

MESTRADO INTEGRADO
MEDICINA

Comparação da qualidade ovocitária e embrionária após *trigger* ovulatório com agonista de GnRH e com HCG

Sara Filipa Gonçalves Martins

M

2024



Comparação da qualidade ovocitária e embrionária após *trigger* ovulatório com agonista de GnRH e com HCG

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Autora: Sara Filipa Gonçalves Martins

Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Número mecanográfico: 201803532

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Endereço eletrónico: saramartins96@gmail.com; up201803532@up.pt

Orientadora: Dra. Márcia Sofia Alves Caxide e Abreu Barreiro

Diretora do Centro de Procriação Medicamente Assistida e do Banco Público de Gâmetas do Centro Materno-Infantil do Norte Albino Aroso

Afiliação: Assistente Convidada da Unidade Curricular de Ginecologia do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Endereço eletrónico: marciabarreiro@sapo.pt

Coorientador: Prof. Doutor Hélder Bruno Carvalho Ferreira

Coordenador da Unidade de Cirurgia Minimamente Invasiva Ginecológica e Endometriose do Centro Materno-Infantil do Norte Albino Aroso

Afiliação: Professor Associado Convidado da Unidade Curricular de Ginecologia do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Endereço eletrónico: helferreira@hotmail.com

Porto, Maio de 2024

AUTORA:

Sara Filipa Gonçalves Martins



ORIENTADORA:

Dra. Márcia Sofia Alves Caxide e Abreu Barreiro



COORDINADOR:

Prof. Doutor Hélder Bruno Carvalho Ferreira



Porto, Maio de 2024

AGRADECIMENTOS

Gostava de agradecer à Dr^a Márcia Barreiro por ter aceite o desafio de orientar a minha Dissertação, pela motivação, disponibilidade e apoio constantes durante toda a realização da mesma.

Ao Professor Doutor Hélder Ferreira agradeço pela disponibilidade e por ter aceite prontamente participar nesta Dissertação como coorientador.

O meu sincero agradecimento à Dr^a Inês Castro por toda a disponibilidade, acompanhamento, opiniões, críticas e ajuda imprescindíveis para a realização deste trabalho.

Saliento também a importância da Dra. Carla Leal, por todo o auxílio, sugestões e ensinamentos, e da Doutora Laetitia Teixeira, pelo conhecimento transmitido.

Por fim, quero agradecer à minha família e amigos pelo apoio incondicional, por todo o suporte emocional, motivação e compreensão que me mostraram ao longo deste longo percurso.

RESUMO

Introdução: O *trigger* ovulatório é uma das etapas mais importantes no tratamento da infertilidade, cujo propósito é induzir a maturação final e libertação dos ovócitos para fertilização. O *trigger* com agonista da hormona libertadora de gonadotrofina (GnRH) tem vindo a ser utilizado para a indução da maturação folicular final e da ovulação numa abordagem mais fisiológica e que reduz o risco de síndrome de hiperestimulação do ovário (SHEO), quando comparada ao *trigger* com gonadotrofina coriónica humana (HCG).

Objetivos: Os principais objetivos deste trabalho são perceber se o *trigger* ovulatório com um agonista da GnRH afeta a qualidade ovocitária e embrionária em mulheres submetidas a fertilização *in vitro* (FIV), comparativamente com HCG.

Metodologia: Estudo retrospectivo, que incluiu 438 casais que realizaram tratamento de FIV, entre os anos de 2018 a 2022 no Centro Materno-Infantil do Norte. Para cada caso recolheram-se dados demográficos e clínicos, que foram posteriormente submetidos a análise estatística recorrendo ao *software* SPSS. Utilizou-se o teste-t de Student para comparar as variáveis dos dois grupos em estudo e, quando adequado, o teste de qui-quadrado de Pearson. Foi considerado um resultado significativo para um valor de $p < 0.05$. A regressão linear foi utilizada para avaliar a relação entre algumas variáveis e potenciais fatores confundidores.

Resultados: O número de complexos cumulus-ovócito maduros e de embriões 2PN foi significativamente superior no grupo triptorrelina ($12,62(\pm 6,30)$ e $8,13(\pm 5,23)$ vs $6,32(\pm 3,78)$ e $4,32(\pm 3,23)$, $p < 0,001$). Porém, não há uma relação estatisticamente significativa entre a taxa de fecundação e o *trigger* ovulatório utilizado (68,80% vs 65,05%). No grupo triptorrelina, a taxa de recuperação embrionária foi significativamente inferior (41,40% vs 54,05%). Nenhuma diferença significativa foi encontrada para o número de embriões de grau 1 (25,84% vs 30,21%), no entanto, o número de embriões grau 3 foi significativamente superior no grupo triptorrelina (44,86% vs 32,78%, $p < 0,001$). Por fim, as taxas de gravidez analítica e clínica após transferências embrionárias a fresco não apresentam uma relação estatisticamente significativa entre os dois grupos de *trigger* ovulatório (31,0% e 23,8% vs 31,4% e 29,3%).

Conclusões: Embora não haja diferenças significativas nas taxas de gravidez e na proporção de embriões de melhor qualidade, obteve-se um maior número de ovócitos e embriões após *trigger* ovulatório com triptorrelina. Porém, com uma maior proporção de embriões de menor qualidade.

Palavras-chave: Agonista da hormona libertadora de gonadotrofina; Gonadotrofina coriónica humana; *Trigger* ovulatório; Fertilização *in vitro*; Qualidade ovocitária; Qualidade embrionária.

ABSTRACT

Introduction: Ovulation triggering is one of the most important steps of infertility treatment, the purpose of which is to induce oocytes final maturation and release for fertilization. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist trigger has been used to induce final follicular maturation and ovulation in a more physiological approach that reduces ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) risk, when compared to human chorionic gonadotropin (HCG) trigger.

Objectives: The main objectives of this study are to understand whether ovulation triggering with GnRH agonists affects oocyte and embryonic quality in women undergoing *in vitro* fertilization (IVF), compared to HCG.

Methods: Retrospective study which included 438 couples who underwent IVF treatment, between the years 2018 and 2022 at Centro Materno-Infantil do Norte. For each case, demographic and clinical data were collected, which were later subjected to statistical analysis using SPSS software. Student's t-test was used to compare the variables of the two groups under study and, when appropriate, the Pearson's Chi-Square test. A significant result was considered at a value of $p < 0.05$. Linear regression was used to evaluate the relationship between some variables and potential confounding factors.

Results: The number of mature cumulus-oocyte complexes and 2PN embryos was significantly higher in the triptorelin group ($12,62(\pm 6,30)$ e $8,13 \pm 5,23$ vs $6,32(\pm 3,78)$ e $4,32 \pm 3,23$, $p < 0,001$). However, there is no statistically significant relationship between the fertilization rate and the ovulatory trigger used (68,80% vs 65,05%). In the triptorelin group, the embryonic recovery rate was significantly lower (41,40% vs 54,05%). No significant difference was found for the number of grade 1 embryos (25,84% vs 30,21%), however, the number of grade 3 embryos was significantly higher in the triptorelin group (44,86% vs 32,78%, $p < 0,001$). Finally, analytical and clinical pregnancy rates after fresh embryo transfers do not show a statistically significant relationship between the two ovulatory trigger groups (31,0% e 23,8% vs 31,4% e 29,3%).

Conclusions: Although there are no significant differences in pregnancy rates and the proportion of better quality embryos, a greater number of oocytes and embryos were obtained after ovulatory triggering with triptorelin. However, with a higher proportion of lower quality embryos.

Keywords: Gonadotropin-releasing hormone agonist; Human chorionic gonadotrophin; Ovulation triggering; *In vitro* fertilization; Oocyte quality; Embryonic quality.

LISTA DE ABREVIATURAS

AMH – *Anti-Müllerian Hormone* / Hormona Anti-Mülleriana

β-HCG – Hormona Gonadotrófica Coriônica Humana

COC – *Cumulus–Oocyte Complexes* / Complexos Cumulos-Ovócito

FIV – Fertilização *In Vitro*

FSH – *Follicle-Stimulating Hormone* / Hormona Folículo-Estimulante

GnRH – *Gonadotrophin-Releasing Hormone* / Hormona Libertadora de Gonadotrofinas

HCG – *Human Chorionic Gonadotrophin* / Gonadotrofina Coriônica Humana

IMC – Índice de Massa Corporal

LH – *Luteinizing Hormone* / Hormona Luteinizante

PMA – Procriação Medicamente Assistida

SHEO – Síndrome de Hiperestimulação Ovárica

ÍNDICE

1.	INTRODUÇÃO	1
2.	MATERIAIS E MÉTODOS.....	3
2.1.	PROTOCOLO DE ESTIMULAÇÃO OVÁRICA	3
2.2.	PROTOCOLO DE <i>TRIGGER</i> OVULATÓRIO	3
2.3.	SUORTE DA FASE LÚTEA	4
2.4.	TRANSFERÊNCIA EMBRIONÁRIA A FRESCO	4
2.5.	ANÁLISE ESTATÍSTICA	4
3.	RESULTADOS	6
4.	DISCUSSÃO.....	9
5.	CONCLUSÃO	13
6.	APÊNDICE.....	14
6.1.	TABELAS.....	14
6.2.	GRÁFICOS.....	21
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	22

LISTA DE TABELAS

Tabela I - Características da Amostra

Tabela II - Tabagismo no Elemento Feminino

Tabela III - Tabagismo no Elemento Masculino

Tabela IV - Fatores de Infertilidade

Tabela V - Endometriose

Tabela VI - Contagem de Folículos Antrais

Tabela VII - Gonadotrofinas Utilizadas

Tabela VIII - Caracterização da Estimulação Ovária

Tabela IX - Resultados Laboratoriais

Tabela X - Análise de Fatores Confundidores do Nº de COC Maduros

Tabela XI - Análise de Fatores Confundidores da Taxa de Fecundação

Tabela XII - Análise de Fatores Confundidores do Nº de Embriões 2PN

Tabela XIII - Análise de Fatores Confundidores da Taxa de Recuperação

Tabela XIV - Motivo do *Freeze-all*

Tabela XV - Resultados Clínicos

Tabela XVI - Análise de Fatores Confundidores da Taxa de Gravidez Analítica

Tabela XVII - Análise de Fatores Confundidores da Taxa de Gravidez Clínica

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Percentagem de punções foliculares realizadas por ano

Gráfico 2 - Percentagem de transferências realizadas ao 3º e ao 5º dia

Gráfico 3 - Percentagem de transferências embrionárias realizadas por *trigger*

1. INTRODUÇÃO

A infertilidade é uma condição que afeta milhões de casais em todo o mundo e é definida pela incapacidade de engravidar após 12 meses ou mais de relações sexuais regulares desprotegidas.¹ Nos países europeus, estima-se que a prevalência de infertilidade afete aproximadamente um em cada sete casais.² A infertilidade pode ocorrer exclusivamente devido a fatores masculinos ou femininos, uma combinação de ambos ou pode ser idiopática.¹ No sistema reprodutor masculino, a infertilidade é habitualmente causada por dificuldades na ejeção do sêmen, ausência ou número diminuído de espermatozoides ou alteração na morfologia ou motilidade dos mesmos.³ Por outro lado, no sistema reprodutor feminino, a infertilidade pode ter subjacente alterações do funcionamento ou anatomia dos ovários, útero, trompas de Falópio ou sistema endócrino, entre outras.³ Fatores de estilo de vida como o tabagismo e a obesidade têm sido associados a maiores probabilidades de infertilidade, tanto em homens como em mulheres.¹

O número de ciclos de fertilização *in vitro* (FIV) realizados em todo o mundo aumenta a cada ano.⁴ A FIV é um processo suprafisiológico que simula muitos dos processos fisiológicos que ocorrem durante o ciclo menstrual humano normal, nomeadamente o desenvolvimento folicular, maturação dos ovócitos, ovulação, fertilização e implantação.⁴ Assim sendo, depende do momento preciso da ovulação para a recuperação de ovócitos dos folículos pré-ovulatórios para preparação laboratorial.⁵ Deste modo, os complexos cumulus-ovócito (COC) são aspirados dos ovários após um protocolo de estimulação ovárica.²

O protocolo, a duração do tratamento e o tipo e dosagem dos fármacos são fatores dependentes do médico que podem afetar a qualidade do ovócito e do embrião.⁶ Existem múltiplos protocolos de estimulação ovárica, salientando-se os protocolos com agonista ou antagonista da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH). Os agonistas de GnRH são utilizados há vários anos para estimulação, inibindo a libertação prematura da hormona luteinizante (LH).⁶ No entanto, na última década, o protocolo antagonista de GnRH tem vindo a ser mais utilizado por ser uma abordagem mais benéfica para a doente, que também reduz o risco de síndrome de hiperestimulação do ovário (SHEO) e que permite o uso de um agonista de GnRH para desencadear a maturação final do ovócito.⁶

Posto isto, a maturação final do ovócito e o *trigger* da ovulação são das etapas mais importantes no tratamento da infertilidade.⁷ O objetivo do *trigger* da ovulação é induzir a maturação final dos ovócitos e a sua libertação do ovário para fertilização.⁷ A administração de gonadotrofina coriônica humana (HCG) para induzir a maturação final dos ovócitos tem sido utilizada há décadas e é considerada o *gold standard* para ciclos de FIV, sendo que uma dose em bólus de HCG induz a ovulação em 34-36 horas.^{5,7,8} Porém, a sua semi-vida significativamente longa

de mais de 24 horas, comparativamente a 60 minutos para ondas endógenas de LH, está associada à estimulação prolongada de folículos e do corpo lúteo, bem como aumento na secreção de estradiol, podendo promover a síndrome da hiperestimulação ovárica.^{5,7} Além disso, uma dose alta de HCG pode reduzir a mitose e a receptividade endometrial e, conseqüentemente, pode estar associada a taxas mais baixas de gravidez.⁷

Contudo, os agonistas de GnRH têm sido amplamente utilizados nas últimas duas décadas para induzir a ovulação, principalmente em mulheres com elevado risco de SHEO.^{5,7} Estes fármacos induzem o aumento endógeno de LH e de hormona folículo-estimulante (FSH), semelhante ao do ciclo fisiológico por apresentarem uma semi-vida mais curta comparativamente com o HCG, o que é útil no *triggering* da ovulação e maturação final dos ovócitos.^{7,8} Assim sendo, os níveis séricos de LH e FSH aumentam após 4 e 12 h, respetivamente, e mantêm-se elevados por 24 a 36 h.⁶ A elevação de FSH tem efeitos na retoma da meiose ovocitária por promover a formação de recetores de LH nas células luteinizantes da granulosa, a maturação nuclear e a expansão do cumulus, que podem ser úteis na fase lútea.⁷ Além disso, alguns estudos revelaram que o uso de agonistas da GnRH para *trigger* ovulatório evita o desenvolvimento de SHEO, mesmo em mulheres com maior risco, oferecendo uma oportunidade para continuar o ciclo e a transferência de embriões a fresco.^{9,10}

Os embriões submetidos a FIV podem ser cultivados até 6 dias *in vitro* e transferidos de volta para a doente de acordo com o seu número e morfologia.² Os embriões não transferidos, desde que tenham características adequadas para tal, são obrigatoriamente criopreservados.¹¹ Desta forma, a qualidade ovocitária, determinada citológica e morfológicamente, utilizando um microscópio invertido, pode influenciar diretamente a taxa de sucesso da tecnologia de reprodução assistida.¹² Também a qualidade do embrião é um dos fatores mais importantes que afetam o sucesso da FIV.⁶ Atualmente, a qualidade do embrião é determinada através de métodos de avaliação morfológica e, na maioria das circunstâncias, a decisão do embriologista é o último passo na escolha do embrião a ser transferido para a doente.⁶ No entanto, os estudos que avaliam a qualidade ovocitária e embrionária após *trigger* ovulatório com agonistas de GnRH são ainda insuficientes.

Assim, este trabalho tem como objetivo compreender se o *trigger* da ovulação com triptorrelina, um agonista da GnRH, afeta a qualidade ovocitária e embrionária em mulheres submetidas a FIV, comparando com o grupo de mulheres que realizaram *trigger* ovulatório com coriogonadotropina alfa. Os resultados deste estudo podem permitir alterações nos protocolos associados a *trigger* da ovulação para os ciclos de FIV, com o potencial de otimizar as taxas de gravidez.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de um estudo coorte e retrospectivo realizado no Centro de Procriação Medicamente Assistida (PMA) do Centro Materno-Infantil do Norte, Unidade Local de Saúde de Santo António. O estudo foi aprovado pela Direção do Departamento de Ensino, Formação e Investigação e pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar Universitário de Santo António. Os casais submetidos a procedimentos de procriação medicamente assistida são informados da possibilidade de utilização dos seus dados clínicos em estudos científicos, de forma anónima, sem qualquer prejuízo pessoal, sendo obtida assinatura de consentimento livre e informado.

Os critérios de inclusão compreenderam casais com infertilidade que realizaram FIV, recorrendo a *trigger* ovulatório com triptorelina ou com coriogonadotropina alfa, na Unidade de Procriação Medicamente Assistida num período de 5 anos: desde janeiro de 2018 até dezembro de 2022. Foram definidos como critérios de exclusão casos que realizaram *dual trigger* com triptorelina e coriogonadotropina alfa, ciclos com gâmetas de dadores e ciclos com protocolo de estimulação ovárica após supressão hipofisária com agonistas de GnRH.

2.1. PROTOCOLO DE ESTIMULAÇÃO OVÁRICA

A estimulação ovárica para FIV pode ser realizada através de dois protocolos diferentes: estimulação ovárica após supressão hipofisária com agonistas de GnRH ou estimulação ovárica com posterior supressão hipofisária com antagonistas de GnRH.

Relativamente ao protocolo de ciclo antagonista utilizado neste estudo, a estimulação ovárica foi iniciada no 2º-3º dia do ciclo menstrual, ou fase folicular precoce após *primer* de estrogénios, com uma injeção subcutânea diária de gonadotrofinas (Puregon®/Gonal F®/Bemfol®/Ovaleap®/Menopur®/Pergoveris®/Luveris®), em doses individualizadas, durante 4-5 dias ou com uma injeção subcutânea única de Elonva®. Posteriormente, foi realizada ecografia transvaginal com o objetivo de avaliar o número de folículos em desenvolvimento e, de acordo com os resultados, foi iniciada a administração do antagonista do GnRH (Orgalutran®/Cetrotide®) na dose única diária de 0,25ml por via subcutânea.

A monitorização da estimulação ovárica foi realizada por ecografia pélvica endovaginal e doseamento do estradiol sérico e a posologia da terapêutica foi adaptada consoante o desenvolvimento folicular, assim como a programação das futuras monitorizações ecográficas.

2.2. PROTOCOLO DE TRIGGER OVULATÓRIO

O *trigger* ovulatório foi proposto quando na monitorização ecográfica se observou completo desenvolvimento folicular, ou seja, quando se observaram 3 ou mais folículos com $\geq 17\text{mm}$,

utilizando HCG recombinante 250 µg por via subcutânea (Ovitrelle®) ou injeção subcutânea de triptorrelina 0,2mg (Decapeptyl®). No dia da administração destes fármacos, foram suspensas as gonadotrofinas e a punção programada para as 36 horas seguintes.

2.3. SUPORTE DA FASE LÚTEA

O suporte da fase lútea iniciou-se no dia da punção folicular, utilizando-se comprimidos vaginais de progesterona micronizada 200 mg (Progeffik®), de 8 em 8 horas.

2.4. TRANSFERÊNCIA EMBRIONÁRIA A FRESCO

A qualidade ovocitária e embrionária foi determinada através de métodos de avaliação citológica e morfológica pelo embriologista.

A colheita de espermatozoides do elemento masculino foi realizada com 2-3 dias de abstinência sexual no Centro de PMA.

Por fim, a transferência embrionária ocorreu num período de 2 a 5 dias após a punção folicular, mantendo a introdução de Progeffik® até ser realizado o teste de gravidez.

2.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Após consulta e análise do processo clínico informático e físico, procedeu-se à colheita dos seguintes dados para cada caso:

- Dados demográficos: Idade do elemento feminino; Idade do elemento masculino; Peso do elemento feminino; Altura do elemento feminino; Índice de massa corporal (IMC) do elemento feminino; Tabagismo nos elementos feminino e masculino.
- Dados clínicos: FSH e LH no terceiro dia de estimulação; Hormona Anti-Mülleriana (AMH); Contagem total de folículos antrais; Data da punção; Número de tentativas; Tempo de infertilidade; Causa da infertilidade; Protocolo de estimulação ovárica utilizado; Dose total de gonadotrofinas; Dias de estimulação; Fármaco utilizado no *trigger*; Número de folículos no dia do *trigger*; Progesterona e Estradiol no dia da punção folicular; Espessura do endométrio; Número de complexos cumulus-ovócito (COC) obtidos no dia da punção e maduros; Número de ovócitos em meiose II (2PN); Número de embriões com 2 pronúcleos (embriões 2PN); Número de blastocistos; Grau embrionário (Total G1, Total G2, Total G3); Dia do embrião na transferência; Número de embriões transferidos; Motivo do *freeze-all*; Número de embriões utilizados (transferidos + criopreservados); β-HCG; Número de sacos na ecografia.

A taxa de fecundação foi obtida pelo quociente entre o número de ovócitos 2PN e o número de COC maduros e a taxa de recuperação corresponde ao quociente do número de embriões utilizados pelo número de embriões 2PN obtidos. Foi considerada gravidez analítica se β -HCG ≥ 25 UI/L e gravidez clínica se pelo menos 1 saco na ecografia. A qualidade do embrião foi avaliada através do número médio de embriões de boa qualidade (Grau 1 e 2) por doente.

A análise estatística foi realizada recorrendo ao software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS®), considerando $p < 0,05$ para significância estatística. Foi utilizado o teste-t de Student para a comparação das variáveis quantitativas e o teste de qui-quadrado de Pearson para comparar as variáveis qualitativas, dos dois grupos em estudo. A regressão linear foi utilizada para avaliar a relação entre o número de COC maduros, número de embriões 2PN, taxa de fecundação, taxa de recuperação, taxa de gravidez analítica e taxa de gravidez clínica e potenciais fatores confundidores, como as idades, o IMC, o tabagismo, o tempo de infertilidade, a causa de infertilidade, a presença ou ausência endometriose, o motivo do *freeze-all*, o valor de AMH e a contagem de folículos antrais, que poderiam alterar os resultados.

3. RESULTADOS

No período de estudo em causa existiram 645 protocolos de FIV, tendo sido incluídos 438 casos, 125 com *trigger* com triptorrelin (Grupo 1) e 313 com HCG (Grupo 2). Foram excluídas 87 mulheres que realizaram *dual trigger*, 55 mulheres que utilizaram gâmetas de dadores, 62 mulheres que realizaram protocolo de estimulação ovárica com agonista de GnRH e 3 mulheres cujo fármaco utilizado para o *trigger* ovulatório é desconhecido.

No grupo 1 (N=125), a média de idades do elemento feminino era de 33,83 ($\pm 3,39$) anos, do elemento masculino de 35,82 ($\pm 4,53$) anos, o tempo médio de infertilidade foi de 44,58 ($\pm 25,61$) meses e o número médio de ciclos prévios foi 1,14 ($\pm 0,40$). No grupo 2 (N=313), a idade média do elemento feminino foi de 35,39 ($\pm 3,09$) anos e do elemento masculino de 37,78 ($\pm 5,05$) anos. Neste grupo, o tempo médio de infertilidade foi de 44,89 ($\pm 24,09$) meses e existiram uma média de 1,31 ($\pm 0,60$) ciclos prévios. Comparando os dois grupos, o grupo 1 está associado a médias de idades do elemento feminino e masculino, assim como número de ciclos de PMA prévios inferior ($p < 0,001$) (Tabela I).

Relativamente ao IMC, na Tabela I é possível verificar uma média de valores superior no grupo 1 ($25,38 \pm 4,09 \text{ Kg/m}^2$), em comparação com o grupo 2 ($23,71 \pm 4,09 \text{ Kg/m}^2$), sendo estatisticamente significativo ($p < 0,001$). Quanto ao tabagismo, dos 125 casais estudados no grupo 1, a percentagem de fumadores foi de 23,2% no elemento feminino e 37,6% no elemento masculino e a de ex-fumadores foi de 10,4% e 14,4%, respetivamente, conforme as Tabela II e III. No grupo 2 estas percentagens foram inferiores, com 18,2% de mulheres fumadoras, 7,7% mulheres ex-fumadoras, 31,0% homens fumadores e 13,7% homens ex-fumadores (Tabela II e III), sem diferença estatisticamente significativa entre grupos.

De todos os casos estudados, 29,3% dos casais apresentou infertilidade mista, ou seja, com pelo menos um fator feminino e um fator masculino, 21,7% apresentava infertilidade de causa ovulatória, 12,4% fator feminino misto, 10,1% fator masculino, 8,5% fator tubar, 6,6% fator ovocitário, 6,6% idiopática, 3,9% fator uterino e 0,9% fator cervical. A endometriose estava presente em 11,2% dos casos.

Como se pode verificar na Tabela IV, em ambos os grupos a principal causa de infertilidade é mista, seguida do fator ovulatório e da combinação de fatores femininos. A percentagem de endometriose é semelhante nos dois grupos, sem diferença estatisticamente significativa (Tabela V).

Quanto ao ano de realização: 17,6% das punções foliculares ocorreram em 2018, 21,7% em 2019, 18,5% em 2020, 20,1% em 2021 e 22,1% em 2022 (Gráfico 1).

Os resultados analíticos prévios à realização do ciclo estão disponíveis na Tabela I: a FSH, LH e AMH médias do grupo 1 foram de 6,66 ($\pm 1,89$) mUI/mL, 8,63 ($\pm 8,59$) mUI/mL de LH e 35,35 ($\pm 25,16$) pmol/L, respetivamente. No grupo 2, os valores médios de FSH, LH e AMH foram de 7,62 ($\pm 2,69$) mUI/mL, 6,31 ($\pm 2,90$) mUI/mL e 16,43 ($\pm 11,92$) pmol/L, respetivamente. Em média a FSH foi superior no grupo 2, com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Por outro lado, em média a LH e a AMH foram superiores no grupo 1 ($p < 0,001$).

A contagem de folículos antrais prévia ao tratamento foi adequada (definida como superior a 5 folículos por ovário) em 94,8% das mulheres do grupo 1 e 80,5% do grupo 2 ($p < 0,001$), conforme a Tabela VI.

Quanto às gonadotrofinas utilizadas, a maioria das mulheres do grupo 1 utilizou FSH recombinante (Puregon® (36,8%) e Gonal® (34,4%)) e a maioria do grupo 2 utilizou FSH recombinante (Puregon® (23,6%) e Gonal® (22,0%)) e FSH + LH recombinantes (Pergoveris® (20,1%)), como se pode verificar na Tabela VII. No grupo 2, 10,2% das mulheres utilizaram uma associação de fármacos de gonadotrofinas, enquanto apenas 2,4% do grupo 1 utilizou uma associação. Em média, a dose total de gonadotrofinas foi superior no grupo 2 (2511,33 vs 2435,80 UI), sem diferença estatisticamente significativa (Tabela VIII). O número de dias de estimulação foi ligeiramente superior no grupo 1 (10,50 vs 9,72 dias), $p < 0,001$ (Tabela VIII).

Os valores de progesterona e estradiol após a estimulação ovárica foram de 1,33 ($\pm 1,68$) ng/mL e 3554,08 ($\pm 2436,84$) pg/mL no grupo 1 e de 0,84 ($\pm 1,05$) ng/mL e 1859,50 ($\pm 1079,47$) pg/mL no grupo 2, respetivamente. Quanto à espessura média do endométrio, esta foi de 10,04 ($\pm 2,10$) mm e de 9,91 ($\pm 2,13$) mm, respetivamente, sem diferença significativa entre grupos. (Tabela VIII).

Quanto à contagem de folículos esperados e COC maduros obtidos, os resultados foram superiores no grupo 1 em ambas as variáveis (11,58($\pm 5,79$) e 12,62($\pm 6,30$) vs 5,61($\pm 2,94$) e 6,32($\pm 3,78$), $p < 0,001$) (Tabela IX). A taxa de fecundação foi superior no grupo 2 (68,80% vs 65,05%), sem diferença estatisticamente significativa (Tabela IX).

Foi realizada uma regressão linear, considerando o número de COC maduros como variável dependente tendo-se verificado uma correlação positiva com o fator de infertilidade masculino ($B=2,988$; $p=0,036$), a AMH ($B=0,069$; $p < 0,001$) e a contagem de folículos antrais ($B=2,129$; $p=0,003$). Por outro lado, a correlação com as causas de *freeze-all* é negativa em relação à causa considerada como referência (Tabela X).

A mesma análise foi realizada considerando a taxa de fecundação, encontrando-se apenas correlação com o número de embriões criopreservados após tratamento ($B=0,166$; $p=0,003$).

No grupo 1 foi obtida uma média de 8,13 embriões 2PN, tendo sido transferidos 0,48 embriões em média. A taxa de recuperação embrionária foi de 41,40%, tendo sido utilizados no total uma média de 3,37 embriões (transferidos + criopreservados). Por outro lado, no grupo 2

obteve-se em média 4,32 embriões 2PN, tendo sido utilizados em média 2,26 embriões (transferência a fresco de 1,24), correspondendo a uma taxa de recuperação embrionária de 54,05% (Tabela IX).

Considerando como variável dependente o número de embriões 2PN, observou-se uma correlação negativa com a maioria das causas de *freeze-all* (Tabela XII). Por sua vez, se for considerada a taxa de recuperação como variável dependente, apenas se verificou uma correlação positiva significativa com os restantes embriões criopreservados ($B=0,137$; $p=0,015$) (Tabela XIII), tal como na taxa de fecundação.

Relativamente ao grau embrionário, o grupo 1 apresentou em média 2,28 embriões de grau 1, 1,61 embriões de grau 2 e 4,17 embriões de grau 3, enquanto o grupo 2 apresentou em média 1,49, 0,99 e 1,77 embriões, respetivamente ($p<0,001$). Quando comparados com o número total de embriões 2PN, o grupo 2 apresentou uma maior percentagem de embriões grau 2 (25,85% vs 19,66%, $p=0,033$) e uma percentagem inferior de embriões grau 3 (44,86% vs 32,78%, $p<0,001$). Quanto aos embriões grau 1 a diferença não é estatisticamente significativa entre grupos (25,84% vs 30,21%). Tabela IX).

A regressão linear realizada, considerando o grau embrionário como variável dependente, não obteve nenhuma correlação estatisticamente significativa.

Neste estudo, 60,1% das transferências embrionárias ocorreram ao 3º dia do embrião e 39,9% ao 5º dia do embrião, como se pode verificar no Gráfico 2.

Dos casos estudados, 46,0% dos casais não congelaram embriões. No grupo 1, apenas 19,2% dos casais não congelaram embriões e a maioria dos casais congelou os embriões por risco de SHEO (43,2%), enquanto a maioria dos casais do grupo 2 não congelou embriões (56,7%) e dos casais que congelaram, a maioria congelou os restantes embriões não transferidos (32,7%) (Tabela XIV).

Por fim, a transferência embrionária a fresco foi realizada em 322 casos (33,6% do grupo 1; 89,2% do grupo 2; Gráfico 3). A taxa de gravidez analítica (β -HCG ≥ 25 UI/L) foi de 31,0% no grupo 1 e 31,4% no grupo 2 e a taxa de gravidez clínica no grupo 1 foi 23,8% e no grupo 2 foi 29,3%, sem diferença estatisticamente significativa entre grupos (Tabela XV).

Considerando as taxas de gravidez como variáveis principais, não se encontraram correlações significativas com a taxa de gravidez analítica (Tabela XVI) e encontrou-se uma correlação positiva da taxa de gravidez clínica com a endometriose ($B=0,196$; $p=0,017$) e com as mulheres ex-fumadoras ($B=0,262$; $p=0,007$) (Tabela XVII).

4. DISCUSSÃO

Embora tenham sido publicados vários ensaios sobre o *triggering* da maturação final dos ovócitos por agonistas de GnRH em protocolos de estimulação ovárica com antagonistas de GnRH, a avaliação da sua eficácia clínica através de ensaios clínicos randomizados é pouco frequente.

Analisando os resultados, observa-se que o uso de triptorrelina como *trigger* ovulatório pode estar associado a uma contagem significativamente superior de folículos, COC maduros e embriões 2PN em comparação com o uso de HCG. A taxa de fecundação foi ligeiramente superior no grupo HCG em comparação com o grupo de triptorrelina, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa. Além disso, o número de embriões transferidos e a taxa de recuperação foram significativamente superiores no grupo HCG, porém a utilização total de embriões foi estatisticamente superior no grupo triptorrelina, pelo que terão sido criopreservados mais embriões neste grupo.

Relativamente à qualidade embrionária, os resultados sugerem que o *trigger* com triptorrelina, embora pareça estar associado a uma produção de embriões de boa qualidade (grau 1) sem diferença significativa, parece também estar associado a uma percentagem relativa superior de embriões de qualidade inferior (grau 3), em comparação com o uso de HCG. De facto, segundo o sistema de classificação introduzido no consenso de Istambul de 2011, os graus 1 e 2 apresentam <25% de fragmentação, sendo considerados de boa (<10% fragmentação) e razoável (10-25% fragmentação) qualidade, respetivamente.¹³ Por sua vez, são considerados embriões de grau 3 os que apresentam >25% de fragmentação, e, portanto, de pior qualidade.¹³ Foi demonstrado que um alto grau de fragmentação se correlaciona negativamente com as taxas de implantação e gravidez.¹⁴

Neste Centro de PMA, os embriões podem ser transferidos ao 3º ou ao 5º dia, pelo que nem todos se encontram no estadio de blastocisto. Assim sendo, a quantidade de blastocistos obtidos não pode ser considerada na avaliação da qualidade embrionária.

Os resultados indicam ainda que, apesar das diferenças na proporção de transferências embrionárias a fresco entre os grupos triptorrelina e HCG, não houve diferença estatisticamente significativa nas taxas de gravidez entre os dois grupos após transferência a fresco. Isto sugere que o uso de triptorrelina como *trigger* ovulatório não afetou adversamente as taxas de gravidez em comparação com o uso de HCG. Este estudo apenas considerou as taxas de gravidez após transferências embrionárias a fresco, uma vez que a transferência de embriões criopreservados exige a realização de um outro protocolo de estimulação e que, por isso, poderia influenciar os resultados obtidos.

Alguns estudos apresentaram resultados consistentes com os achados do presente. Em 2010, Oktay et al observaram que embora o número total de ovócitos tenha sido semelhante entre

os dois grupos, foram observados significativamente mais ovócitos maduros, maior taxa de fertilização e maior número de embriões 2PN após o *trigger* com leuprolida (agonista de GnRH).^{4,15} Humaidan et al (2005) relataram que embora significativamente mais ovócitos tenham sido recuperados após HCG do que após buserelina (agonista de GnRH), a taxa de maturação de ovócitos foi superior após buserelina, levando a ovócitos mais maduros, e ainda que as taxas de fertilização foram semelhantes entre os dois grupos.^{4,16} No entanto, obtiveram uma taxa de gravidez clínica reduzida (agonista de GnRH 6%, HCG 36%), com aumento dos abortamentos precoces (agonista de GnRH 79%, HCG 4%).^{4,16} Numa meta-análise inicial, incluindo três estudos, determinou-se que o agonista do GnRH tinha eficácia semelhante ao HCG no que diz respeito ao número de ovócitos maduros recuperados, à taxa de maturação dos ovócitos, à taxa de fertilização e à qualidade dos embriões.^{4,17}

Como descrito acima, o *trigger* com agonista do GnRH induz um aumento endógeno de FSH e também de LH e estudos sugerem um potencial impacto favorável do FSH no processo de maturação nuclear, promovendo ativamente a retoma da meiose.^{7,16} Embora isto pareça favorecer a maturação dos ovócitos e o desenvolvimento do embrião, uma grande desvantagem dos ciclos com *trigger* com agonistas de GnRH é o efeito luteolítico.^{6,7} Estudos sugerem que o *trigger* da maturação final do ovócito por agonista de GnRH poderia estar associado a uma fase lútea anômala devido à estimulação insuficiente da formação do corpo lúteo e que o procedimento de suporte da fase lútea empregado poderia não ser suficiente para superar esse defeito da fase lútea.¹⁶⁻¹⁸ As consequências de uma fase lútea anormal incluem recetividade endometrial, taxas de implantação e taxas de gravidez com embriões frescos reduzidas.^{5,8} Alternativamente, foi sugerido que o *trigger* com agonista GnRH possivelmente prejudica a capacidade de desenvolvimento dos ovócitos, embora isso pareça improvável tendo em conta os resultados comparáveis para a maturidade do ovócito, taxa de fertilização e desenvolvimento embrionário.¹⁶⁻¹⁸

Além disso, excelentes taxas de gravidez foram descritas em mulheres que receberam embriões de ciclos de dadoras de ovócitos após *trigger* com agonista de GnRH e em mulheres que foram submetidas a transferência de embriões criopreservados nas quais os ovócitos foram obtidos a partir de ciclos com *trigger* com agonista de GnRH a fresco.^{8,19} Estas evidências excluem qualquer possível efeito adverso do agonista de GnRH na qualidade do ovócito e do embrião.⁸ Contudo, estes estudos apenas apresentam a percentagem de embriões de boa qualidade obtida, pelo que são necessários mais estudos para confirmação e compreensão da maior proporção de embriões em grau 3 obtida no grupo do agonista de GnRH.

Assim, o agonista de GnRH pode induzir um aumento de gonadotrofinas suficiente para a maturação dos ovócitos, mas induz uma duração mais curta da exposição ao LH do que o HCG. Embora isto proporcione um perfil de segurança melhorado, a mesma propriedade resulta numa

menor probabilidade de corpos lúteos funcionais e numa maior ênfase no suporte adequado da fase lútea para manter as taxas de gravidez, o que pode exigir a adição de baixas doses de HCG para suporte lúteo em ciclos frescos de FIV.⁴ Um *dual trigger* com agonista de GnRH e HCG pode melhorar a qualidade do ovócito e do embrião, ao mesmo tempo que apoia a fase lútea.^{6,7} Também o suporte da fase lútea com progesterona e estradiol supera esse efeito colateral.⁷

Neste estudo foram ainda analisados potenciais fatores confundidores, como idades, IMC, tabagismo, tempo de infertilidade, causa de infertilidade, presença ou ausência endometriose, motivo do *freeze-all*, valor de AMH e a contagem de folículos antrais, que poderiam alterar os resultados.

Observando os resultados, o uso de triptorrelina como *trigger* ovulatório parece estar associado a uma população de doentes mais jovens e a menos ciclos prévios por técnicas de PMA em comparação com o uso de HCG. Sugerem ainda que as doentes no grupo de triptorrelina tendem a ter um IMC médio mais alto comparativamente com o grupo HCG. Quanto ao tabagismo, embora as percentagens de fumadores e ex-fumadores sejam mais altas no grupo de triptorrelina, essa diferença não é estatisticamente significativa em comparação com o grupo HCG. Estes resultados podem ser explicados pelo próprio processo clínico de seleção das doentes para cada um dos *triggers* ovulatórios, sendo privilegiado o agonista de GnRH nas mulheres com maior risco de SHEO.^{20,21}

Relativamente à causa de infertilidade, a infertilidade mista é a causa mais frequente em ambos os grupos, no entanto a causa ovocitária é mais frequente no grupo que recebeu HCG. A análise da causa de infertilidade como fator confundidor mostrou que o número de COC maduros é significativamente superior no fator masculino relativamente à referência (fator ovocitário) e que a taxa de gravidez clínica é significativamente superior nas mulheres que apresentam endometriose. Tudo isto é importante para compreender melhor como as características das doentes podem influenciar a escolha, a personalização e os resultados dos tratamentos de infertilidade.^{11,20}

Analicamente, os resultados mostram que o grupo de doentes que receberam triptorrelina está associado a níveis mais elevados de LH no 3º dia de estimulação ovárica, de AMH e de progesterona e estradiol após a estimulação ovárica. Além disso, estas doentes apresentaram também uma contagem de folículos antrais superior em comparação com o grupo HCG. Enquanto o grupo HCG teve um nível ligeiramente mais alto de FSH no 3º dia de estimulação ovárica. Analisando estes resultados como potenciais fatores confundidores verifica-se que o número de COC maduros aumenta com o aumento do valor de AMH e é significativamente maior quando estão presentes mais de 5 folículos antrais. Estes resultados sugerem que o uso de triptorrelina como *trigger* ovulatório está associado a uma população de mulheres com uma reserva ovárica aparentemente melhor, medida pela AMH e pela contagem de folículos antrais, em comparação

com o uso de HCG.²⁰ O que estará de acordo, mais uma vez, com o próprio processo clínico de seleção das doentes para cada um dos *triggers* ovulatórios, privilegiando o agonista de GnRH nas mulheres com maior risco de SHEO.^{20,21}

Estes resultados sugerem também que, embora as gonadotrofinas mais comuns tenham sido semelhantes em ambos os grupos, houve diferenças estatisticamente significativas na duração da estimulação ovárica, tendo necessitado o grupo do *trigger* com triptorrelina de estimulação por mais tempo. Relativamente à dose necessária de gonadotrofinas, esta deve ser definida individualmente, de modo a maximizar os efeitos benéficos e a minimizar os riscos e tomando em consideração fatores, como a idade da mulher, o valor de FSH basal, o IMC, eventuais hábitos tabágicos e o número de folículos antrais.¹¹ A dose total de gonadotrofinas administradas não diferiu significativamente entre os dois grupos.

As razões para congelar embriões variaram entre os grupos triptorrelina e HCG, com uma proporção maior de casais do grupo HCG sem necessidade de congelar embriões, e a principal razão sendo os embriões não transferidos. Por outro lado, no grupo triptorrelina, a principal razão foi o risco de SHEO. Efetivamente, em mulheres com risco de SHEO é recomendado o *trigger* com agonista de GnRH para a maturação final dos ovócitos e uma estratégia de *freeze-all* para eliminar o risco de SHEO de início tardio.²¹

Por fim, é importante reconhecer potenciais limitações do estudo que possam influenciar a interpretação dos resultados, como o tempo de duração do estudo, tamanho da amostra, viés de seleção ou potenciais confundidores não controlados. Outros estudos e pesquisas são necessários para corroborar estes resultados e compreender completamente os efeitos do uso de triptorrelina na qualidade ovocitária e embrionária. Ainda assim, os resultados podem fornecer informações para futuras pesquisas.

5. CONCLUSÃO

Atualmente, a infertilidade afeta milhões de casais e o número de ciclos de FIV tem vindo a aumentar. Sendo o *trigger* ovulatório uma das etapas mais essenciais deste procedimento para atingir o maior número de ovócitos e aumentar a taxa de gravidez, torna-se importante otimizar os resultados e a minimizar os riscos.

No geral, os resultados deste estudo sugerem que, apesar de não haver diferenças significativas nas taxas de gravidez, o uso de triptorrelinina como *trigger* ovulatório parece estar associado a um maior número de ovócitos e embriões, sem diferença significativa na proporção de embriões de melhor qualidade. Pode haver impacto na qualidade embrionária, dado que no grupo de estudo se demonstrou uma maior proporção de embriões em grau 3, sem impacto na taxa de gravidez após transferência a fresco. São necessários mais estudos para confirmação desta associação.

Estas informações são importantes e úteis para a otimização de protocolos de tratamento de FIV e para a otimização das taxas de sucesso de gravidez. Além de mostrar a importância de considerar diversos fatores na personalização dos tratamentos de reprodução assistida para cada casal.

6. APÊNDICE

6.1. TABELAS

Tabela I - Características da Amostra

	TRIPTORRELINA (N=125)	HCG (N=313)	VALOR P
IDADE FEMININA (anos)	33,83 ± 3,39	35,39 ± 3,09	<0,001
IDADE MASCULINA (anos)	35,82 ± 4,53	37,78 ± 5,05	<0,001
IMC (Kg/m ²)	25,38 ± 4,09	23,71 ± 4,09	<0,001
Nº CICLOS	1,14 ± 0,40	1,31 ± 0,60	<0,001
TEMPO DE INFERTILIDADE (meses)	44,58 ± 25,61	44,89 ± 24,09	0,452
FSH (mUI/mL)	6,66 ± 1,89	7,62 ± 2,69	<0,001
LH (mUI/mL)	8,63 ± 8,59	6,31 ± 2,90	<0,001
AMH (pmol/L)	35,35 ± 25,16	16,43 ± 11,92	<0,001

Tabela I - Tabagismo no Elemento Feminino

TABAGISMO (ELEMENTO FEMININO)	TRIPTORRELINA (N=125)	HCG (N=313)	TOTAL (N=438)	VALOR P
NÃO FUMADORA	83 (66,4%)	232 (74,1%)	315 (71,9%)	0,264
FUMADORA	29 (23,2%)	57 (18,2%)	86 (19,6%)	
EX-FUMADORA	13 (10,4%)	24 (7,7%)	37 (8,4%)	

Tabela II - Tabagismo no Elemento Masculino

TABAGISMO (ELEMENTO MASCULINO)	TRIPTORRELINA (N=125)	HCG (N=313)	TOTAL (N=438)	VALOR P
NÃO FUMADOR	60 (48,0%)	173 (55,3%)	233 (53,2%)	0,349
FUMADOR	47 (37,6%)	97 (31,0%)	144 (32,9%)	
EX-FUMADOR	18 (14,4%)	43 (13,7%)	61 (13,9%)	

Tabela III - Fatores de Infertilidade

FATORES DE INFERTILIDADE	TRIPTORRELINA (N=125)	HCG (N=313)	TOTAL (N=438)	VALOR P
OVULATÓRIO	25 (20,2%)	70 (22,4%)	95 (21,7%)	0,039
OVOCITÁRIO	2 (1,6%)	27 (8,6%)	29 (6,6%)	
UTERINO	4 (3,2%)	13 (4,2%)	17 (3,9%)	
TUBAR	9 (7,3%)	28 (8,9%)	37 (8,5%)	
CERVICAL	0 (0,0%)	4 (1,3%)	4 (0,9%)	
MISTO FEMININO	18 (14,5%)	36 (11,5%)	54 (12,4%)	
MASCULINO	9 (7,3%)	35 (11,2%)	44 (10,1%)	
MISTO (FEMININO + MASCULINO)	48 (38,7%)	80 (25,6%)	128 (29,3%)	
IDIOPÁTICO	9 (7,3%)	20 (6,4%)	29 (6,6%)	

Tabela IV - Endometriose

ENDOMETRIOSE	TRIPTORRELINA (N=125)	HCG (N=313)	TOTAL (N=438)	VALOR P
SIM	109 (87,2%)	279 (89,4%)	388 (88,8%)	0,506
NÃO	16 (12,8%)	33 (10,6%)	49 (11,2%)	

Tabela V - Contagem de Folículos Antrais

FOLÍCULOS ANTRAIS	TRIPTORRELINA (N=115)	HCG (N=262)	TOTAL (N=377)	VALOR P
≤ 5	6 (5,2%)	51 (19,5%)	57 (15,1%)	<0,001
> 5	109 (94,8%)	211 (80,5%)	320 (84,9%)	

Tabela VI - Gonadotrofinas Utilizadas

	TRIPTORRELINA (N=125)	HCG (N=313)	TOTAL (N=438)	VALOR P
GONAL®	43 (34,4%)	69 (22,0%)	112 (25,6%)	<0,001
BEMFOLA®	16 (12,8%)	19 (6,1%)	35 (8,0%)	
OVALEAP®	6 (4,8%)	8 (2,6%)	14 (3,2%)	
MENOPUR®	7 (5,6%)	44 (14,1%)	51 (11,6%)	
ELONVA®	0 (0%)	4 (1,3%)	4 (0,9%)	
PERGOVERIS®	4 (3,2%)	63 (20,1%)	67 (15,3%)	
PUREGON®	46 (36,8%)	74 (23,6%)	120 (27,4%)	
ASSOCIAÇÃO DE FÁRMACOS	3 (2,4%)	32 (10,2%)	35 (8,0%)	

Tabela VII - Caracterização da Estimulação Ovárica

	TRIPTORRELINA (N=125)	HCG (N=313)	VALOR P
DOSE TOTAL DE GONADOTROFINAS (UI)	2435,80 ± 1673,75	2511,33 ± 1166,49	0,322
TEMPO DE ESTIMULAÇÃO (dias)	10,50 ± 1,90	9,72 ± 2,00	<0,001
ESTRADIOL (pg/mL)	3554,08 ± 2436,84	1859,50 ± 1079,47	<0,001
PROGESTERONA (ng/mL)	1,33 ± 1,68	0,84 ± 1,05	<0,001
ESPESSURA DO ENDOMÉTRIO (mm)	10,04 ± 2,10	9,91 ± 2,13	0,281

Tabela VIII - Resultados Laboratoriais

	TRIPTORRELINA (N=125)	HCG (N=313)	VALOR P
Nº FOLÍCULOS	11,58 ± 5,79	5,61 ± 2,94	<0,001
Nº COC MADUROS	12,62 ± 6,30	6,32 ± 3,78	<0,001
Nº OVÓCITOS 2PN	8,26 ± 5,24	4,41 ± 3,26	<0,001
TAXA DE FECUNDAÇÃO	65,05%	68,80%	0,136
Nº EMBRIÕES 2PN	8,13 ± 5,23	4,32 ± 3,23	<0,001
Nº BLASTOCISTOS	4,50 ± 4,39	1,72 ± 2,53	<0,001
TOTAL DE EMBRIÕES G1	2,28 ± 2,28	1,49 ± 1,71	<0,001
% RELATIVA DE G1	25,84%	30,21%	0,154
TOTAL DE EMBRIÕES G2	1,61 ± 1,66	0,99 ± 1,02	<0,001
% RELATIVA DE G2	19,66%	25,85%	0,033
TOTAL DE EMBRIÕES G3	4,17 ± 3,48	1,77 ± 1,97	<0,001
% RELATIVA DE G3	44,86%	32,78%	<0,001
Nº EMBRIÕES TRANSFERIDOS	0,48 ± 0,78	1,24 ± 0,79	<0,001
Nº EMBRIÕES UTILIZADOS	3,37 ± 2,54	2,26 ± 1,73	<0,001
TAXA DE RECUPERAÇÃO	41,40%	54,05%	<0,001

Tabela IX - Análise de Fatores Confundidores do N° de COC Maduros

	B	IC A 95%	P
IDADE F	-0,041	-0,188 – 0,105	0,579
CAUSA INFERTILIDADE			
OVOCITÁRIO (REF)	–	–	–
MASCULINO	2,988	0,196 – 5,780	0,036
MISTA	1,640	-0,597 – 3,877	0,150
OVULATÓRIO	1,425	-0,895 – 3,745	0,228
UTERINO	0,344	-2,973 – 3,660	0,839
TUBAR	1,592	-1,153 – 4,338	0,255
IDIOPÁTICA	2,165	-0,720 – 5,049	0,141
MISTA FEMININA	0,660	-1,752 – 3,072	0,591
CERVICAL	0,729	-3,981 – 5,440	0,761
FREEZE ALL			
SHEO (REF)	–	–	–
NÃO CONGELOU	-7,274	-8,867 – (-5,680)	<0,001
ENDOMÉTRIO	-6,297	-9,289 – (-3,304)	<0,001
PROGESTERONA	-6,442	-9,602 – (-3,283)	<0,001
MISTO	-2,658	-4,792 – (-0,523)	0,015
RESTANTES	-4,868	-6,519 – (-3,217)	<0,001
COVID	1,414	-4,875 – 7,703	0,658
AMH	0,069	0,039 – 0,100	<0,001
FA (>5)	2,129	0,731 – 3,526	0,003

Tabela X - Análise de Fatores Confundidores da Taxa de Fecundação

	B	IC A 95%	P
FREEZE ALL			
SHEO (REF)	–	–	–
NÃO CONGELOU	-0,074	-0,174 – 0,026	0,146
ENDOMÉTRIO	0,037	-0,176 – 0,251	0,731
PROGESTERONA	0,102	-0,098 – 0,302	0,318
MISTO	0,035	-0,122 – 0,191	0,663
RESTANTES	0,166	0,058 – 0,273	0,003
COVID	-0,118	-0,466 – 0,229	0,504

Tabela XI - Análise de Fatores Confundidores do Nº de Embriões 2PN

	B	IC A 95%	P
IDADE F	0,001	-0,120 – 0,122	0,987
CAUSA INFERTILIDADE			
OVOCITÁRIO (REF)	–	–	–
MASCULINO	0,425	-1,880 – 2,730	0,717
MISTA	0,504	-1,343 – 2,351	0,592
OVULATÓRIO	0,975	-0,941 – 2,890	0,317
UTERINO	-0,432	-3,170 – 2,306	0,757
TUBAR	0,874	-1,393 – 3,141	0,449
IDIOPÁTICA	0,857	-1,524 – 3,239	0,479
MISTA FEMININA	0,515	-1,476 – 2,506	0,611
CERVICAL	1,397	-2,492 – 5,285	0,480
FREEZE ALL			
SHEO (REF)	–	–	–
NÃO CONGELOU	-7,274	-6,966 – (-4,336)	<0,001
ENDOMÉTRIO	-6,297	-6,770 – (-1,829)	<0,001
PROGESTERONA	-6,442	-7,105 – (-1,889)	<0,001
MISTO	-2,658	-2,808 – 0,716	0,244
RESTANTES	-4,868	-3,234 – (-0,508)	0,007
COVID	1,414	-13,272 – (-2,888)	0,002
AMH	0,069	-0,002 – 0,048	0,076
FA (>5)	2,129	-0,104 – 2,203	0,074

Tabela XII - Análise de Fatores Confundidores da Taxa de Recuperação

	B	IC A 95%	P
IDADE F	0,001	-0,120 – 0,122	0,987
FREEZE ALL			
SHEO (REF)	–	–	–
NÃO CONGELOU	-0,004	-0,111 – 0,103	0,940
ENDOMÉTRIO	-0,030	-0,231 – 0,172	0,773
PROGESTERONA	-0,113	-0,315 – 0,090	0,276
MISTO	-0,070	-0,217 – 0,076	0,344
RESTANTES	0,137	0,027 – 0,248	0,015
COVID	-0,037	-0,393 – 0,320	0,840
AMH	-0,002	-0,003 – 0,000	0,075

Tabela XIII - Motivo do Freeze-all

FREEZE-ALL	TRIPTORRELINA (N=125)	HCG (N=313)	TOTAL (N=438)
NÃO CONGELOU	24 (19,2%)	177 (56,7%)	201 (46,0%)
SHEO	54 (43,2%)	4 (1,3%)	58 (13,3%)
ENDOMÉTRIO	4 (3,2%)	8 (2,6%)	12 (2,7%)
PROGESTERONA	3 (2,4%)	11 (3,5%)	14 (3,2%)
MISTO	19 (15,2%)	8 (2,6%)	27 (6,2%)
RESTANTES	19 (15,2%)	102 (32,7%)	121 (27,7%)
COVID	2 (1,6%)	2 (0,6%)	4 (0,9%)

Tabela XIV - Resultados Clínicos

	TRIPTORRELINA (N=42)	HCG (N=280)	VALOR P
β-HCG (UI/L)	109,42 ± 233,87	136,73 ± 374,23	0,323
Nº SACOS NA ECOGRAFIA	0,80 ± 0,68	0,79 ± 0,57	0,478
TAXA DE GRAVIDEZ ANALÍTICA	31,0%	31,4%	0,951
TAXA DE GRAVIDEZ CLÍNICA	23,8%	29,3%	0,537

Tabela XV - Análise de Fatores Confundidores da Taxa de Gravidez Analítica

	B	IC A 95%	P
IDADE F	-0,015	-0,031 – 0,001	0,066
ENDOMETRIOSE (SIM)	0,137	-0,022 – 0,296	0,091

Tabela XVI - Análise de Fatores Confundidores da Taxa de Gravidez Clínica

	B	IC A 95%	P
ENDOMETRIOSE (SIM)	0,196	0,036 – 0,356	0,017
TABAGISMO F			
NÃO (REF)	–	–	–
SIM	0,040	-0,084 – 0,164	0,524
EX	0,262	0,072 – 0,451	0,007

6.2. GRÁFICOS

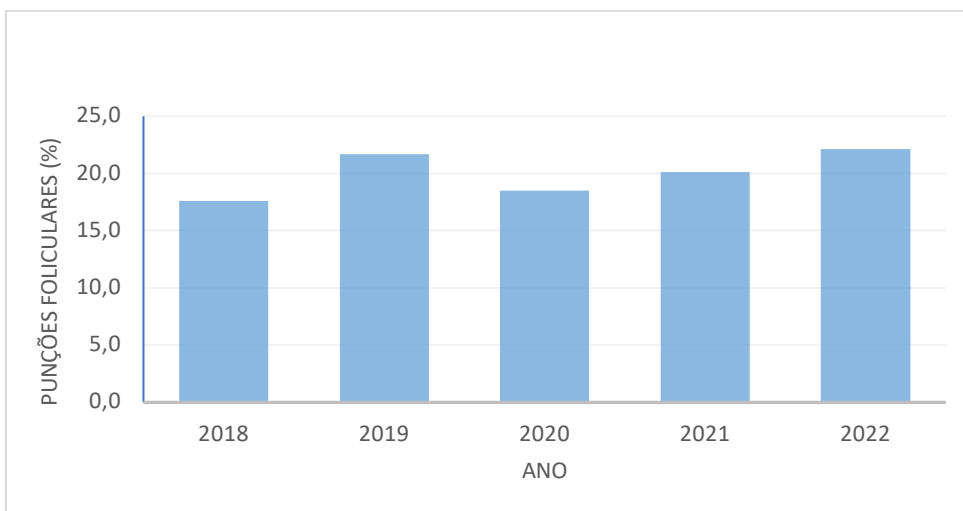


Gráfico 1 - Percentagem de punções foliculares realizadas por ano

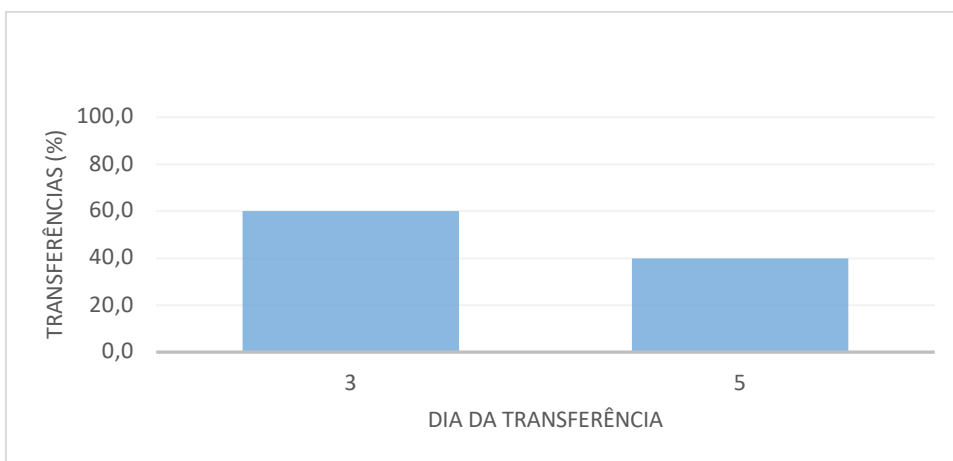


Gráfico 2 - Percentagem de transferências realizadas ao 3º e ao 5º dia

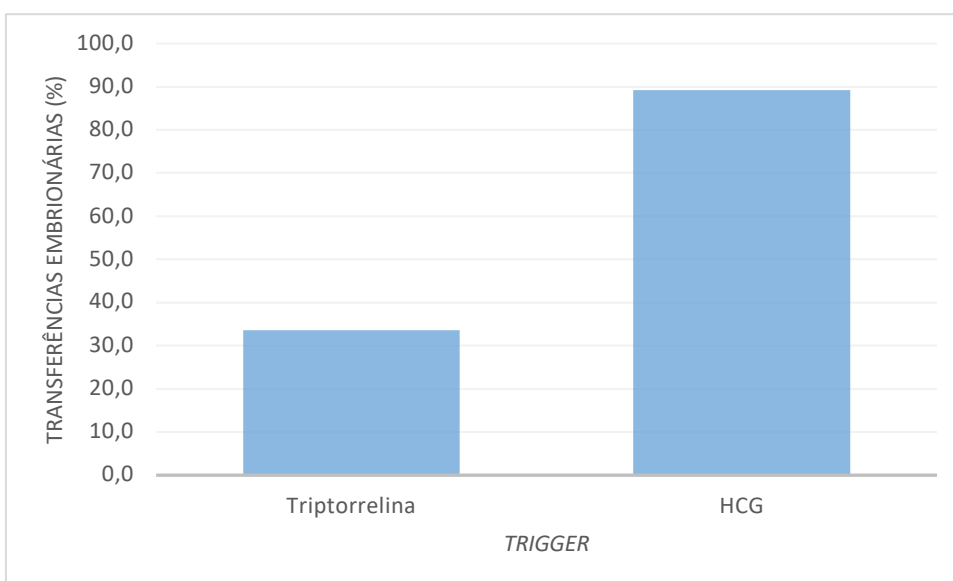


Gráfico 3 - Percentagem de transferências embrionárias realizadas por trigger

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹World Health Organization (WHO). (2022). Infertility. Disponível em https://www.who.int/health-topics/infertility#tab=tab_1. Consultado pela ultima vez a 2023/11/26.
- ²Maalouf, W.E., Mincheva, M.N., Campbell, B.K., Hardy, I.C.W. Effects of assisted reproductive technologies on human sex ratio at birth. *Fertility and Sterility*, 2014, 101(5), pp.1321-1325.
- ³World Health Organization (WHO). International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11) Geneva: WHO 2018.
- ⁴Abbara, A., Clarke, S.A., Dhillon, W.S. Novel Concepts for Inducing Final Oocyte Maturation in *In Vitro* Fertilization Treatment. *Endocr Rev*, 2018, 39(5), pp.593-628.
- ⁵Casper, R.F. Basic understanding of gonadotropin-releasing hormone–agonist triggering. *Fertility and Sterility*, 2015, 103(4), pp.867–869.
- ⁶Gurbuz, A. S., Gode, F., Uzman, M. S., et al. GnRH agonist triggering affects the kinetics of embryo development: a comparative study. *Journal of Ovarian Research*, 2016, 9(22).
- ⁷Taheripanah, R., Zamaniyan, M., Moridi, A., Taheripanah, A., & Malih, N. Comparing the effect of gonadotropin-releasing hormone agonist and human chorionic gonadotropin on final oocytes for ovulation triggering among infertile women undergoing intrauterine insemination: An RCT. *Int J Reprod BioMed*, 2017, 15(6), pp.351–356.
- ⁸Engmann, L., Benadiva, C., & Humaidan, P. GnRH agonist trigger for the induction of oocyte maturation in GnRH antagonist IVF cycles: a SWOT analysis. *Reproductive BioMedicine Online*, 2016, 32(3), pp.274–285.
- ⁹Humaidan, P., Kol, S., Papanikolaou, EG. GnRH agonist for triggering of final oocyte maturation: time for a change of practice? *Human Reproduction Update*, 2011, 17(4), pp.510–524.
- ¹⁰Alyasin, 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, 14(9), pp.557-566.
- ¹¹Direção Geral da Saúde (DGS). (2011). Norma de Conduta em Infertilidade para os Cuidados de Saúde Hospitalares, nº 004/2011.
- ¹²Lan, K.-C., Chen, Y.-C., Lin, Y.-C., & Tsai, Y.-R. Gonadotrophin-releasing hormone agonist triggering may improve central oocyte granularity and embryo quality. *Zygote*, 2020, 28(4), pp.337–343.
- ¹³Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Hum Reprod*, 2011, 26(6), pp.1270-83.
- ¹⁴Racowsky, C., Jackson, K.V., Cekleniak, N.A., Fox, J.H., Hornstein, M.D., Ginsburg, E.S. The number of eight-cell embryos is a key determinant for selecting day 3 or day 5 transfer. *Fertil Steril*, 2000, 73(3), pp.558-64.

- ¹⁵Okday, K., Türkçüoğlu, I., Rodriguez-Wallberg, K.A. GnRH agonist trigger for women with breast cancer undergoing fertility preservation by aromatase inhibitor/FSH stimulation. *Reprod Biomed Online*, 2010, 20(6), pp.783-8.
- ¹⁶Humaidan, P., Bredkjaer, H.E., Bungum, L., et al. GnRH agonist (buserelin) or hCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study. *Hum Reprod*, 2005, 20(5), pp.1213-20.
- ¹⁷Griesinger, G., Diedrich, K., Devroey, P., Kolibianakis, E.M. GnRH agonist for triggering final oocyte maturation in the GnRH antagonist ovarian hyperstimulation protocol: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2006, 12(2), pp.159-168.
- ¹⁸Kolibianakis, E.M., Schultze-Mosgau, A., Schroer, A., et al. A lower ongoing pregnancy rate can be expected when GnRH agonist is used for triggering final oocyte maturation instead of HCG in patients undergoing IVF with GnRH antagonists. *Hum Reprod*, 2005, 20(10), pp.2887-92.
- ¹⁹Acevedo, B., Gomez-Palomares, J.L., Ricciarelli, E., Hernández, E.R. Triggering ovulation with gonadotropin-releasing hormone agonists does not compromise embryo implantation rates. *Fertil Steril*, 2006, 86(6), pp.1682-7.
- ²⁰Devroey, P., Fauser, B.C., Diedrich, K.; Evian Annual Reproduction (EVAR) Workshop Group 2008. Approaches to improve the diagnosis and management of infertility. *Hum Reprod Update*, 2009, 15(4), pp.391-408.
- ²¹The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum Reprod Open*, 2020, 2020(2), hoaa009.

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

