

Mayra Satiko Lemos Nakano



**Estimulação ovariana mínima: protocolo de fertilização *in vitro*
com baixas doses de gonadotrofinas para atender casais
inférteis de bom prognóstico em centro universitário de
reprodução humana**

São Paulo

2022

Mayra Satiko Lemos Nakano

**Estimulação ovariana mínima: protocolo de fertilização *in vitro*
com baixas doses de gonadotrofinas para atender casais
inférteis de bom prognóstico em centro universitário de
reprodução humana**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientador: Dr. Pedro Augusto Araújo
Monteleone

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Nakano, Mayra Satiko Lemos
Estimulação ovariana mínima : protocolo de
Fertilização in Vitro com baixas doses de
gonadotrofinas para atender casais inférteis de bom
prognóstico em centro universitário de reprodução
humana / Mayra Satiko Lemos Nakano. -- São Paulo,
2022.
Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Obstetrícia e Ginecologia.
Orientador: Pedro Augusto Araujo Monteleone .

Descritores: 1.Fertilização in vitro
2.Gonadotrofinas 3.Estimulação ovariana mínima

USP/FM/DBD-420/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Ao meu marido, **Daniel Igami**, pelo apoio incondicional.

Aos meus pais, **Lia** e **Oswaldo** por me oferecerem a base de tudo e às minhas

irmãs **Luana** e **Bruna** por sempre estarem na torcida.

A todos os meus **familiares** e **amigos** que sempre me apoiaram.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Dr. **Pedro Augusto Araújo Monteleone**, por sua insistência, que nos anos de convivência, muito me ensina diariamente.

Ao Prof. Dr. **Edmund Chada Baracat** por sempre me incentivar a ir mais longe.

À equipe de embriologistas e médicos do Centro de Reprodução Humana Governador Mário Covas pela colaboração na coleta dos dados das participantes do estudo

Aos casais participantes deste estudo do Centro de Reprodução Humana Governador Mário Covas, pela colaboração e boa vontade de autorizarem a utilização dos dados dos seus tratamentos para fins científicos, sem vocês o trabalho seria impossível.

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus

Sumário

Dedicatória

Agradecimentos

Lista de Abreviaturas

Lista de Tabelas

Resumo

Abstract

1	Introdução	1
2	Objetivos	
	2.1 Geral.....	6
	2.2 Específicos.....	6
3	Métodos	
	3.1 Tipo de Estudo.....	7
	3.2 Dinâmica do estudo.....	7
	3.3 Critérios de inclusão e exclusão.....	8
	3.4 Randomização.....	8
	3.5 Protocolos de Estimulação	
	3.5.1 Protocolo convencional	9
	3.5.2 Protocolo de estudo	10
	3.6 Coleta de oócitos, ICSI e cultivo embrionário.....	11
	3.7 Transferência embrionária.....	11
	3.8 Coleta de dados.....	12
	3.9 Cálculo amostral	
	3.9.1 Análise estatística.....	13
	3.9.2 Aspectos éticos.....	13
	3.9.3 Riscos e Benefícios.....	13
	3.9.4 Infraestrutura básica e de apoio técnico.....	14
4	Resultados	
	4.1 Casuística.....	15
5	Discussão	23
6	Conclusões	30
7	Anexos	31
8	Referências	35

Lista de Abreviaturas

CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CFA	Contagem de folículos antrais
D3	Dia 3
E2	Estradiol
EOM	Estimulação ovariana mínima
FIV	Fertilização <i>in vitro</i>
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FSH	Hormônio Folículo Estimulante
GnRH	Hormônio Liberador de Gonadotrofina
hCG	Gonadotrofina coriônica humana
ICHC	Instituto Central do Hospital das Clínicas
ICSI	Injeção intracitoplasmática de espermatozóide
IMC	Índice de massa corpórea
ISCA	Infertilidade sem causa aparente
LH	Hormônio Luteinizante
SART	do inglês (<i>Society for Assisted Reproductive Medicine</i>)
SET	Transferência de embrião único (do inglês <i>single embryo transfer</i>)
SHO	Síndrome do hiperestímulo ovariano
Sisembrio	Sistema Nacional de Produção de Embriões
SOP	Síndrome dos ovários policísticos
TCLE	Termo de Consentimento Livre Esclarecido
USP	Universidade de São Paulo

Lista de Tabelas

Tabela 1	Perfil demográfico e características clínicas basais das pacientes incluídas no estudo.....	16
Tabela 1A	Fatores etiológicos de infertilidade presentes nas pacientes incluídas no estudo.....	17
Tabela 2	Desfechos clínicos relacionados ao resultado da estimulação ovariana controlada.....	18
Tabela 3	Desfechos laboratoriais relacionados ao resultado da estimulação ovariana controlada.....	19
Tabela 4	Perfis de transferência embrionária nos dois grupos de estudo.....	20
Tabela 5	Desfechos clínicos após a primeira transferência embrionária nos grupos estudados.....	21
Tabela 6	Desfechos clínicos por ciclo iniciado nos dois grupos de estudo.....	22

Resumo

Nakano, MSL. *Estimulação ovariana mínima: protocolo de Fertilização in Vitro com baixas doses de gonadotrofinas para atender casais inférteis de bom prognóstico em centro universitário de reprodução humana*. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

A realização de um ciclo de estimulação ovariana para fertilização *in vitro* demanda o uso de gonadotrofinas em altas doses para obtenção de múltiplos oócitos em um único ciclo ovulatório. Esse tratamento tem alto custo financeiro, uma parte dele relacionado à medicação, o que dificulta o acesso à maioria da população. Protocolos alternativos de estimulação ovariana com baixas doses, denominados “estimulação mínima”, foram propostos para reduzir os custos do tratamento, em populações selecionadas, sem que com isso haja piora das taxas de gestação. Este estudo avaliou casais inférteis em um centro universitário de Reprodução Humana comparando o protocolo de estimulação ovariana convencional com o protocolo com baixas doses. O desfecho final foi comparar a taxa de gravidez por transferência e por ciclo iniciado em casais inférteis submetidos ao tratamento de fertilização *in vitro* com protocolo convencional de estimulação ovariana e estimulação ovariana com baixas doses. Noventa casais foram incluídos no estudo (46 no grupo convencional e 44 no grupo com baixas doses). Não houve diferença estatística entre os grupos para os desfechos analisados, sendo que o grupo convencional apresentou taxa de gravidez clínica evolutiva por transferência e taxa cumulativa de 24 e 34% e o grupo de estimulação mínima de 27 e 30% ($p = 0,729$ e $0,726$) respectivamente.

Descritores: Fertilização in vitro (FIV), Gonadotrofinas, Estimulação ovariana mínima

Abstract

Nakano, MSL. *Minimal ovarian stimulation: in vitro fertilization protocol with low doses of gonadotropins to assist infertile couples with good prognosis in a university center for human reproduction*. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

The performance of an ovarian stimulation cycle for conventional *in vitro* fertilization demands high doses of gonadotropins to obtain multiple oocytes in a single ovulatory cycle. This treatment has a high financial cost, part of which is related to medication, which makes access difficult for the majority of the population. Alternative protocols for ovarian stimulation with lower doses, called “minimal stimulation”, have been proposed to reduce treatment costs in selected populations, increasing the safety of the treatment, without thereby worsening pregnancy rates. This study evaluated infertile couples at a university center for Human Reproduction comparing the conventional ovarian stimulation protocol with the reduced dose protocol. The final outcome was to compare the pregnancy rate per transfer and per cycle initiated in infertile couples undergoing IVF treatment with conventional ovarian stimulation protocol and reduced-dose ovarian stimulation. Ninety patients were included in the study (46 patients in the conventional group and 44 patients in the reduced dose group). There was no statistical difference between the groups for the outcomes analyzed, with the conventional group having an ongoing and cumulative clinical pregnancy rate per transference and accumulated rates of 24 and 34% and the minimal stimulation group of 27 and 30% ($p = 0.729$ and 0.726) respectively.

Descriptors: *In vitro* fertilization (IVF), Gonadotropins, Minimal ovarian stimulation

1. Introdução

A fertilização *in vitro* (FIV), que teve o primeiro registro de um nascido vivo em 1978¹, é um tratamento cujas indicações são, atualmente, cada vez mais abrangentes. É indicada não somente para casais com infertilidade por diversas causas, mas também para reprodução independente, casais que tenham histórico de doenças genéticas na família, casais homoafetivos que desejam engravidar ou casais que tenham o intuito de preservar a fertilidade.

A primeira etapa do tratamento consiste na estimulação ovariana para obtenção de múltiplos oócitos em um único ciclo ovulatório. Há na literatura, sugestão de que quanto maior o número de oócitos aspirados, melhor será a taxa de sucesso², porém, alguns outros estudos mostraram que maiores doses de gonadotrofinas não estão necessariamente relacionadas ao melhor desfecho na FIV^{3,4}. Estudo holandês que analisou a custo efetividade na FIV, denominado OPTIMIST⁵, realizado entre 2011 e 2014, com 521 pacientes hiperrespondedoras, demonstrou que a abordagem cautelosa com baixas doses de gonadotrofinas para a estimulação ovariana resultou na obtenção de menor número oócitos captados, porém com a mesma taxa de nascidos vivos.

Revisão sistemática da Cochrane⁶ demonstrou também que as taxas de gravidez comparando ciclos com citrato de clomifeno ou letrozol associados a menores doses de gonadotrofinas propiciou a captação de

menos oócitos com a taxa semelhante de nascidos vivos, com menor incidência de síndrome do hiperestímulo ovariano (SHO), e portanto, maior segurança no tratamento. Todavia, houve nesses ciclos maiores taxas de cancelamento.

Revisão sistemática brasileira publicada em 2017⁴ também verificou que, em pacientes más respondedoras, o uso de citrato de clomifeno diminuiu a dose necessária de gonadotrofinas para estimulação ovariana, obtendo os mesmos resultados de gestação. Neste estudo, o grupo de normorrespondedoras obteve menos óvulos mantendo a mesma taxa de gravidez, com menor risco de SHO, concluíram que para os casais com bom prognóstico os protocolos de estimulação ovariana mínima também seriam mais adequados

No protocolo de estimulação ovariana com baixas doses de gonadotrofinas que também pode ser designado de estimulação ovariana mínima (EOM), se propõe a obtenção de menor número de oócitos com o uso de menores doses de gonadotrofinas em um protocolo mais acessível em termos de saúde pública, tendo as mesmas taxas de gestação⁵.

Este protocolo é considerado mais seguro por ter menores taxas da síndrome do hiperestímulo ovariano, mais amigável aos casais por associar medicações por via oral e, por fim, de menor custo para a instituição⁵.

Outro aspecto a ser considerado decorrente da preocupação global crescente relacionado ao número de embriões excedentes criopreservados. O último relatório do Sistema Nacional de produção de

embriões - Sisembrio⁸, publicado em 25/01/2021 com os dados de 2019, mostrou que houve aumento de 13% do número de embriões congelados de 2019 em relação a 2018, totalizando, naquela ocasião, número de 100380 embriões congelados até o momento.

À vista desses dados, a resolução nº 2.294 do Conselho Federal de Medicina publicada em 27/05/2021⁹ sobre as normas em Reprodução Assistida instituiu que o número total de embriões gerados em laboratório não poderia exceder a 8 (oito). Assim sendo, os protocolos de estimulação ovariana mínima para pacientes normo ou hiperrespondedoras poderia ser muito conveniente, pois, tem a intuito de se obter um número menor de óvulos com a mesma taxa de gravidez. Todavia, essa resolução foi revogada em 2022 pela resolução nº 2.320 do Conselho Federal de Medicina publicada em 20/09/2022¹⁰.

O protocolo de estimulação ovariana mínima original foi originalmente proposto por Osamu Kato¹¹, no Japão, e consiste em um ciclo de estímulo ovariano com citrato de clomifeno (50-100mg) a partir do 3º dia do ciclo menstrual e gonadotrofinas (100-150 UI) após o 8º dia do ciclo em dias alternados. De acordo com os parâmetros ultrassonográficos o *trigger* com análogo agonista de GnRH é realizado para maturação oocitária.

Além do protocolo original, diversos protocolos foram criados utilizando citrato de clomifeno ou inibidor da aromatase associado a gonadotrofinas em baixas doses com ou sem o uso de análogo antagonista do GnRH para bloqueio hipofisário^{12,13,14,15}.

Alguns estudos propuseram-se a avaliar a eficácia dos protocolos de estimulação ovariana mínima. Em um ensaio clínico randomizado publicado em 2007 com 111 pacientes comparando a estimulação mínima com o protocolo convencional, foi obtido o mesmo número de embriões euplóides nos 2 ciclos, porém, o ciclo convencional teve o dobro de embriões¹⁶.

Estudo Iraniano, publicado em 2010, comparou dois grupos de pacientes: um no qual se realizou a estimulação ovariana mínima e no outro grupo fez-se o protocolo convencional. As taxas de gestação clínica por transferência e por ciclo iniciado foram maiores no grupo com estimulação mínima (37,5% versus 30,6% e 37% versus 31%, respectivamente) apesar da diferença não ter sido estatisticamente significativa¹⁷.

A preocupação dos protocolos de estimulação mínima são as taxas de cancelamento que podem chegar até 33,5%, apesar da taxa de nascidos vivos serem muito semelhantes a dos ciclos convencionais¹⁶. Em revisão sistemática publicada pela Cochrane, a taxa de cancelamento foi significativamente maior nos ciclos de estimulação mínima, porém, a maioria foi devido a pacientes com baixa reserva ovariana ou hiporrespondedoras⁶. No estudo iraniano citado anteriormente, a taxa de cancelamento de ciclo foi de 4%¹⁷.

Considerando esses dados da literatura e que o acesso da população aos tratamentos de fertilização *in vitro* é deficitário, sobretudo pelo alto custo financeiro, é necessária a busca de estratégias para a reduzir o custo total do tratamento. Assim, esse estudo tem como justificativa avaliar e

comparar protocolos de fertilização *in vitro* com diferentes doses de gonadotrofinas em um centro universitário de Reprodução Humana, com foco na redução dos custos e ampliação do acesso, sem que haja perda da qualidade do serviço e das taxas de gestação.

2. Objetivos

2.1 Geral

Comparar a taxa de gravidez por transferência e por ciclo iniciado em casais inférteis submetidos a tratamento de fertilização *in vitro* com protocolo de estimulação ovariana convencional e estimulação ovariana com baixas doses de gonadotrofinas.

2.2 Específicos

Comparar a dose total de gonadotrofinas utilizada, taxa de cancelamento de ciclo, número de oócitos captados, taxa de fertilização e taxa de formação de blastocisto entre os grupos.

3. Métodos

3.1 Tipo de estudo

Ensaio clínico randomizado prospectivo simples cego de não inferioridade.

3.2 Dinâmica do estudo

O presente estudo foi realizado no Centro de Reprodução Humana "Governador Mário Covas" da divisão de ginecologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP entre junho de 2018 e junho de 2022. Os casais de bom prognóstico atendidos que preencheram os critérios de inclusão foram convidados a participar do estudo. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Anexo A).

Após a randomização, que foi realizada por programa R de computador, foi iniciada estimulação ovariana conforme protocolo estabelecido para cada grupo do estudo, seguido de aspiração folicular por punção por via transvaginal. A medicação que foi administrada foi a mesma que já é utilizada nos protocolos de infertilidade do centro, porém em doses menores. No dia da coleta dos óvulos, foi feita a coleta de sêmen, seguida da injeção intracitoplasmática de espermatozóide (ICSI). Os embriões foram cultivados em incubadoras até o momento da transferência

embrionária para o útero. Os embriões excedentes foram congelados para possível transferência em ciclos subsequentes. A paciente permaneceu no estudo até ocorrer a gestação ou até a transferência de todos os embriões, resultado de uma única estimulação ovariana.

3.3 Critérios de inclusão e exclusão

Os casais incluídos foram aqueles considerados de bom prognóstico: mulheres com idade de até 38 anos 11 meses e 29 dias, índice de massa corpórea (IMC) de até 30Kg/m², dosagem de FSH menor do que <10 mUI/ml no terceiro dia do ciclo menstrual e contagem de folículos antrais na fase folicular inicial maior do que 5 folículos¹⁸.

Foram excluídos casais em que a coleta de espermatozóides foi realizada por qualquer método diferente da masturbação, por exemplo por punção epididimal ou testicular, uma vez que nestes casos existe pior prognóstico. Foram excluídos também os casais que não concordaram com o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) (Anexo B).

3.4 Randomização

As pacientes incluídas foram randomizadas para participar de um dos seguintes grupos: estímulo ovariano convencional ou estímulo ovariano com citrato de clomifeno e dose reduzida de gonadotrofinas.

A randomização foi realizada por programa de computador antes do início do estímulo. Os grupos foram pareados por idade da paciente (< ou

= a 35 anos e > 35 anos), IMC (> ou = a 25 e < 25) e tempo de infertilidade (> ou = a 3 anos e < 3 anos).

Como não foi possível realizar o cegamento dos casais nem do médico responsável pelo estímulo ovariano, a equipe de biólogos não teve conhecimento de qual protocolo o casal foi alocado.

3.5 Protocolos de Estimulação

3.5.1 Protocolo convencional

As pacientes receberam menotrofina (Menopur®) na dose de 225UI/ dia a partir do 2º ou 3º dia do início da menstruação. O bloqueio hipofisário foi realizado com análogo antagonista do GnRH (Cetrotide®) quando o maior folículo atingiu 14mm. O desencadeamento para retomada da meiose prévio à captação oocitária (*trigger*) foi efetuado com alfacoriogonadotropina (Ovidrel®) ou com análogo agonista do GnRH (Gonapeptyl®) quando 1 a 3 folículos atingissem 18mm de diâmetro médio.

3.5.2 Protocolo de estudo

As pacientes receberam citrato de clomifeno (Clomid®) na dose de 100mg, por via oral, a partir do 2º ou 3º dia do início da menstruação, por 5 dias. Três dias após o início do citrato de clomifeno iniciaram o uso da Menotrofina (Menopur®) na dose de 150 UI/ dia. Quando o maior folículo atingiu diâmetro médio de 14mm foi iniciado o bloqueio hipofisário com análogo antagonista do GnRH. O desencadeamento para retomada da

meiose prévio à captação oocitária (*trigger*) foi efetuado com alfacoriogonadotropina (Ovidrel®) ou com análogo agonista do GnRH (Gonapeptyl®), quando 1 a 3 folículos atingissem 18mm de diâmetro médio.

No dia do *trigger*, a espessura endometrial foi avaliada, bem como os níveis séricos de estradiol, progesterona e LH. A decisão do tipo de medicação a ser utilizada para desencadear o pico ovulatório foi feita após o último controle ultrassonográfico. Nos casos em que o nível de estradiol era maior do que 3.500 pg/ml ou se houvesse mais do que 20 folículos com diâmetro maior do que 14mm foi utilizado o análogo agonista do GnRH. Nos demais casos, empregou-se a alfacoriogonadotropina.

Os ciclos foram supervisionados pelo médico assistente do Centro de Reprodução Humana.

3.6 Coleta de oócitos, ICSI e cultivo embrionário

A coleta de oócitos ocorreu 35-36h após a administração do *trigger* por punção guiada por ultrassonografia transvaginal e sob anestesia geral para conforto da paciente. Após a coleta de oócitos foi realizada injeção intracitoplasmática de espermatozóides (ICSI) para todas as pacientes conforme protocolo adotado no centro. Após a ICSI, os embriões fertilizados foram cultivados até o estágio de clivagem ou de blastocisto para transferência embrionária a fresco. Nos casos em que o nível de estradiol era maior do que 3.500 pg/ml ou quando houvesse mais do que

20 folículos com diâmetro maior do que 14mm, realizou-se o congelamento de todos os embriões.

3.7 Transferência embrionária

Todos os embriões foram mantidos em cultivo até o estágio de blastocisto. A transferência embrionária foi realizada com embriões frescos, se possível, conforme avaliação médica, guiada por ultrassonografia com cateter Sidney. O suporte de fase lútea foi feito com progesterona natural micronizada na dose de 600mg/dia (Utrogestan®), por via vaginal, a partir do dia da coleta de oócitos até 12 semanas de gestação nos casos de transferência a fresco. Os embriões excedentes foram vitrificados e posteriormente transferidos após preparo endometrial com valerato de estradiol (Primogyna® 2mg) por dia quando a espessura endometrial fosse maior do que 7mm e fez-se suporte de fase lútea com progesterona natural micronizada na dose de 600mg/dia (Utrogestan®), por via vaginal, nos casos de transferência de embrião descongelado. Foram transferidos 1 ou 2 embriões de acordo com a indicação médica e o desejo do casal.

3.8 Coleta de dados

Além dos dados epidemiológicos e clínicos foram coletados os seguintes dados referentes ao tratamento:

- ✓ Duração total do estímulo
- ✓ Dose total de gonadotrofina usada no tratamento

- ✓ Número de oócitos captados
- ✓ Número de oócitos maduros
- ✓ Número de blastocistos
- ✓ Número de blastocistos de boa qualidade (Classificação de Gardner 3BB ou melhor)
- ✓ Taxa de cancelamento de ciclo
- ✓ Taxa de abortamento
- ✓ Taxa de gestação clínica (batimentos cardíacos fetais presentes)
- ✓ Taxa de gestação evolutiva (> 12 semanas)
- ✓ Taxas de gestação múltipla
- ✓ Taxas de Síndrome de hiperestímulo ovariano (SHO)

A gestação foi confirmada pela medida de beta hCG sérico quantitativo 9 dias após a transferência de embriões.

3.9 Cálculo amostral

O cálculo do tamanho da amostra, ou seja, do número de pacientes necessárias para o estudo foi baseado na taxa de gravidez. Considerando nível de significância (α) de 5%, poder de 80%, taxa de gravidez de 20% e limite de não inferioridade de 20%, 100 pacientes seriam necessárias para o estudo, 50 pacientes em cada grupo. Os cálculos foram realizados com auxílio do *software* R 3.4.1 (R Core Team, 2017).

3.9.1. Análise Estatística

Os dados foram armazenados no programa Microsoft Excel. As análises foram realizadas utilizando o software estatístico JAMOV. As variáveis numéricas contínuas são apresentadas como média \pm desvio padrão e as variáveis categóricas são apresentadas como frequência e porcentagens (%). Valores de $p < 0,05$ são considerados estatisticamente significantes.

3.9.2. Aspectos Éticos

Após esclarecimento dos objetivos e aspectos práticos da pesquisa, as pacientes definiram seu aceite após a leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. As pacientes foram informadas que poderiam sair do estudo em qualquer momento que desejarem. Os casais que decidirem abandonar o estudo terão direito a realização de um ciclo de tratamento conforme protocolo convencional do serviço.

3.9.3. Riscos e Benefícios

Os riscos do protocolo de estimulação ovariana com baixa dose de gonadotrofinas não são maiores em relação aos riscos do protocolo de estimulação convencional². Sendo assim, as pacientes não serão submetidas a nenhum risco adicional por participarem do projeto de

pesquisa. Para maior proteção e confiabilidade, os prontuários serão examinados por um grupo limitado de pesquisadores, dentro da instituição, não sendo permitida a reprodução dos documentos do prontuário. A identidade dos casais também foi preservada.

3.9.4. Infraestrutura básica e de apoio técnico

O Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da USP possui infraestrutura básica e de apoio técnico para o desenvolvimento do projeto. A Divisão de Ginecologia dispõe do Centro de Reprodução Humana Mário Covas que tem estrutura de equipamentos, laboratório de Reprodução Humana e profissionais médicos especializados em Reprodução Assistida. As pacientes com diagnóstico de infertilidade são acompanhadas periodicamente com exames ultrassonográficos, aconselhamento préconcepcional e são submetidas ao tratamento de estimulação ovariana controlada e caso obtenham sucesso são encaminhadas à Divisão de Obstetrícia do HCFMUSP.

4. Resultados

4.1 Casuística

Foram incluídas 90 pacientes no estudo, sendo 46 participantes no grupo convencional de estimulação ovariana para fertilização *in vitro* e 44 no grupo de estimulação ovariana com baixas doses.

A Tabela 1 descreve as características demográficas e clínicas das pacientes incluídas no estudo. As variáveis numéricas foram descritas como mediana e quartis, média \pm desvio padrão. Os grupos se mostraram homogêneos em relação às características demográficas e clínicas basais.

Tabela 1 - Perfil demográfico e características clínicas basais das pacientes incluídas no estudo

	Grupo controle (n=46)		Grupo baixas doses (n=44)		P*
	Mediana (Q25-Q75)	Média±DP ou N (%)	Mediana (Q25-Q75)	Média±D P ou N (%)	
Idade (anos)	36.43 (32.70-37.53)	34.83±3.74	35.34 (33.16-36.55)	34.24±3.28	0.513
Tempo infertilidade (meses)	72 (43.5-96.0)	83.61±55.4 3	66 (36.0-120.0)	78.82±47.59	0.662
IMC (Kg/m ²)	26.04 (23.9-29.0)	26.32±3.18	26.75 (24.8-29.0)	26.46±3.96	0.874
FSH basal (mUI/ml)	6.20 (4.0-7.3)	6.11±2.31	5.90 (4.8-7.6)	6.29±2.15	0.693
Contagem folículos antrais (CFA)	11.00 (9.0-14.0)	12.26±5.28	13.00 (9.0-16.0)	13.20±5.79	0.421
Primeiro ciclo		41/46 (89%)		36/43 (84%)	0.455

* As variáveis numéricas foram comparadas por teste t de *Student* e as variáveis categóricas por qui-quadrado.

A Tabela 1A descreve os fatores de infertilidade nos grupos de estudo. Os grupos se mostraram homogêneos para os fatores de infertilidade

Tabela 1A - Fatores etiológicos de infertilidade presentes nas pacientes incluídas no estudo

	Grupo A (n=46)	Grupo B (n=44)	
	N (%)	(%)	p*
Fator masculino			
Ausente	20/46 (43%)	26/44 (59%)	0.151
Leve ou moderado	19/46 (41%)	16/44 (36%)	
Grave	7/46 (15%)	2/44 (5%)	
Fator feminino			
ISCA (Infertilidade sem causa aparente)	15/46 (33%)	8/44 (18%)	0.659
SOP (síndrome dos ovários policísticos)	5/46 (11%)	4/44 (9%)	
Baixa reserva ovariana	0/46 (0%)	1/44 (2%)	
Tubário	12/46 (26%)	17/44 (39%)	
Uterino	6/46 (13%)	8/44 (18%)	
Endometriose	8/46 (17%)	6/44 (14%)	

A Tabela 2 descreve os desfechos clínicos em relação ao resultado da estimulação ovariana controlada e na Tabela 3, encontram-se os desfechos laboratoriais de acordo com os grupos de estudo.

Foram considerados ciclos cancelados aqueles em que não foram obtidos óvulos e/ou embriões para transferência (n=12): ciclos nos quais não houve desenvolvimento folicular (n=3, sendo 1 no grupo controle e 2 no grupo com baixa dose), houve punção mas não se obteve óvulos maduros para serem injetados (n=3, sendo 1 no grupo controle e 2 no grupo baixa dose), não se obteve fertilização - taxa de fertilização = 0 (n=1 no grupo baixa dose), não houve desenvolvimento de blastocisto (n=5, sendo 2 no grupo controle e 3 no grupo baixa dose). Além disso, em 3 destes 5 casos havia um fator masculino envolvido.

Quanto aos desfechos laboratoriais, os grupos foram semelhantes em todos os aspectos avaliados (Tabela 3).

Observações das análises de desfechos de laboratório: 6 ciclos (4 no grupo A e 2 no grupo B) houve transferência embrionária em D3. Entre essas transferências realizadas em D3, em apenas 1 delas (16,6%) obteve-se gestação clínica evolutiva. Esses resultados foram excluídos das análises de taxa de formação e qualidade de blastocisto. Os ciclos cancelados por ausência de óvulos ou fertilização também foram excluídos dessas análises.

Tabela 2 - Desfechos clínicos relacionados ao resultado da estimulação ovariana controlada

	Grupo controle (n=46)	Grupo baixas doses (n=44)	
	Média±DP ou N (%)	Média±DP ou N (%)	p*
Duração do estímulo (dias)	9.87±1.82	9.98±1.95	0.787
Dose total de gonadotrofinas(UI)	2114±404	1209±383	<0.001
Estradiol no dia do <i>trigger</i> (pg/ml)	2866±2148	2351±1636	0.226
Cancelamento de ciclo	4/46 (9%)	8/44 (16%)	0.186
<i>Trigger</i> com análogo agonista do GnRH	12/45 (27%)	13/42 (31%)	0.659

* As variáveis numéricas foram comparadas por teste t de *Student* e as variáveis categóricas pelo teste qui-quadrado.

Tabela 3 - Desfechos laboratoriais relacionados ao resultado da estimulação ovariana controlada

	Grupo controle (n=45)	Grupo baixas doses(n=40)	
	Média±DP ou (%)	Média±DP ou (%)	p
Nº de oócitos captados	11.02±6.63	8.95±6.56	0.152
Nº de oócitos maduros	8.09±5.17	6.88±5.35	0.291
Taxa de fertilização	76.6	81.6	0.337
Nº de blastocistos formados	3.18±2.37	2.76±2.75	0.478
Taxa de formação de blastocisto	49.9	54.8	0.463
Nº de blastocistos de boa qualidade	2.22±1.97	1.91±2.43	0.564
Taxa de formação de blastocistos de boa qualidade	63.4	60.1	0.726

* As variáveis numéricas foram comparadas por teste t de Student e as variáveis categóricas pelo teste qui-quadrado.

A Tabela 4 mostra os perfis de transferência embrionária nos dois grupos de estudo

Tabela 4 - Perfis de transferência embrionária nos dois grupos de estudo

Transferência embrionária	Grupo controle(n=46)	Grupo baixas doses (n=44)	p
	N (%)	(%)	
Ciclo cancelado	4 (9%)	8 (18%)	0.186
<i>Freeze all</i> (congelamento de embriões)	4 (9%)	3 (7%)	0.740
Transferência de embrião fresco	13 (28%)	14 (32%)	0.713
Transferência de embrião descongelado	25 (54%)	19 (43%)	0.289

Qui-quadrado: $p=0.515$

Os desfechos clínicos foram comparados entre os grupos de estudo de duas formas: para a primeira transferência (Tabela 5) e para resultados acumulados por ciclo iniciado (Tabela 6).

Tabela 5 - Desfechos clínicos após a primeira transferência embrionária nos grupos estudados

	Grupo controle	Grupo baixas doses	
	Média ±DP ou N (%)	Média ±DP ou N (%)	p
Transferência de embrião em blastocisto	34/38 (89%)	31/33 (94%)	0.500
Transferência de embrião único	10/38 (26%)	12/33 (36%)	0.361
Transferência de embrião <i>Top Quality</i>	29/38 (76%)	26/33 (79%)	0.804
Resultado clínico na primeira transferência			
Gestação	13/38 (34%)	15/33 (45%)	0.334
Gestação clínica	11/38 (29%)	12/33 (36%)	0.505
Aborto	2/11 (18%)	3/12 (25%)	0.692
Gestação Múltipla	1/9 (11%)	2/9 (22%)	0.527
Gestação evolutiva na primeira transferência	9/46 (20%)	9/44 (20%)	0.916

Todas as segundas transferências foram realizadas em estágio de blastocisto.

Apenas duas pacientes, uma no grupo controle e uma no grupo baixas doses, realizaram a terceira transferência. Ambas tiveram transferência de embrião único em estágio de blastocisto e a paciente do grupo controle obteve uma gestação evolutiva única. Esta gestação foi somada nos resultados da Tabela 6.

Tabela 6 - Desfechos clínicos por ciclo iniciado nos dois grupos de estudo

	Grupo controle	Grupo baixas doses	
	Média ±DP ou N (%)	Média ±DP ou N (%)	p
Segunda transferência (entre os negativos na 1ª)	7/29 (24%)	5/24 (21%)	0.775
SET (<i>Single embryo transfer</i>)	1/7 (14%)	3/5 (60%)	0.098
Nº total de embriões transferidos	2.1±1.0	1.9±0.9	0.331
Resultado clínico por ciclo iniciado			
Gestação clínica evolutiva acumulada	13/38 (34%)	10/33 (30%)	0.726
Gestação múltipla acumulada	2/13 (11%)	2/10 (20%)	0.772
Gestação evolutiva por ciclo iniciado	13/46 (28%)	10/44 (23%)	0.547

5. Discussão

Há atualmente, Diversos protocolos de estimulação ovariana disponíveis para a obtenção de múltiplos oócitos em um ciclo de fertilização *in vitro* (FIV), entre eles: ciclos de estimulação ovariana com gonadotrofinas recombinantes, gonadotrofinas urinárias, gonadotrofinas de longa duração e/ou a combinação de diferentes tipos de gonadotrofinas, associação com inibidores da aromatase e/ou citrato de clomifeno, bloqueio hipofisário com análogos agonistas do GnRH, análogos antagonistas do GnRH ou progestagênios e por fim a maturação oocitária com alfacoriogonadotropina e/ou análogos agonistas do GnRH. Além disso, os estímulos podem ser feitos na fase folicular, na fase lútea, no início de modo aleatório, ou ainda, de maneira sequencial.

O presente estudo comparou o estímulo ovariano em fase folicular com doses convencionais de gonadotrofinas urinárias (225 UI/dia) e com baixas doses de gonadotrofinas (150 UI/dia) associadas ao uso de citrato de clomifeno (100mg/dia). Em ambos os protocolos foi efetuado bloqueio com análogo antagonista do GnRH.

Como se sabe, a fertilização *in vitro* está associada ao uso de altas doses de gonadotrofinas (225 UI a 350 UI/dia) para estimulação ovariana e obtenção de múltiplos oócitos. Porém, o uso de doses elevadas tem sido questionado¹⁹, pois alguns estudos mostraram taxas de gravidez similar entre as mulheres

hipo³, normo e hiperrespondedoras^{19,20} utilizando baixas doses de gonadotrofinas.

É importante ressaltar que o resultado padrão ouro na FIV é a obtenção de gravidez e recém nascido saudáveis.

O número de óvulos em excesso obtidos em um ciclo de estimulação ovariana também está sendo questionado desde de que se adotou, de modo global, a política de transferência de um embrião único. Assim, o número de embriões excedentes criopreservados é hoje um grande problema. Um estudo canadense, país conhecido por incentivar a transferência de embrião único, publicado em 2013, mostrou que em mulheres na faixa de 35 a 39 anos a melhor taxa de gravidez foi obtida quando 5-9 óvulos foram capturados na aspiração folicular²¹.

Em nossos resultados não houve diferença estatística com relação ao número de óvulos obtidos entre os dois grupos analisados, apesar do resultado absoluto ter sido menor no grupo com baixas doses de gonadotrofinas (8.95 ± 6.56 versus 11.02 ± 6.63 no grupo controle; $p=0.152$). Também não houve diferença estatística no número de oócitos maduros (8.09 ± 5.17 versus 6.88 ± 5.35), na taxa de fertilização (76.6% versus 81.6%) ou na taxa de blastulação (49.9% versus 54.8%) entre os grupos convencional e grupo baixa dose, respectivamente, contrariando o que alguns estudos sugerirem que a estimulação com baixas doses de gonadotrofinas poderia ter melhor qualidade oocitária pelo nível hormonal ser mais próximo do fisiológico²².

As taxas de transferência de embrião único (SET - *Single embryo transfer*) apresentados na Tabela 6 do nosso estudo foram de 26% no grupo convencional

e 36% no grupo com baixas doses de gonadotrofinas ($p=0.361$) e, conseqüentemente, as taxas de gravidez múltipla foram de 11 e 20% respectivamente sem diferença estatística entre os grupos ($p=0.772$).

Optamos por utilizar a associação de citrato de clomifeno com gonadotrofinas neste estudo, com o intuito de reduzir a dose necessária de gonadotrofinas²³ para a estimulação ovariana. O citrato de clomifeno contém uma mistura de dois isômeros: enclomifeno e zuclomifeno. O zuclomifeno é mais potente e responsável pela indução da ovulação, age bloqueando os receptores de estrogênio do hipotálamo, sinalizando uma falta de estrogênio circulante e mudando o padrão de pulsatilidade do GnRH²³. Porém, também há estudos semelhantes que utilizaram somente baixas doses de gonadotrofinas, sem o uso do citrato de clomifeno para estimulação ovariana, que se mostraram eficientes. Ambas os protocolos são aceitos na literatura⁵.

Em nosso estudo, houve redução significativa ($p < 0.001$) da dose de gonadotrofina utilizada no grupo convencional (2114 ± 404 UI) em relação ao grupo controle (1209 ± 383 UI), o que conseqüentemente, reduz o custo total do tratamento.

O resultado mais relevante da nossa pesquisa, e acreditamos que seja um ponto forte, é que além de ter sido um estudo prospectivo, conseguimos analisar longitudinalmente todo o ciclo de fertilização *in vitro* do casal e não somente uma transferência de embrião e verificamos não haver diferença estatística entre os grupos para os desfechos de gravidez por transferência e por ciclo iniciado, sendo que no grupo controle as taxa de gravidez clínica por transferência e cumulativa foram de 24 e 34% e no grupo de estimulação com baixas doses de

gonadotrofinas, de 27 e 30% ($p = 0,729$ e $0,726$), respectivamente. Nossos resultados, de acordo com parte da literatura existente²⁰, mostrou que baixas doses de gonadotrofinas não estão associadas obrigatoriamente a menores taxas de gravidez por ciclo em pacientes de bom prognóstico.

Há na literatura, estudos que corroboram o uso da estimulação ovariana mínima como uma alternativa em pacientes com baixa reserva ovariana ou hiporrespondedoras^{24,25,26,27}. Os resultados deste presente estudo, que foi realizado em pacientes de bom prognóstico e boa reserva ovariana (contagem de folículos antrais média de 12.26 ± 5.28 no grupo convencional e 13.20 ± 5.79 no grupo com baixas doses de gonadotrofina sem diferença estatística entre os grupos; $p=0.421$), dão suporte aos estudos que afirmam que este protocolo também pode ser oferecido para pacientes normo e/ou hiperrespondedoras^{19,28} sem prejuízo no resultado clínico de taxa de gravidez.

Apesar das evidências atuais sobre o tema, alguns artigos foram publicados no periódico *Human Reproduction*^{22,29} questionando a razão pela qual os profissionais de saúde ligados à reprodução assistida têm resistência em adotar protocolos de estímulos ovarianos com baixas doses de gonadotrofinas. Apesar do estudo OPTIMIST⁵ ter mostrado melhor eficácia da prescrição de gonadotrofinas em baixas doses na estimulação ovariana, poucos profissionais aderiram à essa técnica, demonstrando que esses profissionais talvez necessitem de mais tempo para realizar mudanças em seus protocolos após publicação dos estudos clínicos randomizados e também que a forma como esses estudos são publicados poderiam interferir na tomada de decisão.

A escolha do grupo de participantes selecionadas para o estudo - de bom prognóstico (mulheres com idade inferior a 39 anos, índice de massa corpórea (IMC) até 30Kg/m², dosagem de FSH menor do que <10 mUI/ml no terceiro dia do ciclo menstrual e contagem de folículos antrais na fase folicular inicial maior do que 5 folículos) foi importante para os resultados do estudo pois acreditamos que nesse grupo de mulheres não há benefício em se obter um número expressivo de embriões excedentes. Os fatores de infertilidade, classificados de acordo com o SART (*Society for Assisted Reproductive Medicine*), que levaram as pacientes ao tratamento de Fertilização *in vitro* também não diferiu entre os ciclos, não interferindo em nosso resultado final.

Outro dado que foi resultado da população selecionada para o estudo foi a porcentagem de transferências com embriões *top quality* (3BB na Classificação de Gardner ou melhores) a qual foi de 76% no grupo controle e 79% no grupo com baixas doses de gonadotrofinas ($p=0.804$), isso decorre principalmente, da idade da mulher que foi de 34.83 ± 3.74 anos no grupo controle e 34.24 ± 3.28 anos no grupo com baixas doses de gonadotrofinas, também sem diferença estatística entre os grupos ($p=0.513$).

Em nosso Centro temos a política de transferência de embrião fresco em estágio de blastocisto, quando não há risco de síndrome de hiperestímulo ovariano tardio. Neste estudo tivemos apenas 6 transferências de embrião fresco em estágios de clivagem (dia 3). Todas as transferências de embrião descongelado foram feitas também em estágio de blastocisto.

Um viés do nosso estudo foi o número de pacientes envolvidas no tratamento. É possível que aumentando o tamanho amostral, poderíamos talvez diminuir a taxa de não inferioridade do tratamento.

A literatura atual também se preocupa com as taxas de cancelamento do ciclo de estimulação ovariana^{30,31}. Em nossos dados, a taxa de cancelamento foi de 9% (4/46) no grupo controle e 18% (8/44) no grupo com baixas doses ($p=0.186$) sem diferença estatística entre os grupos, apesar dos valores absolutos serem maiores no grupo que recebeu baixas doses de gonadotrofinas.

Em nosso estudo, tivemos 7 pacientes (4 no grupo controle e 3 no grupo baixas doses) que não retornaram para a transferência de embrião pois estavam aguardando exames adicionais a serem realizados antes da transferência embrionária, como por exemplo a realização de histeroscopias cirúrgicas.

Apesar da literatura sugerir que o estímulo ovariano com baixas doses de gonadotrofinas é mais seguro por ter menores taxas de Síndrome do Hiperestímulo ovariano⁵, no presente estudo não houve pacientes com essa complicação em nenhum dos dois grupos. Acreditamos que isso se dê principalmente pela segurança que o protocolo com análogo antagonista do GnRH e o *trigger* com análogo agonista do GnRH oferece a esse grupo de pacientes, por não utilizar a gonadotrofina coriônica para maturação final do oócito³². Neste estudo tivemos 27% e 31% ($p=0.659$), respectivamente no grupo controle e no grupo baixas doses, de ciclos que necessitaram de *trigger* com análogo agonista do GnRH, ou seja, que tinham maior risco de Síndrome de Hiperestímulo Ovariano, mas que não a tiveram pela segurança do protocolo.

Analisando os resultados do estímulo ovariano com baixas doses de gonadotrofinas, um estudo holandês relatou uma análise SWOT (forças, fraquezas, oportunidades e ameaças) sugerindo que a força deste protocolo está nas taxas de gravidez e menor custo, a fraqueza estaria na maior taxa de cancelamento, a oportunidade seria de ampliação do acesso da população à fertilização *in vitro* e as ameaças estariam na resistência dos clínicos ao uso deste protocolo²².

Estudos futuros podem se concentrar no ônus psicológico da taxa de cancelamento, pois há ainda poucos estudos³³ na literatura sugerindo que o ciclo de fertilização *in vitro* com baixas doses pode ter menor impacto psicológico pela menor queda hormonal após o ciclo.

Estudos sobre a custo-efetividade geral do tratamento com baixas doses de gonadotrofinas, incluindo os custos de congelamento de embriões excedentes também são interessantes de serem analisados e merecem ser objeto de pesquisa. Esses estudos podem ser ainda mais relevantes em países em desenvolvimento, como o nosso, que carecem da ampliação do acesso aos tratamentos de infertilidade. Por esse motivo a conclusão deste estudo é fundamental pois mostrou que a estimulação ovariana com baixas doses de gonadotrofinas é capaz de manter os resultados de gravidez em pacientes com bom prognóstico utilizando menores doses de medicação.

6. Conclusões

- ✓ Não houve diferença estatística entre os grupos analisados em relação à taxa de gravidez por transferência e por ciclo iniciado;
- ✓ A quantidade de gonadotrofinas utilizada em cada grupo foi significativamente maior no grupo convencional;
- ✓ Não houve diferenças estatísticas nas taxas de cancelamento de ciclo, número de oócitos captados, taxa de fertilização e taxa de formação de blastocisto entre grupos.

7. Anexos

Anexo A – Aprovação do Projeto



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estimulação ovariana mínima: Protocolo de Fertilização in Vitro de menor custo para atender casais inférteis em Centro Universitário de Reprodução Humana

Pesquisador: Edmund Chada Baracat

Área Temática: Reprodução Humana (pesquisas que se ocupam com o funcionamento do aparelho reprodutor, procriação e fatores que afetam a saúde reprodutiva de humanos, sendo que nessas pesquisas serão considerados "participantes da pesquisa" todos os que forem afetados pelos procedimentos delas):
(Reprodução Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

Versão: 1

CAAE: 92446218.5.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.783.961

Apresentação do Projeto:

Estudo clínico randomizado de não inferioridade que visa avaliar um protocolo de estimulação mínima (baseada em no princípio de obtenção de melhores embriões e melhor receptividade endometrial com o uso de menores doses de gonadotrofinas) em comparação ao protocolo tradicional de tratamento com gonadotrofinas em alta dose para a hiperestimulação ovariana visando a fertilização in vitro.

Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****DADOS DA PESQUISA**

Título da pesquisa - **“Estimulação ovariana mínima: Protocolo de *Fertilização in Vitro* de menor custo para atender casais inférteis em Centro Universitário de Reprodução Humana”**

Pesquisador principal - Edmund Chada Baracat

Departamento/Instituto - Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo/ ICHC

Você está sendo convidada a participar, voluntariamente, de um estudo que será realizado no Centro de Reprodução Humana Mário Covas no Hospital das Clínicas. O estudo incluirá 2 grupos de pacientes. No Grupo A as participantes utilizarão a dose convencional de medicação já utilizadas em nosso serviço: (Menotrofina 150-225 UI, Antagonista do GnRH ,alfacoriogonadotropina e/ou com Agonista GnRH). No Grupo B as participantes utilizarão uma medicação por boca por 5 dias: (Citrato de Clomifeno 100mg a partir do 3º dia da menstruação até o 7º dia). A partir do 5º dia elas utilizarão as mesmas medicações do grupo anterior: (Menotrofina 75UI-150UI, Antagonista do GnRH,alfacoriogonadotropina e/ou com Agonista GnRH).Os grupos serão divididos por randomização, que significa que será feito um sorteio por programa de computador entre todas as participantes. Esse formulário de consentimento explicará a finalidade e os detalhes deste estudo. Explicará também as suas responsabilidades e seus direitos como participante. É importante que você leia e compreenda todos os procedimentos e certifique-se que todas as suas perguntas foram respondidas antes de assinar este documento. Juntamente com você, caso você aceite, participarão 263 mulheres em (cada grupo), totalizando 526 participantes. Durante seu atendimento, você deve informar ao médico sobre todas as doenças atuais e tratamentos aos quais você fora ou está sendo submetida. Serão coletados dados clínicos e demográficos de todas as participantes, bem como todas serão submetidas a exame físico geral, informações de peso e altura e avaliação de sinais vitais e ultrassom. Os dados coletados serão confidenciais e apenas utilizados para a pesquisa. A pesquisa visa Comparar a taxa de gravidez por ciclo iniciado em casais inférteis submetidos a tratamento de fertilização *in vitro* com protocolo de estimulação ovariana convencional e estimulação ovariana mínima. A participante vai receber acesso a mais ciclos de fertilização *in vitro*, conforme as normas do Setor de Reprodução Humana do

Hospital das Clínicas, sem privilégios ou prejuízos em relação aos outros pacientes. Não é esperado que sua participação neste estudo acarrete em problemas de saúde para você. Entretanto, caso algum problema médico decorra diretamente de sua participação na pesquisa, é garantido a você tratamento para todos estes problemas médicos, bem como a solicitação de indenização por eventuais danos decorrentes da participação na pesquisa.

Você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimentos de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Prof Dr Edmund Chada Baracat, que conta com o apoio da Mayra Satiko Lemos Nakano, que podem ser encontradas à Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 255 Instituto Central do Hospital das Clínicas 10º andar – São Paulo, CEP:05403-000 Telefone: 55-11-2661-7621. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CapPesq) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – Tel: 2661-7585 ou pelo e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Não serão cobrados custos dos participantes em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Sua participação no estudo é totalmente voluntária e você poderá interrompê-la a qualquer momento. Sua decisão de não participar ou de se retirar do estudo, não prejudicará nem afetará seu atendimento médico, atual ou futuro, nesta Instituição. Entretanto, se decidir não participar mais, você deverá notificar imediatamente o médico do grupo do Centro de Reprodução Humana que conduz seu atendimento. Isto é para sua própria segurança. Você deverá compreender também que sua participação poderá ser encerrada, pelo médico responsável pelo atendimento, a qualquer tempo, se ele julgar ser o melhor para você. Você também será informado de toda e qualquer novo fato que possa influenciar a sua intenção de continuar ou não a participar deste estudo.

Após ler o presente documento, declaro que fui suficientemente informado a respeito do estudo **“Estimulação ovariana mínima: protocolo de fertilização *in vitro* com baixas doses de gonadotrofinas para atender casais inférteis de bom prognóstico em centro universitário de reprodução humana”**.

Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Executante sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do
participante/representante legal

Data __/__/__

Data __/__/__

Assinatura do responsável pelo estudo

Data / /

8. Referências

1. Fishel S. First in vitro fertilization baby-this is how it happened. *Fertil Steril*. 2018;110(1):5-11.
2. SUNKARA, S. K. et al. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod*, v. 26, n. 7, p. 1768-74, Jul 2011. ISSN 1460-2350.
3. NARGUND, G.; DATTA, A. K.; FAUSER, B. C. J. M. Mild stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril*, v. 108, n. 4, p. 558-567, Oct 2017. ISSN 1556-5653.
4. Bechtejew TN, Nadai MN, Nastri CO, Martins WP. Clomiphene citrate and letrozole to reduce follicle-stimulating hormone consumption during ovarian stimulation: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(3):315-23.
5. Van Tilborg TC, Torrance HL, Oudshoorn SC, et al. Individualized versus standard FSH dosing in women starting IVF/ICSI: an RCT. Part 2: The predicted hyper responder. *Hum Reprod* 2017;32, 2506–2514.
6. Gibreel A, Maheshwari A, Bhattacharya S. Clomiphene citrate in combination with gonadotropins for controlled ovarian stimulation in women undergoing in vitro fertilization. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD008528.
7. Borges E, Zanetti BF, Setti AS, Braga DP, Figueira RCS, Iaconelli A. FSH dose to stimulate different patient' ages: when less is more. *JBRA Assist Reprod*. 2017;21(4):336-42
8. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 13º Relatório do Sistema Nacional de Procução de Embriões - SisEmbrião. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2021.
9. Brasil. Entidades de Fiscalização do Exercício das Profissões Liberais/Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM Nº 2.294, DE 27 DE MAIO DE 2021. Diário Oficial da União. Edição 110,Seção 1, p60.Brasília (DF).Conselho Federal de Medicina; 2021.
10. Brasil. Entidades de Fiscalização do Exercício das Profissões Liberais/Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM Nº 2.320, de 20 de setembro de 2022. Diário Oficial da União. Seção 1, p107.Brasília (DF). Conselho Federal de Medicina; 2022 [Available

- from:<https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2022/2320>.
11. KATO, K. et al. Minimal ovarian stimulation combined with elective single embryo transfer policy: age-specific results of a large, single-centre, Japanese cohort. *Reprod Biol Endocrinol*, v. 10, p. 35, Apr 2012. ISSN 1477-7827. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22541043> >.
 12. HERNDON, C. N. et al. Outcomes from a university-based low-cost in vitro fertilization program providing access to care for a low-resource socioculturally diverse urban community. *Fertil Steril*, v. 108, n. 4, p. 642-649.e4, Oct 2017. ISSN 1556-5653. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28874259> >.
 13. KARIMZADEH, M. A. et al. Comparison of mild stimulation and conventional stimulation in ART outcome. *Arch Gynecol Obstet*, v. 281, n. 4, p. 741-6, Apr 2010. ISSN 1432-0711. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19834718> >.
 14. LIN, Y. H. et al. Comparison of outcome of clomiphene citrate/human menopausal gonadotropin/cetrorelix protocol and busserelin long protocol--a randomized study. *Gynecol Endocrinol*, v. 22, n. 6, p. 297-302, Jun 2006. ISSN 0951-3590. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16785154> >.
 15. LONG, C. A. et al. Luteal phase consequences of low-dose gonadotropin-releasing hormone agonist therapy in nonluteal-supported in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*, v. 64, n. 3, p. 573-6, Sep 1995. ISSN 0015-0282. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7641913> >.
 16. BAART, E. B. et al. Milder ovarian stimulation for in-vitro fertilization reduces aneuploidy in the human preimplantation embryo: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*, v. 22, n. 4, p. 980-8, Apr 2007. ISSN 0268-1161. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17204525> >.
 17. YOUSSEF, M. A. et al. Low dosing of gonadotropins in in vitro fertilization cycles for women with poor ovarian reserve: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*, v. 109, n. 2, p. 289-301, Feb 2018. ISSN 1556-5653. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29317127> >.
 18. COHEN, J.; CHABBERT-BUFFET, N.; DARAI, E. Diminished ovarian reserve, premature ovarian failure, poor ovarian responder--a plea for universal definitions. *J Assist Reprod Genet*, v. 32, n. 12, p. 1709-12, Dec 2015. ISSN 1573-7330. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26463876> >.
 19. Datta AK, Maheshwari A, Felix N, Campbell S, Nargund G. Mild versus conventional ovarian stimulation for IVF in poor responders: a systematic

- review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2020;41(2):225-38.
20. Datta AK, Maheshwari A, Felix N, Campbell S, Nargund G. Mild versus conventional ovarian stimulation for IVF in poor, normal and hyper-responders: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2021;27(2):229-53.
 21. Ouhilal S, Lachgar H, Mahutte N. What is the optimal number of eggs at oocyte retrieval? *Fertility and Sterility*. 2013;100(3):P-399.
 22. Fauser BC, Nargund G, Andersen AN, Norman R, Tarlatzis B, Boivin J, et al. Mild ovarian stimulation for IVF: 10 years later. *Hum Reprod*. 2010;25(11):2678-84.
 23. Homburg R. Clomiphene citrate--end of an era? A mini-review. *Hum Reprod*. 2005;20(8):2043-51.
 24. Montoya-Botero P, Drakopoulos P, González-Foruria I, Polyzos NP. Fresh and cumulative live birth rates in mild versus conventional stimulation for IVF cycles in poor ovarian responders: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Open*. 2021;2021(1):hoaa066.
 25. Siristatidis C, Salamalekis G, Dafopoulos K, Basios G, Vogiatzi P, Papantoniou N. Mild Versus Conventional Ovarian Stimulation for Poor Responders Undergoing IVF/ICSI. *In Vivo*. 2017;31(2):231-7.
 26. Song D, Shi Y, Zhong Y, Meng Q, Hou S, Li H. Efficiency of mild ovarian stimulation with clomiphene on poor ovarian responders during IVF\ICSI procedures: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;204:36-43.
 27. Yoo JH, Cha SH, Park CW, Kim JY, Yang KM, Song IO, et al. Comparison of mild ovarian stimulation with conventional ovarian stimulation in poor responders. *Clin Exp Reprod Med*. 2011;38(3):159-63.
 28. Gianaroli L, Vitagliano A, Ferraretti AP, Azzena S, Terzuoli G, Perruzza D, et al. IVF Lite: a smart IVF programme based on mild ovarian stimulation for good prognosis patients. *Reprod Biomed Online*. 2022;45(2):256-63.
 29. Papaleo E, Revelli A, Costa M, Bertoli M, Zaffagnini S, Tomei F, et al. Do we trust scientific evidence? A multicentre retrospective analysis of first IVF/ICSI cycles before and after the OPTIMIST trial. *Hum Reprod*. 2021;36(5):1367-75.
 30. Revelli A, Chiadò A, Dalmaso P, Stabile V, Evangelista F, Basso G, et al. "Mild" vs. "long" protocol for controlled ovarian hyperstimulation in patients with expected poor ovarian responsiveness undergoing in vitro fertilization (IVF): a large prospective randomized trial. *J Assist Reprod Genet*. 2014;31(7):809-15.

31. Fan Y, Zhang X, Hao Z, Ding H, Chen Q, Tian L. Effectiveness of mild ovarian stimulation versus GnRH agonist protocol in women undergoing assisted reproductive technology: a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(10):746-56.
32. Mourad S, Brown J, Farquhar C. Interventions for the prevention of OHSS in ART cycles: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1:CD012103.
33. C de Klerk NSM, E M E W Heijnen , M J C Eijkemans , B C J M Fauser , J Passchier , J A M Hunfeld. The psychological impact of IVF failure after two or more cycles of IVF with a mild versus standard treatment strategy. *Human Reproduction.* 2007;Sep;22(9):2554-8.