

**Avaliação dos protocolos de estimulação
controlada ovárica na obtenção de oócitos
maduros (MII):
estudo retrospectivo em procedimentos de
Procriação Medicamente Assistida**

Cátia Manuela Ribeiro Barbosa Martins

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

Orientadora: Dr.^a Patrícia Cordeiro Pires de Figueiredo Gomes Crisóstomo Ruivo
Coorientadora: Professora Doutora Denise Cristina Mós Vaz-Oliani

abril de 2021

Avaliação dos protocolos de estimulação controlada ovárica na obtenção de óocitos maduros (MII): estudo retrospectivo em procedimentos de Procriação Medicamente Assistida

“Tudo é considerado impossível até
acontecer”

Nelson Mandela

Avaliação dos protocolos de estimulação controlada ovárica na obtenção de óocitos maduros (MII): estudo retrospectivo em procedimentos de Procriação Medicamente Assistida

Dedicatória

À avó Amélia, a minha estrela, aquela que me ilumina todos os dias.

Avaliação dos protocolos de estimulação controlada ovárica na obtenção de óocitos maduros (MII): estudo retrospectivo em procedimentos de Procriação Medicamente Assistida

Agradecimentos

À Dr.^a Patrícia, por ter aceitado tão prontamente o convite para ser minha orientadora. Por estar sempre disposta a ajudar-me e por todo o apoio que me deu. Muito obrigada.

Ao Professor Doutor António Hélio e à Professora Doutora Denise, obrigada por toda a ajuda, por terem partilhado tanto conhecimento comigo e pela confiança que depositaram em mim.

À secretária Andrea, pela fantástica ajuda com os processos clínicos.

À minha família, por serem o meu porto de abrigo. Por me apoiarem incondicionalmente, por estarem sempre a meu lado. Sem vocês, nunca teria conseguido. Um obrigada especial à minha mãe. Obrigada por seres a minha melhor amiga, por me conheceres melhor do que eu a mim própria. Por moveres o mundo só para me fazeres feliz.

Ao Nuno, obrigada pela enorme paciência ao longo destes anos. Obrigada pelo teu amor e pelo teu apoio constante. Tornas a minha vida muito mais leve e feliz!

A todos os amigos que a Covilhã me deu. Não fazem ideia do apoio que me deram. Tornaram este longo caminho tão mais fácil de suportar. Obrigada por me fazerem sempre ver a luz ao fundo do túnel. Obrigada por nunca me deixarem desistir. Um obrigada especial ao Guedes, por ser o melhor colega de casa, por me ouvir todos os dias e pelo apoio que sempre me deu.

A todos, muito obrigada!

Avaliação dos protocolos de estimulação controlada ovárica na obtenção de óocitos maduros (MII): estudo retrospectivo em procedimentos de Procriação Medicamente Assistida

Resumo

Introdução: Em Portugal, tem existido um crescimento da atividade na área da Saúde Reprodutiva devido ao aumento do número de casais com indicação para as técnicas de Procriação Medicamente Assistida (PMA). Existem várias hormonas disponíveis para estimulação ovárica, o que demonstra que tem havido uma procura contínua pelo protocolo que contenha a combinação hormonal que proporcione a melhor resposta folicular, da forma mais segura e fisiológica possível. Contudo, ainda não foi possível concluir qual o melhor protocolo.

Objetivo: Perceber qual dos protocolos de estimulação controlada ovárica (ECO), utilizados em diferentes utentes, se relaciona com uma maior quantidade de oócitos recuperados na punção folicular, além do número de dias necessários para o estímulo e o doseamento total das hormonas administradas, e com qual estímulo final (*trigger*) se obtém uma maior percentagem de oócitos maduros (estadio MII) para fertilização.

Materiais e Métodos: Estudo retrospectivo e observacional, realizado com base na análise de processos clínicos de utentes submetidas a PMA (Fertilização *In Vitro* ou Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides) na Unidade de Medicina Reprodutiva do Centro Hospitalar e Universitário da Cova da Beira, entre 01 de janeiro de 2015 e 31 de dezembro de 2019. Para o pareamento, procedeu-se à divisão da amostra em três grupos, considerando-se a idade da utente, o doseamento da sua Hormona Anti-Mülleriana e a contagem de folículos antrais para a obtenção do *Ovarian Response Predictor Index* (ORPI) e consequente agrupamento em: G1-Baixa Reserva (ORPI<0,5), G2-Reserva Normal (ORPI [0,5-0,9]) e G3-Alta Reserva (ORPI≥0,9). Dos 317 ciclos analisados, selecionaram-se 246 ciclos em que foram utilizados para ECO: FSH recombinante - folitropina alfa ou beta (Protocolo 1) ou corifolitropina alfa (Protocolo 2), ambos associados à HMG urinária e ao antagonista da GnRH, com o *trigger* realizado através da hCG recombinante ou do agonista da GnRH.

Resultados: Nos 246 ciclos realizados, as mulheres foram distribuídas nos três grupos através dos seus ORPIs: G1 (n=119), G2 (n=46) e G3 (n=81). O protocolo 1 foi utilizado em 203 (82,5%) e o protocolo 2 em 43 (17,5%) ciclos. O *trigger* com hCG recombinante foi realizado em 216 (88,9%) e o agonista da GnRH em 27 (11,1%) ciclos. O número de oócitos obtidos foi superior no protocolo 1 em todos os grupos estudados, sendo mais significativo no G1 (p<0,001) que nos G2 (p=0,579) e G3 (p=0,068). Comparado com o protocolo padrão de dez dias de estímulo, o número de dias necessários

na ECO para o protocolo 2 foi maior do que para o protocolo 1 em todos os grupos: um dia a mais nos grupos G1 (p=0,011) e G3 (p=0,176) e dois dias a mais no G2 (p=0,039). A dose total de FSH recombinante alfa ou beta / HMG urinária utilizada no protocolo 1 foi inversamente proporcional à reserva ovárica. Quanto menor o *ORPI*, maior a quantidade média de unidades internacionais (UI) administradas: respetivamente, 2120UI/935UI, 1778UI/856UI e 1441UI/652UI para os grupos G1, G2 e G3. No protocolo 2, com o uso padrão de FSH recombinante de depósito (150µg) em todos os grupos, houve a necessidade de complemento com maiores doses de HMG urinária quando comparado com o protocolo 1. Utilizaram-se 1850UI, 2200UI e 1950UI respetivamente nos grupos G1, G2 e G3. O doseamento do antagonista da GnRH ficou dependente do número de dias da ECO até ao uso do *trigger*. Independentemente do protocolo ou do grupo, foi utilizada uma média de cinco ampolas (entre quatro e sete), perfazendo 1,25mg de antagonista da GnRH (entre 1,00 e 1,75mg) por ciclo. Na obtenção de oócitos maduros (MII), as percentagens baseadas nos oócitos recolhidos foram semelhantes independentemente do *trigger* utilizado (hCG recombinante / agonista da GnRH) com equivalência em todos os grupos (G1- 78/89%, G2-79/80% e G3- 81/79%).

Conclusão: A utilização da folitropina alfa ou beta (Protocolo 1) leva à obtenção de uma maior quantidade de oócitos recuperados do que a corifolitropina alfa (Protocolo 2) em todos os *ORPIs*, especialmente no G1-baixa reserva (p<0,001). A dose utilizada de FSH recombinante alfa ou beta em conjunto com a HMG urinária (Protocolo 1) aumenta de modo inversamente proporcional com o valor do *ORPI*. Já a dose fixa de FSH recombinante de depósito utilizada no protocolo 2 obriga a um aumento acentuado da dose da HMG urinária, refletindo-se também no número de dias de ECO e consequentemente no número de ampolas do antagonista da GnRH. A maturação final (*trigger*) para obtenção de oócitos maduros (MII) mostra a mesma eficiência com o uso de hCG recombinante ou com o uso de agonista da GnRH. Mais estudos são necessários com outros protocolos estabelecidos.

Palavras-chave

Infertilidade;Procriação Medicamente Assistida;Hormona Anti-Mülleriana;Contagem de Folículos Antrais;Estimulação Controlada Ovárica

Abstract

Introduction: In Portugal, the activity in Reproductive Health has been increased, particularly to those couples who have indication for Assisted Reproductive Technology (ART) treatments. There are several hormones available for ovarian stimulation, which demonstrates that there has been a continuous search for the protocol that contains the hormonal combination that provides the best follicular response in the safest and most physiological way possible. However, it has not yet been possible to conclude which is the best protocol.

Objective: To understand which of the controlled ovarian stimulation (COS) protocols, used in different patients are related to a greater amount of oocytes recovered by the Ovum Pick Up (OPU) technique, beyond the number of days required for the stimulus and the total dosage of the administered hormones, and with which final stimulus (trigger) a higher percentage of mature oocytes (stage MII) is obtained for fertilization.

Materials and Methods: Retrospective and observational study, carried out based on the analysis of clinical processes of patients submitted to ART (In Vitro Fertilization or Intracytoplasmic Sperm Injection) at the Reproductive Medicine Unit of the Hospital Center Cova da Beira – Academic Medical Center, between 1st January 2015 and 31st December 2019. For matching, the sample was divided into three groups, considering the age of the patient, the measurement of her Anti-Müllerian Hormone (AMH) and the count of antral follicles to obtain the Ovarian Response Predictor Index (ORPI) and consequent grouping into: G1-Low Reserve (ORPI <0,5), G2-Normal Reserve (ORPI [0,5-0,9]) and G3-High Reserve (ORPI ≥0,9). Of the 317 cycles analyzed, 246 cycles were selected in which COS was used: recombinant FSH - follitropin alfa or beta (Protocol 1) or corifollitropin alfa (Protocol 2), both associated with urinary HMG and the GnRH antagonist, with the trigger performed using recombinant hCG or GnRH agonist.

Results: In the 246 cycles performed, women were distributed into the three groups through their ORPIs: G1 (n = 119), G2 (n = 46) and G3 (n = 81). Protocol 1 was used in 203 (82.5%) and protocol 2 in 43 (17.5%) cycles. The trigger with recombinant hCG was performed in 216 (88.9%) and the GnRH agonist in 27 (11.1%) cycles. The number of oocytes obtained was higher in protocol 1 in all groups studied, being more significant in

G1 ($p < 0.001$) than in G2 ($p=0.579$) and G3 ($p=0.068$). Compared with the standard ten-day stimulation protocol, the number of days required in COS for protocol 2 was greater than for protocol 1 in all groups: one more day in groups G1 ($p=0.011$) and G3 ($p=0.176$) and two more days in G2 ($p=0.039$). The total dose of recombinant FSH alfa or beta / urinary HMG used in protocol 1 was inversely proportional to the ovarian reserve. The lower the ORPI, the greater the average number of international units (IU) administered: 2120IU/935IU, 1778IU/856IU and 1441IU/652IU for groups G1, G2 and G3, respectively. In protocol 2, with the standard use of recombinant FSH deposition (150 μ g) in all groups, there was a need to supplement with higher doses of urinary HMG when compared to protocol 1. There were 1850IU, 2200IU and 1950IU in groups G1, G2 and G3, respectively. The dosage of the GnRH antagonist was dependent on the number of COS days until the trigger was used. Regardless of the protocol or group, an average of five ampoules (between four and seven) was used, making up 1,25mg of GnRH antagonist (between 1,00 and 1,75mg) per cycle. In obtaining mature oocytes (MII), the percentages based on the collected oocytes were similar regardless of the trigger used (recombinant hCG/GnRH agonist) with equivalence in all groups (G1- 78/89%, G2-79/80% and G3- 81/79%).

Conclusion: The use of follitropin alfa or beta (Protocol 1) leads to the obtaining of a greater amount of recovered oocytes than corifollitropin alfa (Protocol 2) in all ORPIs, especially in G1-low reserve ($p < 0, 001$). The dose of recombinant FSH alfa or beta used with urinary HMG (Protocol 1) increases inversely proportional to the ORPI value. The fixed dose of recombinant FSH deposit used in protocol 2 requires a sharp increase in the dose of urinary HMG, also reflected in the number of COS days and consequently in the number of ampoules of the GnRH antagonist. The final maturation (trigger) to obtain mature oocytes (MII) shows the same efficiency with the use of the recombinant hCG or with the use of the GnRH agonist. Further studies are needed with other established protocols.

Keywords

Infertility; Assisted Reproduction Technology; Anti-Müllerian Hormone; Antral Follicle Count; Controlled Ovarian Stimulation.

Índice

1. Introdução.....	1
1.1. Introdução teórica.....	1
1.2. Objetivos do estudo.....	6
1.3. Hipóteses gerais.....	6
2. Materiais e Métodos.....	7
2.1. Tipo de estudo.....	7
2.2. Recolha de dados.....	7
2.3. Participantes no estudo, critérios de inclusão e de exclusão e pareamento da amostra.....	7
2.4. Métodos e procedimentos estatísticos.....	8
3. Resultados.....	11
3.1. Estudo dos ciclos de ECO nas mulheres do G1 (baixa reserva) com ORPI < 0,5 (n=119).....	13
3.2. Estudo dos ciclos de ECO nas mulheres do G2 (reserva normal) com ORPI [0,5-0,9[(n=46).....	18
3.3. Estudo dos ciclos de ECO nas mulheres do G3 (alta reserva) com ORPI ≥ 0,9 (n=81).....	22
4. Discussão.....	27
4.1. Limitações do estudo.....	31
5. Conclusão.....	33
6. Bibliografia.....	35
7. Anexos.....	39
7.1. Anexo 1: Parecer da Comissão de Ética para a Saúde do CHUCB.....	39

Avaliação dos protocolos de estimulação controlada ovárica na obtenção de óocitos maduros (MII): estudo retrospectivo em procedimentos de Procriação Medicamente Assistida

Lista de Gráficos

Gráfico 1- Oócitos obtidos, com base no Protocolo, nos ciclos das mulheres com ORPI $<0,5$	14
Gráfico 2- Número de dias de estímulo, com base no Protocolo, nos ciclos das mulheres com ORPI $<0,5$	15
Gráfico 3- Oócitos obtidos, com base no Protocolo, nos ciclos das mulheres com ORPI $[0,5-0,9[$	19
Gráfico 4- Número de dias de estímulo, com base no Protocolo, nos ciclos das mulheres com ORPI $[0,5-0,9[$	19
Gráfico 5- Oócitos obtidos, com base no Protocolo, nos ciclos das mulheres com ORPI $\geq 0,9$	23
Gráfico 6- Número de dias de estímulo, com base no Protocolo, nos ciclos das mulheres com ORPI $\geq 0,9$	23

Avaliação dos protocolos de estimulação controlada ovárica na obtenção de óocitos maduros (MII): estudo retrospectivo em procedimentos de Procriação Medicamente Assistida

Lista de Tabelas

Tabela 1- Classificação segundo os valores de ORPI.....	11
Tabela 2- Classificação com base no Protocolo utilizado.....	11
Tabela 3- Classificação com base no <i>trigger</i> utilizado.....	12
Tabela 4- Classificação, com base no Protocolo, dos ciclos das mulheres com ORPI <0,5.....	13
Tabela 5 - Oócitos obtidos (A) e dias de estímulo (B) nos ciclos das mulheres com ORPI <0,5.....	14
Tabela 6- Valores médios das doses de medicação, relativos ao Protocolo 1, nos ciclos das mulheres com ORPI<0,5.....	15
Tabela 7- Valores médios das doses de medicação, relativos ao Protocolo 2, nos ciclos das mulheres com ORPI<0,5.....	16
Tabela 8- Classificação, com base no <i>trigger</i> , dos ciclos das mulheres com ORPI<0,5.....	16
Tabela 9- Teste t de <i>Student</i> para comparação da proporção de oócitos maduros com o <i>trigger</i> , nos ciclos das mulheres com ORPI<0,5.....	17
Tabela 10- Classificação, com base no Protocolo, dos ciclos das mulheres com ORPI [0,5-0,9[.....	18
Tabela 11 - Oócitos obtidos (A) e dias de estímulo (B) nos ciclos das mulheres com ORPI [0,5-0,9[.....	18
Tabela 12- Valores médios das doses de medicação, relativos ao Protocolo 1, nos ciclos das mulheres com ORPI [0,5-0,9[.....	20

Tabela 13- Valores médios das doses de medicação, relativos ao Protocolo 2, nos ciclos das mulheres com ORPI [0,5-0,9[.....	20
Tabela 14- Classificação, com base no <i>trigger</i> , dos ciclos das mulheres com ORPI [0,5-0,9[.....	21
Tabela 15- Teste t de <i>Student</i> para comparação da proporção de óocitos maduros com o <i>trigger</i> , nos ciclos das mulheres com ORPI [0,5-0,9[.....	21
Tabela 16- Classificação, com base no Protocolo, dos ciclos das mulheres com ORPI $\geq 0,9$	22
Tabela 17- Óocitos obtidos (A) e dias de estímulo (B) nos ciclos das mulheres com ORPI $\geq 0,9$	22
Tabela 18- Valores médios das doses de medicação, relativos ao Protocolo 1, nos ciclos das mulheres com ORPI $\geq 0,9$	24
Tabela 19- Valores médios das doses de medicação, relativos ao Protocolo 2, nos ciclos das mulheres com ORPI $\geq 0,9$	24
Tabela 20- Classificação, com base no <i>trigger</i> , dos ciclos das mulheres com ORPI $\geq 0,9$	25
Tabela 21- Teste t de <i>Student</i> para comparação da proporção de óocitos maduros com o <i>trigger</i> , nos ciclos das mulheres com ORPI $\geq 0,9$	25

Lista de Acrónimos

CFA	Contagem de Folículos Antrais
CHUCB	Centro Hospitalar e Universitário da Cova da Beira
COC	Contraceptivos Orais Combinados
ECO	Estimulação Controlada Ovárica
ESHRE	<i>European Society of Human Reproduction and Embryology</i>
FIV	Fertilização <i>In Vitro</i>
FSH	Hormona Folículo-Estimulante
FSHr	Hormona Folículo-Estimulante Recombinante
FSHu	Hormona Folículo-Estimulante Urinária
GnRH	Hormona Libertadora de Gonadotrofina
HAM	Hormona Anti-Mülleriana
hCG	Gonadotrofina Coriónica Humana
hCGr	Gonadotrofina Coriónica Humana Recombinante
hCGu	Gonadotrofina Coriónica Humana Urinária
HMGu	Gonadotrofina Menopáusica Humana Urinária
ICSI	Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides
LH	Hormona Luteinizante
LHu	Hormona Luteinizante Urinária
OMS	Organização Mundial da Saúde
ORPI	<i>Ovarian Response Prediction Index</i>
PMA	Procriação Medicamente Assistida
SHO	Síndrome de Hiperestimulação Ovárica
TEC	Transferência de Embriões Criopreservados
UI	Unidades Internacionais

Avaliação dos protocolos de estimulação controlada ovárica na obtenção de óocitos maduros (MII): estudo retrospectivo em procedimentos de Procriação Medicamente Assistida

1. Introdução

1.1. Introdução teórica

A infertilidade tem sido considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um problema de Saúde Pública. É definida como “uma doença do sistema reprodutivo traduzida na incapacidade de obter uma gravidez após 12 meses ou mais de relações sexuais regulares e sem uso de contraceção”. [1,2]

A prevalência da infertilidade é muito difícil de avaliar, havendo estudos que referem a possibilidade de uma em cada quatro mulheres poder vir a ter dificuldades em engravidar ao longo da sua vida. [1] Estudos recentes referem uma prevalência de infertilidade que varia entre 3,5% e 16,7% nos países mais desenvolvidos e 6,9% a 9,3% nos menos desenvolvidos. [1,2]

Face a estes dados, e uma vez que a prevalência da infertilidade tem vindo a aumentar a nível mundial, cada vez mais os casais recorrem à área da saúde reprodutiva. [3] Em Portugal, tem existido um aumento da atividade nesta área, contudo, este aumento é ainda insuficiente para responder aos problemas dos casais com indicação para as técnicas de Procriação Medicamente Assistida (PMA).

Estima-se que a prevalência da infertilidade continue a aumentar. Entre as causas destaca-se a decisão por parte dos casais em constituir família e ter filhos cada vez mais tarde, o aumento da obesidade, o consumo de tabaco, de álcool e outras substâncias nocivas e ainda a crescente exposição dos casais a elevados níveis de *stress*. [1,2,4]

A relação entre a idade da mulher e a fertilidade é já bastante conhecida, sendo que quanto maior a idade, menor é a quantidade e a qualidade dos oócitos. [5,6] Ao nascimento, o ovário humano contém um a dois milhões de folículos primordiais quiescentes. Destes, apenas uma pequena parte (entre 300 e 400.000) amadurece durante a vida reprodutiva de uma mulher. A maturação nuclear dos oócitos, acompanhada por uma maturação citoplasmática, depreende a sua evolução desde o estadio de prófase I, durante o recrutamento e desenvolvimento folicular, até à metáfase II (estadio MII) que ocorre no amadurecimento final e conseqüente ovulação. [5,6,7]

A reserva ovárica descreve o potencial funcional do ovário, refletindo a quantidade e a possível qualidade de óocitos. A contagem de folículos antrais (CFA) define-se como sendo o número de folículos com diâmetro inferior a 10mm avaliados na fase folicular precoce, constituindo um bom marcador de reserva ovárica obtido por ecografia endovaginal do ovário. [8,9]

A hormona anti-mülleriana (HAM) é secretada pelas células da granulosa dos folículos pré-antrais e antrais em crescimento, cuja produção ocorre aquando da diferenciação dos folículos, de primordiais para a fase primária, continuando até que atinjam estádios com diâmetros de 2 a 6mm. Alguns autores consideram valores de HAM inferiores a 0,5ng/mL baixos, entre 1,0 e 3,5ng/mL intermédios e superiores a 3,5ng/mL elevados. Embora seja importante para estimar a reserva ovárica, a HAM não permite avaliar a qualidade do óocito ou do embrião. Comparativamente à CFA, a HAM tem a vantagem de apresentar pouca variação ao longo do ciclo menstrual e entre ciclos. [10,11,12]

A CFA, a HAM e a idade das mulheres são parâmetros importantes e fatores preditivos da resposta ovárica ao tratamento de estimulação controlada ovárica (ECO) que permitem antecipar o reconhecimento das mulheres más respondedoras ao tratamento, com risco de cancelamento do ciclo, e também antecipar o reconhecimento das mulheres hiper-responsivas com maior risco da Síndrome de Hiperestimulação Ovárica (SHO). [13]

O *Ovarian Response Prediction Index* (ORPI), cujo valor é obtido através da fórmula:

$$\text{ORPI} = (\text{HAM} \times \text{CFA}) / \text{Idade da mulher}$$

pode ajudar a escolher o tipo de ECO, além de predizer a possível resposta da utente ao tratamento proposto de acordo com o seu índice:

- Nas mulheres com $\text{ORPI} < 0,5$, espera-se uma pobre resposta ao tratamento.
- Nas mulheres com $\text{ORPI} [0,5-0,9[$, espera-se uma resposta ótima ao tratamento.
- Nas mulheres com $\text{ORPI} \geq 0,9$, espera-se uma hiper-resposta ao tratamento. [13,14]

Com a ECO, o objetivo é obter um número adequado de óocitos de qualidade a cada ciclo de tratamento.

In vivo, a maturação dos óocitos ocorre como resultado de seleção natural. Em contraste, nos ciclos de PMA, há indução do crescimento e maturação folicular múltipla, usando doses supra-fisiológicas de gonadotrofinas, a fim de garantir o número desejado de óocitos maduros obtidos. [7,15,16]

Os diferentes protocolos de ECO, uma combinação de hormonas, podem levar a assincronia folicular e variações na quantidade, qualidade, viabilidade e competência dos oócitos, pelo que é de extrema importância analisar a quantidade e a qualidade de estímulo dado às utentes. [7,16]

Antes de se iniciarem os protocolos de ECO, é importante haver uma preparação prévia do ciclo. Para facilitar o agendamento, tanto para as mulheres submetidas ao tratamento como para os centros de PMA, contraceptivos orais combinados (COC) têm sido utilizados no ciclo prévio para programar e datar a menstruação. Segundo estudos [17,18], o uso de COC também tem outras vantagens como a melhoria do sincronismo folicular durante a estimulação da ovulação, uma redução das taxas de cancelamento de ciclo em mulheres hiper-responsivas e um maior número de oócitos aspirados.

Relativamente aos protocolos de ECO, as gonadotrofinas são hormonas fundamentais na estimulação ovárica. A Hormona Folículo-Estimulante (FSH) é a hormona principal na indução da ovulação. Várias preparações contêm FSH, e podem ser usadas em ciclos de estimulação da ovulação para técnicas de PMA. [13] As três formas mais utilizadas são:

- Gonadotrofina Menopáusica Humana urinária (HMGu) que contém FSH e Hormona Luteinizante (LH) de origem urinária; esta é extraída da urina de mulheres na menopausa. [19]
- FSH altamente purificada urinária que contém predominantemente FSH de origem urinária (FSHu); esta é também extraída da urina de mulheres na menopausa, mas passa por um processo de maior purificação, em que há extração da LH urinária (LHu). [13]
- FSH recombinante (FSHr), a qual contém apenas FSH (alfa ou beta folitropinas); esta é produzida em laboratório, tendo por isso um potencial ilimitado de produção, ao contrário da HMGu e da FSHu. Atualmente, há também uma forma recombinante de FSH de libertação prolongada, a corifolitropina alfa. [13,20]

A corifolitropina alfa é uma gonadotrofina recombinante com propriedades farmacodinâmicas semelhantes à FSHr convencional, mas com características farmacocinéticas distintas, conferindo vantagens práticas clinicamente relevantes. Uma única injeção de corifolitropina alfa é capaz de iniciar e manter múltiplos desenvolvimentos foliculares durante os primeiros sete dias de estimulação ovárica antes da realização da punção ovárica e dos procedimentos de Fertilização *In Vitro* (FIV) ou Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI), exigindo, assim, menos intervenções medicamentosas [21].

Em contraste com a utilização de preparações diárias de FSH, os ajustes posológicos com corifolitropina alfa não são possíveis durante os primeiros sete dias de estimulação ovárica, uma vez que a corifolitropina alfa permanece farmacologicamente ativa durante este período [21].

Nos ciclos de PMA também são utilizados análogos da Hormona Libertadora de Gonadotrofina (GnRH), que não são indutores da ovulação, mas sim moduladores endócrinos utilizados durante a estimulação da ovulação para evitar o pico precoce espontâneo de LH, responsável pela ovulação e luteinização folicular. [13]

A GnRH natural é uma proteína, produzida pelo hipotálamo, com libertação pulsátil, que tem boa afinidade para o seu recetor hipofisário e uma semi-vida curta. A GnRH estimula a hipófise a libertar FSH e LH. Os análogos da GnRH sintetizados (antagonistas e agonistas) têm uma semi-vida maior que a GnRH natural e também uma maior afinidade pelos recetores hipofisários. [13,22]

Os antagonistas agem pela inibição competitiva com a GnRH natural na ocupação dos recetores, criando assim um imediato bloqueio hipofisário, com efeito observado em poucas horas, com supressão da libertação de FSH e LH. Esta supressão é mais importante sobre a LH do que sobre a FSH. [13,22]

Os agonistas da GnRH estimulam rapidamente a hipófise a libertar FSH e LH. Com a contínua ocupação dos mesmos recetores há uma progressiva dessensibilização ao longo de 14 dias, com conseqüente elevação inicial e posterior supressão da secreção de FSH e LH. [13,22]

O uso destes análogos da GnRH, ao prevenir a onda prematura de LH, evitam a perda do ciclo conseqüente a ovulação precoce. Vários estudos demonstraram que o antagonista da GnRH é um supressor mais potente que o agonista. [13]

O pico de LH, no final da foliculogénese, tem uma função importante na ativação da meiose oocitária, havendo libertação, após 36 horas, de um óocito maduro (MII), capaz de ser fertilizado. Nos ciclos de ECO, quando a hipófise está bloqueada (por agonistas ou antagonistas da GnRH), não há pico espontâneo de LH, pelo que é necessário simular este pico, usando um *trigger*. O momento ideal para usar o *trigger* é quando, no controlo ecográfico que se vai fazendo durante a ECO, se visualizam folículos entre 18 e 20 mm. [13]

Como *trigger* pode usar-se a Gonadotrofina Coriônica Humana (hCG) ou, quando se usa antagonista como bloqueio hipofisário, um agonista da GnRH. [23,24]

A hCG é uma hormona glicoproteica gonadotrófica, produzida principalmente pelos trofoblastos placentários, semelhante à LH produzida pela hipófise e utilizada para a maturação final dos oócitos. A hCG pode ser de origem urinária (hCGu) ou recombinante (hCGr), sendo esta segunda a mais utilizada em ECO. [25]

Os agonistas da GnRH, para além de poderem ser usados para bloquear o eixo hipotálamo-hipófise, também são úteis como *trigger* para a libertação endógena de LH e para a maturação final dos oócitos, em ciclos em que se usou antagonista de GnRH, e para prevenir as complicações da hiperestimulação ovárica. [26]

A SHO, onde a utente apresenta múltiplos folículos, acompanhados de ascite, alterações hematológicas, derrame pleural, alterações hepáticas ou de coagulação e que pode, raras vezes, ser severa ou até mesmo fatal, é considerada atualmente como uma síndrome iatrogénica [27], que ocorre por resposta excessiva às hormonas usadas para estimulação ovárica. É a complicação mais temida em PMA, devido à sua gravidade.

Na última década, a substituição da hCG por agonistas da GnRH, em mulheres com risco de hiperestímulo, tem diminuído a incidência e severidade da SHO [27].

O uso do agonista da GnRH como *trigger* é atualmente a melhor ferramenta na prevenção da SHO, enquanto mantém resultados reprodutivos aceitáveis [27].

Percebe-se, assim, que existem várias hormonas disponíveis para ECO, o que demonstra que tem havido uma procura contínua pelo protocolo que contenha a melhor combinação hormonal e que proporcione uma boa resposta folicular da forma mais segura, eficiente e fisiológica possível.

Contudo, ainda não foi possível concluir qual é o melhor protocolo.

1.2. Objetivos do estudo

O objetivo desta dissertação é perceber qual dos protocolos de ECO, utilizados em diferentes utentes, se relaciona com uma maior quantidade de óocitos recuperados na punção ovárica, tendo em consideração o número de dias de estímulo e a quantidade de hormonas administrada e com qual *trigger* se obtém um maior número de óocitos maduros (estadio MII) para fertilização, levando em conta a idade da utente, a CFA e o doseamento da HAM, fatores estes correlacionados com o ORPI, e que podem direta ou indiretamente influenciar o sucesso do tratamento em PMA.

1.3. Hipóteses gerais

Com base nos objetivos deste estudo foram formuladas as seguintes hipóteses principais:

H1: Há diferença significativa, entre os protocolos, no número de óocitos obtidos.

H2: Há diferença significativa, entre os protocolos, no número de dias de estímulo necessário.

H3: Há diferença significativa, entre os protocolos, na dose de estímulo necessária.

H4: Há diferença significativa, entre os *trigger*, na percentagem de óocitos maduros obtidos.

2. Materiais e Métodos

2.1. Tipo de Estudo

Estudo retrospectivo e observacional, realizado com base na consulta de processos clínicos de utentes submetidas a técnicas de PMA (exclusivamente FIV e ICSI), na Unidade de Medicina Reprodutiva do Centro Hospitalar e Universitário da Cova da Beira (CHUCB), entre 01 de janeiro de 2015 e 31 de dezembro de 2019.

2.2. Recolha de dados

Os dados das utentes incluídas neste estudo foram obtidos através da consulta dos processos clínicos, presentes nos arquivos da Unidade de Medicina Reprodutiva do CHUCB.

A recolha dos dados foi realizada durante o mês de setembro de 2020, após parecer favorável da Comissão de Ética para a Saúde (anexo 1).

Os dados recolhidos de cada processo foram a idade da utente, a CFA, o doseamento da HAM, os fármacos usados para a ECO, assim como a dosagem dos mesmos e os dias de estímulo necessários, o *trigger* usado, o número de oócitos obtidos e, destes, o número de oócitos maduros.

Os dados foram recolhidos sem alteração por parte da investigadora.

2.3. Participantes no estudo, critérios de inclusão e de exclusão e pareamento da amostra

A população em estudo englobou utentes do sexo feminino submetidas a FIV ou ICSI, na Unidade de Medicina Reprodutiva do CHUCB, entre 01 de janeiro de 2015 e 31 de dezembro de 2019. Contabilizou-se um total de 212 mulheres e 317 ciclos de ECO.

Dos 317 ciclos de ECO realizados nos cinco anos do estudo, selecionaram-se os ciclos em que foram usados um dos seguintes protocolos:

- Protocolo 1 (203 ciclos): FSHr alfa e beta (Gonal®/Benfola®/Puregon®) + HMGu (Menopur®) + Antagonista GnRH (Orgalutran®/Cetrotide®); e

- Protocolo 2 (43 ciclos): FSHr corifolitropina alfa (Elonva[®]) + HMGu (Menopur[®]) + Antagonista GnRH (Orgalutran[®]/Cetrotide[®]).

Optou-se por selecionar estes dois protocolos por conterem uma amostra representativa. Contabilizou-se um total de 246 ciclos de ECO, em 179 mulheres, das quais 124 foram submetidas a apenas 1 ciclo ECO, 45 foram submetidas a 2 ciclos e 10 mulheres a 3 ciclos. A idade das utentes variou entre os 19 e os 39 anos, sendo a idade média de 34,51 anos.

Assim, foram incluídas no estudo as mulheres com todos os dados necessários para o estudo da reserva ovárica como: idade, valor da HAM e CFA; as que foram submetidas ao Protocolo de ECO 1 ou 2 e as que realizaram procedimentos de FIV ou ICSI.

Excluíram-se do estudo as mulheres em que, por alguma razão, não foi possível obter todas as informações necessárias ao estudo, as mulheres que realizaram outros protocolos de ECO que não os protocolos 1 ou 2 referidos anteriormente e as mulheres que se submeteram a FIV ou ICSI com óocitos previamente congelados.

Para pareamento da amostra, procedeu-se à divisão dos ciclos de ECO em três grupos: G1, G2 e G3 conforme o valor do ORPI e consequente Reserva Ovária. Portanto, G1- ORPI < 0,5 ou Baixa Reserva, G2- ORPI [0,5-0,9[ou Reserva Normal e G3- ORPI ≥ 0,9 ou Alta Reserva.

2.4. Métodos e procedimentos estatísticos

Recorreu-se ao SPSS *Statistics 21*[®] (*Statistical Package for the Social Sciences, Inc., Chicago, IL*) da IBM[®] para o tratamento e análise dos dados. Foram analisadas as estatísticas de frequências (absolutas e relativas) das variáveis categóricas e as estatísticas descritivas das variáveis contínuas.

Para comparar o número de óocitos obtidos e o número de dias de estímulo (variáveis dependentes) com o Protocolo (variável independente ou fator), assim como para comparar a proporção de óocitos maduros (variável dependente) com o *trigger* (variável independente), recorreu-se ao teste paramétrico t de *Student* para amostras independentes.

O teste t de *Student* testa a hipótese nula de que as médias dos dois grupos são iguais, contra a hipótese alternativa de que as médias são diferentes. Um resultado significativo

($p\text{-value} < \alpha$) leva à rejeição da hipótese nula de igualdade e permite inferir diferenças significativas entre as duas amostras.

Foi validado o pressuposto da normalidade dos dados (requerido para a aplicação dos testes paramétricos): não foi rejeitada a hipótese da normalidade da variável contínua nos grupos de dimensão inferior a 30, de acordo com o teste do *Shapiro-Wilk* ($p\text{-value} > 0,05$), e a forma da distribuição aproximada da Normal nas amostras de dimensão superior a 30 validou a aplicação do teste t de *Student*. Além disso, em amostras de dimensão suficientemente grande (superior a 30) o teste t de *Student* é robusto a pequenos desvios da normalidade e a distribuição dos dados tende para a Normal (pelo Teorema do Limite Central).

Foi considerado um nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$).

Avaliação dos protocolos de estimulação controlada ovárica na obtenção de óocitos maduros (MII): estudo retrospectivo em procedimentos de Procriação Medicamente Assistida

3. Resultados

Procedeu-se à estratificação dos ciclos de ECO (n=246) consoante os valores de ORPI das mulheres submetidas às técnicas de PMA:

- G1: Baixa Reserva ORPI <0,5 em 48,4% dos ciclos (n=119),
- G2: Reserva Normal ORPI [0,5-0,9[em 18,7% dos ciclos (n=46) e
- G3: Alta Reserva ORPI ≥0,9 em 32,9% dos ciclos (n=81) (Tabela1).

Tabela 1- Classificação segundo os valores de ORPI

		Frequência	Percentagem	Percentagem válida	Percentagem cumulativa
Válido	<0,5	119	48,4	48,4	48,4
	[0,5-0,9[46	18,7	18,7	67,1
	≥0,9	81	32,9	32,9	100,0
	Total	246	100,0	100,0	

Na maioria dos ciclos de ECO (82,5%, n=203) foi usado o Protocolo 1: FSHr alfa e beta (Gonal®/Benfola®/Puregon®) e nos restantes 17,5% (n=43) foi usado o Protocolo 2: FSHr corifolitropina alfa (Elonva®), ambos os protocolos complementados com HMGu (Menopur®) e protegidos pelo Antagonista da GnRH (Orgalutran®/Cetrotide®) para evitar o pico precoce do LH (Tabela 2).

Tabela 2- Classificação com base no Protocolo utilizado

		Frequência	Percentagem	Percentagem válida	Percentagem cumulativa
Válido	Protocolo 1	203	82,5	82,5	82,5
	Protocolo 2	43	17,5	17,5	100,0
	Total	246	100,0	100,0	

Quanto ao *trigger* usado (Tabela 3), em 87,8% dos ciclos (n=216) foi usada a hCGr (Ovitrelle®) e em 11% (n=27) usou-se o agonista da GnRH (Decapeptyl®/Gonapeptyl®).

Tabela 3- Classificação com base no *trigger* utilizado

		Frequência	Percentagem	Percentagem válida	Percentagem cumulativa
Válido	hCGr (Ovitrelle®)	216	87,8	88,9	88,9
	Agonista da GnRH (Decapeptyl®/Gonapeptyl®)	27	11,0	11,1	100,0
	Total	243	98,8	100,0	
Missing	Sistema	3	1,2		
	Total	246	100,0		

3.1. Estudo dos ciclos de ECO nas mulheres do G1 (baixa reserva) com ORPI <0,5 (n=119)

Relativamente aos ciclos das mulheres do G1, com baixa reserva ovárica (ORPI<0,5), em 68,1% destes (n=81) foi usado o Protocolo 1 e em 31,9% (n=38) foi usado o Protocolo 2 (Tabela 4).

Tabela 4- Classificação, com base no Protocolo, dos ciclos das mulheres com ORPI <0,5

		Frequência	Percentagem	Percentagem válida	Percentagem cumulativa
Válido	Protocolo 1	81	68,1	68,1	68,1
	Protocolo 2	38	31,9	31,9	100,0
	Total	119	100,0	100,0	

O número médio de oócitos obtidos foi significativamente superior no Protocolo 1 (7,79±4,119 oócitos) face ao Protocolo 2 (4,50±3,585 oócitos), $t(117)=4,228$ e $p\text{-value}<0,01$ pelo que se rejeita a hipótese nula de igualdade das médias entre os dois protocolos. Há assim evidência estatística de que o número médio de oócitos obtidos difere entre os protocolos, com uma diferença média de cerca de três oócitos, uma vez que o protocolo 1 registou, em média, mais três oócitos que o protocolo 2 (Tabela 5 A).

O número médio de dias de estímulo foi significativamente superior no Protocolo 2 (11,39±1,264 dias) face ao Protocolo 1 (10,80±1,123 dias), $t(117)=-2,576$ e $p\text{-value}<0,05$ com uma diferença média de 0,592 dias. Há assim evidência estatística de que o número médio de dias de estímulo difere significativamente entre os dois protocolos (Tabela 5 B).

Tabela 5- Óocitos obtidos (A) e dias de estímulo(B) nos ciclos das mulheres com ORPI <0,5

		n	Média	Desvio Padrão	t (df)	p-value	Diferença média	Intervalo de Confiança de 95%	
								Limite Inferior	Limite Superior
(A) Óocitos obtidos	Protocolo 1	81	7,79	4,119	4,228 (117)	<0,01	3,290	1,749	4,831
	Protocolo 2	38	4,50	3,585					
(B) Nº dias de estímulo	Protocolo 1	81	10,80	1,123	-2,576 (117)	0,011	-0,592	-1,048	-0,137
	Protocolo 2	38	11,39	1,264					

As seguintes *boxplots* (diagramas de extremos e quartis) representam a distribuição dos dados de cada protocolo relativamente ao número de óocitos obtidos e ao número de dias de estímulo.

No gráfico 1 é possível observar uma maior variabilidade do número de óocitos obtidos no Protocolo 1; no Protocolo 2 observa-se uma menor amplitude de valores e a mediana neste é menor (linha horizontal no centro da caixa).

O número mediano de óocitos no Protocolo 1 é igual a 7, enquanto 50% dos casos do Protocolo 2 tiveram até 4 óocitos (Mediana=4).

Observam-se dois *outliers* no Protocolo 1 e um *outlier* no 2. São *outliers* os valores que ultrapassam 1,5 vezes o Intervalo Interquartil (IQQ=3º Quartil-1º Quartil).

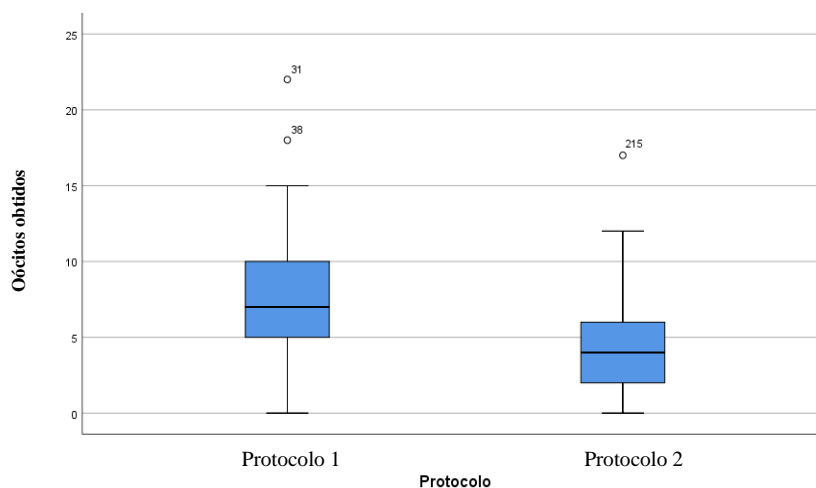


Gráfico 1- Óocitos obtidos, com base no Protocolo, nos ciclos das mulheres com ORPI<0,5

No gráfico 2, em relação ao número de dias de estímulo, o Protocolo 1 apresenta uma maior amplitude de valores (entre 5 e 13 dias), com uma mediana de 11 dias. A mediana é igual a 11 nos dois Protocolos, mas a amostra é mais homogénea no Protocolo 2 (metade da amostra teve entre 10 a 11 dias, enquanto no Protocolo 1 metade da amostra teve entre 5 a 11 dias).

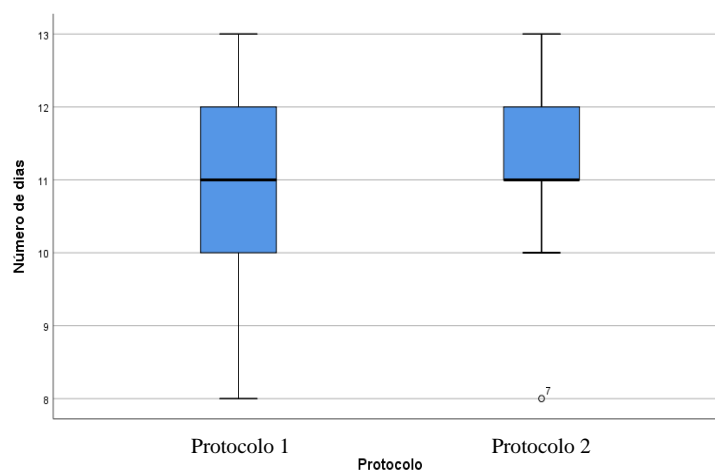


Gráfico 2- Número de dias de estímulo, com base no Protocolo, nos ciclos das mulheres com ORPI <0,5

As tabelas seguintes apresentam as estatísticas descritivas da dose de medicação de cada protocolo, no grupo de mulheres com ORPI <0,5.

No Protocolo 1, a FSHr alfa e beta variou entre 1125 e 3000 Unidades Internacionais (UI) com um valor médio de $2121,60 \pm 493,896$ UI. A HMGu oscilou entre 375 UI (mínimo) e 1800 UI (máximo) com um valor médio de $935,19 \pm 290,737$ UI. O antagonista da GnRH variou neste grupo entre 0,25 mg e 2 mg com um valor médio de $1,28 \pm 0,301$ mg (Tabela 6).

Tabela 6- Valores médios das doses de medicação, relativos ao Protocolo 1, nos ciclos das mulheres com ORPI <0,5

	n	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
FSHr alfa e beta (Gonal®/Benfola®/Puregon®) (UI)	81	1125	3000	2121,60	493,896
HMGu (Menopur®) (UI)	81	375	1800	935,19	290,737
Antagonista GnRH (Orgalutran®/Cetrotide®) (mg)	81	0,25	2,00	1,2778	0,30104

No Protocolo 2, nos 38 ciclos foram usados 150 µg de FSHr corifolitropina alfa. A HMGu oscilou entre 300 UI (mínimo) e 3900 UI (máximo) com um valor médio de 1851,32±702,937 UI. O antagonista GnRH variou entre 0,75 mg e 2,25 mg com um valor médio de 1,520±0,331 mg (Tabela 7).

Tabela 7- Valores médios das doses de medicação, relativos ao Protocolo 2, nos ciclos das mulheres com ORPI<0,5

	n	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
FSHr corifolitropina alfa (Elonva®) (µg)	38	150	150	150,00	0,000
HMGu (Menopur®) (UI)	38	300	3900	1851,32	702,937
Antagonista GnRH (Orgalutran®/Cetrotide®) (mg)	38	0,75	2,25	1,5197	0,33075

De forma geral, observa-se que a dose média de HMGu usada é maior no Protocolo 2 do que no Protocolo 1, assim como a dose de antagonista da GnRH.

Na utilização de diferentes *triggers* (Tabela 8 e 9), a comparação da proporção de óocitos maduros (nº médio de óocitos maduros/ nº médio de óocitos obtidos) é demonstrada como se segue:

Tabela 8- Classificação, com base no *trigger*, dos ciclos das mulheres com ORPI<0,5

		Frequência	Percentagem	Percentagem válida	Percentagem cumulativa
Válido	hCGr (Ovitrelle®)	113	95,0	97,4	97,4
	Agonista da GnRH (Decapeptyl®/Gonapeptyl®)	3	2,5	2,6	100,0
	Total	116	97,5	100,0	
Missing	Sistema	3	2,5		
	Total	119	100,0		

Avaliação dos protocolos de estimulação controlada ovárica na obtenção de oócitos maduros (MII): estudo retrospectivo em procedimentos de Procriação Medicamente Assistida

Tabela 9- Teste t de *Student* para comparação da proporção de oócitos maduros com o *trigger*, nos ciclos das mulheres com ORPI < 0,5

		n	Média	Desvio Padrão	t (df)	p-value	Diferença média	Intervalo de Confiança de 95%	
								Límite Inferior	Límite Superior
Oócitos maduros	hCGr (Ovitrelle®)	113	0,7759	0,24219	-	0,408	-0,117	-	0,16191
	Agonista da GnRH (Decapeptyl®/Gonapeptyl®)	3	0,8928	0,11625	0,830 (144)			0,39558	

Neste grupo, não há evidência de uma diferença significativa na proporção (percentagem) de oócitos maduros com o *trigger*, uma vez que $p\text{-value} > 0,05$.

Os valores não diferem significativamente, embora no agonista da GnRH haja cerca de mais 12% de oócitos maduros que na hCGr.

3.2. Estudo dos ciclos de ECO nas mulheres do G2 (reserva normal) com ORPI [0,5-0,9[(n=46)

Relativamente aos ciclos das mulheres do G2, com reserva ovárica normal, ORPI [0,5-0,9[, em 93,5% destes (n=43) foi usado o Protocolo 1 e em 6,5% (n=3) foi usado o Protocolo 2 (Tabela 10).

Tabela 10- Classificação, com base no Protocolo, dos ciclos das mulheres com ORPI [0,5-0,9[

		Frequência	Percentagem	Percentagem válida	Percentagem cumulativa
Válido	Protocolo 1	43	93,5	93,5	93,5
	Protocolo 2	3	6,5	6,5	100,0
	Total	46	100,0	100,0	

Quanto ao número médio de óocitos obtidos, não há evidência estatística para rejeitar a hipótese nula de igualdade entre os dois protocolos, $t(44)=0,559$, $p\text{-value}=0,579$. O número médio de óocitos obtidos com o Protocolo 1 ($10,91\pm 4,710$ óocitos) e com o Protocolo 2 ($9,33\pm 4,726$ óocitos) não difere significativamente (Tabela 11 A).

O número de dias de estímulo foi significativamente superior no Protocolo 2, $t(44)=-2,130$, $p\text{-value}<0,05$, com uma diferença média de 1,6 dias. Na amostra, o Protocolo 2 registou uma média de $12\pm 1,00$ dias, enquanto no Protocolo 1 foi de $10,37\pm 1,291$ dias (Tabela 11 B).

Tabela 11- Óocitos obtidos (A) e dias de estímulo (B) nos ciclos das mulheres com ORPI [0,5-0,9[

		n	Média	Desvio Padrão	t (df)	p-value	Diferença média	Intervalo de Confiança de 95%	
								Limite Inferior	Limite Superior
(A) Óocitos obtidos	Protocolo 1	43	10,91	4,710	0,559 (44)	0,579	1,574	-4,095	7,243
	Protocolo 2	3	9,33	4,726					
(B) Nº dias de estímulo	Protocolo 1	43	10,37	1,291	-2,130 (44)	0,039	-1,628	-3,168	-0,088
	Protocolo 2	3	12,00	1,000					

O gráfico 3 representa uma mediana do número de oócitos obtidos próxima entre os dois protocolos (que é de 9 no Protocolo 1 e de 11 no Protocolo 2).

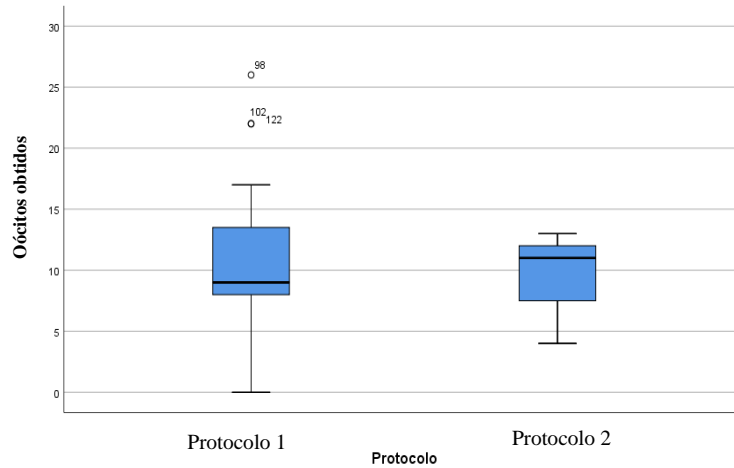


Gráfico 3- Oócitos obtidos, com base no Protocolo, nos ciclos das mulheres com ORPI [0,5-0,9[

Quanto ao número de dias (gráfico 4), o Protocolo 2 tem um tempo mediano de 12 dias (50% da amostra até 12 dias de estímulo), enquanto o Protocolo 1 registra um tempo mediano de 10,5 dias.

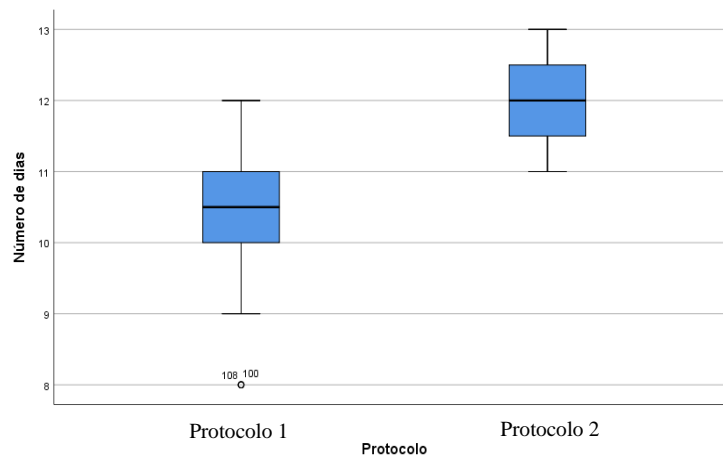


Gráfico 4- Número de dias de estímulo, com base no Protocolo, nos ciclos das mulheres com ORPI [0,5-0,9[

As tabelas seguintes apresentam os valores médios das doses de medicação em cada protocolo.

No protocolo 1, a FSHr alfa e beta variou entre 900 UI e 2700 UI com um valor médio de $1777,91 \pm 479,186$ UI. A HMGu oscilou entre 375 UI e 1800 UI, com um valor médio de $856,40 \pm 305,850$ UI. O antagonista da GnRH variou neste grupo entre 0,75 mg e 1,75 mg, com um valor médio de $1,2209 \pm 0,31908$ mg (Tabela 12).

Tabela 12- Valores médios das doses de medicação, relativos ao Protocolo 1, nos ciclos das mulheres com ORPI [0,5-0,9]

	n	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
FSHr alfa e beta (Gonal®/Benfola®/Puregon®) (UI)	43	900	2700	1777,91	479,186
HMGu (Menopur®) (UI)	43	375	1800	856,40	305,850
Antagonista GnRH (Orgalutran®/Cetrotide®) (mg)	43	0,75	1,75	1,2209	0,31908

No Protocolo 2, nos 3 ciclos foram usados 150 µg de FSHr corifolitropina alfa. A HMGu oscilou entre 1800 UI e 2700 UI, com um valor médio de $2200 \pm 458,258$ UI. O antagonista da GnRH variou entre 1 mg e 2 mg, com um valor médio de $1,6667 \pm 0,57735$ mg (Tabela 13).

Tabela 13- Valores médios das doses de medicação, relativos ao Protocolo 2, nos ciclos das mulheres com ORPI [0,5-0,9]

	n	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
FSHr corifolitropina alfa (Elonva®) (µg)	3	150	150	150,00	0,000
HMGu (Menopur®) (UI)	3	1800	2700	2200,00	458,258
Antagonista GnRH (Orgalutran®/Cetrotide®) (mg)	3	1,00	2,00	1,6667	0,57735

De forma geral, observa-se que a dose média de HMGu usada é maior no Protocolo 2 do que no Protocolo 1, assim como a dose de antagonista da GnRH.

Na utilização de diferentes *triggers* (Tabela 14 e 15), a comparação da proporção de oócitos maduros (n° médio de oócitos maduros/ n° médio de oócitos obtidos) é demonstrada como se segue:

Tabela 14- Classificação, com base no *trigger*, dos ciclos das mulheres com ORPI [0,5-0,9[

		Frequência	Percentagem	Percentagem válida	Percentagem cumulativa
Válido	hCGr (Ovitrelle®)	41	89,1	89,1	89,1
	Agonista da GnRH (Decapeptyl®/Gonapeptyl®)	5	10,9	10,9	100,0
	Total	46	100,0	100,0	

Tabela 15- Teste t de *Student* para comparação da proporção de oócitos maduros com o *trigger*, nos ciclos das mulheres com ORPI [0,5-0,9[

		n	Média	Desvio Padrão	t (df)	p-value	Diferença média	Intervalo de Confiança de 95%	
								Limite Inferior	Limite Superior
Oócitos maduros	hCGr(Ovitrelle®)	41	0,7905	0,18711	- 0,119 (44)	0,906	0,001	-	0,16486
	Agonista da GnRH (Decapeptyl®/Gonapeptyl®)	5	0,8009	0,14338					

Neste grupo, não há evidência estatística para rejeitar a hipótese nula de igualdade da percentagem de oócitos maduros com o *trigger*, uma vez que o $p\text{-value} > 0,05$. Os valores são semelhantes e a diferença é residual, de 1%.

3.3. Estudo dos ciclos de ECO nas mulheres do G3 (alta reserva) com ORPI $\geq 0,9$ (n=81)

Relativamente aos ciclos das mulheres do G3, com alta reserva ovárica (ORPI $\geq 0,9$), em 97,5% destes (n=79) foi usado o Protocolo 1 e em 2,5% (n=2) foi usado o Protocolo 2 (tabela 16).

Tabela 16- Classificação, com base no Protocolo, dos ciclos das mulheres com ORPI $\geq 0,9$

		Frequência	Percentagem	Percentagem válida	Percentagem cumulativa
Válido	Protocolo 1	79	97,5	97,5	97,5
	Protocolo 2	2	2,5	2,5	100,0
	Total	81	100,0	100,0	

Neste grupo, o número de oócitos obtidos (Tabela 17 A) não difere significativamente entre os protocolos: no Protocolo 1 a média é de $12,18 \pm 6,207$ oócitos; no Protocolo 2 é de $4,00 \pm 0,00$ oócitos (zero variabilidade, como se vê na *boxplot*: os dois casos nesta condição obtiveram 4 oócitos), sendo o *p-value* de 0,068.

Em relação ao número médio de dias de estímulo (Tabela 17 B), entre os dois protocolos, não há evidência estatística para rejeitar a hipótese nula de igualdade, *p-value* $> 0,05$.

Tabela 17- Oócitos obtidos (A) e dias de estímulo(B) nos ciclos das mulheres com ORPI $\geq 0,9$

		n	Média	Desvio Padrão	t (df)	p-value	Diferença média	Intervalo de Confiança de 95%	
								Limite Inferior	Limite Superior
(A) Oócitos obtidos	Protocolo 1	79	12,18	6,207	1,852(79)	0,068	8,177	-0,613	16,968
	Protocolo 2	2	4,00	0,000					
(B) N° dias de estímulo	Protocolo 1	79	10,46	1,072	-1,366 (79)	0,176	-1,044	-2,566	0,478
	Protocolo 2	2	11,50	0,707					

As seguintes *boxplots* representam a distribuição dos dados de cada protocolo relativamente ao número de oócitos obtidos e ao número de dias de estímulo.

No gráfico 5, apesar da maior mediana do número de oócitos obtidos no Protocolo 1, não é possível inferir esta tendência para a população de estudo, uma vez que o *p-value* >0,05.

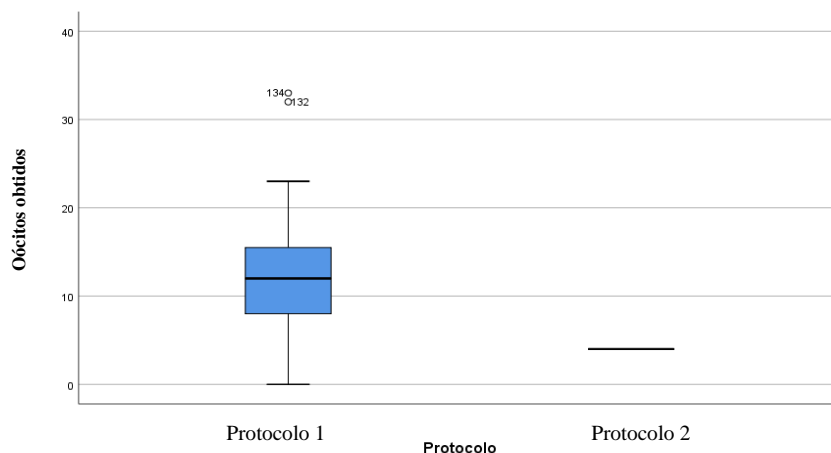


Gráfico 5- Oócitos obtidos, com base no Protocolo, nos ciclos das mulheres com ORPI $\geq 0,9$

Quanto ao número de dias de estímulo (gráfico 6), é visível uma mediana maior no Protocolo 2, mas ainda assim estas diferenças não se mostraram estatisticamente significativas.

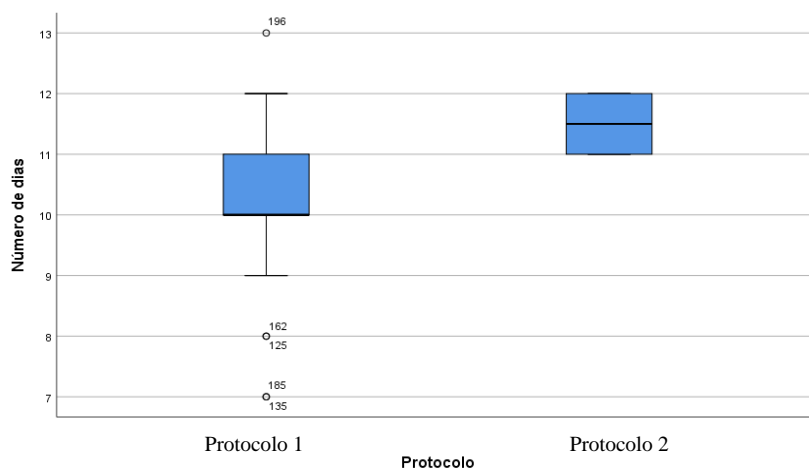


Gráfico 6- Número de dias de estímulo, com base no Protocolo, nos ciclos das mulheres com ORPI $\geq 0,9$

As tabelas seguintes apresentam as descritivas das dosagens de cada medicação.

No Protocolo 1, a FSHr alfa e beta variou entre 950 e 2475 UI com um valor médio de 1411,01±322,298 UI. A HMGu oscilou entre 225 UI (mínimo) e 1425 UI (máximo) com um valor médio de 652,78±236,326 UI. O antagonista da GnRH variou neste grupo entre 0,50 mg e 1,75 mg com um valor médio de 1,1930±0,24334 mg (Tabela 18).

Tabela 18- Valores médios das doses de medicação, relativos ao Protocolo 1, nos ciclos das mulheres com ORPI ≥ 0,9

	n	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
FSHr alfa e beta (Gonal®/Benfola®/Puregon®) (UI)	79	950	2475	1411,01	322,298
HMGu (Menopur®) (UI)	79	225	1425	652,78	236,326
Antagonista GnRH (Orgalutran®/Cetrotide®) (mg)	79	0,50	1,75	1,1930	0,24334

No Protocolo 2, nos 2 ciclos foram usados 150 µg de FSHr corifolitropina alfa. A HMGu oscilou entre 1800 UI (mínimo) e 2100 UI (máximo) com um valor médio de 1950±212,132 UI. O antagonista da GnRH variou entre 1,50 mg e 1,75 mg com um valor médio de 1,6250±0,17678 mg (Tabela 19).

Tabela 19- Valores médios das doses de medicação, relativos ao Protocolo 2, nos ciclos das mulheres com ORPI ≥ 0,9

	n	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
FSHr corifolitropina alfa (Elonva®) (µg)	2	150	150	150,00	0,000
HMGu (Menopur®) (UI)	2	1800	2100	1950,00	212,132
Antagonista GnRH (Orgalutran®/Cetrotide®) (mg)	2	1,50	1,75	1,6250	0,17678

De forma geral, observa-se que a dose média de HMGu usada é maior no Protocolo 2 do que no Protocolo 1, assim como a dose de antagonista da GnRH.

Na utilização de diferentes *triggers* (Tabela 20 e 21), a comparação da proporção de oócitos maduros (nº médio de oócitos maduros/ nº médio de oócitos obtidos) é demonstrada como se segue:

Tabela 20- Classificação, com base no *trigger*, dos ciclos das mulheres com ORPI $\geq 0,9$

		Frequência	Percentagem	Percentagem válida	Percentagem cumulativa
Válido	hCGr (Ovitrelle®)	62	76,5	76,5	76,5
	Agonista da GnRH (Decapeptyl®/Gonapeptyl®)	19	23,5	23,5	100,0
	Total	81	100,0	100,0	

Tabela 21- Teste t de *Student* para comparação da proporção de oócitos maduros com o *trigger*, nos ciclos das mulheres com ORPI $\geq 0,9$

		n	Média	Desvio Padrão	t (df)	p-value	Diferença média	Intervalo de Confiança de 95%	
								Limite Inferior	Limite Superior
Oócitos maduros	hCGr (Ovitrelle®)	62	0,8109	0,17670	0,472 (79)	0,638	0,021	-	0,11131
	Agonista da GnRH (Decapeptyl®/Gonapeptyl®)	19	0,7895	0,15686				0,06863	

Neste grupo, também não há evidência estatística para rejeitar a hipótese nula de igualdade da percentagem de oócitos maduros com os diferentes *triggers*, uma vez que o $p\text{-value} > 0,05$. Os valores são semelhantes e a diferença média é residual, de 2%.

Avaliação dos protocolos de estimulação controlada ovárica na obtenção de óocitos maduros (MII): estudo retrospectivo em procedimentos de Procriação Medicamente Assistida

4. Discussão

Observa-se, neste trabalho, a tendência das utentes portuguesas, a exemplo de outras mulheres no mundo, a procurar os serviços de PMA numa idade mais avançada, conforme demonstra a idade média da nossa amostra (34,51 anos) e a maior distribuição da mesma no grupo de baixa reserva ovárica (48,4%). Fatores sociais, biológicos e de Saúde Pública contribuem para este aumento significativo dos casos de infertilidade.

O conhecimento prévio no manuseio dos estimulantes foliculares (HMGu e FSHr) fez aumentar a confiança na utilização dos protocolos estudados neste trabalho, com consequente uso num maior número de utentes (Protocolo 1 em 82,5% e Protocolo 2 em 17,5%).

Nos últimos cinco anos, com o advento de uma nova forma de proteção ao pico espontâneo da LH, associado a um melhor controlo da ECO, a melhores taxas de gravidez e à possibilidade de evitar a SHO grave, uma das complicações mais frequentes e temidas dos procedimentos de FIV/ICSI, o uso dos antagonistas da GnRH sobrepôs-se ao uso dos agonistas.

Segundo a recente *guideline*, de 2020, da *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) [28], o uso de protocolos com antagonista da GnRH é recomendado sobre o uso de protocolos com agonista da GnRH, dada a comparável eficácia, mas maior segurança dos antagonistas da GnRH.

Em ambos os protocolos aqui em estudo foi usada a associação de FSHr com HMGu (FSH+LH), pela possibilidade de maior sensibilização dos recetores de FSH oocitários quando expostos ao LH e ao estrogénio endógeno circulante. Contudo, ainda há controvérsia relativamente a esta associação. Alguns estudos referem que não há benefício na combinação de FSHr com HMGu, comparativamente ao uso de apenas FSHr, em protocolos em que é usado o antagonista da GnRH [29]. Outros estudos referem que, com a associação, há um aumento da proporção de oócitos obtidos, quando comparado com o uso de FSHr ou HMGu sozinhos [30].

Também há estudos que referem que as utentes com supressão hipofisária induzida por análogos da GnRH (quer agonistas, quer antagonistas) podem apresentar profunda supressão da LH, resultando em taxas de fertilização mais baixas e aumento do risco de aborto. Estas utentes necessitam de altas doses de FSH e apresentam melhores taxas de implantação com a adição de LH ao protocolo de estimulação com FSH [31].

A diferença entre os protocolos em análise está no modo de uso das gonadotrofinas prescritas. No protocolo 1, é usada a FSHr alfa ou beta, em doses diárias, enquanto no Protocolo 2 é usada uma forma de depósito com FSHr de libertação prolongada (corifolitropina alfa). A dose diária máxima de FSHr alfa ou beta é já amplamente estudada e não deve ultrapassar as 300UI diárias, ficando a dose total utilizada dependente do número de dias necessários para alcançar a maturação dos oócitos. Relativamente à corifolitropina alfa, mesmo sendo a dose máxima inversamente proporcional ao peso corporal (100µg nas mulheres com ≤60 kg e 150µg nas com >60kg) para proteção da SHO, nas utentes de baixa reserva ou de má resposta à ECO anterior (<6 oócitos) utiliza-se a dose máxima (150µg), na tentativa de se obter uma melhor resposta ovárica, independentemente do peso.

Na Unidade de Medicina Reprodutiva do CHUCB, para além dos protocolos de ECO pré-determinados, também se utilizam COC para programar e datar a menstruação das utentes, facilitar o agendamento dos ciclos e também minimizar os custos operacionais dos procedimentos de FIV/ICSI, através da otimização da utilização de meios de cultura, equipamentos e tempo de trabalho. Segundo estudos [17,18], o uso de COC também tem outras vantagens como a melhoria do sincronismo folicular durante a estimulação da ovulação, uma redução das taxas de cancelamento em mulheres hiper-responsivas e um maior número de oócitos obtidos. Contudo, segundo a *guideline* da ESHRE [28], já referida anteriormente, o uso de COC antes da ECO não é recomendado nos protocolos em que são usados antagonistas da GnRH, devido à reduzida eficácia, uma vez que parece haver evidências de que a taxa de gravidez seja mais baixa quando se faz um pré-tratamento com COC.

Contudo, é difícil avaliar a interferência do pré-tratamento com COC no resultado final de obtenção de gravidez a termo, uma vez que num ciclo de ECO há inúmeros passos que podem interferir com o resultado.

Relativamente à quantidade de oócitos recuperados na punção ovárica, o número de oócitos obtidos foi superior quando se utilizou a folitropina alfa e beta recombinante, nos três grupos estudados, comparativamente à corifolitropina alfa de depósito. Esta diferença foi significativa (*p-value* <0,01) apenas no grupo das mulheres com ORPI<0,5 ou de baixa reserva. Alguns estudos mostram resultados discordantes deste: um ensaio clínico publicado em 2015 [32] mostra que, em determinado grupo de mulheres com previsível fraca resposta à ECO, não há diferença significativa entre o uso dos diferentes FSHr, e a *guideline* da ESHRE [28], refere que o uso de FSHr diário ou de FSHr de longa ação é igualmente recomendado nos ciclos em que se utiliza o antagonista da GnRH, nas

mulheres em que se prevê que haja uma boa resposta à ECO. Novos estudos serão, certamente, necessários.

O número de dias de estímulo necessários, comparado com o padrão de dez dias de evolução folicular previsto, foi significativamente maior ($p\text{-value}<0,05$) com o uso da corifolitropina alfa em dois dos grupos (G1 e G2). Um dia a mais no grupo de baixa reserva e dois dias a mais no de reserva normal. A necessidade de complementação com HMG em maior quantidade é inerente a este protocolo.

No que concerne à quantidade de hormonas administradas necessárias para a ECO, é possível verificar que a dose total de FSHr alfa ou beta/HMGu utilizada foi inversamente proporcional à reserva ovárica da utente. Ou seja, quanto menor o valor do *ORPI*, maior a quantidade média de UI administradas. Isto vai de encontro aos estudos sobre o valor do *ORPI* [13,14]. Assim, percebe-se a importância de conhecer a potencial resposta ovárica de uma mulher na individualização da dose da medicação, de forma a tentar evitar quer uma fraca resposta ao tratamento, quer um hiperestímulo, que possa levar à SHO.

Também foi possível verificar que houve necessidade de complementação com HMGu em doses superiores quando se utilizou a corifolitropina alfa como agente da FSHr.

O doseamento do antagonista da GnRH é dependente do número de dias da ECO até ao uso do *trigger*, uma vez que o objetivo do antagonista é prevenir a onda prematura de LH, evitando assim a perda do ciclo consequente a ovulação precoce.

A dose média superior de antagonista necessária com o uso da corifolitropina alfa está relacionada ao maior número de dias de estímulo necessários com este protocolo.

Em ambos os protocolos, foram usadas doses diárias de 0,25mg, segundo um protocolo flexível (em que o antagonista é introduzido quando nas ecografias de controlo se visualiza pelo menos um folículo com $>14\text{mm}$) [33,34].

Relativamente ao *trigger* usado, não houve diferença significativa entre a utilização de hCGr e de agonista da GnRH, na obtenção de oócitos maduros. As percentagens de oócitos maduros foram semelhantes nos três grupos de *ORPI* e variaram entre 78 e 89% na sua eficácia, independentemente do *trigger* utilizado.

A recente guideline da ESHRE [28] evidencia ainda que, nas mulheres com previsível fraca resposta ao tratamento (más respondedoras e de baixa reserva) e com previsível boa resposta (reserva normal), se deve utilizar como *trigger* apenas a hCGu ou a hCGr e evitar o agonista da GnRH. Deve-se reservar este último para a maturação final dos oócitos em

mulheres com risco de hiperestímulo (reserva aumentada), uma vez que está associado a um menor risco de SHO, quando comparado com a hCG.

As utentes deste estudo que usaram o agonista da GnRH como *trigger* não fizeram a transferência de embriões, tendo estes sido criopreservados para transferência de embriões (TEC) em ciclo natural. Com o agonista da GnRH, a quantidade total de gonadotrofinas libertadas para apoiar a formação do corpo lúteo não é adequada, o que leva à luteólise prematura e a maus resultados reprodutivos [35].

Assim, o uso de agonista da GnRH para a maturação final e transferência a fresco não é recomendado na população geral de FIV/ICSI [28].

Com o aumento da eficácia da criopreservação, o uso de agonistas da GnRH com congelamento de todos os embriões (*freeze all*) para transferência em ciclos subsequentes pode ser a estratégia ideal para diminuir ou eliminar a prevalência da SHO [35].

4.1. Limitações do Estudo

As principais limitações deste estudo são: o tamanho da amostra e o número de protocolos de ECO comparados.

Seria aliciante, no futuro, alargar o estudo a uma população maior, comparar outros protocolos de ECO e utilizar os dados de outras Unidades de Medicina Reprodutiva do país, de forma a proceder a uma análise mais completa.

Avaliação dos protocolos de estimulação controlada ovárica na obtenção de óocitos maduros (MII): estudo retrospectivo em procedimentos de Procriação Medicamente Assistida

5. Conclusão

Pelos dados disponíveis, é possível concluir que:

- Com a utilização da folitropina alfa ou beta (Protocolo 1) obteve-se uma maior quantidade de óocitos recuperados na punção folicular do que com o uso da corifolitropina alfa (Protocolo 2) em todos os valores de ORPI, sendo significativo ($p\text{-value} < 0,01$) no grupo de baixa reserva (G1);
- A dose utilizada de FSHr alfa ou beta em conjunto com a HMGu (Protocolo 1) aumenta de modo inversamente proporcional com o valor do *ORPI*;
- A dose fixa de FSHr de depósito utilizada no Protocolo 2 obriga a um aumento acentuado da dose da HMGu, refletindo-se também no número de dias de ECO e, conseqüentemente, no número de ampolas utilizadas do antagonista da GnRH;
- A maturação final (*trigger*) para obtenção de óocitos maduros (MII) tem a mesma eficiência com o uso de hCGr ou com o uso de agonista da GnRH.

Mais estudos, utilizando-se o ORPI como uma mais-valia para a seleção das utentes direcionadas aos procedimentos de PMA, são necessários para a implementação de outros protocolos de ECO.

Avaliação dos protocolos de estimulação controlada ovárica na obtenção de óocitos maduros (MII): estudo retrospectivo em procedimentos de Procriação Medicamente Assistida

6. Bibliografia

1. Direcção Geral de Saúde. Saúde Reprodutiva: Infertilidade Cuidados de Saúde Hospitalares. 2010. Vol. 004/2011
2. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem.* 2018 Dec; 62:2-10
3. C. Gnoth, E. Godehardt, P. Frank-Herrmann, K. Friol, Jürgen Tigges, G. Freundl, Definition and prevalence of subfertility and infertility, *Human Reproduction*, Volume 20, Issue 5, May 2005, Pages 1144–1147
4. Deshpande PS, Gupta AS. Causes and Prevalence of Factors Causing Infertility in a Public Health Facility. *J Hum Reprod Sci.* 2019 Oct-Dec;12(4):287-293
5. Vollenhoven B, Hunt S. Ovarian ageing and the impact on female fertility. *F1000Res.* 2018 Nov 22;7:F1000 Faculty Rev-1835
6. Liu K, Case A; Reproductive Endocrinology and Infertility Committee. Advanced reproductive age and fertility. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011 Nov;33(11):1165-1175
7. Braga DPAF, Zanetti BF, Setti AS, Iaconelli A Jr, Borges E Jr. Immature oocyte incidence: Contributing factors and effects on mature sibling oocytes in intracytoplasmic sperm injection cycles. *JBRA Assist Reprod.* 2020 Jan 30;24(1):70-76
8. Silva ALB, Vilodre LCF. Avaliação da reserva ovariana: métodos atuais. *Femina* 2009 Março; 37(3):149-154
9. Amanvermez R, Tosun M. An Update on Ovarian Aging and Ovarian Reserve Tests. *Fertil Steril* 2016 Jan-Março;9(4):411–415
10. Dewailly, D., & Laven, J. (2019). AMH as the primary marker for fertility. *European Journal of Endocrinology*, 181(6), D45–D51

11. Usta T, Oral E. Is the measurement of anti-Müllerian hormone essential? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012 Jun;24(3):151-7
12. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Artenisio AC, et al. Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update*. 2010;16(2):113-130
13. Oliani AH, Dias CM, Vaz-Oliani DCM, Amar MPF, Spressão-Alvares M. Monitorização ultrassonográfica da indução da ovulação em alta complexidade. Cap. 27;185-196. In: Caetano JPJ, Marinho RM, Petracco A, Lopes JRC, Ferriani RA, Editor. *Medicina Reprodutiva SBRH*. São Paulo: Segmento Farma Editores Ltda; 2019
14. Oliveira JB, Baruffi RL, Petersen CG, Mauri AL, Nascimento AM, Vagnini L, Ricci J, Cavagna M, Franco JG Jr. A new ovarian response prediction index (ORPI): implications for individualized controlled ovarian stimulation. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012 Nov 21;10:94
15. Hodgen GD. Biological basis of follicle growth. *Hum Reprod*. 1989 Nov;4(8 Suppl):37-46
16. Quaas AM, Legro RS. Pharmacology of medications used for ovarian stimulation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019 Feb;33(1):21-33
17. Biljan MM, Mahutte NG, Dean N, Hemmings R, Bissonnette F, Tan SL. Effects of pretreatment with an oral contraceptive on the time required to achieve pituitary suppression with gonadotropin-releasing hormone analogues and on subsequent implantation and pregnancy rates. *Fertil Steril*. 1998;70(6):1063-9
18. Griesinger G, Venetis CA, Marx T, Diedrich K, Tarlatzis BC, Kolibianakis EM. Oral contraceptive pill pretreatment in ovarian stimulation with GnRH antagonists for IVF: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2008;90(4):1055-63
19. Deeks ED. Highly Purified Human Menopausal Gonadotropin (Menopur®): A Profile of Its Use in Infertility. *Clin Drug Investig*. 2018 Nov;38(11):1077-1084

20. Rombauts L, Talmor A. Corifollitropin alfa for female infertility. *Expert Opin Biol Ther.* 2012 Jan;12(1):107-12
21. Ledger WL, Fauser BC, Devroey P, Zandvliet AS, Mannaerts BM. Corifollitropin alfa doses based on body weight: clinical overview of drug exposure and ovarian response. *Reprod Biomed Online.* 2011 Aug;23(2):150-9
22. Newton CL, Riekert C, Millar RP. Gonadotropin-releasing hormone analog therapeutics. *Minerva Ginecol.* 2018 Oct;70(5):497-515
23. Alyasin A, Mehdinejadi S, Ghasemi M. GnRH agonist trigger versus hCG trigger in GnRH antagonist in IVF/ICSI cycles: A review article. *Int J Reprod Biomed.* 2016 Sep;14(9):557-566
24. Le MT, Nguyen DN, Zolton J, Nguyen VQH, Truong QV, Cao NT, Decherney A, Hill MJ. GnRH Agonist versus hCG Trigger in Ovulation Induction with Intrauterine Insemination: A Randomized Controlled Trial. *Int J Endocrinol.* 2019 Mar 13;2019:2487067
25. Youssef MA, Abou-Setta AM, Lam WS. Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Apr 23;4(4):CD003719
26. Dosouto C, Haahr T, Humaidan P. Gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) trigger - State of the art. *Reprod Biol.* 2017 Mar;17(1):1-8
27. Blumenfeld Z. The Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *Vitam Horm.* 2018;107:423-451
28. Ovarian Stimulation TEGGO, Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, Kolibianakis E, Kunicki M, La Marca A, Lainas G, Le Clef N, Massin N, Mastenbroek S, Polyzos N, Sunkara SK, Timeva T, Töyli M, Urbancsek J, Vermeulen N, Broekmans F. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI[†]. *Hum Reprod Open.* 2020 May 1;2020(2):hoaa009

29. Martin-Johnston M, Beltsos AN, Grotjan HE, Uhler ML. Adding human menopausal gonadotrophin to antagonist protocols - is there a benefit? *Reprod Biomed Online*. 2007 Aug;15(2):161-8
30. Pacchiarotti A, Selman H, Valeri C, Napoletano S, Sbracia M, Antonini G, Biagiotti G, Pacchiarotti A. Ovarian Stimulation Protocol in IVF: An Up-to-Date Review of the Literature. *Curr Pharm Biotechnol*. 2016;17(4):303-15
31. Fleming R, Lloyd F, Herbert M, Fenwick J, Griffiths T, Murdoch A. Effects of profound suppression of luteinizing hormone during ovarian stimulation on follicular activity, oocyte and embryo function in cycles stimulated with purified follicle stimulating hormone. *Hum Reprod* 13(7):1788-92, 1998.
32. Kolibianakis EM, Venetis CA, Bosdou JK, Zepiridis L, Chatzimeletiou K, Makedos A, Masouridou S, Triantafillidis S, Mitsoli A, Tarlatzis BC. Corifollitropin alfa compared with follitropin beta in poor responders undergoing ICSI: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2015 Feb;30(2):432-40
33. Tarlatzis BC, Fauser BC, Kolibianakis EM, Diedrich K, Rombauts L, Devroey P. GnRH antagonists in ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod Update*. 2006;12(4):333-40
34. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception: a Cochrane review. *Reprod Biomed Online*. 2007;14(5):640-9
35. Yilmaz N, Ceran MU, Ugurlu EN, Gülerman HC, Engin Ustun Y. GnRH agonist versus HCG triggering in different IVF/ICSI cycles of same patients: a retrospective study. *J Obstet Gynaecol*. 2020 Aug;40(6):837-842

7. Anexos

7.1. Anexo 1 – Parecer da Comissão de Ética para a Saúde do CHUCB

IMPRESSO


Parecer da Comissão de Ética para a Saúde

Centro Hospitalar Cova da Beira, EPE Código: CHCB.IMP.COMET.01 Edição: 5 Revisão: 0

Parecer nº: 43/2020	Data: 2020.07.28
Assunto: Estudo nº 33/2020 - " Avaliação dos protocolos de estimulação controlada ovárica (ECO) na obtenção de oócitos maduros (MII): estudo retrospectivo em procedimentos de Procriação Medicamente Assistida (PMA)	

Membros da CES do CHCB:	Exma. Senhora Investigadora Cátia Manuela Ribeiro Barbosa Martins
Prof. Doutor Manuel Passos Morgado (Presidente, Farmacêutico)	A Comissão de Ética do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, em reunião realizada em 2020.07.28 deliberou emitir parecer relativamente à realização do Estudo nº 33/2020 - " Avaliação dos protocolos de estimulação controlada ovárica (ECO) na obtenção de oócitos maduros (MII): estudo retrospectivo em procedimentos de Procriação Medicamente Assistida (PMA)
Dra. Ana Paula Torgal Carreira (Vice-Presidente, Assistente Social)	Membros da CE do CHUCB presentes: Prof. Doutor Manuel Passos Morgado Dra. Ana Paula Torgal Carreira Dra. Maria Teresa Bordalo Santos Dr. Luís Manuel Ribeiro Dr. Luís Manuel Carreira Fiadeiro
Dr. Luís Manuel Ribeiro (Médico)	Parecer: Apreciado o projeto do estudo, foi decidido por unanimidade dos votantes emitir parecer favorável à sua realização. Este parecer não dispensa eventuais requisitos ou procedimentos por parte do Responsável pelo Acesso à Informação (RAI) ou do Encarregado de Proteção de Dados (EPD) desta instituição, no âmbito do previsto no Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados (RGPD) ou noutra legislação aplicável quanto a acesso, tratamento e proteção de dados. A realização do estudo carece da necessária autorização por parte do Exmo. Conselho de Administração do CHUCB e no seu decurso pode ser sujeito a auditorias.
Enf. Maria Gabriela Ramalinho (Enfermeira)	
Dra. Maria Teresa Bordalo Santos (Psicóloga)	
Dr. Luís Manuel Carreira Fiadeiro (Jurista)	
Dr. António Luciano Costa (Teólogo)	

O Presidente da CE do CHUCB


(Prof. Doutor Manuel Passos Morgado)

Página: 1 de 1



Avaliação dos protocolos de estimulação controlada ovárica na obtenção de óocitos maduros (MII): estudo retrospectivo em procedimentos de Procriação Medicamente Assistida