

NEWTON EDUARDO BUSO¹
CRISTIANO EDUARDO BUSO²
LEOPOLDO DE OLIVEIRA TSO²
ANTONIO PEDRO FLORES AUGE³
RENE EDUARDO BUSO⁴
LUCIANA BOARO⁴
ROBERTO ADELINO ALMEIDA PRADO³

Fertilização *in vitro* com injeção intracitoplasmática de espermatozóide em ciclos naturais

In vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection in natural cycles

Artigos originais

Palavras-chaves

Fertilização *in vitro*
Técnicas reprodutivas assistidas
Injeções de espermatozóides intracitoplasmáticas
Ciclo menstrual
Oócitos

Keywords

Fertilization *in vitro*
Reproductive techniques, assisted
Sperm injections, intracytoplasmic
Menstrual cycle
Oocytes

Resumo

OBJETIVO: avaliar a eficácia da fertilização *in vitro* (FIV) com injeção intracitoplasmática de espermatozóide (ICSI) em ciclo natural (CN). **MÉTODOS:** estudo clínico retrospectivo que avaliou 70 ciclos de tratamento em 60 casais que se submeteram ao tratamento de FIV com auxílio da técnica de ICSI em CN em clínica privada de 1999 a 2003. Foi realizada monitorização ultra-sonográfica diária ou em dias alternados, e dosagem de LH urinário a partir de 16 mm de diâmetro folicular. Programada captação oocitária quando o folículo atingiu 18 mm de diâmetro e 36 horas após a administração de gonadotrofina coriônica humana (hCG – 5000UI) quando o teste de LH era negativo. A transferência embrionária foi realizada 48 a 52 horas depois do ICSI. **RESULTADOS:** foram realizados 70 ciclos de ICSI em 60 pacientes com as seguintes indicações: fator masculino (47,1%), fator tubo-peritoneal (37,1%), fatores associados (8,7%) e infertilidade sem causa aparente (7,1%). Do total de 70 ciclos, 18 foram cancelados (25,7% de taxa cancelamento). Das 52 pacientes que se submeteram à punção ovariana, oócitos maduros foram encontrados em 77% das vezes (40 ciclos). A taxa de fertilização foi de 70% e as taxas de transferência embrionária por punção e por oócito maduro foram de 52 e 67,5%, respectivamente. As taxas de gestação por ciclo iniciado, ciclo punccionado e transferência embrionária foram 11,4, 15,4 e 29,6%, respectivamente. Das oito gestações, sete foram diagnosticadas em pacientes com idade inferior a 37 anos. A única gestação conseguida em pacientes com idade entre 37 e 43 anos evoluiu para abortamento. **CONCLUSÕES:** ICSI em ciclos naturais parece ser uma opção satisfatória de tratamento, com custos e índice de complicações (gestação múltipla e síndrome de hiperestímulo ovariano) reduzidos. Os resultados são melhores em pacientes mais jovens, com idade inferior a 37 anos.

Abstract

PURPOSE: to evaluate the efficacy of *in vitro* fertilization (IVF) with intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in natural cycle (NC). **METHODS:** retrospective clinical trial that evaluated 70 treatment cycles in 60 couples that were submitted to IVF treatment with ICSI in NC performed in private clinic from 1999 until 2003. It was performed daily ultrasound monitorization or on alternate days, and urinary LH dosage when the follicle reached 16 mm of diameter. It was scheduled egg retrieval when the follicle reached 18 mm of diameter and 36 hours after hCG administration when the LH test was negative. Embryo transfer was performed 48 to 52 hours after ICSI. **RESULTS:** 70 ICSI cycles in 60 patients were performed and the indications of treatment included: male factor (47.1%), tubal factor (37.1%), associated factors (8.7%), unknown infertility (7.1%). Out of 70 cycles, 18 cycles were cancelled (25.7% of cancellation rate). Out of 52 patients that were submitted to ovarian puncture to oocyte retrieval we found mature oocytes in 77% of the cases (40 cycles), in four cases we collected immature oocytes and in eight cases we could not find it. We had 70% of fertilization rate and only one fertilized oocyte did not achieve the cleavage stage. So, the transfers rate per puncture and per mature oocyte was 52% and 67.5%, respectively. We had 11.4% of pregnancy rate per cycle, 15.4% per puncture and 29.6% per embryo transfer. **CONCLUSIONS:** FIV/ICSI in NC seem to be a satisfactory option of treatment, with low costs and complications (multiple gestation and Ovarian Hyperstimulation Syndrome), mainly in poor responder patients and in poor populations.

Correspondência:

Newton Eduardo Busso
Avenida Angélica, 688, 1º andar
CEP 01228-000 – São Paulo/SP
Fone/Fax: 55 (11) 38257-880
E-mail: unifert@vol.com.br

Recebido

02/01/2007

Aceito com modificações

28/06/2007

Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil; Clínica de Fertilidade Conjugal – Unifert – São Paulo (SP), Brasil.

¹ Professor do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia (DOGi) da Faculdade de Ciências Médicas da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil; Diretor Clínico da Clínica de Fertilidade Conjugal – UNIFERT – São Paulo (SP), Brasil; Diretor Clínico do Laboratório de Reprodução Assistida – Alfa – São Paulo (SP), Brasil.

² Médico Ginecologista da Clínica de Fertilidade Conjugal – UNIFERT – São Paulo (SP), Brasil; Médico Ginecologista do Laboratório de Reprodução Assistida – Alfa – São Paulo (SP), Brasil.

³ Professor do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia (DOGi) da Faculdade de Ciências Médicas da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Embriologista da Clínica de Fertilidade Conjugal – UNIFERT – São Paulo (SP), Brasil; Embriologista do Laboratório de Reprodução Assistida – Alfa – São Paulo (SP), Brasil.

Introdução

No último quarto do século XX ocorreram grandes avanços na área da medicina reprodutiva. O primeiro e mais importante deles, amplamente divulgado, foi a fertilização *in vitro* (FIV), com o nascimento de Louise Brown¹. Desde então, uma fronteira completamente nova se abriu.

Dentro deste contexto, novas tecnologias e procedimentos têm melhorado gradativamente os resultados da FIV. Dentre estes avanços, as drogas indutoras da ovulação cumprem papel de destaque em todo o processo, não só nas pacientes anovuladoras como nas normo-ovuladoras.

Por outro lado, a indução da ovulação e as técnicas de FIV com a transferência de mais de um embrião trouxeram complicações importantes, como a gême-laridade, os riscos ainda não confirmados de câncer, principalmente de ovário²⁻⁴, e a síndrome de hiperestímulo ovariano (SHO), complicação decorrente da hiperestimulação ovariana. Sua fisiopatologia ainda não é totalmente conhecida. Acredita-se, porém, que ocorra aumento da permeabilidade capilar mediada pelo fator de crescimento vaso-endothelial^{3,4}. A incidência de SHO grave tem sido estimada em 0,2 a 1% de todos os ciclos de reprodução assistida e está associada com mortalidade entre 1:45.000-1:50.000 entre as mulheres submetidas à indução da ovulação⁵.

As estatísticas do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos mostraram dados alarmantes quanto à incidência de gestações múltiplas, reportando um crescimento de 52% para gême-lares, 142% para trigême-lares e 123% para quadrigême-lares⁶. Segundo dados da Rede Latino-americana de Reprodução Assistida⁷, reportados em 2003, a taxa de gestação múltipla foi de 50,7% após procedimentos de reprodução assistida. Desta, 36,9% referem-se às gestações gême-lares, 12,7%, trigême-lares e 1,1%, de quádruplos, diretamente relacionadas ao número de embriões transferidos⁷.

As altas taxas de prematuridade e de baixo peso ao nascimento, associadas aos riscos obstétricos, são responsáveis pelo aumento da taxa de morbi-mortalidade entre os recém-nascidos de gestações múltiplas⁸, assim como pela maior frequência de lesões neurológicas⁹.

Outro fato a ser observado refere-se ao impacto econômico para a obtenção de gestações por FIV. A gestação gême-lar implica maior risco de prematuridade, o que acarreta maior custo hospitalar e de acompanhamento neonatal. Neste sentido, a redução do número de gestações múltiplas pela transferência eletiva de um embrião economizaria quantidades substanciais de

recursos¹⁰. Alguns autores¹¹ propõem a transferência de um único embrião, mesmo em ciclos estimulados.

Dentre as condutas empregadas atualmente para diminuir o risco de gestações múltiplas, a utilização de menores doses de indutores da ovulação parece ser boa alternativa. Além desta, nos parece oportuno incluir, nos procedimentos de FIV, a opção do ciclo natural ou espontâneo, atendendo a todos os requisitos de uma só vez.

Neste protocolo, não são utilizados medicamentos indutores da ovulação. É realizada monitorização do ciclo natural por meio de exames ultra-sonográficos, acarretando a seleção natural de um óvulo por ciclo. Este procedimento possibilita a transferência de um único embrião, eliminando assim, o risco de ocorrência da SHO e de gestações múltiplas.

No entanto, este protocolo é caracterizado por taxas de gestação reduzidas. Apesar disto, estudos demonstram resultados animadores com ciclo natural^{12,13}, em torno de 18,8% de taxa de gestação por ciclo iniciado em pacientes com má resposta em ciclos anteriores¹⁴.

Estudos recentes^{15,16} têm recomendado fortemente o emprego da técnica de injeção intracitoplasmática de espermatozóide (ICSI) para todos os casos de FIV. Entre as razões que justificam a indicação da ICSI para todos os casos destacam-se: facilidade de caracterizar o grau de maturação oocitária após a retirada das células da granulosa (denudação) e maior taxa de fertilização do que a FIV clássica.

Nos tratamentos com ciclos naturais, a chance de sucesso varia de acordo com a recuperação oocitária e com a taxa de fertilização de um único oócito, explicitando as vantagens do emprego da ICSI neste estudo.

Motivados por estes resultados, realizamos avaliação retrospectiva da eficácia da FIV com ICSI em ciclos naturais.

Métodos

Estudo clínico retrospectivo no qual se avaliaram 70 ciclos de tratamento de FIV pela técnica de ICSI em ciclos naturais. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana da Faculdade de Ciências Médicas da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

As pacientes incluídas neste estudo (n=60) foram recrutadas em clínica privada (Clínica de Fertilidade Conjugal – Unifert) e no Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Ciências Médicas da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo de 1999 a 2003.

Em relação à etiologia da infertilidade, os casais recrutados para este estudo apresentaram infertilidade masculina (33 casos; 47,1%), fator tubo-peritoneal (26 casos; 37,1%), fatores masculinos e femininos associados (seis casos; 8,7%) e infertilidade sem causa aparente (cinco casos; 7,1%). A média de idade e o desvio padrão destas mulheres foram de $35,8 \pm 5,4$ anos.

Os critérios de inclusão estabelecidos para selecionar as pacientes no presente estudo foram: ciclos menstruais regulares (26-32 dias); exames clínico e ginecológico normais; exame ultra-sonográfico pélvico por via vaginal normal; colpocitologia oncótica normal; idade menor do que 43 anos; ausência de estímulo ovariano anterior ao ciclo de tratamento por pelo menos três meses; exame ultra-sonográfico por via vaginal mostrando pelo menos um dos ovários com acesso fácil à punção; exame ultra-sonográfico por via vaginal na primeira avaliação no início do ciclo de tratamento evidenciando endométrio menor que 5 mm e ausência de cistos ovarianos remanescentes de ciclos anteriores ao ciclo de tratamento; ausência de endometriose suspeita ou previamente diagnosticada; sorologias do casal (hepatites B e C, sífilis e HIV) negativos; dosagem de prolactina normal; análise seminal com número de espermatozoides móveis acima de 5 milhões/mL com o intuito de excluir fator masculino grave. Todas as pacientes foram submetidas ao tratamento após assinatura do termo de consentimento informado.

A monitorização ultra-sonográfica do desenvolvimento folicular foi realizada pelo mesmo examinador. Dosagens de FSH no terceiro dia do ciclo menstrual, assim como as dosagens seriadas de estradiol, não foram incluídas na propeledeutica, uma vez que as mulheres incluídas neste estudo apresentavam ciclos eumenorréicos e ovulatórios – fato constatado em ciclos anteriores – e pelo fato de objetivar-se a simplificação do protocolo e diminuição dos custos.

As ultra-sonografias foram realizadas diariamente ou em dias alternados, a partir do oitavo dia do ciclo de acordo com o crescimento folicular. Quando o folículo atingiu 16 mm de diâmetro, dosou-se seriadamente o LH urinário (Ovu-Quick) duas vezes ao dia. Se a dosagem fosse positiva, a punção ovariana era cancelada ou as pacientes eram orientadas quanto à possibilidade de ovulação prematura e à dificuldade de precisar o momento exato da punção. Estas pacientes eram agendadas para avaliação ultra-sonográfica 34 horas após, sendo realizada captação oocitária nas que não tivessem ovulado espontaneamente.

Quando a ultra-sonografia endovaginal evidenciava folículo com 18 mm de diâmetro médio e teste de LH negativo, era administrado 5000 UI de gonadotrofina

coriônica humana (Profasi HP-SERONO) por via intramuscular e a punção agendada para 36 horas após a injeção.

Realizada cuidadosa lavagem vaginal com soro fisiológico previamente à captação oocitária com agulha de via única, calibre 16 G, guiada por ultrasonografia e com auxílio de aspirador. Após a primeira aspiração, quando o oócito não era encontrado, o folículo era distendido com 3 a 5 mL de PBS (phosphate-buffered saline) e o conteúdo reaspirado. Este procedimento foi repetido até seis vezes na tentativa de capturar o oócito.

As células da granulosa foram retiradas de todos os oócitos obtidos para a identificação quanto ao seu grau de maturidade e os oócitos foram submetidos à ICSI após quatro horas.

O sêmen foi obtido por masturbação e submetido ao processamento seminal pela técnica de gradiente descontínuo de densidade para preparo e seleção dos espermatozoides móveis e morfologicamente normais.

Dezoito horas após a ICSI, foi realizada avaliação da fertilização por meio da identificação do segundo corpúsculo polar e presença de dois pró-núcleos. Avaliações morfológicas foram realizadas a partir do estágio de pró-núcleos até o momento da transferência. A checagem quanto ao desenvolvimento embrionário foi realizada depois de 24 horas. Embriões foram morfológicamente avaliados em relação ao número e simetria dos blastômeros e presença de fragmentação¹⁷.

Os embriões selecionados foram transferidos entre 48 e 52 horas após a ICSI usando catéter de transferência de Frydman soft com mandril (Laboratoire CCD, Paris, France), orientado por controle ultra-sonográfico realizado por via abdominal. Após a realização da transferência, as pacientes foram mantidas em repouso por 30 minutos e orientadas quanto à manutenção de repouso absoluto por 24 horas. Após este período as pacientes foram liberadas para todas as suas atividades habituais.

Mesmo em se tratando de ciclos naturais, a fase lútea foi suplementada com comprimidos de 200 mg de progesterona micronizada (Utrogestan, Laboratórios Enila) por via vaginal, em dose única diária, iniciada no dia prévio à transferência embrionária, com o intuito de afastar a possibilidade de insuficiência lútea. O uso da progesterona foi mantido até que a paciente apresentasse sangramento menstrual ou até que a realização de duas medidas da subunidade beta de gonadotrofina coriônica, com intervalo de 48 horas entre elas, resultassem negativas. As pacientes grávidas foram orientadas a manter a utilização da progesterona até a 12ª semana de gestação.

As gestações foram documentadas por duas dosagens de β -hCG séricas realizadas no 12º e 14º dia após a transferência, mas confirmadas somente quando os sacos gestacionais foram visualizados por ultra-sonografia por via vaginal e com a identificação do embrião com batimentos cardíacos.

Taxas de fertilização, gestação por ciclo, gestação por punção e gestação por transferência foram analisadas e comparadas entre os grupos de acordo com a faixa etária da paciente por testes não paramétricos (χ^2). Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

Resultados

Dois grupos de estudo foram formados de acordo com a idade da paciente: Grupo Idade Menor (pacientes com idade < 37 anos) e Grupo Idade Maior (pacientes com idade ≥ 37) anos. Do total de 70 ciclos incluídos no estudo, houve cancelamento antes da punção em 25,7% dos casos ($n=18$), sendo oito casos em pacientes mais jovens (Grupo Idade Menor) e 10 em pacientes do Grupo Idade Maior. Ovulação antes da punção ($n=9$), falha na identificação do folículo dominante ao longo da monitorização ($n=5$), inacessibilidade ovariana ($n=1$) e opção do casal ($n=3$) foram as causas dos cancelamentos.

Os 52 casos restantes foram submetidos à punção ovariana, sendo 29 punções (75,5%) realizadas em pacientes do Grupo Idade Menor. Todas as pacientes foram submetidas ao processo de captação do oócito sem nenhum tipo de sedação ou anestesia. Este processo mostrou-se aceitável e, apesar de não fazer parte deste trabalho, as pacientes foram inquiridas quanto à possibilidade da realização de um segundo ciclo de tratamento com punção sem anestesia. Novamente, todas referiram que poderiam repeti-lo da mesma forma.

Oócitos maduros (metáfase II) foram encontrados em 40 casos (76,9%). Dos 12 casos restantes, em oito (66,7%) não foram coletados oócitos e em quatro, estavam no estágio de metáfase I.

Quarenta oócitos metáfase II e quatro oócitos metáfase I foram inseminados pela ICSI, e a taxa média de fertilização normal foi de 70%, sem diferença estatís-

tica quando os grupos de pacientes foram comparados (72,7 *versus* 66,6%; Grupo Idade Menor e Idade Maior, respectivamente, $p=0,678$).

A transferência de embrião único foi realizada em 27 casos (16 pacientes do Grupo Idade Menor e 11 pacientes do Grupo Idade Maior). As taxas de transferência de embriões por punção e por ciclo iniciado foram de, respectivamente, 50 e 40%. Foram obtidas oito gestações (sete no Grupo Idade Menor e uma no Grupo Idade Maior). As taxas totais de gestação foram de 11,4% por ciclo (8/70), 15,4% por punção ovariana (8/52) e 29,6% por transferência (8/27). As taxas de gestação em relação à idade das mulheres estão demonstradas na Tabela 1.

A única gestação obtida entre as pacientes do Grupo Idade Maior evoluiu para abortamento. Nas pacientes do Grupo Idade Menor, as taxas de recém-nascidos são idênticas às taxas de gestação por ciclo, por punção e por transferência.

Discussão

A fertilização *in vitro* obteve sucesso inicial há quase três décadas, com a utilização do ciclo natural seguida da coleta do oócito. Tal processo foi abandonado a partir da introdução da estimulação ovariana para aumentar o número de oócitos recrutados. A estimulação ovariana aumentou, de maneira significativa, a taxa de gravidez, mas, por outro lado, aumentou a incidência das complicações como a SHO e da gestação múltipla. Ainda dentro deste contexto, o impacto do uso das drogas indutoras da ovulação nas neoplasias ovariana e de mama ainda precisa ser esclarecido³.

A gestação múltipla é, sem dúvida, a maior causa de morbidade materna e fetal ligada aos processos de reprodução assistida, como consequência indireta do estímulo ovariano e direta do número de embriões transferidos. Estes dados impulsionaram as sociedades de medicina reprodutiva e os estudiosos a adotarem medidas preventivas para diminuir a ocorrência destas complicações, como, por exemplo, a utilização de estímulo ovariano mais suave¹⁸ e redução do número de embriões transferidos para a cavidade uterina, mantendo taxas de gestação aceitáveis⁹.

Tabela 1 - Taxas de gestação obtidas após a transferência de embrião único obtido pela ICSI em ciclos naturais de acordo com a idade das mulheres. Os valores de p foram obtidos após a aplicação do teste χ^2 , com nível de significância $< 0,05$.

	Gestações no Grupo Idade Menor		Gestações no Grupo Idade Maior		p
	n	%	n	%	
Ciclos iniciados (n=70)	7 de 37	18,9	1 de 33	3,03	0,040
Ciclos com punção ovariana (n=52)	7 de 29	24,1	1 de 23	4,3	0,053
Ciclos com transferência embrionária (n=27)	7 de 16	43,7	1 de 11	9,1	0,060

Estas desvantagens, entre outras, fizeram com que muitos investigadores voltassem a pesquisar a FIV em ciclo natural, não só em função das melhorias nas técnicas de recuperação de oócitos, mas também devido aos melhores resultados obtidos nos laboratórios¹⁹.

Entre as vantagens oferecidas pela utilização do ciclo espontâneo destaca-se a seleção natural do folículo dominante por meio de mecanismos fisiológicos que levam à seleção do oócito sem interferência farmacológica. Além disso, o endométrio é preparado de forma natural sem os inconvenientes da exposição à concentrações suprafisiológicas de estradiol.

No entanto, é indiscutível a dificuldade encontrada para a coleta dos folículos. Neste sentido, acredita-se que a monitorização do ciclo natural para a recuperação de oócitos torna-se imprescindível. A importância da avaliação dos níveis de LH antes da administração de hCG, antecipando sua aplicação caso haja elevação do LH, também foi demonstrada por outros autores²⁰. A utilização do LH, no nosso trabalho, foi critério de exclusão pela dificuldade de precisar o momento adequado para a punção.

Neste estudo, a técnica escolhida para a fertilização dos oócitos coletados foi a ICSI, que se tornou opção de tratamento para o fator masculino grave²¹ e para os casos de falhas de fertilização ou baixas taxas de fertilização em ciclos prévios²², na tentativa de diminuir as taxas de falha de fertilização e aproveitar melhor os oócitos coletados.

Fizemos avaliação da taxa de gestação em praticamente um ciclo por paciente, mas a literatura ressalta a importância da realização de séries de tratamento²⁰ que mostram taxas cumulativas de gestação e recém-nascidos vivos, após quatro ciclos, de 46 e 32%, respectivamente, e ainda ressaltam a importância da segurança do tratamento, do menor custo e menor estresse que envolve esta modalidade de FIV. Nesta série, os autores recuperaram 81,6% de oócitos, obtiveram 70% de fertilização e 24% de gestação por transferência, valores semelhantes aos por nós obtidos, respectivamente 84,6, 70 e 29,6%.

Existe também a sugestão de que a melhor indicação de FIV em ciclo natural seria para pacientes com fator tubáreo, pelo fato de ambos os gametas serem normais²³. Apesar de não fazer parte do objetivo do nosso trabalho, não notamos diferenças entre os fatores de infertilidade, entretanto o número insuficiente de casos não nos permitiu análise estatística que comprovasse a tendência numérica.

A importância do ciclo natural é colocada em dúvida pela sua baixa eficácia em termos de taxa de gestação por ciclo iniciado com conseqüente alto índice de cancelamento dos ciclos. Em nosso estudo, a taxa total de cancelamento foi de 25,7%. Em relação a esta alta porcentagem de ciclos interrompidos antes da punção, cabe importante reflexão quanto ao significado destes cancelamentos. As pacientes não sofreram nenhum procedimento invasivo, não foram submetidas a nenhuma medicação e o custo do tratamento até a suspensão limitou-se a alguns exames de ultra-sonografia, o que torna esta alta taxa de cancelamento destituída de valor, apesar da carga emocional inerente aos casais independentemente do tipo de técnica.

Quando a eficácia deste tipo de tratamento é medida em termos de taxa de gestação por ciclo, comparada com a de gestação por punção e comparada com a de gestação por transferência, os resultados são animadores, pois, em nosso trabalho, foram encontradas taxas de 11,4, 15,4 e 29,6%, respectivamente. Estes dados são semelhantes aos obtidos por outros estudos na literatura, nos quais os autores mostram taxas de gestação de 12,5, 33 e 50%, respectivamente, e ressaltam que estes números dão suporte à utilização do ciclo natural em FIV, não só pela eficácia mas também pelo baixo custo²⁴. Sem dúvida, resultados mais fidedignos são os demonstrados pelas taxas de gestação por transferência, pois quando o ciclo é cancelado, independentemente do motivo, o tratamento poderá ser reiniciado no mês seguinte.

Extensa revisão da literatura foi realizada¹¹ na qual foram selecionados 20 trabalhos com um total de 1.800 ciclos de FIV com ciclo natural, que resultaram em 819 embriões e 129 gestações (7,2% por ciclo e 15,8% por transferência). Estes dados não puderam ser comparados aos nossos, pela extrema diversidade de número de pacientes, diagnóstico, faixas etárias e ausência de dados quanto à utilização ou não de ICSI. Os autores concluem que a eficácia do ciclo natural em FIV é comprometida pela alta taxa de cancelamento encontrada – mesmo assim, é procedimento de baixo custo, seguro e confortável para as pacientes – e que estudos randomizados e controlados deveriam ser realizados comparando o ciclo natural com os ciclos estimulados.

A FIV com auxílio de ICSI no ciclo natural é uma alternativa de tratamento de baixo custo e com baixo índice de complicações (gestação múltipla e síndrome de hiperestímulo ovariano) para as pacientes com baixo poder aquisitivo ou que não respondem à indução da ovulação.

Referências

1. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet*. 1978; 2(8085):366.
2. Brinton LA, Lamb EJ, Moghissi KS, Scoccia B, Althuis MD, Mabie JE, et al. Ovarian cancer risk after the use of ovulation-stimulating drugs. *Obstet Gynecol*. 2004; 103(6):1194-203.
3. Kosaka K, Fujiwara H, Yoshioka S, Fujii S. Vascular endothelial growth factor production by circulating immune cells is elevated in ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod*. 2007; 22(6):1647-51.
4. Villasanté A, Pacheco A, Ruiz A, Pellicer A, Garcia-Velasco JA. Vascular endothelial cadherin regulates vascular permeability: implications for ovarian hyperstimulation syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(1):314-21.
5. Van Voorhis BJ. Outcomes from assisted reproductive technology. *Obstet Gynecol*. 2006; 107(1):183-200.
6. Jones HW. Multiple births: how are we doing? *Fertil Steril*. 2003; 79(1):17-21.
7. Rede Latino-americana de Reprodução Assistida (REDE). Registro latino-americano de reprodução assistida (RLA) [texto na Internet]. 2003 [citado 2007 Mar 21]. Disponível em: http://www.redlara.com/reg_2003.asp
8. Glinianaia SV, Rankin J, Renwick M. Time trends in twin perinatal mortality in northern England, 1982-94. Northern Region Perinatal Mortality Survey Steering Group. *Twin Res*. 1998; 1(4):189-95.
9. Williams KL, Hennessy E, Alberman E. Cerebral palsy effects of twinning, birthweight, and gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1996; 75(3):F178-82.
10. Lukassen HG, Schönbeck Y, Adang EM, Braat DD, Zielhuis M, Kremer JA. Cost analysis of singleton *versus* twin pregnancies after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2004; 81(5):1240-6.
11. Vilska S, Tiitinen A, Hyden-Granskoq C, Hovatta O. Elective transfer of one embryo results in an acceptable pregnancy rate and eliminates the risk of multiple birth. *Hum Reprod*. 1999; 14(9):2392-5.
12. Morgia F, Sbracia M, Schimberni M, Giallonardo A, Piscitelli C, Giannini P, et al. A controlled trial of natural cycle *versus* microdose gonadotropin-releasing hormone analog flare cycles in poor responders undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2004; 81(6):1542-7.
13. Pelinck MJ, Hoek A, Simons AH, Heineman MJ. Efficacy of natural cycle IVF: a review of the literature. *Hum Reprod Update*. 2002; 8(2):129-39.
14. Bassil R, Godin PA, Donnez J. Outcome of in-vitro fertilization through natural cycles in poor responders. *Hum Reprod*. 1999; 14(5):1262-5.
15. Hariprashad J, Liotta D, Cook C, Zavinovic N, Veeck L. ICSI as a therapeutic measure for failed conventional in-vitro fertilization cycles: the cornell experience. *Fertil Steril*. 2002; 78 Suppl 1:S17.
16. Abu-Hassan D, Al-Hasani S. The use of ICSI for all cases of in-vitro conception. *Hum Reprod*. 2003; 18(4):893-4.
17. Rossi LM, Locambo-Freitas C, Bonetti TC, Iaconelli A Jr, Rodrigues D, Borges E Jr. Laboratorial rules for choosing the elective single embryo to be transferred: morphological parameters. *Fertil Steril*. 2005; 84 Suppl 1:S288.
18. Edwards RG, Lobo R, Bouchard P. Time to revolutionize ovarian stimulation. *Hum Reprod*. 1996; 11(5):917-9.
19. Nargund G, Waterstone J, Bland JM, Philips Z, Parsons J, Campbell S. Cumulative conception and live birth rates in natural (unstimulated) IVF cycles. *Hum Reprod*. 2001; 16(2):259-62.
20. Foulot H, Ranoux C, Dubuisson JB, Rambaud D, Aubriot FX, Poirot C. In vitro fertilization without ovarian stimulation: a simplified protocol applied in 80 cycles. *Fertil Steril*. 1989; 52(4):617-21.
21. Palermo GD, Cohen J, Alikani M, Adler A, Rosenwaks Z. Intracytoplasmic sperm injection: a novel treatment for all forms of male factor infertility. *Fertil Steril*. 1995; 63(6):1231-40.
22. Palermo GD, Cohen J, Rosenwaks Z. Intracytoplasmic sperm injection: a powerful tool overcome fertilization failure. *Fertil Steril*. 1996; 65(5):899-908.
23. Janssens RM, Lambalk CB, Vermeiden JP, Schats R, Schoemaker J. In-vitro fertilization in a spontaneous cycle: easy, cheap and realistic. *Hum Reprod*. 2000; 15(2):314-8.
24. Ng EH, Chui DK, Tang OS, Lau EY, Yeung WS, Chung HP. In vitro fertilization and embryo transfer during natural cycles. *J Reprod Med*. 2001; 46(2):95-9.