



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

**Efeito dos Níveis de Progesterona na Janela de
Implantação Endometrial das Utentes Submetidas
a Técnicas de Procriação Medicamente Assistida
no Centro Hospitalar Cova da Beira**

Catarina de Oliveira Madeira

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Doutor Renato Silva Martins
Coorientadora: Doutora Mariana Pais de Ramos Panaro

Covilhã, junho de 2017

Dedicatória

À minha família,

O meu alicerce...

Agradecimentos

Este trabalho não poderia ter sido elaborado sem o apoio de bastantes intervenientes. Correndo o risco de omitir algum, gostaria de expressar a minha gratidão aos que contribuíram direta ou indiretamente para a elaboração desta dissertação.

Ao meu orientador, Doutor Renato Martins, e à minha coorientadora, Doutora Mariana Panaro, não só por terem aceite acompanhar-me nesta etapa final do meu percurso como estudante de medicina mas também por todos os conhecimentos que me transmitiram como tutores em estágios hospitalares. Muito Obrigado.

Ao Professor Doutor Miguel Castelo Branco, pela constante disponibilidade e entrega para com todos os alunos de medicina e por constituir sempre uma imagem de referência para todos nós.

Ao Sr. Isaac Fernandes, por toda a ajuda, compreensão, profissionalismo e paciência.

À Sra. Rosa Saraiva pela disponibilidade para me orientar em todos os aspetos legais.

À Sra. Liliana Ferrinho, por garantir sempre o material necessário à elaboração deste trabalho com a maior brevidade possível.

Aos meus pais, por serem sempre o meu porto seguro, por acreditarem sempre em mim, pelos valores transmitidos e pelo apoio incondicional.

Ao meu irmão Guilherme, por conseguir sempre gerar sorrisos.

À minha avó pela sabedoria que me transmitiu e que guardarei para a vida.

Ao Dr. João Ribeiro, por nunca me fazer deixar de acreditar, pelos sábios conselhos e pelo ombro amigo que sempre me deu.

À Bárbara Santos e à Sara Moniz, por terem provado que existe uma família diferente daquela com que nascemos, aquela que construímos.

A todos os meus colegas e amigos, pelos momentos académicos vividos e por terem sempre uma palavra de alento pronta a oferecer.

Resumo

Introdução: A necessidade de constante aprimoramento das Técnicas de Reprodução Assistida (TRA) como tratamento da infertilidade tem sido um tema incontornável na medicina atual. Vários estudos revelaram um aumento dos níveis séricos de progesterona (P4) no dia da administração da gonadotrofina coriônica humana (hCG), mesmo perante níveis baixos de hormona luteinizante (LH), apontando-o como fator limitante ao sucesso das TRA. A etiologia deste aumento prematuro da P4 parece ser multifatorial. A verificação de níveis de progesterona no dia da administração da hCG (P-hCG) $>1,5$ ng/ml tem sido apontado como fator de impacto negativo na taxa de gravidez clínica (GC) e obtenção de nados-vivos. Porém, mantém-se algumas questões quanto à adequação dos modelos dos estudos realizados, bem como relativamente aos valores de corte a partir dos quais estes efeitos seriam significativos.

Objetivos: Determinar a relação entre os níveis séricos de P-hCG e o resultado final das TRA (FIV e ICSI), enfocando-se o seu impacto na ocorrência de GC. Determinar a relação de cada uma das variáveis em estudo com o nível de P-hCG e com a ocorrência de GC.

Materiais e Métodos: Estudo epidemiológico, de coorte retrospectivo, do tipo quantitativo, transversal, de nível descritivo e analítico. Consulta e análise dos registos específicos da Unidade e da plataforma SClínico® Hospitalar contendo informação relativa às TRA realizadas na Unidade de Medicina Reprodutiva (UMR) do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB), entre o período de abril de 2011 a abril de 2016. Após aplicados os critérios de inclusão e de exclusão foram considerados como objeto de estudo 203 tratamentos FIV/ICSI.

Resultados: Na maioria (f=26; %=60,5) dos tratamentos que resultaram em GC (f=43), foram aferidos valores de P-hCG no intervalo 1,00-1,25 ng/ml e em 13 (30,2%) dos mesmos, valores de P-hCG $<1,00$ ng/ml. Verificou-se que a ocorrência de GC está relacionada com os níveis de P-hCG (valor $p = 0,000 < 0,05$) e que as restantes variáveis abordadas não apresentam relação com os níveis de P-hCG; apenas o tipo de tratamento realizado (FIV/ICSI) e a razão entre os níveis séricos de progesterona e o número de ovócitos obtidos (P/OO) apresentam relação com a ocorrência de GC.

Conclusão: A ocorrência de GC está relacionada com os níveis de P-hCG, sendo que na maioria dos tratamentos com este resultado final, os níveis aferidos foram $\leq 1,25$ ng/ml. Não obstante do fato supracitado, cerca de metade dos tratamentos com níveis de P-hCG $\leq 1,25$ ng/ml não resultaram em GC, o que nos permite concluir que, apesar de neste intervalo de valores se verificar uma maior ocorrência de GC, este não será o único fator determinante na obtenção deste resultado com recurso às TRA.

Palavras Chave

Infertilidade, Técnicas de Reprodução Assistida, Progesterona, Janela de Implantação, Gravidez Clínica

Abstract

Introduction: The need of constant improvement of the Assisted Reproductive Technologies (ART) as part of infertility treatment has been a major subject of debate in nowadays medicine. Studies revealed a rise in serum progesterone (P4) levels at human chorionic gonadotropin (hCG) administration day, despite low luteinizing hormone (LH) levels, pointing it out as a limiting factor to ART success. The etiology of this premature P4 rise seems to be multifactorial. Serum progesterone levels at human chorionic gonadotropin administration day (P-hCG) $>1,5$ ng/ml have been pointed out as a factor of negative outcome in clinical pregnancy (CP) and live birth rates. Still, there is ongoing debate involving the study models used as well as the cut-off value capable of predicting this negative outcome.

Objectives: Establish the relation between the P-hCG serum levels and the ART (IVF and ICSI) final result, as well as its' impact on CP. Establish the relation between each of the addressed variables with the P-hCG serum level and CP.

Materials and Methods: Epidemiological, retrospective cohort, quantitative, cross-sectional, descriptive and analytical study. The data collection had by basis the specific Unit registrations and the SClínico® Hospitalar platform, containing information regarding the ART carried out at the Reproductive Medicine Unit (RMU) of Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB), between the period of April 2011 and April 2016. After applying inclusion and exclusion criteria, 203 IVF/ICSI treatments were considered as object of study.

Results: In most (f=26; %=60,5) of the treatments that resulted in CP (f=43), the values of P-hCG were contained in the range 1,00-1,25 ng/ml and 13 (30,2%) of them were $<1,00$ ng/ml. It was verified the existence of a relation between the establishment of CP and the serum levels of P-hCG (p-value = $0,000 < 0,05$) and the that the remaining addressed variables have no relation with the P-hCG levels; only the type of treatment used (IVF/ICSI) and the ratio between P-hCG levels and the number of oocytes retrieved (P/OO) show a relation with the establishment of CP.

Conclusion: The establishment of CP is related with the P-hCG serum levels being that, in the majority of treatments in which this outcome was obtained, the P-hCG serum levels were $\leq 1,25$ ng/ml. Regardless of this, in about half of the treatments with P-hCG levels $\leq 1,25$ ng/ml, CP was not established, which leads to the conclusion that despite a greater occurrence of CP in this range of values, its' verification may not be the only determining factor on achieving this outcome, with resource to ART.

Keywords

Infertility, Assisted Reproductive Technology, Progesterone, Window of Implantation, Clinical Pregnancy

Índice

Dedicatória	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Palavras Chave	v
Abstract	vi
Keywords	vii
Lista de Ilustrações	x
Lista de Gráficos	x
Lista de Tabelas	xi
Lista de Siglas e Acrónimos	xii
Lista de Conceitos	xiii
Prefácio	xiv
1. Introdução	1
1.1. Infertilidade	1
1.2. Contextualização Histórica da Infertilidade	2
1.3. Procriação Medicamente Assistida	3
1.4. Objetivos do Estudo	3
1.5. Variáveis em Estudo	4
1.5.1. Progesterona Sérica	4
1.5.2. Idade da Mulher	6
1.5.3. Causas e Fatores de Infertilidade	6
1.5.4. Tipo de Infertilidade	7
1.5.5. Duração da Infertilidade	7
1.5.6. Técnica de Reprodução Assistida Utilizada	7
1.5.7. Protocolo de Estimulação Ovárica Utilizado	8
1.5.8. Características do Endométrio / Espessura Endometrial.....	8
1.5.9. Número de Ovócitos Obtidos	9
1.5.10. Razão Progesterona/Ovócitos obtidos	10
1.5.11. Embriões Transferidos	10
1.5.12. Resultados das TRA	11
2. Materiais e Métodos	12
2.1. Motivação para o Estudo	12
2.2. Metodologia	12
2.3. Recolha de Dados	13
2.4. População de Estudo, Critérios de Inclusão e Exclusão e Definição da Amostra.....	13

2.5. Variáveis em Estudo	14
2.6. Tratamento Estatístico dos Dados	15
3. Análise dos Resultados	16
3.1. Número de Tratamentos Realizados por Casal	16
3.2. Níveis Séricos de Progesterona	17
3.3. Sexo e Grupo Etário	19
3.4. Fator de Infertilidade	20
3.5. Causa Final de Infertilidade	21
3.6. Tipo de Infertilidade	22
3.7. Duração da Infertilidade	23
3.8. Técnica de Reprodução Assistida Utilizada	23
3.9. Protocolo de Estimulação Ovárica Utilizado	24
3.10. Espessura Endometrial	24
3.11. Número de Ovócitos Obtidos	26
3.12. Razão Progesterona/Ovócitos Obtidos	27
3.13. Embriões Transferidos	27
3.14. Resultado Final do Tratamento	28
3.15. Relação da Progesterona com o Resultado do Tratamento	30
3.16. Relação entre as Variáveis em Estudo e os Níveis de Progesterona.....	33
3.17. Relação entre as Variáveis em Estudo e a Ocorrência de Gravidez Clínica.....	33
4. Discussão.....	35
5. Conclusão	40
6. Bibliografia	43
7. Anexos	47
Anexo 1. Distribuição das variáveis em estudo consoante a verificação de níveis de P-hCG $\leq 1,25$ ou $> 1,25$ ng/ml e a sua relação.....	48
Anexo 2. Distribuição das Variáveis Estudadas Consoante a Ocorrência de GC e a Sua Relação.....	49
Anexo 3. Parecer do Conselho de Administração do CHCB.....	50

Lista de Ilustrações

Lista de Gráficos

Gráfico 1.	Distribuição dos níveis séricos de P-hCG, por ordem crescente, aferidos em cada tratamento	17
Gráfico 2.	Caraterização dos tratamentos consoante intervalos de níveis séricos de P-hCG	18
Gráfico 3.	Distribuição dos utentes por sexo e grupo etário	20
Gráfico 4.	Caraterização dos tratamentos consoante a causa final de infertilidade	22
Gráfico 5.	Caraterização dos tratamentos consoante os valores de espessura endometrial obtidos	25
Gráfico 6.	Caraterização dos tratamentos consoante o número de ovócitos obtidos	26
Gráfico 7.	Caraterização da amostra consoante o resultado final obtido	28
Gráfico 8.	Caraterização dos tratamentos tendo em conta a ocorrência de GC	29
Gráfico 9.	Distribuição dos valores de P-hCG consoante a ocorrência de GC	31
Gráfico 10.	Distribuição dos valores de P-hCG consoante a ocorrência de GC	32

Lista de Tabelas

Tabela 1.	Distribuição dos casais segundo o número de tratamentos realizados.....	16
Tabela 2.	Caraterização dos níveis séricos de P-hCG.....	17
Tabela 3.	Caraterização dos tratamentos consoante intervalos de níveis séricos de P-hCG	18
Tabela 4.	Estudo da média e extremos de idade dos utentes, segundo o sexo, aquando da realização do tratamento	19
Tabela 5.	Distribuição dos utentes por sexo e grupo etário, em cada tratamento realizado	19
Tabela 6.	Distribuição dos utentes do sexo feminino consoante o fator de infertilidade identificado aquando da realização do tratamento	20
Tabela 7.	Distribuição dos utentes do sexo masculino consoante o fator de infertilidade identificado aquando da realização do tratamento.....	21
Tabela 8.	Caraterização dos tratamentos consoante a causa final de infertilidade..	21
Tabela 9.	Caraterização dos tratamentos consoante o tipo de infertilidade	22
Tabela 10.	Caraterização dos tratamentos de acordo com a duração da infertilidade	23
Tabela 11.	Caraterização dos tratamentos consoante a TRA usada.....	23
Tabela 12.	Caraterização dos tratamentos consoante a o protocolo de estimulação ovárica utilizado.....	24
Tabela 13.	Caraterização dos valores de espessura endometrial obtidos	24
Tabela 14.	Caraterização dos tratamentos consoante os valores de espessura endometrial obtidos	25
Tabela 15.	Caraterização do número de ovócitos obtidos	26
Tabela 16.	Caraterização dos tratamentos consoante o número de ovócitos obtidos..	26
Tabela 17.	Caraterização dos tratamentos consoante a razão entre o nível sérico de P-hCG e o número de ovócitos obtidos (P/OO)	27
Tabela 18.	Caraterização dos tratamentos consoante o número de embriões transferidos	27
Tabela 19.	Caraterização do resultado final obtido em cada tratamento.....	28
Tabela 20.	Caraterização dos tratamentos tendo em conta a ocorrência de GC	29
Tabela 21.	Análise descritiva dos níveis de P-hCG consoante a ocorrência de GC	30
Tabela 22.	Distribuição dos valores de P-hCG aferidos consoante a ocorrência de GC	31
Tabela 23.	Distribuição dos valores de P-hCG consoante a ocorrência de GC	32
Tabela 24.	Distribuição do tipo de tratamento realizado consoante a ocorrência de GC e a sua relação.....	34
Tabela 25.	Distribuição da razão P/OO consoante a ocorrência de GC e sua relação..	34

Lista de Siglas e Acrónimos

CHCB - Centro Hospitalar Cova da Beira.

CNPMA - Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida.

COH - “*Controlled Ovarian Hyperstimulation*”. Hiperestimulação Ovária Controlada.

FIV - Fertilização *in Vitro*.

GnRH - “Gonadotropin-releasing Hormone”. Hormona Libertadora de Gonadotrofina.

GC - Gravidez Clínica.

hCG - “*Human Chorionic Gonadotropin*”. Gonadotrofina Coriónica Humana.

ICMART - Comitê Internacional para Monitorização das Técnicas de Reprodução Assistida.

ICSI - “*Intracytoplasmic Sperm Injection*”. Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides.

LH - “Luteinizing Hormone”. Hormona Luteinizante.

OMS - Organização Mundial de Saúde.

P4 - Progesterona.

P-hCG - nível de progesterona no dia da administração da hCG.

PMA - Procriação Medicamente Assistida.

P/OO - razão entre P-hCG e o número de ovócitos obtidos em cada tratamento.

PPR - “*Premature Progesterone Rise*”. Elevação Prematura da Progesterona.

PZD - “*Partial Zona Dissection*”. Disseção Parcial da Zona Pelúcida.

SHO - Síndrome de Hiperestimulação Ovária.

SUZI - “*Subzonal Insemination*”. Inseminação Subzonal de Espermatozoides.

TRA - Técnicas de Reprodução Assistida.

UMR - Unidade de Medicina Reprodutiva.

Lista de Conceitos

FIV (Fertilização *in Vitro*) - técnica de reprodução assistida (TRA) que envolve fertilização extracorpórea (1).

Gravidez Ectópica - estabelecimento de uma gestação cujo processo de implantação ocorreu fora da cavidade uterina (1).

ICSI (Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides) - técnica de reprodução assistida (TRA) na qual um único espermatozoide é injetado no citoplasma do ovócito (1).

Implantação - processo de adesão e invasão do blastocisto (embrião cinco a seis dias pós-fertilização) que ocorre geralmente no endométrio, tendo início cinco a sete dias após a fertilização (1).

Síndrome de Hiperestimulação Ovárica (SHO) - consiste numa resposta sistémica exagerada à estimulação ovárica (aplicada nas TRA como a FIV e ICSI), que se caracteriza por um amplo espectro de manifestações (clínicas e laboratoriais). Classifica-se em leve, moderada e acentuada consoante a avaliação de determinados parâmetros (grau de distensão abdominal, aumento ovárico, complicações respiratórias, hemodinâmicas e metabólicas) (1).

Técnicas de Reprodução Assistida (TRA) - todos os tratamentos/procedimentos que incluem a manipulação laboratorial das células reprodutoras humanas (ovócitos e espermatozoides) ou de embriões, com o objetivo de estabelecer uma gravidez (1).

Prefácio

“The most important thing in life is having a child. Nothing is more special than a child”

Robert Edwards - “Pioneiro da Fertilização *in Vitro*”

1. Introdução

1.1. Infertilidade

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) e o Comitê Internacional para Monitorização das Técnicas de Reprodução Assistida (ICMART), a infertilidade é reconhecida como uma doença do sistema reprodutivo, caracterizada pela incapacidade de um casal conseguir obter uma gravidez clínica (GC) após um período mínimo de 12 meses de relações sexuais regulares, desprovidas de métodos contraceptivos (1).

A infertilidade permanece uma condição de elevada prevalência a nível mundial, estimando-se que a sua incidência global ronde os 9% (2,3). Em Portugal, a caracterização da infertilidade pelo estudo Afrodite demonstrou uma prevalência semelhante à verificada a nível mundial, situada entre os 9 e os 10%, não tendo sido demonstrada a existência de discrepâncias regionais (4).

Assim, a incapacidade de gerar descendência é uma situação experienciada por milhões de indivíduos/casais globalmente e cujas repercussões se traduzem não só no sofrimento pessoal (stress e transtornos depressivos) mas também a nível social e demográfico (4-6). Felizmente, o constante desenvolvimento e aprimoramento das Tecnologias e Técnicas de Reprodução Assistida (TRA) têm permitido facultar uma resposta cada vez mais eficaz a estes indivíduos.

A base da pesquisa que tem sido realizada atualmente, visa uma melhor compreensão do processo de implantação a nível molecular, com o objetivo de determinar de forma mais precisa as características de um endométrio recetivo, estabelecendo o momento e condições adequadas à implantação embrionária nas TRA, visando o aumento das taxas de sucesso da sua aplicação (7).

1.2. Contextualização Histórica da Infertilidade

A reprodução e a continuidade da espécie humana são preocupações cuja existência se encontra documentada desde as civilizações mais antigas. Historicamente, a mulher sempre foi tida como símbolo da fertilidade, sendo que a sua incapacidade para conceber era considerada, por grande parte das civilizações antigas, como castigo divino. Era à mulher que se imputava a incapacidade de conceber, negligenciando-se a possibilidade de um fator masculino estar na origem da infertilidade (2,4).

Foi no século XIX/início do século XX que ocorreram os maiores progressos na área da Reprodução Humana. A aplicação da Fertilização *in Vitro* (FIV) em humanos teve início em 1965. O primeiro caso de sucesso desta técnica remonta a julho de 1978, quando Patrick Steptoe e Robert Edwards conseguiram que a aplicação da FIV culminasse no nascimento do primeiro “bébé-proveta”, Louise Brown (8). Desde então, a técnica tem sido alvo de constantes aprimoramentos, sendo atualmente reconhecida como tratamento da infertilidade.

À medida que a FIV se tornava uma técnica amplamente aceite e diferenciada, a infertilidade masculina continuava a ser um fator limitante no sucesso da mesma, reconhecendo-se um decréscimo da sua eficácia em casos cujos parâmetros do sémen se encontravam alterados. Na tentativa de dar uma resposta a esta limitação, vários procedimentos foram desenvolvidos, tais como a Dissecção Parcial da Zona Pelúcida (PZD) e Inseminação Subzonal de Espermatozoides (SUZI), apesar de não se terem revelado suficientemente eficazes para merecerem aplicação clínica rotineira. Em 1992, Gianpiero Palermo e Van Steirteghem, introduziram um novo procedimento, a Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI), cujas taxas de fertilização se encontravam entre 60 e 70%, significativamente superiores às da PZD e SUZI. Os primeiros casos de gravidez geradas por ICSI foram igualmente reportados em 1992, período a partir do qual a técnica foi amplamente usada e aprimorada. A introdução da ICSI estimulou também a evolução e melhoria de outras técnicas, permitindo dar resposta a um maior leque de patologias (8).

A Medicina Reprodutiva registou assim um crescimento exponencial num período de tempo relativamente curto, verificando-se contínuos e importantes avanços na eficácia da aplicação das mais variadas técnicas e, apesar do crescente número de estudos, debates e avanços científicos, é reconhecida a necessidade e importância da continua investigação, não só visando o aumento do sucesso destes tratamentos mas também o estudo das consequências a longo prazo da aplicação dos mesmos, sobretudo nos nados-vivos deles resultantes.

1.3. Procriação Medicamente Assistida

O termo Procriação Medicamente Assistida (PMA) diz respeito à reprodução alcançada através da indução da ovulação, estimulação ovárica controlada, realização de TRA e inseminação de sémen (do parceiro ou doador) a nível uterino, cervical ou vaginal (1).

As TRA englobam todos os procedimentos que incluem a manipulação *in Vitro* de gametas femininos (ovócitos), masculinos (espermatozoides) e de embriões, com o objetivo final de estabelecer uma gravidez. Nestas técnicas, inclui-se assim a FIV e a ICSI com transferência de embriões, a transferência intratubária, criopreservação e doação de gâmetas e embriões, a maternidade de substituição, entre outros (1).

1.4. Objetivos do Estudo

O presente estudo tem como principal objetivo:

- Determinar a relação entre os níveis séricos de progesterona (P4) no dia de administração da gonadotrofina coriônica humana (hCG) e o resultado das TRA (FIV e ICSI), avaliando a sua relação com a ocorrência de gravidez clínica (GC), de modo a concluir quanto à existência um intervalo de níveis de progesterona no dia da administração da hCG (P-hCG) considerado ideal à realização das TRA.

Como objetivos secundários apresentam-se:

- Caracterização da população em estudo, em cada TRA realizada, nomeadamente no que respeita a níveis de P-hCG, sexo e grupo etário, fator e causa final de infertilidade, tipo de infertilidade, duração da infertilidade, TRA utilizada, protocolo de estimulação ovárica utilizado, espessura endometrial (antes da transferência embrionária), número de ovócitos obtidos, razão entre P-hCG e o número de ovócitos obtidos (P/OO), número de embriões transferidos e resultado final da TRA.
- Determinar se cada uma das variáveis estudadas apresenta relação com o nível de P-hCG.
- Determinar se cada uma das variáveis estudadas apresenta relação com a ocorrência de GC.

1.5. Variáveis em Estudo

Graças ao crescente número de estudos e investigações relacionados com as TRA, tem sido possível identificar múltiplos fatores que contribuem positiva ou negativamente para o sucesso das mesmas. O estudo destes fatores é crucial ao avanço destas técnicas, permitindo que haja um seguimento e controle cada vez mais rigoroso por parte dos profissionais que as executam.

1.5.1. Progesterona Sérica

A hormona esteroide progesterona (P4), é secretada pelos ovários, placenta e glândulas adrenais. A etimologia desta hormona deriva do latim *pro gestationem*, a qual explica parte das suas funções, sendo fundamental no estabelecimento e manutenção de uma gravidez, fenómenos explicados sobretudo pela sua influência nas funções endometriais (9,10). Para além das suas ações no sistema reprodutor, a progesterona desempenha também papéis importantes no sistema cardiovascular, nervoso central, urogenital, entre outros (11).

A P4 é a hormona responsável pelas alterações morfológicas e funcionais que resultam na alteração de um endométrio proliferativo para secretor e o tornam apto à ocorrência da implantação (11,12).

Antes do advento dos análogos da hormona libertadora de gonadotrofina (GnRH), a elevação da progesterona sérica durante o final da fase folicular dos ciclos de estimulação ovárica controlada (COH) para FIV e ICSI, acontecia como consequência de uma elevação prematura dos níveis de hormona Luteinizante (LH), sendo assim corretamente definida como “luteinização prematura” (13).

Atualmente, o uso de protocolos de estimulação com análogos (agonistas ou antagonistas) GnRH, mostrou-se altamente eficaz em prevenir o pico de LH; ainda assim, estudos revelaram um aumento dos níveis séricos de P-hCG de 35% (5-35%) em ciclos usando agonistas GnRH e de 38% (20-38%) em ciclos usando antagonistas GnRH, mesmo estando perante níveis baixos de LH (14).

Uma vez que a elevação dos níveis de progesterona não se deve a uma verdadeira “luteinização prematura”, adotou-se o termo Elevação Prematura da Progesterona (PPR) para uma definição mais precisa da elevação dos níveis de P-hCG (15,16).

A etiologia do aumento prematuro da P4 parece ser multifatorial. Esta elevação da P4 foi principalmente correlacionada com o número de folículos maduros produzindo esta hormona na fase folicular tardia; o excesso de folículos, cada um produzindo uma quantidade normal de P4 (em vez da produção excessiva de P4 pelos mesmos), foi sugerido como causa para esta observação (13,17).

Sabe-se também que a idade está diretamente relacionada com as concentrações de P-hCG, provavelmente como reflexo da melhor capacidade secretora das células da granulosa dos folículos de mulheres mais jovens (18).

Os níveis elevados de P-hCG parecem ter rápidos efeitos na indução do avanço da maturação histológica endometrial, sendo que dados atuais demonstram diferenças no perfil de expressão génica endometrial entre pacientes com concentrações séricas de P-hCG acima de 1,5 ng/ml ou consideravelmente abaixo destes valores; esta expressão génica pode explicar a assíncronia da recetividade endometrial na presença de níveis de P-hCG elevados, podendo culminar na antecipação ou encurtamento da janela de implantação endometrial e falência da implantação, processo refletido posteriormente nas inferiores taxas de GC reportadas (19,20).

Para além dos seus efeitos diretos a nível endometrial, estudos recentes demonstram a existência de uma associação negativa entre níveis elevados de P-hCG e a qualidade dos embriões obtidos, associação esta que se torna mais forte para valores de P-hCG superiores a 2 ng/ml (21).

Apesar do elevado número de estudos referentes a esta questão, o efeito dos níveis elevados de P-hCG no resultado das TRA tem sido uma das principais questões de debate e controvérsia na endocrinologia da estimulação ovárica (19,20). Vários estudos e metanálises demonstraram a existência de um efeito deletério nas taxas de GC perante níveis de P-hCG elevados (14,22-24), enquanto outros negaram a existência de qualquer relação (18,25).

Atualmente, mesmo considerando-se a existência de evidência suficiente quanto ao efeito negativo da elevação dos níveis de P-hCG nas taxas de GC, mantém-se algumas questões quanto à adequação dos modelos dos estudos realizados, bem como relativamente aos valores de corte a partir dos quais estes efeitos seriam significativos. A verificação de P-hCG >1,5 ng/ml tem sido o valor de corte mais frequentemente apontado como tendo um impacto negativo nas taxas de GC e nados-vivos (20,25).

1.5.2. Idade da Mulher

A idade da mulher constitui um fator independente de GC, tendo influência tanto na gravidez natural, quanto na obtida por TRA. Atualmente encontra-se bem documentada a relação inversa entre a capacidade reprodutiva da mulher e a sua idade cronológica, sendo esta atribuída a múltiplos fatores tais como a diminuição da reserva ovárica, a deterioração da qualidade dos ovócitos (e conseqüentemente dos embriões) e alterações do ambiente uterino (2,26,27).

Assim, quanto mais avançada a idade da mulher, maior a dificuldade de uma gravidez natural, maior a incidência de aborto espontâneo e anomalias cromossômicas no embrião e menores as taxas de GC e nados-vivos com recurso às TRA (2,28,29).

1.5.3. Causas e Fatores de Infertilidade

Os fatores de infertilidade são múltiplos, sendo que os mesmos se podem agrupar em 4 causas principais de infertilidade: causas de origem feminina, causas de origem masculina, causas mistas (fatores de infertilidade em ambos os elementos do casal) e ainda causas idiopáticas (na impossibilidade de estabelecer uma causa concreta). Assim, a avaliação deve abordar ambos os elementos do casal, desenvolvendo-se de uma forma faseada e tendo em conta que em cerca de 10% dos casais não é possível o estabelecimento de uma causa (3,30).

No que diz respeito aos principais agentes etiológicos de infertilidade na mulher, esta pode ser secundária a fatores ovulatórios (incluindo-se a Síndrome do Ovário Poliquístico), tubares, uterinos (incluindo-se como agentes causais os fibromiomas, sinéquias, endometrite, pólipos), a endometriose, entre outros (30).

Quanto aos múltiplos fatores de infertilidade masculina, destacam-se as alterações do sémen (teratozoospermia, oligospermia, azoospermia, astenozoospermia), a insuficiência testicular (a qual pode ser secundária a criptorquidia, orquite, torsão testicular, quimioterapia, radioterapia, fatores genéticos), as perturbações endócrinas, as obstruções do trato genital (com múltiplos fatores causais), e ainda outros fatores como a presença de anticorpos anti-espermatozoide, problemas sexuais ou perturbações da ejaculação, doença sistémica, exposição a fatores ambientais, entre outros (30).

1.5.4. Tipo de Infertilidade

A infertilidade pode ser classificada em primária, quando a mulher nunca conseguiu estabelecer uma GC, e secundária, quando a mulher já conseguiu obter pelo menos uma GC antes de se enquadrar nos critérios que definem infertilidade. Um estudo realizado na Unidade de Medicina Reprodutiva (UMR) do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB) aponta uma maior prevalência de infertilidade primária (70,51%) em relação à infertilidade secundária (28,21%) (30).

1.5.5. Duração da Infertilidade

No que se refere à duração da infertilidade, encontra-se documentada a sua relação inversa com o sucesso das TRA (31,32).

1.5.6. Técnica de Reprodução Assistida Utilizada

A FIV é utilizada principalmente nos casos de fator tubar, infertilidade inexplicada por um período superior a 3 anos, endometriose grave, falência ovárica ou diminuição da reserva ovárica (33,34).

A ICSI é utilizada quando a etiologia da infertilidade se correlaciona com fatores masculinos graves ou muito graves, quando foi executada uma FIV prévia da qual não se obteve sucesso, quando se recorre ao uso de esperma criopreservado, em situações de serodiscordância (HIV) e ainda em algumas condições genéticas (33,34).

A realização destas técnicas pressupõe um processo faseado, o qual inclui, de forma simplificada, os seguintes passos:

1. Estimulação do desenvolvimento de maturação dos ovócitos (células reprodutoras femininas) com recurso a análogos GnRH;
2. Indução da maturação final dos ovócitos com hCG;
3. Punção dos ovários para aspiração de ovócitos (efetuada por via vaginal);
4. Recolha dos espermatozoides (células reprodutoras masculinas);
5. Realização de procedimentos laboratoriais visando a fecundação dos ovócitos pelos espermatozoides para obtenção de embriões;
6. Transferência de 1,2 ou (excecionalmente) 3 embriões para o útero (35).

1.5.7. Protocolo de Estimulação Ovária Utilizado

A hiperestimulação ovária controlada (COH) é fundamental à execução das TRA (como FIV e ICSI). Os protocolos para COH usam essencialmente análogos GnRH (agonistas ou antagonistas).

Os agonistas GnRH facultam uma estimulação sustentada da secreção de gonadotrofinas. Os antagonistas GnRH atuam como mediadores de hipofisectomia química, inibindo a secreção de gonadotrofinas por bloqueio competitivo dos recetores do GnRH (36,37).

Atualmente foi claramente mostrado que, tratamentos com recurso ao protocolo com antagonistas GnRH, obtém taxas de nados-vivos semelhantes aqueles realizados com recurso a protocolo com agonistas GnRH, não tendo sido verificado qualquer impacto na qualidade dos ovócitos obtidos (38).

Em termos gerais, ambos análogos são amplamente usados nas TRA para indução da foliculogénese (pela prevenção do pico endógeno de LH) e para recolha programada de ovócitos. O tipo de protocolo usado é adaptado a cada paciente e depende sobretudo da decisão médica, a qual se baseia nos benefícios, resultados e resposta de cada paciente (36).

1.5.8. Características do Endométrio / Espessura Endometrial

A implantação é um processo complexo e multifatorial, que requer sincronia entre um embrião saudável e um endométrio recetivo e funcionalmente competente (39).

O endométrio apresenta características dinâmicas de crescimento, descamação e regeneração cíclicas, sendo a sua principal função providenciar um ambiente ideal à implantação do embrião (12).

Apesar de, durante a maior parte do ciclo menstrual, o endométrio ser resistente à implantação embrionária, este adquire propriedades recetivas especiais durante um período de tempo limitado, conhecido como janela de implantação endometrial. Pensa-se que a janela de implantação ocorra apenas durante um curto período de tempo (cerca de 4 dias), entre o vigésimo e o vigésimo quarto dias de um ciclo menstrual idealizado de 28 dias (7,12,40).

Existe evidência abundante de que o desenvolvimento endometrial se encontra avançado na maioria dos ciclos de COH, como os realizados para execução de FIV ou ICSI. A exposição do endométrio a níveis suprafisiológicos de esteroides, durante os ciclos de COH,

resulta em anomalias histológicas que se associam a uma menor probabilidade de ocorrência de gravidez. A explicação para a ocorrência destas anomalias prende-se, primariamente, com os elevados níveis de estradiol que se verificam no início da fase folicular de um ciclo de COH, resultando posteriormente numa expressão precoce de recetores endometriais de progesterona, permitindo assim que esta exerça a sua função no endométrio precocemente, explicando por sua vez as alterações temporais da janela de implantação endometrial (antecipação / encurtamento) (26,41).

Inúmeras investigações tem sido levadas a cabo na tentativa de alcançar um método fidedigno de identificação da janela de implantação. Apesar de existirem algumas propostas para a sua identificação, estas ainda não encontraram o seu lugar na prática clínica. (39,42)

A espessura do endométrio, a sua estrutura, bem como a existência de vascularização adequada, são fatores de prognóstico úteis no que diz respeito ao sucesso das TRA. Estudos demonstram que a estrutura em 3 camadas e uma espessura superior a 7 milímetros, são os principais marcadores ultrassonográficos de adequada recetividade endometrial (42).

1.5.9. Número de Ovócitos Obtidos

Diversos estudos concluíram que o número de ovócitos obtidos durante um ciclo de estimulação seria preditor da ocorrência de GC, tendo-se aferido que a obtenção de 15 ovócitos seria o ideal, estando este número associado a uma maior chance de estabelecimento de gravidez. No caso de serem obtidos 16 ou mais ovócitos, estudos verificaram um decréscimo nas taxas de gravidez, acompanhado de um aumento do risco de Síndrome de Hiperestimulação Ovárica (SHO). Existem ainda autores que definem como *gold standard* a obtenção de 5-15 ovócitos (43,44).

Um grande estudo de coorte concluiu ainda que o número de ovócitos obtidos não seria tão importante como o número de ovócitos maduros, cuja condição ideal seria a obtenção de uma média de 9 ovócitos (43).

Foi também demonstrado que a elevação dos níveis de P-hCG está associada à obtenção de um maior número de ovócitos e que as consequências da sua elevação seriam também diferentes consoante o número de ovócitos obtidos, não sendo ainda claro se o número de ovócitos será passível de moderar os efeitos da elevação da P-hCG nas taxas de gravidez, havendo conclusões contraditórias quanto a esta questão (20).

Apesar dos diferentes resultados, valores médios e de corte apresentados pelos inúmeros estudos referentes a esta questão, é de concordância geral que o mais importante será garantir a segurança dos pacientes e avaliar e minimizar o risco de SHO (43).

1.5.10. Razão Progesterona/Ovócitos obtidos

Estudos recentes apontam a razão entre os níveis de P-hCG e o número de ovócitos obtidos (P/OO) como um melhor preditor do resultado das TRA. Um estudo recente determinou que, uma razão P/OO superior a 0,15 teria um impacto negativo no resultado das TRA, tendo apontado que esta seria uma ferramenta mais precisa do que uma única medição dos níveis de P-hCG. Ainda assim, são necessários mais estudos que corroborem estes dados (19).

1.5.11. Embriões Transferidos

De acordo com o Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida (CNPMA), o número de embriões a transferir é passível de variar entre 1, 2 ou 3, de acordo com a situação concreta de cada casal, sendo que apenas são transferidos 3 embriões em situações excepcionais. É necessário proceder a uma ponderação individualizada de cada caso tendo em conta que, a transferência de mais de 1 embrião eleva a probabilidade de ocorrência de gravidez múltipla, o que pode acarretar risco superior de parto pré-termo e outras complicações (35).

1.5.12. Resultados das TRA

A hCG encontra-se detetável no sangue materno tão cedo quanto dois dias após a implantação, estimula a produção de progesterona pelo corpo lúteo e apresenta também papéis na resposta imune local. Trata-se de uma glicoproteína complexa constituída por duas subunidades (α e β). Após a implantação, a hCG é o primeiro sinal do trofoblasto, verificável no sangue materno, e a sua medição é usada para diagnosticar a gravidez, através da avaliação dos níveis séricos de β -hCG (45). Assim, a avaliação inicial do resultado da TRA consiste em determinar os níveis séricos de β -hCG, classificando-os como negativo ou positivo, sendo que um teste de β -hCG negativo exclui a presença de gravidez. Um teste de β -hCG positivo confirma o estabelecimento de gravidez, podendo esta evoluir como gravidez bioquímica ou gravidez clínica (GC).

A gravidez bioquímica (ou aborto espontâneo pré-clínico) consiste na gravidez diagnosticada apenas pela detecção de β -hCG no soro ou urina, não se verificando evolução para gravidez clínica (1).

O termo gravidez clínica (GC) pressupõe o diagnóstico de gravidez através da visualização ultrassonográfica de pelo menos um saco gestacional ou através da verificação de sinais clínicos definitivos de gravidez. É de notar que o termo inclui os casos de gravidez ectópica e que no caso da visualização de múltiplos sacos gestacionais é contabilizada apenas uma gestação clínica (1). A GC pode culminar no nascimento de um ou mais nados-vivos ou ainda em aborto espontâneo.

É considerado aborto espontâneo quando ocorre a perda espontânea da gestação clínica antes de se completar a vigésima semana de gestação (1).

O termo nado-vivo, como resultado da TRA, define a completa expulsão/extração da mãe, de um produto de fertilização, o qual, após separação, respira ou apresenta qualquer sinal de vida (batimento cardíaco, pulsação do cordão umbilical, movimentos musculares voluntários). (1)

2. Materiais e Métodos

Neste capítulo procede-se à apresentação do estudo executado, enfocando-se os seus objetivos e metodologia, os métodos para recolha dos dados a ele fundamentais e ainda a descrição da população e variáveis em estudo.

2.1. Motivação para o Estudo

A fertilidade é um dos principais atributos da vida da mulher. Gerar um filho traz um significado muito pessoal e importante a muitas mulheres, de modo que a infertilidade pode desestruturar a autoimagem feminina e ser fonte de grande sofrimento para ambos elementos do casal (se for este o caso).

O crescente acesso dos casais ou mulheres solteiras às TRA representa uma nova esperança de conseguir ter um filho biológico, mesmo sabendo que, por enquanto, muitas vezes os mesmos representam apenas mais uma tentativa falhada.

O meu interesse pelo tema surgiu durante o estágio clínico na UMR do CHCB, tendo-se intensificado durante o curso opcional de “Reprodução e Sexualidade” tendo culminado finalmente na realização do presente estudo, por ser mulher, por ter o desejo de poder ter filhos e na esperança de poder, de algum modo, contribuir para o aprimoramento da execução das TRA.

2.2. Metodologia

Este é um estudo epidemiológico, do tipo quantitativo, transversal, de nível descritivo e analítico. Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, efetuado com base nos registos clínicos dos tratamentos realizados e da população em estudo, dos quais foram recolhidos especificamente os dados necessários ao estudo das variáveis abordadas.

2.3. Recolha de Dados

Os dados referentes aos tratamentos aplicando TRA foram obtidos através dos registos específicos dos mesmos, na UMR do CHCB. As informações clínicas e dados dos pacientes incluídos no estudo foram obtidos pela consulta dos respetivos processos clínicos, através da plataforma SClínico® Hospitalar e dos processos e registos específicos da UMR.

A recolha de dados foi efetuada entre julho de 2016 e março de 2017, após aprovação pelo Conselho de Administração do Hospital, tendo sido dispensado o parecer da Comissão de Ética dado o estudo não envolver contato direto com os doentes.

2.4. População de Estudo, Critérios de Inclusão e Exclusão e Definição da Amostra

Para realização do presente estudo, procedeu-se à consulta e análise dos registos contendo informação relativa às TRA realizadas na UMR do CHCB, entre o período de abril de 2011 a abril de 2016 (5 anos). Desta pesquisa inicial resultaram 345 tratamentos realizados com recurso a TRA.

Desta amostra inicial, incluíram-se apenas os tratamentos de FIV e ICSI realizados com recurso a protocolo de estimulação ovárica com análogos GnRH; foram excluídos todos os tratamentos nos quais não foi realizada transferência embrionária, independentemente do motivo (risco elevado de SHO, não obtenção de embriões viáveis à transferência, ausência de resposta à estimulação ovárica, suspeita de patologia oncológica, desistência, entre outros).

Da aplicação destes critérios resultou uma amostra final de 203 tratamentos, os quais foram realizados por 350 utentes (agrupados em 175 casais).

As características destes 203 tratamentos são o principal objeto de análise, tendo em vista os objetivos específicos do presente estudo, interessando assim os dados dos utentes aquando da realização dos mesmos.

2.5. Variáveis em Estudo

As variáveis abordadas foram definidas tendo em conta o objetivo principal do estudo e de forma a permitir uma melhor caracterização dos tratamentos com recurso a TRA. As variáveis em estudo foram operacionalizadas da seguinte forma:

- Níveis séricos de P-hCG - em nanogramas/mililitro (ng/ml), tendo sido primariamente subdivididos em 6 grupos: <1,00; 1,00-1,25; 1,26-1,50; 1,51-1,75; 1,76-2,00; >2,00.
- Idade - em anos; agrupados em 5 grupos etários: 18-23, 24-29, 30-35, 36-41, mais de 41.
- Fatores de infertilidade femininos e masculinos - doenças associadas ao aparelho reprodutor.
- Causa final de infertilidade - masculina, feminina, mista ou idiopática.
- Tipo de infertilidade - primária ou secundária.
- Duração da infertilidade - em meses, desde o início da tentativa de engravidar até à data de realização da primeira consulta; agrupados em 12-24, 25-37, 30-50, 51-63, 64-76 e mais de 76.
- Técnica de reprodução assistida utilizada - FIV ou ICSI.
- Protocolo de estimulação ovárica utilizado - análogos GnRH, podendo ser agonistas ou antagonistas.
- Espessura endometrial - em milímetros (mm), aferida por ultrassonografia transvaginal, antes da transferência embrionária, tendo sido agrupados em 6 intervalos de valores: inferior a 3, 3-6, 7-10, 11-14, 15-18 e superior a 18.
- Número de ovócitos obtidos - agrupados segundo o número de ovócitos obtidos em cada tratamento em 3 grupos: 4 ou menos, 5-19 e 20 ou mais.
- Razão Progesterona/Ovócitos Obtidos (P/OO) - razão entre os níveis séricos de P-hCG e o número de ovócitos obtidos em cada tratamento; calculada para cada um dos tratamentos tendo sido agrupada em 2 categorias: igual ou inferior a 0,15 e superior a 0,15.
- Embriões Transferidos - número de embriões transferidos em cada tratamento: 1 embrião, 2 embriões ou 3 embriões.
- Resultado Final do Tratamento - subdividido primariamente em 4 resultados que estabelecem o fim do tratamento (β -hCG negativo, gravidez bioquímica, nado-vivo ou aborto). Subdividido posteriormente de acordo com a ocorrência, ou não, de gravidez clínica.

2.6. Tratamento Estatístico dos Dados

Os resultados obtidos no presente estudo, tiveram como base a análise e o tratamento estatístico dos dados previamente recolhidos, procedimentos realizados informaticamente com recurso aos programas Microsoft Excel® Versão 14.4.8 e Statistical Packages of Social Sciences® (SPSS®, corporação IBM, Armonk, NY, US) Versão 23.0.

Para a análise estatística dos dados recorreu-se a algumas técnicas descritivas e aos testes de independência do Qui-Quadrado e Exato de Fisher nas variáveis não paramétricas. O teste Exato de Fisher foi aplicado quando mais de 20% das células apresentavam frequência esperada inferior a 5 (valor $p < 0,05$) (46).

Todos os testes de hipóteses foram considerados significativos sempre que o respetivo valor de prova (valor p , p) não excedesse o nível de significância de 5% e os intervalos de confiança foram considerados a 95% (46).

Por forma a facilitar a análise e interpretação dos resultados obtidos, os mesmos encontram-se dispostos em tabelas (onde constam as respetivas frequências e percentagens).

3. Análise dos Resultados

Após exposição do tema e metodologia do estudo procede-se, ao longo do presente capítulo, à apresentação dos resultados obtidos tendo em conta as variáveis estudadas. Os resultados encontram-se dispostos em tabelas e/ou gráficos onde “f” representa a frequência absoluta de cada uma das ocorrências e “%” a respetiva percentagem.

3.1. Número de Tratamentos Realizados por Casal

A Tabela 1 representa a distribuição dos casais de acordo com o número de tratamentos realizados. Como referido anteriormente foram objeto de estudo 203 tratamentos (FIV/ICSI) realizados por 175 casais, dos quais 150 (85,71%) submeteram-se apenas a um tratamento, 22 (12,57%) realizaram dois tratamentos e 3 (1,72%) realizaram 3 tratamentos. Nenhum dos casais realizou mais de 3 tratamentos.

Tabela 1. Distribuição dos casais segundo o número de tratamentos realizados.

Tratamentos Realizados	Casais		TOTAL
	f	%	
1	150	85,71	150
2	22	12,57	44
3	3	1,72	9
>3	0	0,00	0
TOTAL	175	100,00	203

3.2. Níveis Séricos de Progesterona

No que se refere aos níveis séricos de P-hCG nos tratamentos em estudo, verificou-se que os mesmos oscilaram entre o valor mínimo de 0,10 ng/ml e máximo de 23,26 ng/ml, apresentando uma média de 2,70 ng/ml e mediana de 1,72 ng/ml. (Tabela 2; Gráfico 1)

Tabela 2. Caracterização dos níveis séricos de P-hCG.

Níveis Séricos de P-hCG (ng/ml)	
Mínimo	0,10
Máximo	23,26
Média	2,70
Mediana	1,72
Desvio Padrão	3,26
Amplitude	23,16

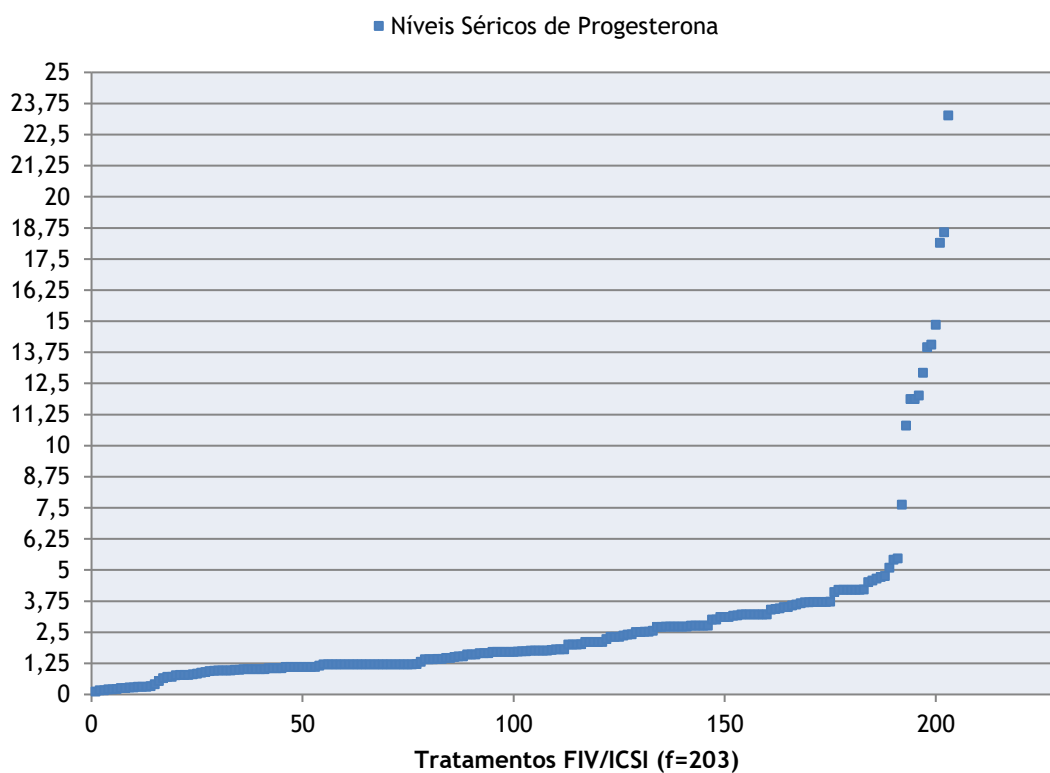


Gráfico 1. Distribuição dos níveis séricos de P-hCG, por ordem crescente, aferidos em cada tratamento.

Agrupando-se os valores de P-hCG em 6 subgrupos, observou-se um predomínio de tratamentos com níveis séricos de P-hCG >2,00 ng/ml com 88 (43,35%) casos, seguido dos intervalos 1,00-1,25 ng/ml e <1,00 ng/ml com 42 (20,69%) e 35 (17,24%) casos, respetivamente. (Tabela 3; Gráfico 2)

Tabela 3. Caraterização dos tratamentos consoante intervalos de níveis séricos de P-hCG.

Grupos de Níveis Séricos de P-hCG (ng/ml)	f	%
<1,00	35	17,24
1,00-1,25	42	20,69
1,26-1,50	9	4,43
1,51-1,75	22	10,84
1,76-2,00	7	3,45
>2,00	88	43,35
TOTAL	203	100,00

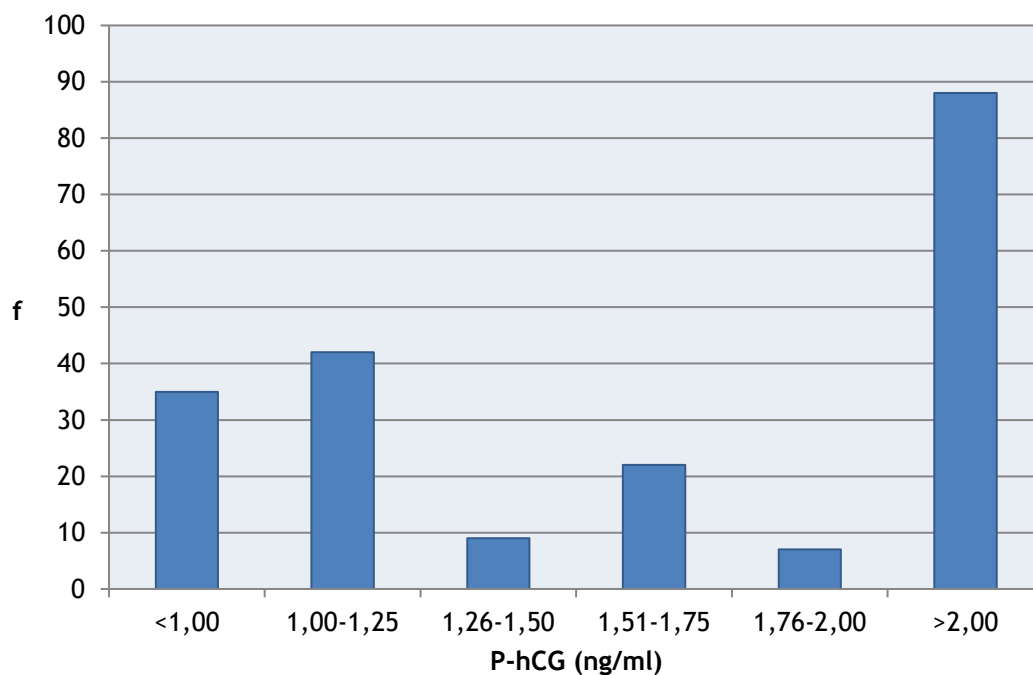


Gráfico 2. Caraterização dos tratamentos consoante intervalos de níveis séricos de P-hCG.

3.3. Sexo e Grupo Etário

Em relação à distribuição segundo o sexo e grupo etário, verificou-se uma média de idades de 34,04 anos nos elementos do sexo feminino, com extremos de 18 e 40 anos e uma média de 36,13 anos nos elementos do sexo masculino com idades que oscilaram entre os 22 e os 59 anos (Tabela 4).

Tabela 4. Estudo da média e extremos de idade dos utentes, segundo o sexo, aquando da realização do tratamento.

Sexo	Idades			
	Mínima	Máxima	Média	Desvio Padrão
Feminino	18	40	34,04	3,834
Masculino	22	59	36,13	5,032

No que diz respeito ao sexo feminino, a maioria dos tratamentos, 91 (44,83%), foram realizados por mulheres que se enquadravam no grupo etário dos 30-35 anos, seguindo-se o grupo etário dos 36-41 anos com 84 (41,38%) tratamentos realizados. (Tabela 5; Gráfico 3)

Em relação ao sexo masculino verificou-se que em 97 (47,78%) dos tratamentos, os homens enquadravam-se na faixa etária dos 36-41 anos, seguida da faixa etária dos 30-35 anos com 71 (34,98%) tratamentos realizados. (Tabela 5; Gráfico 3)

Tabela 5. Distribuição dos utentes por sexo e grupo etário, em cada tratamento realizado.

Grupo Etário (anos)	Sexo			
	Feminino		Masculino	
	f	%	f	%
18-23	3	1,47	2	0,99
24-29	25	12,32	13	6,40
30-35	91	44,83	71	34,98
36-41	84	41,38	97	47,78
>41	0	0,00	20	9,85
TOTAL	203	100,00	203	100,00

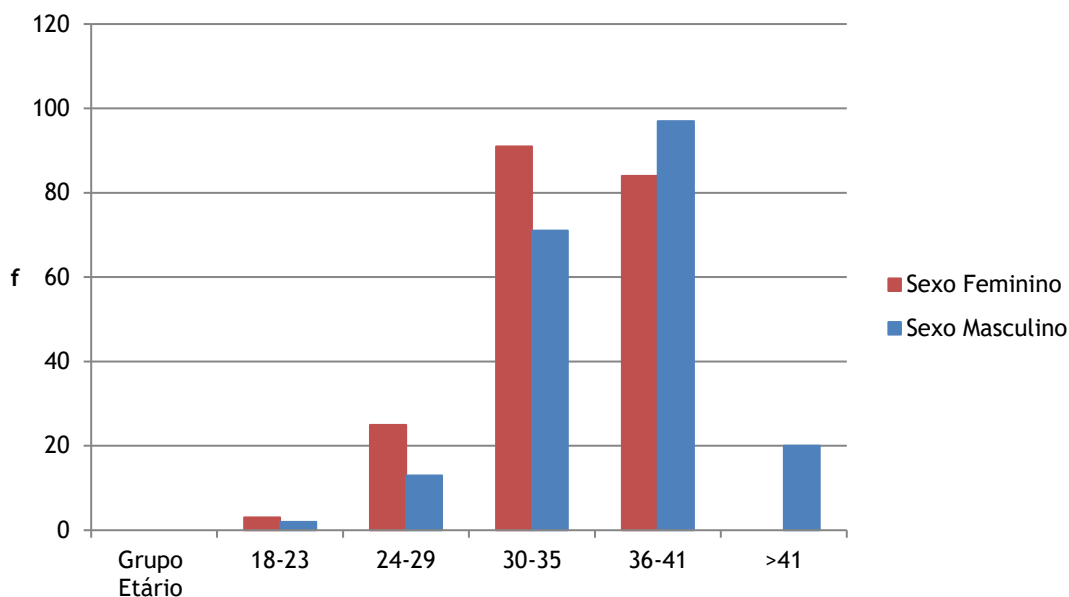


Gráfico 3. Distribuição dos utentes por sexo e grupo etário.

3.4. Fator de Infertilidade

Analisando os fatores de infertilidade femininos identificados aquando da realização de cada tratamento, verificou-se que em 86 (42,36%) dos tratamentos as mulheres não apresentavam fator causal de infertilidade identificado. Em 55 (27,09%) casos estava presente o fator ovulatório, em 28 (13,79%) a endometriose, em 22 (10,84%) o fator tubar e em 12 (5,92%) o fator uterino, como causas de infertilidade. (Tabela 6)

Tabela 6. Distribuição dos utentes do sexo feminino consoante o fator de infertilidade identificado aquando da realização do tratamento.

Fatores de Infertilidade Femininos	f	%
Sem fatores de infertilidade	86	42,36
Ovulatório	55	27,09
Endometriose	28	13,79
Tubar	22	10,84
Uterino	12	5,92
TOTAL	203	100,00

Como elucidado pelos dados representados na Tabela 7, em 68 (33,50%) dos tratamentos não se identificaram fatores de infertilidade masculinos. Quanto aos restantes tratamentos, o principal fator de infertilidade masculino identificado foi a teratozoospermia em 35 (17,24%) dos mesmos, seguindo-se a oligoastenoteratozoospermia em 28 (13,79%) e a oligospermia em 25 (12,32%) dos tratamentos.

Tabela 7. Distribuição dos utentes do sexo masculino consoante o fator de infertilidade identificado aquando da realização do tratamento.

Fatores de Infertilidade Masculinos	f	%
Sem fatores de infertilidade	68	33,50
Teratozoospermia	35	17,24
Oligoastenoteratozoospermia	28	13,79
Oligospermia	25	12,32
Astenoteratozoospermia	24	11,82
Astenozoospermia	9	4,43
Oligoastenozoospermia	9	4,43
Oligoteratozoospermia	3	1,48
Azoospermia	2	0,99
TOTAL	203	100,00

3.5. Causa Final de Infertilidade

No que diz respeito à causa final de infertilidade, verificou-se que esta foi de etiologia masculina em 68 (33,50%), mista em 67 (33,00%) e feminina em 48 (23,65%) dos tratamentos. De realçar ainda que em 20 (9,85%) dos tratamentos, não foi possível identificar uma causa final de infertilidade (idiopática). (Tabela 8; Gráfico 4)

Tabela 8. Caracterização dos tratamentos consoante a causa final de infertilidade.

Causa Final de Infertilidade	f	%
Masculina	68	33,50
Mista	67	33,00
Feminina	48	23,65
Idiopática	20	9,85
TOTAL	203	100,00

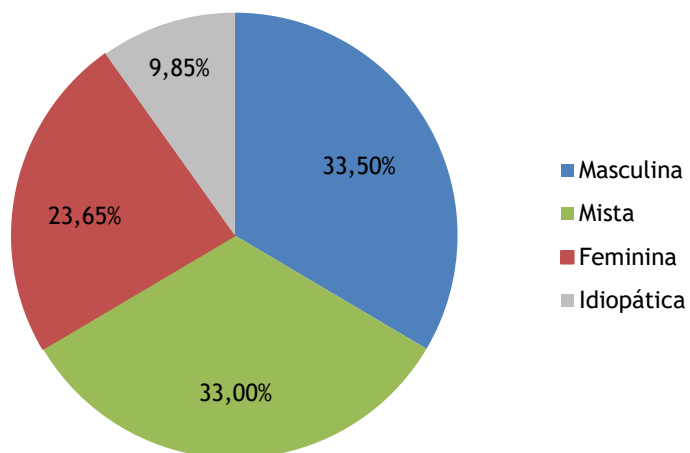


Gráfico 4. Caracterização dos tratamentos consoante a causa final de infertilidade.

3.6. Tipo de Infertilidade

Conforme representado na Tabela 9, em 162 (79,80%) dos tratamentos realizados, a infertilidade era do tipo primária, sendo secundária em 41 (20,20%) dos mesmos.

Tabela 9. Caracterização dos tratamentos consoante o tipo de infertilidade.

Tipo de Infertilidade	f	%
Primária	162	79,80
Secundária	41	20,20
TOTAL	203	100,00

3.7. Duração da Infertilidade

Em relação à componente temporal da infertilidade em cada tratamento realizado, verificou-se que em 43 (21,18%) a história de infertilidade estava documentada há cerca de 25-37 meses, em 42 (20,69%) há mais de 76 meses, em 38 (18,72%) há 38-50 meses, em 31 (15,27%) há 12-24 meses, em 30 (14,78%) há 51-63 meses e em 19 (9,36%) há 64-76 meses. (Tabela 10)

Tabela 10. Caracterização dos tratamentos de acordo com a duração da infertilidade.

Duração da Infertilidade (meses)	f	%
12-24	31	15,27
25-37	43	21,18
38-50	38	18,72
51-63	30	14,78
64-76	19	9,36
>76	42	20,69
TOTAL	203	100,00

3.8. TRA Utilizada

No que diz respeito à TRA aplicada em cada tratamento, recorreu-se à FIV em 129 (63,55%) casos e à ICSI em 74 (36,45%) dos casos. (Tabela 11)

Tabela 11. Caracterização dos tratamentos consoante a TRA usada.

Técnica de Reprodução Assistida	f	%
FIV	129	63,55
ICSI	74	36,45
TOTAL	203	100,00

3.9. Protocolo de Estimulação Ovárica Utilizado

Ao nível do protocolo de estimulação ovárica com análogos da GnRH, constatou-se o recurso a antagonistas em 121 (59,61%) tratamentos e agonistas em 82 (40,39%) dos mesmos. (Tabela 12)

Tabela 12. Caraterização dos tratamentos consoante a o protocolo de estimulação ovárica utilizado.

Protocolo de Estimulação (Análogos GnRH)	f	%
Antagonista	121	59,61
Agonista	82	40,39
TOTAL	203	100,00

3.10. Espessura Endometrial

No que concerne à espessura endometrial, medida por ultrassonografia transvaginal antes de se proceder à transferência embrionária, obtiveram-se valores que oscilaram entre 3,80 e 19,00 mm e valores de média e mediana de 9,95 e 10,00 mm, respetivamente. (Tabela 13)

Tabela 13. Caraterização dos valores de espessura endometrial obtidos.

Espessura Endometrial (mm)	
Mínimo	3,80
Máximo	19,00
Média	9,95
Mediana	10,00
Desvio Padrão	2,55
Amplitude	15,20

Como consta na Tabela 14 e Gráfico 5, verificaram-se valores de espessura endometrial entre 7-10 mm em 112 (55,17%) casos e valores entre 11-14 mm em 71 (34,98%) dos casos em estudo. Não se verificaram valores inferiores a 3 mm e apenas se verificou um caso (0,49%) com espessura endometrial > 18 mm.

Tabela 14. Caraterização dos tratamentos consoante os valores de espessura endometrial obtidos.

Grupos de Espessura Endometrial (mm)	f	%
< 3	0	0,00
3-6	13	6,40
7-10	112	55,17
11-14	71	34,98
15-18	6	2,96
>18	1	0,49
TOTAL	203	100,00

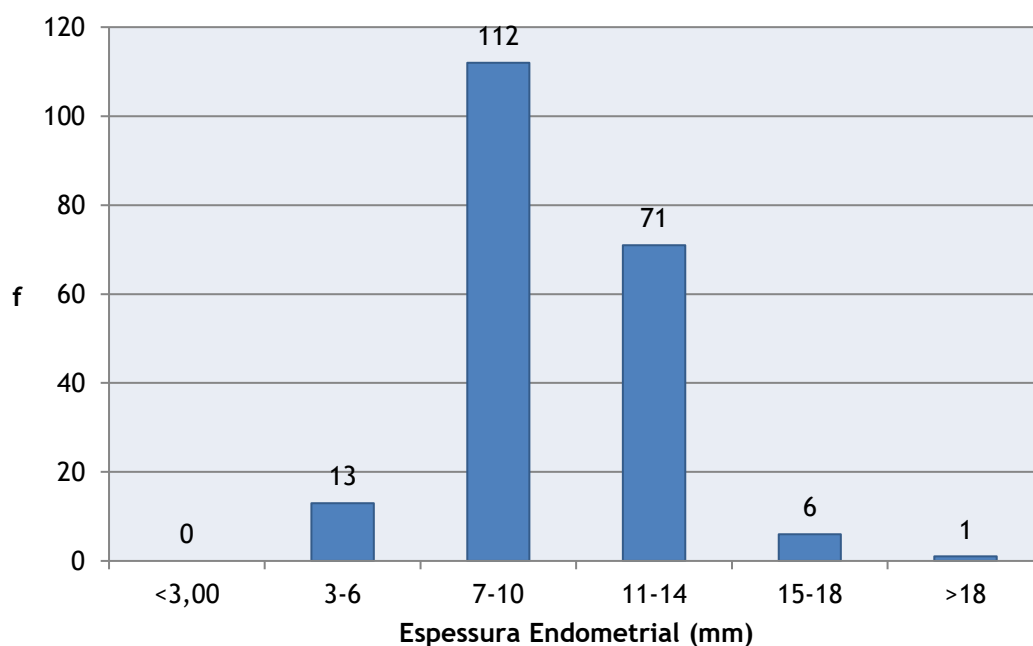


Gráfico 5. Caraterização dos tratamentos consoante os valores de espessura endometrial obtidos.

3.11. Número de Ovócitos Obtidos

Quanto ao número de ovócitos obtidos em cada tratamento, verificou-se uma variação entre 1 e 31, obtendo-se um valor de 10,48 de média e 10,00 de mediana. (Tabela 15).

Tabela 15. Caracterização do número de ovócitos obtidos.

Número de Ovócitos Obtidos	
Mínimo	1,00
Máximo	31,00
Média	10,48
Mediana	10,00
Desvio Padrão	5,48

Como ilustrado na Tabela 16 e Gráfico 6, na grande maioria dos casos 164 (80,79%) obtiveram-se 5-19 ovócitos, tendo-se obtido ≤ 4 em 24 (11,82%) e ≥ 20 em 15 (7,39%) dos casos em estudo.

Tabela 16. Caracterização dos tratamentos consoante o número de ovócitos obtidos.

Ovócitos Obtidos (n°)	f	%
≤ 4	24	11,82
5-19	164	80,79
≥ 20	15	7,39
TOTAL	203	100,00

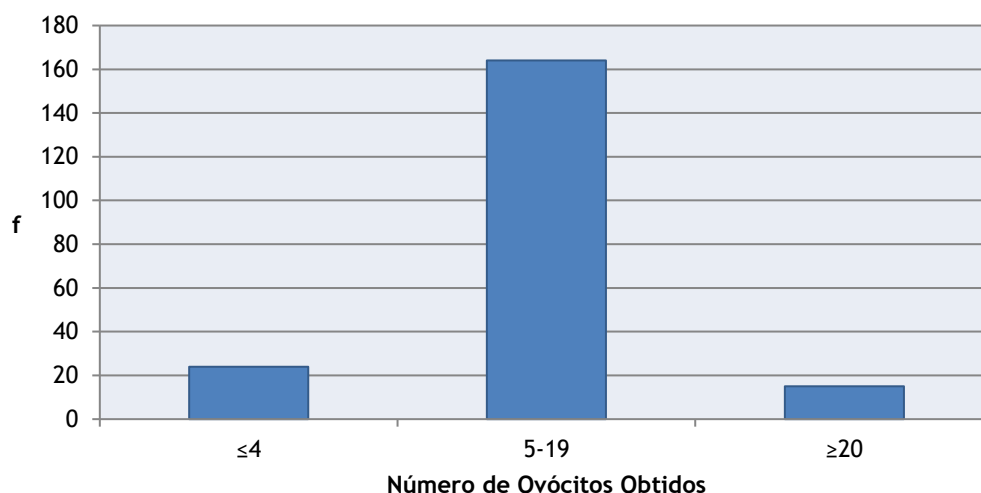


Gráfico 6. Caracterização dos tratamentos consoante o número de ovócitos obtidos.

3.12. Razão Progesterona/Ovócitos Obtidos

Após calculada a razão entre o nível sérico de P-hCG e o número de ovócitos obtidos (P/OO), obtiveram-se os valores representados na Tabela 17 sendo que, em 92 (45,32%) dos tratamentos verificou-se uma razão $P/OO \leq 0,15$, e em 111 (54,68%) obteve-se uma razão $> 0,15$.

Tabela 17. Caracterização dos tratamentos consoante a razão entre o nível sérico de P-hCG e o número de ovócitos obtidos (P/OO).

Razão P/OO	f	%
$\leq 0,15$	92	45,32
$> 0,15$	111	54,68
TOTAL	203	100,00

3.13. Embriões Transferidos

No respeitante ao número de embriões transferidos, em 168 (82,76%) dos tratamentos foram transferidos 2 embriões, em 19 (9,36%) 3 embriões e em 16 (7,88%) casos 1 embrião. (Tabela 18)

Tabela 18. Caracterização dos tratamentos consoante o número de embriões transferidos.

Embriões Transferidos (n°)	f	%
1	16	7,88
2	168	82,76
3	19	9,36
TOTAL	203	100,00

3.14. Resultado Final do Tratamento

Quanto ao resultado final do tratamento, obteve-se um resultado do teste de B-hCG negativo em 145 (71,43%) e B-hCG positivo em 58 (28,57%) casos. Verificou-se a ocorrência de B-hCG positivo com evolução para gravidez bioquímica em 15 (7,39%) casos e para gravidez clínica em 43 (21,18%) casos. Em 32 (15,76%) dos tratamentos o resultado final foi a verificação B-hCG positivo com evolução para GC e obtenção de um ou mais nados-vivos e em 11 (5,42%) casos o resultado final foi a verificação B-hCG positivo com evolução para GC que culminou em aborto. (Tabela 19; Gráfico 7)

Tabela 19. Caracterização do resultado final obtido em cada tratamento.

Resultado Final		f	%	
B-hCG Negativo		145	71,43	
B-hCG Positivo	Gravidez Bioquímica	15	7,39	
	Gravidez Clínica (GC)	Nado(s)-vivo(s)	32	15,76
		Aborto	11	5,42
TOTAL		203	100,00	

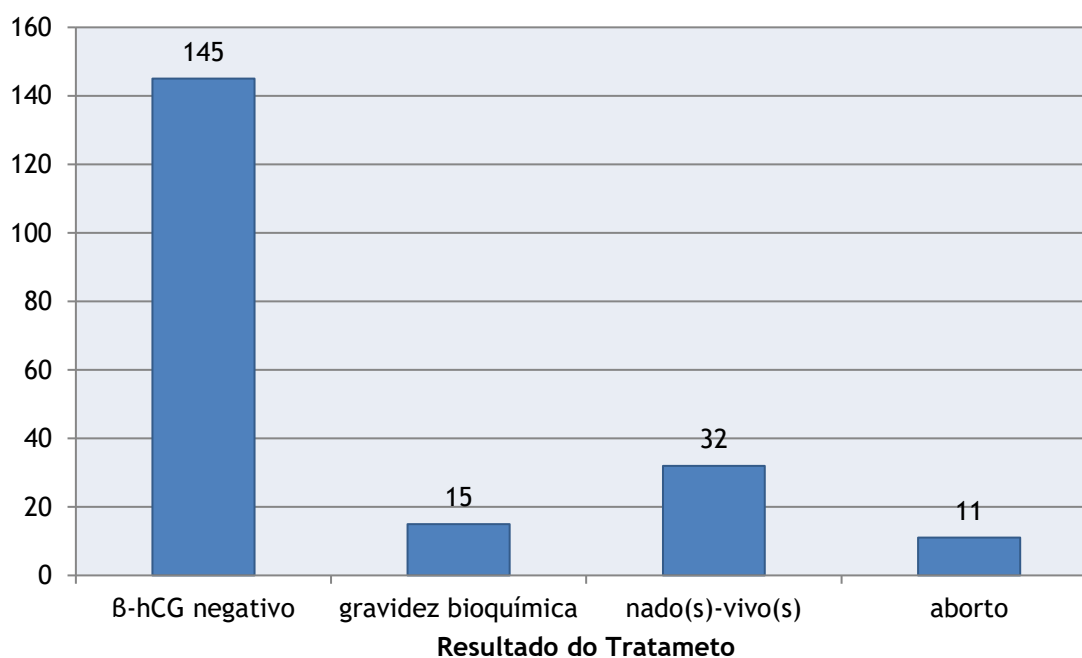


Gráfico 7. Caracterização da amostra consoante o resultado final obtido.

Dos 203 tratamentos estudados, 43 (21,18%) evoluíram com GC enquanto em 160 (78,82%) não foi estabelecida GC. (Tabela 20; Gráfico 8) Verificou-se uma taxa de gravidez clínica, por 100 ciclos com transferência de embriões, de 21,18%.

Tabela 20. Caraterização dos tratamentos tendo em conta a ocorrência de GC.

Gravidez Clínica (GC)	f	%
NÃO	160	78,82
SIM	43	21,18
TOTAL	203	100,00

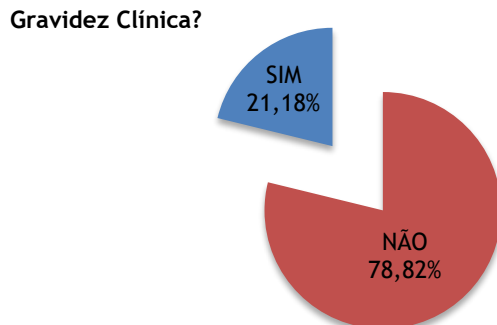


Gráfico 8. Caraterização dos tratamentos tendo em conta a ocorrência de GC.

3.15. Relação da Progesterona com o Resultado do Tratamento

Inicialmente, aferiram-se os valores máximos, mínimos, média e desvio padrão dos níveis de P-hCG nos vários tratamentos, consoante a sua evolução, ou não, para GC. (Tabela 21)

Verificou-se que nos tratamentos que resultaram em GC (f=43) a média dos níveis de P-hCG foi de 1,12 ng/ml, com valores mínimo e máximo de, respetivamente, 0,40 ng/ml e 2,70 ng/ml e um desvio padrão de 0,35. (Tabela 21)

Quanto aos tratamentos nos quais não se verificou a ocorrência de GC (f=160), a média dos níveis de P-hCG foi de 3,13 ng/ml, com valores mínimo e máximo de, respetivamente 0,10 ng/ml e 23,26 ng/ml e um desvio padrão de 3,55.

Tabela 21. Análise descritiva dos níveis de P-hCG consoante a ocorrência de GC.

	f	Níveis de P-hCG (ng/ml)			Desvio Padrão
		Mínimo	Máximo	Média	
GC	43	0,40	2,70	1,12	0,35
Sem GC	160	0,10	23,26	3,13	3,55

Tendo em conta o principal objetivo deste estudo, procedeu-se em seguida à análise da relação entre os níveis séricos de P-hCG e a ocorrência, ou não, de GC, tendo-se obtido os resultados evidenciados na Tabela 22 e no Gráfico 9.

Pela análise da Tabela 22, podemos verificar que em 26 (60,5%) dos tratamentos que resultaram em GC (f=43), foram aferidos valores de P-hCG no intervalo 1,00-1,25 ng/ml e em 13 (30,2%) valores de P-hCG <1,00 ng/ml.

Nos tratamentos nos quais não foi estabelecida GC, podemos verificar que em 86 (53,8%) dos mesmos, os níveis de P-hCG foram >2,00 ng/ml, em 22 (13,8%) estes foram <1,00 ng/ml e em 21 (13,1%) encontravam-se no intervalo 1,51-1,75 ng/ml.

Foi ainda verificado que a ocorrência de GC está relacionada com os níveis de P-hCG (valor p = 0,000 < 0,05).

Tabela 22. Distribuição dos valores de P-hCG aferidos consoante a ocorrência de GC.

P-hCG (ng/ml)	Gravidez Clínica (GC)		valor p
	NÃO f (%)	SIM f (%)	
<1,00	22 (13,8)	13 (30,2)	p = 0,000*
1,00-1,25	16 (10,0)	26 (60,5)	
1,26-1,50	8 (5,0)	1 (2,3)	
1,51-1,75	21 (13,1)	1 (2,3)	
1,76-2,00	7 (4,3)	0 (0,0)	
>2,00	86 (53,8)	2 (4,7)	
TOTAL	160 (100,00)	43 (100,00)	

* Teste Exato de Fisher.

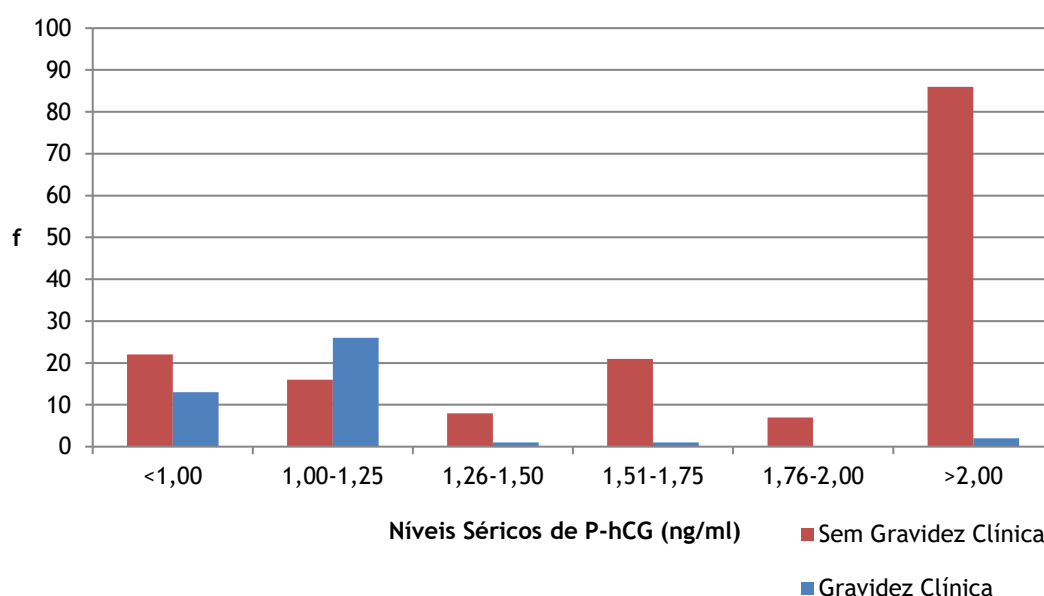


Gráfico 9. Distribuição dos valores de P-hCG aferidos consoante a ocorrência de GC.

Foi possível concluir que em 39 (90,70%) dos tratamentos que resultaram em GC, os níveis de P-hCG aferidos foram $\leq 1,25$ ng/ml, sendo superiores a este valor apenas em 4 (9,30%) dos mesmos. (Tabela 23; Gráfico 10)

Foi ainda confirmada a associação da ocorrência de GC com a verificação de valores de P-hCG $\leq 1,25$ ng/ml, tendo sido aferida uma relação entre as duas variáveis (valor $p = 0,000 < 0,05$).

Tabela 23. Distribuição dos valores de P-hCG consoante a ocorrência de GC.

P-hCG (ng/ml)	Gravidez Clínica (GC)		valor p
	NÃO f (%)	SIM f (%)	
$\leq 1,25$	38 (23,75)	39 (90,70)	p = 0,000*
$> 1,25$	122 (76,25)	4 (9,30)	
TOTAL	160 (100,00)	43 (100,00)	

* Teste Qui-Quadrado.

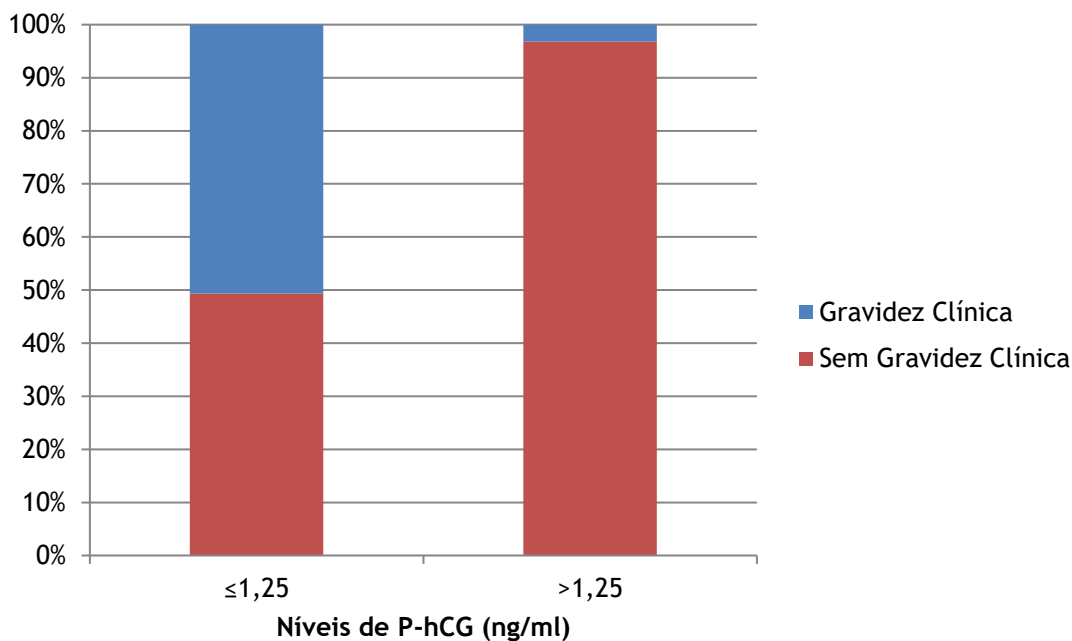


Gráfico 10. Distribuição dos valores de P-hCG consoante a ocorrência de GC.

3.16. Relação entre as Variáveis em Estudo e os Níveis de Progesterona

Tendo sido previamente estudada a relação dos níveis de P-hCG com a ocorrência de GC, torna-se fundamental compreender o impacto das restantes variáveis nos níveis de P-hCG. Tendo em conta que foram estudadas apenas as variáveis que poderiam ter influência no nível de P-hCG, ou alguma relação com o mesmo, obtiveram-se os resultados que constam no Anexo 1.

Para os tratamentos em estudo, o grupo etário (valor $p = 0,271 > 0,05$), a causa final de infertilidade (valor $p = 0,540 > 0,05$), duração da infertilidade (valor $p = 0,410 > 0,05$), o tipo de infertilidade (valor $p = 0,280 > 0,05$), o tratamento realizado (valor $p = 0,073 > 0,05$), o protocolo de estimulação usado (valor $p = 0,559 > 0,05$), a espessura endometrial (valor $p = 0,911 > 0,05$) e o número de ovócitos obtidos (valor $p = 0,857 > 0,05$), não demonstraram relação com os níveis de P-hCG. (Anexo 1)

3.17. Relação entre as Variáveis em Estudo e a Ocorrência de Gravidez Clínica

Dando resposta a um dos objetivos secundários deste estudo, procedeu-se à análise da relação de cada uma das restantes variáveis abordadas com a ocorrência de GC.

Verificou-se que o grupo etário (valor $p = 0,131 > 0,05$), a causa final de infertilidade (valor $p = 0,585 > 0,05$), duração da infertilidade (valor $p = 0,132 > 0,05$), o tipo de infertilidade (valor $p = 0,669 > 0,05$), o protocolo de estimulação usado (valor $p = 0,727 > 0,05$), a espessura endometrial (valor $p = 0,906 > 0,05$), o número de ovócitos obtidos (valor $p = 0,089 > 0,05$) e o número de embriões transferidos (valor $p = 0,134 > 0,05$), não apresentam relação com a ocorrência de GC. Estes dados encontram-se evidenciados no Anexo 2.

Verificou-se ainda que o tipo de tratamento realizado (FIV ou ICSI) apresenta relação com a ocorrência de GC (valor $p = 0,000 < 0,001$) sendo que dos 43 tratamentos que resultaram em GC, 39 (90,70%) recorreram à FIV e 4 (9,30%) à ICSI. Quanto aos tratamentos que não resultaram em GC, 90 (56,25%) foram realizados com recurso à FIV e 70 (43,45%) à ICSI. (Tabela 24)

Tabela 24. Distribuição do tipo de tratamento realizado consoante a ocorrência de GC e a sua relação.

Tratamento Realizado	Gravidez Clínica (GC)		valor p
	NÃO f(%)	SIM f(%)	
FIV	90 (56,25)	39 (90,70)	p = 0,001*
ICSI	70 (43,45)	4 (9,30)	
TOTAL	160 (100,00)	43 (100,00)	

*Teste Qui-Quadrado.

Apesar de o número de ovócitos obtidos não ter apresentado relação estatisticamente significativa com a GC (valor $p = 0,089 > 0,05$), a razão P/OO mostrou relação com a ocorrência de GC (valor $p = 0,000 < 0,05$), tendo-se verificado que em 33 (76,7%) dos tratamentos que resultaram em GC a razão P/OO apresentava valores $\leq 0,15$. Nos casos onde não se verificou GC (f=160), 101 (63,1%) apresentavam uma razão P/OO $> 0,15$. (Tabela 25)

Tabela 25. Distribuição da razão P/OO consoante a ocorrência de GC e a sua relação.

Razão P/OO	Gravidez Clínica (GC)		valor p
	NÃO f(%)	SIM f(%)	
$\leq 0,15$	59 (36,9)	33 (76,7)	p = 0,000*
$> 0,15$	101 (63,1)	10 (23,3)	
TOTAL	160 (100,00)	43 (100,00)	

* Teste Qui-Quadrado.

4. Discussão

Este capítulo destina-se à apresentação e discussão dos resultados obtidos, comparando-os e relacionando-os com a bibliografia disponível sobre o tema em questão.

O objetivo principal deste estudo foi determinar a relação entre os níveis séricos de P-hCG e o resultado das TRA (FIV e ICSI), avaliando a sua relação com a ocorrência de GC, de modo a concluir quanto à existência de um intervalo de níveis de P-hCG considerado ideal à realização das TRA.

Postularam-se ainda como objetivos secundários a caracterização da população em estudo, em cada TRA realizada, nomeadamente no que respeita a níveis de P-hCG, sexo e grupo etário, fator e causa final de infertilidade, tipo de infertilidade, duração da infertilidade, TRA utilizada, protocolo de estimulação ovárica utilizado, espessura endometrial (antes da transferência embrionária), número de ovócitos obtidos, razão P/OO, número de embriões transferidos e resultado final da TRA e ainda o estudo da relação de cada uma das variáveis supracitadas com o nível de P-hCG e com a ocorrência de GC.

Entre o mês de abril de 2011 e abril de 2016 (5 anos), foram realizados 345 tratamentos com recurso a TRA na UMR do CHCB. Apenas foram incluídas no estudo técnicas de FIV/ICSI com recurso a COH com análogos GnRH e apenas aquelas nas quais se realizou transferência embrionária, resultando num total de 203 tratamentos, realizados por 350 utentes (175 casais).

Dos 175 casais incluídos no estudo, 150 (85,71%) submeteram-se apenas a um tratamento, 22 (12,57%) realizaram dois tratamentos e 3 (1,72%) realizaram 3 tratamentos.

No que se refere à principal variável em estudo, **os níveis séricos progesterona no dia da administração da hCG (P-hCG)**, verificou-se que os mesmos variaram entre 0,10 e 23,26 ng/ml, apresentando um valor médio de 2,7 ng/ml e mediana de 1,72 ng/ml.

Para uma melhor caracterização da amostra, os tratamentos (f=203) foram agrupados segundo os níveis de P-hCG, tendo-se verificado que a maioria, 88 (43,35%), apresentava níveis de P-hCG >2,00 ng/ml; este fato poderá ser em parte explicado pela existência de uma grande controvérsia quanto aos efeitos da elevação dos níveis de P-hCG no resultado das TRA, aquando da realização de muitos dos tratamentos incluídos neste estudo, pelo que o nível de P-hCG elevado não constituiu um fator preponderante na decisão de prosseguir ou não com o tratamento.

Verificou-se ainda que em 86 (42,36%) dos tratamentos, os níveis de P-hCG foram $\leq 1,5$ ng/ml, valor de corte mais comumente apresentado na literatura, estando os restantes casos acima deste valor (20,25).

Quanto à **idade cronológica** apresentada aquando da realização dos tratamentos, no sexo feminino verificou-se uma predominância do grupo etário dos 30-35 anos (f=91; %=44,83) e uma média de idades de 34,04 ($\pm 3,834$). É de notar que que as mulheres submetidas a TRA são previamente selecionadas consoante a idade, sendo ilegal a sua execução em pacientes com idade inferior a 18 anos e constituindo critério de exclusão para financiamento de TRA (FIV/ICSI) uma idade superior a 40 anos (33,47,48). No sexo masculino a média de idades verificada foi de 36,13 ($\pm 5,032$) sendo o grupo etário predominante dos 36-41 anos (f=97; %=47,78).

No que diz respeito aos **fatores de infertilidade** femininos, verificou-se que, na maioria das mulheres não foi possível a identificação de nenhum fator causal (f=86; %=42,36) tendo o mesmo sido verificado no sexo masculino (f=68; %=33,50), o que demonstra que, apesar dos avanços recentes na área da Infertilidade, a origem da mesma permanece, muitas vezes, incógnita. Nos elementos do sexo feminino nos quais foi possível identificar um fator de infertilidade, verificou-se que a maioria (f=55; %=27,09%) seria de origem ovulatória; quanto ao sexo masculino o fator de infertilidade identificado foi maioritariamente a teratozoospermia (f=35; %=17,24).

Ao estabelecer a **causa final de infertilidade**, verificou-se que as mais prevalentes foram as causas de etiologia masculina (f=68; %=33,50) e as de etiologia mista (f=67; %=33,00). Verificou-se ainda que em 20 (9,85%) dos tratamentos a causa da infertilidade foi assumida como idiopática. Estes resultados são concordantes com a literatura disponível (4,30).

Quando ao **tipo de infertilidade**, na maioria dos tratamentos realizados (f=162; %=79,80) a infertilidade foi do tipo primária, sendo secundária em 41 (20,20%) dos mesmos. Estas prevalências vão de encontro às documentadas num estudo prévio, realizado na UMR do CHCB (30).

Quanto à **duração da infertilidade** constatou-se uma distribuição relativamente homogénea entre os vários intervalos de tempo definidos. De realçar que numa percentagem considerável (20,69%) de tratamentos a duração da infertilidade ultrapassava os 76 meses (> 6 anos), o que demonstra o longo impacto desta doença na vida dos casais.

A **Técnica de Reprodução Assistida (TRA)** aplicada em cada tratamento foi maioritariamente a FIV em 129 (63,55%) casos, tendo a ICSI sido aplicada em 74 (36,45%) dos casos. É de notar que a menor prevalência da ICSI poderá dever-se ao fato de uma das indicações para a sua realização ser o insucesso de uma FIV prévia. A escolha da técnica a realizar tem ainda em conta as características específicas dos utentes. (33,34)

O **protocolo de estimulação ovárica utilizado** (com análogos da GnRH) recorreu maioritariamente a antagonistas GnRH (f=121; %=59,61), sendo a sua escolha feita igualmente com base nas características específicas e necessidades dos utentes.

No que concerne à **espessura endometrial**, na maioria dos tratamentos verificaram-se valores entre 7-10 mm (f=112; %=55,17%) sendo que, em 190 (93,6%) dos 203 tratamentos estudados, verificou-se uma espessura endometrial igual ou superior a 7 milímetros, definida na literatura como marcador ultrassonográfico de recetividade endometrial adequada (42).

Quanto ao **número de ovócitos obtidos** em cada tratamento, verificou-se uma variação entre 1 e 31, tendo-se obtido um valor de 10,48 de média e 10,00 de mediana. Na grande maioria dos casos 164 (80,79%) obtiveram-se 5-19 ovócitos, considerado ideal segundo a bibliografia disponível (43). Obteve-se um número de ovócitos <4 apenas em 24 (11,82%) e ≥ 20 em 15 (7,39%) dos casos em estudo. É de notar a possibilidade de a obtenção destes valores se relacionar com as mulheres que poderão não ter executado transferência embrionária (e consequentemente não integrar este estudo) devido a ausência de resposta à COH (<4 ovócitos obtidos) ou em risco de SHO (≥ 20 ovócitos obtidos).

Ao aferir a **razão entre o nível sérico de progesterona e o número de ovócitos obtidos (P/OO)**, verificou-se que na maioria dos tratamentos obteve-se uma razão $>0,15$ (f=111; %=54,68) valor este que, segundo a bibliografia, terá um impacto negativo no resultado das TRA. Em 92 (45,32%) dos tratamentos verificou-se uma razão P/OO $\leq 0,15$, considerada favorável ao sucesso das TRA (19).

No respeitante ao **número de embriões transferidos**, na grande maioria dos tratamentos foram transferidos 2 embriões (f=168; %=82,76), em 19 (9,36%) 3 embriões e em 16 (7,88%) casos apenas 1 embrião. O número de embriões transferidos foi estabelecido não só consoante as características específicas de cada casal mas também tendo em conta o número de embriões disponíveis para transferência.

Quanto ao **resultado final do tratamento** verificou-se β -hCG negativo na maioria dos casos ($f=145$; $\%=71,43$). Verificou-se a ocorrência de β -hCG positivo com evolução para GC em 43 (21,18%) casos. Em 32 (15,76%) dos tratamentos o resultado final foi a verificação β -hCG positivo com evolução para GC e obtenção de um ou mais nados-vivos.

Assim, dos 203 tratamentos (FIV e ICSI) estudados, 43 (21,18%) evoluíram com GC enquanto em 160 (78,82%) não foi estabelecida GC, sendo a taxa de gravidez clínica observada de 21,18%.

Ao analisar a **relação dos níveis de P-hCG com o resultado do tratamento**, verificou-se que na maioria ($f=26$; $\%=60,5$) dos tratamentos que resultaram em GC ($f=43$), foram aferidos valores de P-hCG no intervalo 1,00-1,25 ng/ml e em 13 (30,2%) valores de P-hCG $<1,00$ ng/ml. Desta forma podemos afirmar que em 39 (90,7%) dos tratamentos que resultaram em GC, os níveis de P-hCG aferidos foram $\leq 1,25$ ng/ml, sendo superiores a este valor apenas em 4 (9,3%) dos mesmos, tendo sido confirmada uma relação estatisticamente significativa ($p = 0,000 < 0,05$). Este fato vai de encontro ao referido na bibliografia documentada (14,22-24).

Não obstante do fato supracitado, dos 77 tratamentos com níveis de P-hCG $\leq 1,25$ ng/ml, 38 (49,35%) não resultaram em GC, o que nos permite concluir que, apesar de neste intervalo de valores se documentar uma maior a ocorrência de GC, a sua verificação não será o único fator determinante no estabelecimento de GC com recurso às TRA.

Quanto aos níveis de P-hCG mais associados à ocorrência de GC no presente estudo (P-hCG $\leq 1,25$ ng/ml), estes revelaram-se ligeiramente inferiores ao nível de corte mencionado na bibliografia (P-hCG $\leq 1,50$ ng/ml), o que poderá eventualmente ser justificado pelo baixo número ($f=9$; $\%=4,43$) de tratamentos nos quais se aferiram estes valores de P-hCG no intervalo 1,51-1,75 ng/ml. Deste modo, sugere-se a realização de um estudo futuro com uma maior amostra, visando uma melhor compreensão da influência deste intervalo de valores na obtenção de GC.

Procurando compreender o **impacto das restantes variáveis nos níveis de P-hCG**, verificou-se que, para os tratamentos em estudo, o grupo etário, a causa final de infertilidade, a duração da infertilidade, o tipo de infertilidade, o tratamento realizado, o protocolo de estimulação usado, a espessura endometrial e o número de ovócitos obtidos, não demonstraram relação com os níveis de P-hCG (valor $p < 0,05$).

Procedeu-se ainda à **análise da relação de cada uma das restantes variáveis estudadas com a ocorrência de gravidez clínica**, tendo-se verificado que o grupo etário, a causa final de infertilidade, a duração da infertilidade, o tipo de infertilidade, o protocolo de estimulação usado, a espessura endometrial, o número de ovócitos obtidos e o número de embriões transferidos, não apresentam relação com a ocorrência de GC. (valor $p < 0,05$).

Neste estudo, apesar de o grupo etário não ter demonstrado relação com a ocorrência de GC, informação que diverge da literatura disponível, devemos ter em conta, como mencionado anteriormente, a seleção prévia das utentes candidatas à realização destas técnicas tendo em conta a sua idade, constituindo deste modo, um fator limitante relativamente a este parâmetro (2,28).

Quanto ao protocolo de estimulação utilizado, a verificação da inexistência de relação com a ocorrência de GC está de acordo com a revisão bibliográfica realizada (38).

No que diz respeito à espessura endometrial e ao número de ovócitos obtidos, variáveis que, segundo os estudos disponíveis terão impacto na ocorrência de GC, não foi verificada a existência desta relação no presente estudo (42,44). Este fato poderá dever-se à verificação dos valores considerados ótimos, tanto quanto à espessura endometrial ($f=112$; $\%=55,17$) como quanto ao número de ovócitos obtidos ($f=164$; $\%=80,79$), na maioria dos tratamentos realizados.

Verificou-se que o tipo de tratamento realizado (FIV ou ICSI) apresenta relação com a ocorrência de GC (valor $p = 0,000 < 0,001$) sendo que dos 43 tratamentos que resultaram em GC a maioria ($f=39$; $\%=90,70$) recorreram à FIV. Quanto aos tratamentos que não resultaram em GC, 90 (56,25%) foram realizados com recurso à FIV e 70 (43,75%) à ICSI.

Apesar de o número de ovócitos obtidos não ter apresentado relação estatisticamente significativa com a GC ($p = 0,089 > 0,05$), a razão P/OO mostrou relação com a ocorrência de GC ($p = 0,000 < 0,05$), tendo-se verificado que em 33 (76,7%) dos tratamentos que resultaram em GC a razão P/OO apresentava valores $\leq 0,15$. Nos casos onde não ocorreu GC ($f=160$), 101 (63,1%) apresentavam uma razão P/OO $> 0,15$. Assim, conclui-se a existência de uma maior ocorrência de GC na presença de uma razão P/OO $\leq 0,15$, dados que vão de encontro à revisão bibliográfica efetuada (19).

5. Conclusão

Finalizada a análise e discussão dos resultados obtidos em resposta aos objetivos deste estudo, procede-se à apresentação das conclusões derivadas dos mesmos.

Quanto à abordagem do objetivo primário do estudo, concluiu-se que a ocorrência de GC está relacionada com os níveis de P-hCG, sendo que na maioria dos tratamentos que resultaram em GC, os níveis de P-hCG aferidos foram $\leq 1,25$ ng/ml.

Assim, no caso da população em estudo, o nível de P-hCG ideal à transferência embrionária seria $\leq 1,25$ ng/ml, estando valores superiores associados a uma menor obtenção de GC, podendo tal verificação estar relacionada com o avanço precoce da maturação endometrial e antecipação/encurtamento da janela de implantação endometrial.

Não obstante do fato supracitado, dos 77 tratamentos com níveis de P-hCG $\leq 1,25$ ng/ml, 38 (49,35%) não resultaram em GC, o que nos permite concluir que, apesar de neste intervalo de valores se documentar uma maior ocorrência de GC, a sua verificação não será o único fator determinante no estabelecimento de GC com recurso às TRA.

Em seguida, apresentam-se os resultados que pretendem dar resposta aos objetivos secundários deste estudo:

- Dos 175 casais, 85,71% submeteram-se apenas a um tratamento, 12,57% realizaram dois tratamentos e 1,71% realizaram 3 tratamentos.
- Os níveis séricos de P-hCG oscilaram entre o valor mínimo de 0,10 ng/ml e o máximo de 23,26 ng/ml, apresentando um valor médio de 2,7 ng/ml.
- Observou-se um predomínio de tratamentos com níveis séricos de P-hCG $> 2,00$ ng/ml (43,35%) casos, seguido dos intervalos 1,00-1,25 ng/ml e $< 1,00$ ng/ml com uma prevalência de 20,69% e 17,24%, respetivamente.
- O grupo etário mais frequente no sexo feminino foi dos 30-35 anos e no sexo masculino dos 36-41 anos.
- Quanto ao fator de infertilidade, este não foi possível identificar na maioria dos utentes de ambos os sexos. Quando foi possível a sua identificação, o fator de infertilidade mais frequente no sexo feminino foi o ovulatório e no sexo masculino a teratozoospermia.
- As principais causas finais de infertilidade foram de etiologia masculina (33,50%) e mista (33,0%).
- O tipo de infertilidade mais comum foi a primária.
- Na maioria dos tratamentos a duração da infertilidade foi entre 25 e 37 meses.

- A maioria dos tratamentos realizados recorreram à FIV;
- O protocolo de estimulação ovárica mais utilizado foi com uso de antagonistas GnRH.
- Os valores de espessura endometrial mais prevalentes foram dos 7 aos 10 milímetros.
- Na maioria dos tratamentos obtiveram-se 5 a 19 ovócitos.
- Obteve-se uma razão P/OO $\leq 0,15$ em 45,32% dos tratamentos.
- Na maioria dos tratamentos foi efetuada a transferência de 2 embriões.
- Obteve-se um resultado do teste de β -hCG negativo 71,43% e β -hCG positivo em 28,57% dos casos;
- Do total de tratamentos realizados 7,39% resultaram em gravidez bioquímica e 21,18% em GC; 15,76% deram origem a um ou mais nados-vivos e 5,42% culminaram em aborto.
- A taxa de gravidez clínica observada foi de 21,18%.
- Não foi verificada qualquer relação entre os níveis de P-hCG e as variáveis grupo etário, causa final de infertilidade, duração da infertilidade, tipo de infertilidade, tratamento realizado, protocolo de estimulação usado, espessura endometrial e número de ovócitos obtidos.
- Não foi verificada qualquer relação entre a ocorrência de GC e as variáveis grupo etário, causa final de infertilidade, duração da infertilidade, tipo de infertilidade, protocolo de estimulação usado, espessura endometrial, número de ovócitos obtidos e número de embriões transferidos.
- Verificou-se a existência de relação entre o tipo de tratamento realizado (FIV ou ICSI) com a ocorrência de GC, sendo que a maioria dos casos de GC obteve-se com recurso à FIV.
- A razão P/OO mostrou relação com a ocorrência de GC, sendo que a na maioria dos tratamentos que resultaram em GC verificou-se uma razão $\leq 0,15$.

Evidenciados os resultados do estudo e contrapondo-os com os objetivos do mesmo, julgamos ter concluído com sucesso o trabalho proposto, esperando que este possa constituir uma contribuição não só para o crescimento da reflexão académica mas também para a prática clínica de todos profissionais de que participam na execução procedimentos como a FIV e ICSI na UMR do CHCB, sobretudo no diz que respeito à gestão destes tratamentos consoante os níveis de P-hCG aferidos.

Múltiplas estratégias foram propostas para combater o efeito deletério de níveis aumentados de P-hCG, tais como adiar o dia da transferência embrionária, administração precoce da hCG ou o congelamento de ovócitos/embriões para posterior transferência, as quais este estudo sugere que sejam equacionadas aquando da verificação de níveis de P-hCG elevados (>1,25 ng/ml) (18,49).

Ainda que os resultados obtidos relativamente ao efeito dos níveis de P-hCG na ocorrência de GC sejam sobreponíveis aos de metanálises e estudos recentes referentes a este tema, é de salientar que os resultados apresentados pelo mesmo poderão estar condicionados pela dimensão da amostra em estudo.

Tratando-se este de um estudo retrospectivo e transversal, cujo objetivo primordial seria avaliar o impacto dos níveis de P-hCG na ocorrência de GC, tendo sido analisados apenas os tratamentos nos quais se procedeu a transferência de embriões, propomos a realização futura de estudos de carácter longitudinal que visem a avaliação dos níveis de P-hCG, a conduta do tratamento em consequência do mesmo, o resultado final do tratamento e o estudo de outras variáveis passíveis exercer influência, por forma a estabelecer com maior precisão a influência negativa ou positiva de uma determinada conduta face à análise dos valores de P-hCG.

O desenvolvimento e partilha de estudos como este poderá constituir uma valiosa fonte de informação, debate e consciencialização para o longo caminho de aperfeiçoamento que as TRA ainda tem a percorrer, lembrando sempre que cada pequeno avanço pode significar uma grande vitória para, pelo menos, 3 pessoas.

6. Bibliografia

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009*. *Fertil Steril* [Internet]. Elsevier Ltd; 2009;92(5):1520-4.
2. Roberto Izzo C, Augusto Araújo Monteleone P, Serafini PC, Gabriel Monteiro Da Silva A, Paulistano J. Human reproduction: current status. *REV Assoc Med Bras* [Internet]. 2015;61(6):1-6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.61.06.557>
3. Divisão de Saúde Reprodutiva. Norma nº 003/2011 Saúde Reprodutiva Infertilidade Cuidados de Saúde Primários [Internet]. Direção Geral de Saúde. Lisboa; 2011. 1-18 p. Disponível em: www.saudereprodutiva.dgs.pt
4. Carvalho JLS, Santos A. Estudo AFRODITE Caracterização da infertilidade em Portugal. [Porto]: Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; 2009.
5. Cousineau TM, Domar AD. Psychological impact of infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007;21(2):293-308.
6. Cui N, Zhang J, Xu Y, Jiang L, Yang A, Hao G. Premature Progesterone Rise Positively Correlates with Clinical Pregnancy Rate in In Vitro Fertilization (IVF) and Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) Patients with good Ovarian Response. *Endocrine care*. Shijiazhuang - China; 2017;
7. D'Hauterive P, C. Charlet-Renard Goffin F, Foidart M, Geenen V. La fenêtre implantatoire. *J Gynecol Obs Biol Reprod*. 2002;31(5):440-55.
8. Wang JG, Sauer M V. In vitro fertilization (IVF): a review of 3 decades of clinical innovation and technologic advancement. *Ther Clin Risk Manag*. 2006;2(4):355-64.
9. Taraborrelli S. Physiology, production and action of progesterone. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94:8-16.
10. Malik S, Krishnaprasad K. Natural micronized progesterone sustained release (SR) and luteal phase: Role redefined!! *J Clin Diagnostic Res*. 2016;10(2):QE01-QE04.
11. Bhurke AS, Bagchi IC, Bagchi MK. Progesterone-Regulated Endometrial Factors Controlling Implantation. *Am J Reprod Immunol*. 2016;75(3):237-45.
12. Casper RF, Yanushpolsky EH. Optimal endometrial preparation for frozen embryo transfer cycles: Window of implantation and progesterone support. *Fertil Steril* [Internet]. Elsevier Inc.; 2016;105(4):867-72.
13. Al-Azemi M, Kyrou D, Kolibianakis EM, Humaidan P, Van Vaerenbergh I, Devroey P, et al. Elevated progesterone during ovarian stimulation for IVF. *Reprod Biomed Online*. 2012;24(4):381-8.
14. Bosch E, Labarta E, Crespo J, Simón C, Remohí J, Jenkins J, et al. Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for in vitro fertilization: Analysis of over 4000 cycles. *Hum Reprod*. 2010;25(8):2092-

100.

15. Saleh HA, Omran MSEA, Draz M. Does subtle progesterone rise on the day of HCG affect pregnancy rate in long agonist ICSI cycles? *J Assist Reprod Genet.* 2009;26(5):239-42.
16. Huang PC, Chen MJ, Guu HF, Yi YC, Ho JYP, Chen YF, et al. Effect of premature serum progesterone rise on embryo transfer outcomes and the role of blastocyst culture and transfer in assisted reproductive technology cycles with premature progesterone rise. *Taiwan J Obstet Gynecol* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2015;54(6):641-6.
17. Ochsenkühn R, Arzberger A, Von Schönfeldt V, Gallwas J, Rogenhofer N, Crispin A, et al. Subtle progesterone rise on the day of human chorionic gonadotropin administration is associated with lower live birth rates in women undergoing assisted reproductive technology: A retrospective study with 2,555 fresh embryo transfers. *Fertil Steril.* 2012;98(2):347-54.
18. Martinez F, Rodriguez I, Devesa M, Buxaderas R, Gómez MJ, Coroleu B. Should progesterone on the human chorionic gonadotropin day still be measured? *Fertil Steril.* 2016;105(1):86-92.
19. Singh N, Malik N, Malhotra N, Vanamail P, Gupta M. Impact of progesterone (on hCG day)/oocyte ratio on pregnancy outcome in long agonist non donor fresh IVF/ICSI cycles. *Taiwan J Obstet Gynecol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2016;55(4):503-6.
20. Venetis CA, Kolibianakis EM, Bosdou JK, Lainas GT, Sfontouris IA, Tarlatzis BC, et al. Estimating the net effect of progesterone elevation on the day of hCG on live birth rates after IVF: A cohort analysis of 3296 IVF cycles. *Hum Reprod.* 2015;30(3):684-91.
21. Huang B, Ren X, Wu L, Zhu L, Xu B, Li Y, et al. Elevated progesterone levels on the day of oocyte maturation may affect top quality embryo IVF cycles. *PLoS One.* 2016;11(1):4-11.
22. Van Vaerenbergh I, Fatemi HM, Blockeel C, Van Lommel L, In'T Veld P, Schuit F, et al. Progesterone rise on HCG day in GnRH antagonist/rFSH stimulated cycles affects endometrial gene expression. *Reprod Biomed Online* [Internet]. Reproductive Healthcare Ltd.; 2011;22(3):263-71.
23. Venetis CA, Kolibianakis EM, Bosdou JK, Tarlatzis BC. Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: A systematic review and meta-analysis of over 60 000 cycles. *Hum Reprod Update.* 2013;19(5):433-57.
24. Demir B, Kahyaoglu I, Guvenir A, Yerebasmaz N, Altinbas S, Dilbaz B, et al. Progesterone change in the late follicular phase affects pregnancy rates both agonist and antagonist protocols in normoresponders: a case-controlled study in ICSI cycles. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 2016;32(5):361-5.
25. Venetis CA, Kolibianakis EM, Papanikolaou E, Bontis J, Devroey P, Tarlatzis BC. Is progesterone elevation on the day of human chorionic gonadotrophin administration associated with the probability of pregnancy in in vitro fertilization? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2007;13(4):343-55.

26. Huang Y, Wang E, Du Q, Xiong Y, Guo X, Yu Y, et al. Progesterone elevation on the day of human chorionic gonadotropin administration adversely affects the outcome of IVF with transferred embryos at different developmental stages. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. *Reproductive Biology and Endocrinology*; 2015;13(1):82. Disponível em: <http://www.rbej.com/content/13/1/82>
27. Shapiro BS, Daneshmand ST, Desai J, Garner FC, Aguirre M, Hudson C. The risk of embryo-endometrium asynchrony increases with maternal age after ovarian stimulation and IVF. *Reprod Biomed Online* [Internet]. Elsevier Ltd; 2016;33(1):50-5. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.04.008>
28. Meczekalski B, Czyzyk A, Kunicki M, Podfigurna-Stopa A, Plociennik L, Jakiel G, et al. Fertility in women of late reproductive age: the role of serum anti-Mullerian hormone (AMH) levels in its assessment. *J Endocrinol Invest*. Springer International Publishing; 2016;39(11):1259-65.
29. Vaegter KK, Lakic TG, Olovsson M, Berglund L, Brodin T, Holte J. Which factors are most predictive for live birth after in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI) treatments? Analysis of 100 prospectively recorded variables in 8,400 IVF/ICSI single-embryo transfers. *Fertil Steril* [Internet]. Elsevier Inc.; 2017;107(3):641-648.e2.
30. Nogueira JPF. Resultados das Técnicas de Reprodução Medicamente Assistida de Segunda Linha, FIV e ICSI, na Unidade de Medicina Reprodutiva do CHCB [Internet]. Universidade da Beira Interior; 2016. Disponível em: www.fcsaude.ubi.pt/thesis2/anexo.php?id=f2442cf0c4dcf992%0A
31. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems [Internet]. 2nd ed. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2013. 1-64 p. Disponível em: www.rcog.org.uk
32. AK A, Abdulmogny A S, Maryam B, Al-Ani K, Fakhridin M, Muhamad W. The Relationship between Duration of Infertility and Intrauterine Insemination : A Multi-Centers Study. *J Clin Dev Biol* [Internet]. 2016;1(3):1-7. Disponível em: <http://clinical-developmental-biology.imedpub.com/%5CnCitation>:
33. Divisão de Saúde Reprodutiva. Norma nº 004/2011 [Internet]. Direção Geral de Saúde, editor. Lisboa; 2011. 1-32 p. Disponível em: www.saudereprodutiva.dgs.pt
34. Costa AR, Beires J, Montenegro N. Infertilidade. In: *Protocolos de Ginecologia e Medicina da Reprodução*. Lidel; 2011. p. 97-121.
35. Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida. Fertilização in vitro ou microinjeção intracitoplasmática de espermatozoides. In: *Consentimento Informado* [Internet]. 2016. p. 1-3.
36. Shrestha D, La X, Feng HL. Comparison of different stimulation protocols used in in vitro fertilization: a review. *Ann Transl Med* [Internet]. 2015;3(10):137. Disponível em: www.atmjournals.org

37. Abreu LG, Carolina A, Sá J De, Felipe M, Sá S De. Análogos do GnRH : Bases Moleculares e Aplicações em Reprodução Assistida. Estrogênios como Moduladores da Secreção do GnRH. *Femina*. 2006;34:401-7.
38. Bosch E, Labarta E, Kolibianakis E, Rosen M, Meldrum D. Regimen of ovarian stimulation affects oocyte and therefore embryo quality. *Fertil Steril* [Internet]. Elsevier Inc.; 2016;105(3):560-70.
39. Mahajan N. Endometrial receptivity array: Clinical application. *J Hum Reprod Sci* [Internet]. 2015;8(3):121.
40. Saharkhiz N, Salehpour S, Tavasoli M, Aghighi A. Premature progesterone rise at human chorionic gonadotropin triggering day has no correlation with intracytoplasmic sperm injection outcome. *Iran J Reprod Med*. 2015;13(2):79-84.
41. Kyrou D, Kolibianakis EM, Fatemi HM, Camus M, Tournaye H, Tarlatzis BC, et al. High exposure to progesterone between the end of menstruation and the day of triggering final oocyte maturation is associated with a decreased probability of pregnancy in patients treated by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;96(4):884-8.
42. Devyatova EA, Tsaturova KA, Vartanyan E V. Predicting of successful implantation at IVF cycles. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 2016;32(sup2):27-9.
43. Milachich T, Shterev A. Are there optimal numbers of oocytes, spermatozoa and embryos in assisted reproduction? *J Bras Reprod Assist*. 2016;20(3):142-9.
44. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: An analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod*. 2011;26(7):1768-74.
45. Fournier T. Human chorionic gonadotropin: Different glycoforms and biological activity depending on its source of production. *Ann Endocrinol (Paris)* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2016;77(2):75-81.
46. Mello FM de, Guimarães RC. Métodos Estatísticos para o Ensino e a Investigação nas Ciências da Saúde. 1ª. Robalo M, editor. Lisboa: Sílabo, Lda; 2015.
47. Definição da idade limite do elemento masculino dos casais elegíveis para a aplicação das técnicas de procriação medicamente assistida [Internet]. Lisboa, Portugal; 2013. Report No.: 3. Disponível em: www.cnpma.org.pt
48. Administração Central do Sistema de Saúde. Circular Normativa nº18. In ACSS; 2011. p. 1-18.
49. Koo HS, Cha SH, Kim HO, Song IO, Min EG, Yang KM, et al. A high response to controlled ovarian stimulation induces premature luteinization with a negative impact on pregnancy outcomes in a gonadotropin-releasing hormone antagonist cycle. *Clin Exp Reprod Med* [Internet]. 2015;42(4):149-55.

7. Anexos

Anexo 1. Distribuição das variáveis em estudo consoante a verificação de níveis de P-hCG $\leq 1,25$ ou $>1,25$ ng/ml e a sua relação

	Progesterona (ng/ml)		valor p
	$\leq 1,25$ f (%)	$>1,25$ f (%)	
Grupo Etário (sexo feminino)			
18-23	1 (1,3)	2 (1,6)	p = 0,271**
24-29	7 (9,1)	18 (14,3)	
30-35	41 (53,2)	50 (39,7)	
36-41	28 (36,4)	56 (44,4)	
>41	0 (0,0)	0 (0,0)	
Causa Final de Infertilidade			
Idiopática	6 (7,8)	14 (11,1)	p = 0,540*
Feminina	22 (28,6)	26 (20,6)	
Masculina	26 (33,8)	42 (33,3)	
Mista	23 (29,9)	44 (34,9)	
Duração da Infertilidade (meses)			
12-24	15 (19,5)	16 (12,7)	p = 0,410*
25-37	12 (15,6)	31 (24,6)	
38-50	17 (22,1)	21 (16,7)	
51-63	13 (16,9)	17 (13,5)	
64-76	6 (7,8)	13 (10,3)	
>76	14 (18,2)	28 (22,2)	
Tipo de Infertilidade			
Primária	58 (75,3)	104 (82,5)	p = 0,280*
Secundária	19 (24,7)	22 (17,5)	
Tratamento Realizado			
FIV	55 (71,4)	74 (58,7)	p = 0,073*
ICSI	22 (28,6)	52 (41,3)	
Protocolo de Estimulação Usado			
Agonista	29 (37,7)	53 (42,1)	p = 0,559*
Antagonista	48 (62,3)	73 (57,9)	
Espessura Endometrial (mm)			
<3,00	0 (0,0)	0 (0,0)	p = 0,911**
3-6	4 (5,2)	9 (7,1)	
7-10	44 (57,1)	68 (54,0)	
11-14	26 (33,8)	45 (35,7)	
15-18	3 (3,9)	3 (2,4)	
>18	0 (0,0)	1 (0,8)	
Oócitos Obtidos			
≤ 4	10 (13,0)	14 (11,1)	p = 0,857*
5-19	62 (80,5)	102 (81,0)	
≥ 20	5 (6,5)	10 (7,9)	
TOTAL	77 (100,00)	126 (100,00)	

Legenda:

* valor obtido através da aplicação do Teste Qui-Quadrado.

** valor obtido através da aplicação do Teste Exato de Fisher.

Anexo 2. Distribuição das Variáveis Estudadas Consoante a Ocorrência de GC e a Sua Relação


Gravidez Clínica (GC)	NÃO f(%)	SIM f(%)	valor p
Grupo Etário			
18-23	3 (1,9)	0 (0,0)	p = 0,131**
24-29	22 (13,8)	3 (7,0)	
30-35	65 (40,6)	26 (60,5)	
36-41	70 (43,8)	14 (32,6)	
>41	0 (0,0)	0 (0,0)	
Causa Final de Infertilidade			
Idiopática	14 (8,8)	6 (14,0)	p = 0,585*
Feminina	36 (22,5)	12 (27,9)	
Masculina	55 (34,4)	13 (30,2)	
Mista	55 (34,4)	12 (27,9)	
Duração da Infertilidade			
12-24	19 (11,9)	12 (27,9)	p = 0,132*
25-37	35 (21,9)	8 (18,6)	
38-50	30 (18,8)	8 (18,6)	
51-63	23 (14,4)	7 (16,3)	
64-76	17 (10,6)	2 (4,7)	
>76	36 (22,5)	6 (14,0)	
Tipo de Infertilidade			
Primária	129 (80,6)	33 (76,7)	p = 0,669*
Secundária	31 (19,4)	10 (23,3)	
Protocolo de Estimulação Usado			
Agonista	66 (41,3)	16 (37,2)	p = 0,727*
Antagonista	94 (58,8)	27 (62,8)	
Espessura Endometrial (mm)			
<3,00	0 (0,0)	0 (0,0)	p = 0,906**
3-6	11 (6,9)	2 (4,7)	
7-10	88 (55,0)	24 (55,8)	
11-14	56 (35,0)	15 (34,9)	
15-18	4 (2,5)	2 (4,7)	
>18	1 (0,6)	0 (0,0)	
Oócitos Obtidos			
≤4	23 (14,4)	1 (2,3)	p = 0,089*
5-19	125 (78,1)	39 (90,7)	
≥20	12 (7,5)	3 (7,0)	
Embriões Transferidos			
1	15 (9,4)	1 (2,3)	p = 0,134**
2	128 (80,0)	40 (93,0)	
3	17 (10,6)	2 (4,7)	
TOTAL	160 (100,00)	43 (100,00)	

Legenda:

* valor obtido através da aplicação do Teste Qui-Quadrado.

** valor obtido através da aplicação do Teste Exato de Fisher.

Anexo 3. Parecer do Conselho de Administração do CHCB

 <p>Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E.</p>		<p>Recebi 2016/07/21 ER1986 Recebi, 10/08/2016 [Signature]</p>
<p>Parecer:</p>		<p>Despacho:</p> <p>Presidente do C.A. Dr. João José Gomes do Alentejo</p> <p>Vogal do C.A. Dr. Vítor Manuel Mendes da Nova</p> <p>Vogal do C.A. Dr.ª Maria de Jesus Tróvão Marques</p> <p>Próximo Diretor Prof. João José Gomes do Alentejo</p>
<p>ASSUNTO: Projecto de Investigação n.º 64/2016 - "Efeito dos níveis de progesterona na janela de implantação endometrial das utentes submetidas a técnicas de procriação medicamente assistida no Centro Hospitalar Cova da Beira".</p>		
<p>PARA: Exmo. Sr. Presidente do Conselho de Administração</p>		<p>N.º 64/GII</p>
<p>DE: Gabinete de Investigação e Inovação</p>		<p>Data 21/07/2016</p>
<p>Em relação ao assunto em epígrafe, junto envio o pedido de autorização de Catarina de Oliveira Madeira, aluna do Mestrado Integrado do curso de Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, para a realização de um estudo subordinado ao tema "Efeito dos níveis de progesterona na janela de implantação endometrial das utentes submetidas a técnicas de procriação medicamente assistida no Centro Hospitalar Cova da Beira", a realizar no Serviço de Obstetria e Ginecologia – Unidade de Medicina Reprodutiva deste Centro Hospitalar.</p> <p>Informo que se encontram reunidos todos os requisitos necessários de acordo com o Regulamento e Procedimentos do Centro de Investigação Clínica.</p> <p>Informo, ainda, que o estudo não foi submetido ao parecer da Comissão de Ética de acordo com a tomada de decisão desta Comissão, constante na Acta n.º 2, da reunião de 22 de Janeiro de 2009: "A Comissão de Ética decidiu ainda: ---</p> <p>Que o parecer da Comissão de Ética será dispensável sempre que não haja contacto directo com os doentes, como é o caso de consulta de processos clínicos e desde que o investigador se comprometa a manter a confidencialidade;..."</p> <p>Com os melhores cumprimentos,</p> <p>A Coordenadora do Gabinete de Investigação e Inovação.</p> <p>[Signature] (Dr.ª Rosa Saraiva)</p> <p>RS/MA</p>		
<p>Pág. 1 / 1</p>		

Efeito dos Níveis de Progesterona na Janela de Implantação Endometrial
das Utentes Submetidas a Técnicas de Procriação Medicamente Assistida no CHCB

- Documento que segue as normas do Acordo Ortográfico -