report. *Hum. Reprod.*, **6**:953-8, 1991.

CUMMINS, J.M. & JEQUIER, A.M. - Treating male infertility needs more clinical andrology, not less. *Hum. Reprod.*, **9**:1214-9, 1994.

DAVIS, O.K.; BERKELEY, A.S.; NAUS, G.J.; CHOLST, I.N.; FREEDMAN, K.S. - The incidence of luteal phase defect in normal fertile women, determined by serial endometrial biopsies. *Fertil. Steril.*, **51**:582-6, 1989.

DAWOOD MY. - In Vitro fertilization, gamete intrafallopian transfer, and superovulation with intrauterine insemination: efficacy and potential health hazards on babies delivered. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **174**:1208-17, 1996.

DECLARACIÓN DE HELSINKI - Recomendaciones para guiar los medicos en la investigacion biomedica en seres humanos. - *Bol. Of. Sanit. Panam.*, **108**(5-6): 626-37, 1990.

DIAMOND, M.P.; DANIEL, J.F.; FESTE, J.; SURREY, M.W.; McLAUGHLIN, D.S.; FRIEDMAN, S.; VAUGHN, W.K.; MARTIN, D.C. - Adhesion reformation and de novo adhesion formation after reproductive pelvic surgery. *Fertil. Steril.*, **47**:864-6, 1987.

DIAMOND, M.P. - Postoperative adhesion development after operative laparoscopy: Evaluation at early second-look procedures. *Fertil. Steril.*, **55**:700-4, 1991.

DMOWSKI, W.P.; KAPETANAKIS, M.; SCOMMEGNA, A. - Variable effects of danazol on endometriosis at four low-dose levels. *Obstet. Gynecol.*, **58**:408-12, 1982

- DODSON, W.C.; WHITESIDES, D.B.; HUGHES, C.L.; EASLEY, H.A.; HANEY, A.F. - Superovulation with intrauterine insemination in the treatment of infertility: a possible alternative to gamete intrafallopian transfer and in vitro fertilization. **Fertil. Steril.**, **48**:441-5, 1987.
- DRAKE, T.S.; TREDWAY, D.R.; BUCHANAN, G.C. - Continued clinical experience with an increasing dosage regimen of clomiphene citrate administration. **Fertil. Steril.**, **30**:274-7, 1978.
- DUBUISSON, J.B.; CHAPRON, C.; MORICE, P.; AUBRIOT, F.X.; FOULOT, H.; JOLINIÈRE, J.B. - Laparoscopic salpingostomy: fertility results according to the tubal mucosal appearance. **Hum. Reprod.**, **9**:334-9, 1994.
- DUNPHY, B.C.; WOODHEAD, S.; PLATT, H.; PATTINSON, H.A.; GREENE, C.; CAMENZIND, A. - Outcome study using an administrative database: terminal salpingostomy, physician case load and live birth rates. **Hum. Reprod.**, **11**:77-80, 1996.
- EDWARDS, R.D. - Cauterization of stages I and II endometriosis and the resulting pregnancy rate. In: THIRD INTERNATIONAL CONGRESS ON GYNECOLOGIC ENDOSCOPY, DOWNEY, Calif, 1978. **Proceedings** . The American Association of Gynecologic Laparoscopists, 1978.
- FAYEZ, J.A.; MUTIE, G.; SCHNEIDER, P.J. - The diagnostic value of hysterosalpingography and hysteroscopy in infertility investigation. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **156**:558-60, 1987.
- FEDELE, L.; ARCAINI, L.; BIANCHI, S.; BAGLIONI, A.; VERCELLINI, P. - Comparison of cyproterone acetate and danazol in the treatment pelvic pain associated with endometriosis. **Obstet. Gynecol.**, **73**:1000-4, 1989.



- FERGUSON, I.L.C. - Laparoscopic investigation of female infertility. In:  
CHAMBERLAIN, G. & WINSTON, R.M.L. (eds). - **Tubal infertility, diagnosis  
and treatment**. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1982. p.30-46.
- FERNANDES, M.A.S. & BAHAMONDES, L. - Incidência dos fatores etiológicos  
de esterilidade conjugal nos hospitais universitários de Campinas. **Rev.  
Bras. Ginecol. Obstet.**, **18**:29-36, 1996.
- FRANCAVILLA, F.; ROMANO, R.; SANTUCCI, R.; POCCIA, G. - Effect to sperm  
morphology and motile sperm count on outcome of intrauterine insemination  
in oligozoospermia and/or asthenozoospermia. **Fertil. Steril.**, **53**:892-7, 1990.
- FRIEDMAN, A.; JUNEAU-NOCROSS, M.; SEDENSKY, B.; ANDREWS, N.;  
DORFMAN, J.; CRAMER, D.W. - Life table analysis of intrauterine  
insemination pregnancy rates for couples with cervical factor, male factor  
and idiopathic infertility. **Fertil. Steril.**, **55**:1005-7, 1991.
- GEMZELL, C. & ROOS, P. - Pregnancies following treatment with human  
gonadotropins. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **94**:490-6, 1966.
- GILBAUGH, J.H. & LIPSHULTZ, L.I. - Nonsurgical treatment of male infertility.  
**Urol. Clin. North Am.**, **21**:531-48, 1994.
- GOMEL, V. - Salpingostomy by microsurgery. **Fertil. Steril.**, **29**:380-7, 1978.
- GOMEL, V. - Microsurgery of the oviduct for infertility. In: **Infertility Surgery  
Syllabus Courses IV. 36** - Annual Meeting American Fertility Society,  
Houston, Texas, 1980.
- GOMEL, V. & TAYLOR, P.J. - In vitro fertilization versus reconstructive tubal  
surgery. **J. Ass. Reprod. Genet.**, **9**:306-8, 1992.

- GRAHAM, R.A.; SEIF, M.W.; ALPIN, J.D.; LI, T.C.; COOKE, I.D.; ROGERS, A.W.; DOCKERY, P. - An endometrial factor in unexplained infertility. **Br. Med. J.**, **300**:1428-31, 1990.
- GRANT, A. & ROBERTERSON, F. - Infertility surgery of the oviduct. **Fertil. Steril.**, **22**:496-503, 1971.
- GREEMBLATT, R.B.; BARFIELD, W.E.; JUNGCK, E.C.; RAY, A.W. - Induction of ovulation with MRL/41. **JAMA**, **178**:101-4, 1961.
- GREENHALL, E. & VESSEY, M. - The prevalence of subfertility: a review of the current confusion and a report of two new studies. **Fertil. Steril.**, **54**:978-83, 1990.
- GRIFO, J.; ROSENWAKS, Z.; COHEN, J.; MUNNE, S. - Implantation failure of morphologically normal embryos is due largely to aneuploidy. In: THE 50<sup>TH</sup> ANNUAL MEETING AMERICAN FERTILITY SOCIETY, San Antonio, 1994. **Abstract..** San Antonio, 1994, p.S2, 1994.
- HACKELOER, B.; FLEMING, R.; ROBINSON, H. - Correlation of ultrasonic and endocrinologic assessment of human follicular development. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **135**:1-3, 1979.
- HANCOCK, K.W. & OAKLEY, R.E. - The low incidence of pregnancy following clomiphene therapy. **Int. J. Fertil.**, **18**:49-56, 1973.
- HEWITT, J.; COHEN, J.; KRISHNASWAMY, V.; FEHILY, C.B.; STEPTOE, P.C.; WALTERS, D.E. - Treatment of idiopathic infertility, cervical mucus, hostility, and male infertility: artificial insemination with husband's semen or in vitro fertilization? **Fertil. Steril.**, **44**:350-5, 1985.

- HO, P.C.; POON, I.M.L.; CHAN, S.Y.W.; WANG, C. - Intrauterine insemination is not useful in oligoasthenospermia. **Fertil. Steril.**, **51**:682-4, 1989.
- HUNT, J.E. & WALLACH, E.E. - Uterine factors in infertility: an overview. **Clin. Obstet. Gynecol.**, **17**:44-64, 1974.
- INSLER, E. & LUNENFELD, E. - **Infertilidade** São Paulo, Editora Manole, 1988. 378p.
- JACOBS, L.A. - Initial clinical survey of the infertile couple. **Prim. Care**, **15**:575-92, 1988.
- JAFFE, S.B. & JEWELWICZ, R. - The basic infertility investigation. **Fertil. Steril.**, **56**:599-613, 1991.
- JANNSEN-CASPERS, H.A.B.; KRUITWGEN, R.F.P.M.; WLADIMIROFF, J.W.; JONG, F.H.; DROGENDIJK, A.C. - Diagnosis of luteinized unruptured follicle by ultrasound and steroid hormone assays in peritoneal fluid: a comparative study. **Fertil. Steril.**, **46**:823-7, 1986.
- JANSEN, R.P.S. - Failure of intraperitoneal adjuncts to improve the outcome of pelvic operations in young women. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **153**:363-71, 1985.
- JANSEN R.P.S. & RUSSELL, P. - Nonpigmented endometriosis: clinical, laparoscopic and pathologic definition. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **155**:1154-9, 1986.
- JANSEN, R.P.S. - Ovulation and the polycystic ovary syndrome. **Aust. NZ J. Obstet. Gynaecol.**, **34**:277-85, 1994.

- JOHNSON, P. & PEARCE, J.M. - Recurrent spontaneous abortion and polycystic ovarian disease: comparison of two regimens to induce ovulation. *Br. Med. J.*, **300**:154-6, 1990
- JONES, G.S.; AKSEL, S.; WENTZ, A.C. - Serum progesterone values in the luteal phase defects. *Obstet. Gynecol.*, **44**:26-34, 1974.
- JONES, G.S. - The clinical evaluation of ovulation of the luteal phase. *J. Reprod. Med.*, **18**:139-42, 1977.
- JONES Jr, H.W. - Impact of in vitro fertilization. *Int. J. Fertil.*, **31**:99-111, 1986.
- KARANDE, V.C.; KORN, A.; MORRIS, R.; RAO, R.; BALIN, M.; RINEHART, J.; DOHN, K.; GLEICHER, N. - Prospective randomized trial comparing the outcome and cost of in vitro fertilization with that of a traditional treatment algorithm as first-line therapy for couples with infertility. *Fertil. Steril.*, **71**:468-75, 1999.
- KHALIFA, Y.; REDGMENT, C.J.; TSIRIGOTIS, M.; GRUDZINSKAS, J.G.; CRAFT, I.L. - The Value of single versus repeated insemination in intra-uterine donor insemination cycles. *Hum. Reprod.*, **10**:153-60, 1995.
- KEMMANN, E.; BOHRER, M.; SHELDEN, R.; FIASCONARO, G.; BEARDSLEY, L. - Active ovulation management increases monthly probability of pregnancy occurrence in ovulatory women who receive intrauterine insemination. *Fertil. Steril.*, **48**: 916-20, 1987.
- KOSSAKOWSKI, J.; STEPHENSON, M.; SMITH, H. - Intrauterine Insemination with Husband's Sperm: comparison of Pregnancy Rates in Couples with Cervical Factor, Male Factor, Immunological Factor and Idiopathic Infertility. *Aust NZ J. Obstet. Gynaecol.*, **33**:183-6, 1993.

- KRÜGER, T.F.; ACOSTA, A.A.; SIMMONS, K.F.; SWANSON, R.J.; MATTA, J.F.; OEHNINGER, S. - Predictive value of abnormal sperm morphology in vitro fertilization. **Fertil. Steril.**; **49**:112-7, 1988.
- LALICH, R.A.; MARUT, E.L.; PRINS, G.S.; SCOMMEGNA, A. - Life table analysis of intrauterine insemination pregnancy rates. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **158**:980-4, 1988.
- LARSSON, B.; LALOS, O.; MARSH, L.; TRONSTAD, S.E.; BYGDEMAN, M.; PEHRSON, S.; JOELSSON, I. - Effect of intraperitoneal instillation of 32% dextran 70 on postoperative adhesion formation after tubal surgery. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, **64**:437-41, 1985.
- LI, T.C.; DOCKERY, P.; ROGERS, A.W.; COOKE, I.D. - How precise is histologic dating of endometrium using the standard dating criteria? **Fertil. Steril.**, **51**:759-63, 1989.
- LOUMAYE, E.; BILLION, J.M.; MINE, J.M.; PSALTI, I.; PENSIS, M.; THOMAS, K. - Prediction of individual response to controlled ovarian hyperstimulation by means of a clomiphene citrate challenge test. **Fertil. Steril.**, **53**:295-301, 1990.
- LUCIANO, A.A.; MAIER, D.B.; KOCH, E.I.; NULSEN, J.C.; WHITMAN, G.F. - A comparative study postoperative adhesions following laser surgery by laparoscopy versus laparotomy in rabbit model. **Obstet. Gynecol.**, **74**:220-4, 1989.
- LUNENFELD, B. - Treatment of anovulation by human gonadotrophins. **Int. J. Gynecol. Obstet.**, **1**:153-7, 1963.
- MAHMOOD, T.A. & TEMPLETON, A. - The impact of treatment on the natural history of endometriosis. **Hum. Reprod.**, **5**:985-9, 1990.

- MARTINEZ, A.R.; BERNARDUS, R.E.; VERMEIDEN, J.W.; SHOEMAKER, J. - Basic question on intrauterine insemination. An update. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 48:811-5, 1993.
- MATORRAS, R.; GARCÍA, F.; CÓRCOSTEGUI, B.; NEYRO, J.L.; RAMÓN, F.; MENDOZA, R.; RODRIGUEZ-ESCUADERO, F.J. - Primeros resultados de un programa de inseminación intrauterina conyugal. *Acta Obstet. Ginecol. Scand.*, 3:256-62, 1991.
- McCLURE, R.D. - Evaluation of the infertile male. *Prob. Urol.*, 1:443-60, 1987.
- MENKEN, J.; TRUSSELL, J.; LARSEN, U. - Age and Infertility. *Science*, 233:1289-94, 1986.
- MUASHER, S.J.; OEHNINGER, S.; SIMONETTI, S.; MATTA, J.; ELLIS, L.M.; LIU, H.C.; JONES, G.S.; ROSENWAKS, Z. - The value of basal and/or stimulated serum gonadotropin levels in prediction of stimulation response and in vitro fertilization outcome. *Fertil. Steril.*, 50:298-307, 1988.
- MUELLER, B.A. & DALING, J.R. - Epidemiology of infertility. In: SOULES, M.R. (ed.) - Controversies in reproductive endocrinology and infertility, New York, Elsevier, 1989.
- MURPHY, A.A.; SCHLAFF, W.D.; HASSIAKOS, D.; DURMUSOGLU, F.; DAMEWOOLD, M.D.; ROCK, J.A. - Laparoscopic cauterization in the treatment of endometriosis related infertility. *Fertil. Steril.*, 55:246-251, 1991.
- NARAYAN, P.; AMPLATZ, K.; GONZALEZ, R. - Varicocele and male subfertility. *Fertil. Steril.*, 36:92-7, 1981.
- NAVOT, D.; ROSENWAKS, Z.; MARGALIOTH, E.J. - Prognostic assessment of female fecundity. *Lancet.*, 2:645-7, 1987.

- NIESCHLAG, E.; HERTLE, L.; FISCHEDICK, A.; BEHRE, H.M. - Treatment of varicocele: counselling as effective as occlusion of vena spermatica. *Hum. Reprod.*, **10**:347-53, 1995.
- NOYES, R.W. & HAMAN, J.O. - Accuracy of endometrial dating. *Fertil. Steril.*, **4**:504-7, 1953.
- OUT, H.J.; MANNAERTS, M.J.L.; DRIESSEN, S.G.A.J.; BENNINK, H.J.T.C. - A prospective randomized assessor-blind, multicentre study comparing recombinant and urinary follicle-stimulating hormone in in-vitro-fertilization. *Hum. Reprod.*, **10**:2534-40, 1995.
- PALERMO, G.; JORIS, H.; DEVROEY, P.; VAN STEIRGHEM, A.C. - Pregnancies after intracytoplasmic injection of a single spermatozoon into an oocyte. *Lancet*, **340**:17-8, 1992.
- PEPPERELL, R.J. - Prolactin and reproduction. *Fertil. Steril.*, **35**:267-74, 1981.
- PERLOFF, W.H.; SMITH, K.D.; STEINBERG, E. - Effect of prednisone of female infertility. *Int. J. Fertil.*, **10**:31-40, 1965.
- PHILIPP, E.E, M.A. - Na overview of the development of infertility research and treatment. *Fertil. Steril.*, **38**:134-8, 1993.
- PLACHOT, M.; VEIGA, A.; MONTAGUT, J.; GROUCHY, J.; CALDERÓNG, B. P. - Are clinical and biological IVF parameters correlated with cromosomal disorders in early life: a multicentric study. *Hum. Reprod.*, **3**:627-35, 1988.
- PUTTEMANS, P. & BROSENS, B. - Prevent salpingectomy of hydrosalpinx prior to IVF. *Hum. Reprod.*, **11**:2079-84, 1996.

- RAGETH, J.C.; UNGER, C.; DARUGNA, D.; STEFFEN, R.; STUCKI, D.;  
BARONE, C.; EIJSTEIN, A.; RUTISHAUER, G.; LEIBUNDGUT, B.;  
GALLO, L.M.; BOESIGER, P. - Long term results of varicocelectomy. *Urol. Int.*, **48**:327-31, 1992.
- RAMZY, I. - Pathology. In: SCHENKEN, R.S. (ed.) - Endometriosis - contemporary concepts in clinical management. Philadelphia, Lippincott, 1989.
- ROSEMBERG, S.M. & BOARD, J.A. - High molecular weight dextran in human infertility surgery. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **148**:380-5, 1984.
- ROSENFELD, D.L.; CHUDOW, S.; BRONSON, R.A. - Diagnosis of luteal phase inadequacy. *Obstet. Gynecol.*, **56**:193-6, 1980.
- RUST, L.A.; ISRAEL, R.; MISHELL Jr, D.R. - An individualized graduated therapeutic regimen for clomiphene citrate. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **35**:55- 9, 1974.
- SCHLESINGER, M.H.; WILETS, I.F.; NAGLER, H.M. - Treatment outcome after varicocelectomy. A critical analysis. *Urol. Clin. North Am.*, **21**:517-29, 1994.
- SCHWARTZ, M.; JEWELWICZ, R.; DYRENFURTH, I.; TROPPER, P.;  
VANDE- WIELER, L. - The use of women menopausal and chorionic gonadotropins for induction of ovulation. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **138**:801-9, 1980.
- SHOHAM, Z.; ZOSMER, A.; INSLER, V. - Early miscarriage and fetal malformations after induction of ovulation (by clomiphene citrate and/or human menotropins), in vitro fertilization, and gamete intrafallopian transfer. *Fertil. Steril.*, **55**:1-11, 1991.



- SILBER, S.J. - What forms of male infertility are there left to cure? *Hum. Reprod.*, **10**:153-4, 1995.
- SINGHAL, V.; LI, T.C.; COOKE, I.D. - An analysis of factors influencing the outcome of 232 consecutive tubal microsurgery cases. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, **98**:628-36, 1991.
- SNOWDEN, E.U.; JARRETT, J.C.; DAWOOD, M.Y. - Comparison of diagnostic accuracy of laparoscopy, hysteroscopy, and hysterosalpingography in evaluation of female infertility. *Fertil. Steril.*, **41**:709-13, 1984.
- SPEROFF, L.; GLASS, R.H.; KASE, N.G. - Ovulatory disorders. In: SPEROFF, L. - **Clinical gynecologic endocrinology and infertility**. 4a edição, Baltimore, Williams & Wilkins, 1989. p.123-54.
- STEPTOE, P.C. & EDWARDS, R.G. - Birth after reimplantation of a human embryo. *Lancet*, **2**:366, 1978.
- SUNDE, A.; KAHN, J.; MOLNE, K. - Intrauterine Insemination. *Hum. Reprod.*, **3**:97-101, 1988.
- SWOLIN, K. - Electromicrosurgery and salpingostomy: long-term results. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **121**:418-9, 1975.
- TAUBERT, H.H.D. & KUHL, H. - Esteróides e compostos semelhantes a esteróides In: INSLER, V. & LUNENFELD, B. - **Infertilidade**. São Paulo, Manole, 1988. p.436-75.
- TEOH, T.G. & KONDAVEETI, M.R.N. In: The Management of female infertility by tubal microcirurgical reconstruction: a ten year review. *Ir. J. Med. Scie.* **164**:212-4, 1995.

THOMPSON, C.R. & HANSEN, L.M. - Pergonal (Menotropins): A summary of clinical experience in the induction of ovulation and pregnancy. *Fertil. Steril.*, **21**: 844-53, 1970.

TOAFF, R.; TOAFF, M.E.; GOULD, S.; CHAYEN, R. - Role of androgenic hyperactivity in anovulation. *Fertil. Steril.*, **29**:407-13, 1978.

TONER, J.P.; PHILPUT, C.B.; JONES, G.S.; MUASHER, S.J. - Basal follicle-stimulating hormone levels is a better predictor of in Vitro Fertilization performance than age. *Fertil. Steril.*, **55**:784-91, 1991.

TOSHINOBU, T.; SEIICHIRO, F.; NORIAKI, S.; KIHYOE, I. - Correlation between dosage or duration of Clomid therapy and abortion rate. *Int. J. Fertil.*, **24**:193-7, 1979.

TRIMBOS-KEMPER, T.C.M.; TRIMBOS, J.B.; VAN HALL, E.V. - Adhesion formation after tubal surgery: Results of the eighth-day laparoscopy in 188 patients. *Fertil. Steril.*, **43**:395-400, 1985.

VAN STEIRTEGHEM, A.C.; NAGY, Z.; JORIS, H.; LIU, J.; STAESSEN, C.; SMITZ, J.; WISANTO, A.; DEVROEY, P. - High fertilization and implantation rates after intracytoplasmic sperm injection. *Hum. Reprod.*, **8**:1061-6, 1993.

VENN A. & LUMLEY, J. - Clomiphene citrate and Pregnancy Outcome. *Aust. NZ J. Obstet. Gynaecol.*, **34**:56-66, 1994.

VERCELLINI, P.; FEDELE, L.; MOLTENI, P.; ARCAINI, L.; BIACHI, S.; CANDIANI, G.B. -. Laparoscopy in the diagnosis of gynecologic chronic pelvic pain. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, **32**:261-5, 1990.

- WATSON, A.J.S.; GUPTA, J.K.; O'DONOVAN, P.; LILFORD, J.R. -The results of tubal surgery in the treatment of infertility in two non specialist hospitals. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, **97**:561-8, 1990.
- WINSTON, R.M.L. - Microsurgical tubocornual anastomosis for reversal of sterilization. **Lancet**, **1**:284-5, 1977.
- WRIGHT, P. - An examination of factors influencing black fertility decline in the Mississippi Delta. **Soc. Biol.**, **36**:213-39, 1989.
- WRIGHT, J.; DUCHESNE, C.; SABOURIN, S.; BISSONNETTE, F.; BENOIT, J.; GIRARD, Y. - Psychosocial distress and infertility: men and women respond differently. **Fertil. Steril.**, **55**:100-8, 1991.
- YUSSOF, M.D. - In vitro fertilization, gamete intrafallopian transfer, and superovulation with intrauterine insemination: Efficacy and potential health hazards on babies delivered. **Am. J. Obstet. Gynaecol.**, **174**:208-17, 1996.

## ***9. Bibliografia de Normatizações***

---

---

1. HERANI, M.L.G. - Normas para apresentação de dissertações e teses.  
BIREME, São Paulo, 1991. 45p.
2. Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses.  
Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD - OF. CIR/  
PRPG/06/95 - Normas ABNT. 1995. 8p.

# 10. Anexos

---

## ANEXO 1 CONSENTIMENTO INFORMADO

Certifico que eu, \_\_\_\_\_, abaixo assinado, concordo em participar como voluntária em um programa de investigação da real eficácia de um protocolo econômico para tratamento de esterilidade conjugal que visa mensurar a real necessidade de Técnicas de Fertilidade Assistida (Bebê de Proveta) nesta população, sob a supervisão do Dr. Paulo Eduardo Olmos.

O estudo foi completamente explicado pelo próprio Dr. Paulo Eduardo Olmos.

Eu livremente concordo em fazer parte deste estudo. Eu fui informada que minha participação envolve a rotina básica para investigação da esterilidade e que todos os passos seguintes dados à condução de meu caso neste tratamento foram estudados antecipadamente no sentido de dar a melhor possibilidade para a tentativa da resolução da esterilidade minha ou de meu companheiro.

Eu fui informada que posso retornar à Clínica de Reprodução Humana do Hospital Brigadeiro sempre que sentir necessidade, independente de marcação de consulta prévia.

Eu entendo que a participação neste estudo envolve uma rotina básica diagnóstica que compreende a realização de exames de sangue no terceiro dia após a menstruação, uma radiografia do útero e das trompas que deverá ser

realizada após o término de minha menstruação e um exame do esperma do meu marido que será colhido por masturbação no laboratório.

Após estes exames, talvez serão necessários outros exames para elucidar melhor o diagnóstico ou talvez, imediatamente seja indicado um tratamento visando resolver o problema da esterilidade.

Eu entendo que minha participação é absolutamente voluntária, que todas as informações coletadas serão tratadas de maneira confidencial e que eu não serei identificada no relatório de resultados e que eu posso recusar continuar neste estudo, deixando de comparecer às consultas marcadas a qualquer momento, sem com isso ter qualquer tipo de sanção dentro do Hospital Brigadeiro. Com minha assinatura abaixo, eu dou meu consentimento voluntário para participar neste estudo.

---

ASSINATURA DA PACIENTE   DR. PAULO OLMOS   DATA

**ANEXO 2**  
**FICHA DE COLETA DE DADOS**

**NOME:**

**IDADE:**

**R.G. :**

**PROFISSÃO:**

**R.S.F:**

**ENDEREÇO**

**BAIRRO**

**CEP**

**TELEFONES: COM**

**RES**

**MARIDO:**

**IDADE:**

**PROFISSÃO:**

**TEL.**

**DURAÇÃO DA INFERTILIDADE \_\_\_\_\_ ANOS**

**ESTERILIDADE \_\_\_\_\_ AO \_\_\_\_\_**

**AC \_\_\_\_\_ AP \_\_\_\_\_**

**CICLOS : ( ) reg ( ) irreg \_\_\_\_\_ dias**

**CÓLICAS ( ) não ( ) sim ( ) leve ( ) moderada ( ) grave**

**SANGRAMENTO : \_\_\_\_\_ dias MENARCA: \_\_\_\_\_**

**AS: \_\_\_\_\_ AG: \_\_\_\_\_**

**AI: \_\_\_\_\_ AC: \_\_\_\_\_**

**FUMO: \_\_\_ /dia ALCOOL: \_\_\_\_\_ DROGAS: \_\_\_\_\_**

**MEDICAMENTOS: \_\_\_\_\_**

\_\_\_\_\_

**EXAMES:**

**FSH :** \_\_\_\_\_ **LH :** \_\_\_\_\_ **PRL:** \_\_\_\_\_

**E2 :** \_\_\_\_\_ **PROGESTO:** \_\_\_\_\_ **DELTA 4 :** \_\_\_\_\_

**HSG :** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**LAPAROSCOPIA :**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**ESPERMOGRAMA 1:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**ESPERMOGRAMA 2:** \_\_\_\_\_

**ULTRA SOM :** \_\_\_\_\_

**SWIM-UP :** \_\_\_\_\_

**DIAGNÓSTICO:** \_\_\_\_\_

**CONDUTA:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_