

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA
GINECOLOGIA-OBSTETRÍCIA

Avaliação comparativa da folitropina alfa original e biossimilares em tratamentos de fertilização *in vitro*: impacto nos *outcomes* clínicos e reprodutivos

Marta Cabral Tavares

M

2026



Avaliação comparativa da folitropina alfa original e biossimilares em tratamentos de fertilização *in vitro*: impacto nos *outcomes* clínicos e reprodutivos

Estudante

Nome: Marta Cabral Tavares

Número de estudante: 202006784

Correio eletrónico: up202006784@edu.icbas.up.pt; marta.tavares25@hotmail.com

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Orientador

Nome: Professor Doutor Emídio André do Vale Fernandes

Assistente Graduado de Ginecologia/ Obstetrícia do Centro Materno-Infantil do Norte da Unidade Local de Saúde de Santo António, EPE

Professor Associado Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Marta Cabral Tavares

Prof. Doutor Emídio André do Vale Fernandes

Orientador

Junho, 2026

Declaração da integridade científica

Eu, Marta Cabral Tavares, declaro solenemente que esta dissertação, intitulada “Avaliação comparativa da folitropina alfa original e biossimilares em tratamentos de fertilização *in vitro* : impacto nos outcomes clínicos e reprodutivos”, é um trabalho original e genuíno. Durante o seu processo de investigação e elaboração, segui estritamente os princípios éticos e as normas académicas pela comunidade científica. Assumo total responsabilidade pelo conteúdo desta dissertação e estou ciente das possíveis consequências de qualquer violação dos princípios da integridade científica.

Agradecimentos

Ao meu Orientador, Prof. Doutor Emídio, pela orientação, disponibilidade e apoio prestados ao longo da realização desta dissertação. Agradeço a sua empatia, dedicação e profissionalismo, que foram fundamentais à superação dos desafios encontrados ao longo deste trabalho.

À Prof^a Doutora Carolina Lemos, pelo auxílio na organização da base de dados e na análise estatística, imprescindível à concretização desta dissertação. Agradeço a simpatia e acompanhamento desde o início do trabalho.

À minha família, pelo apoio incondicional, incentivo e compreensão constantes durante a escrita desta dissertação e ao longo de todo o curso. Um especial agradecimento à Leonor, por ser a minha maior fonte de motivação e inspiração.

Aos meus amigos, pelo companheirismo, amizade e espírito de entreajuda que construímos ao longo destes seis anos. Obrigada por tornarem o Porto a minha segunda casa.

A todos os professores e colegas que se cruzaram comigo durante este percurso e contribuíram para a conclusão desta etapa com sucesso.

Resumo

Introdução: A infertilidade é uma doença do sistema reprodutivo que afeta milhões de casais em todo o mundo, incluindo cerca de 9 a 10% da população portuguesa em idade reprodutiva. Entre as abordagens terapêuticas disponíveis, as técnicas de procriação medicamente assistida (PMA), nomeadamente a fertilização *in vitro* (FIV) convencional e a microinjeção intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI), constituem opções fundamentais no tratamento da infertilidade feminina e masculina. A estimulação ovárica controlada (EOC), etapa fundamental destes procedimentos, recorre frequentemente à administração de gonadotrofinas recombinantes, como a folitropina alfa, visando otimizar a resposta ovárica e aumentar as probabilidades de sucesso reprodutivo. Após a introdução do fármaco original GONAL-f®, surgiram os respetivos fármacos bioequivalentes como o Bemfola® e o Ovaleap®, aprovados com base na demonstração de equivalência farmacocinética, eficácia clínica e segurança. Contudo, a evidência disponível permanece limitada, sobretudo no que concerne a *outcomes* de maior relevância clínica, como a taxa de nascidos vivos (LBR) e a taxa cumulativa de nascidos vivos (CLBR), bem como a sua aplicabilidade em diferentes perfis de doentes submetidas a FIV/ICSI.

Material e métodos: Estudo observacional retrospectivo, que inclui mulheres submetidas a FIV/ICSI, projetado para comparar os principais *outcomes* reprodutivos associados à utilização da folitropina alfa original e dos seus bioequivalentes. Foram incluídas 466 mulheres, correspondendo a 540 punções foliculares. A amostra foi dividida segundo a idade inferior ou igual e superior a 35 anos, classes de IMC, Percentis (Pc) de AMH e de estradiol (E2) basal (<Pc25; Pc25-Pc75; >Pc75) e razão FSH:LH inferior e superior a 1,05 (Pc50).

Resultados e Discussão: Observaram-se diferenças entre os grupos tratados com GONAL-f®, Bemfola® e Ovaleap®, embora a maioria dos *outcomes* reprodutivos não tenha apresentado diferenças estatisticamente significativas. O GONAL-f® é mais frequentemente utilizado nas mulheres mais velhas e com maior complexidade clínica, mas sem significância estatística comparativamente aos restantes grupos. O Bemfola® associou-se a taxas de gravidez clínica, LBR e CLBR superiores, mas sem significância estatística comparativamente aos restantes grupos. O Ovaleap® apresentou melhores resultados laboratoriais e embrionários, como taxas de fertilização, de clivagem embrionária e de formação de blastocistos, mas sem significância estatística comparativamente aos restantes grupos. Adicionalmente, fatores como idade avançada e menor reserva ovárica associaram-se a piores *outcomes* reprodutivos, reforçando a importância das características basais das doentes na resposta à EOC e no sucesso dos ciclos de FIV/ICSI. As disparidades de resultados entre artigos podem ser atribuídas a diferenças nas populações, tamanho amostral e nas imprecisões nas definições de LBR e CLBR.

Conclusão: A folitropina alfa original e os seus bioequivalentes apresentam eficácia clínica e laboratorial globalmente semelhante em ciclos FIV/ICSI. As diferenças observadas relacionam-se sobretudo com as características basais das mulheres e não com as diferenças intrínsecas entre os fármacos, reforçando a utilização dos bioequivalentes como alternativas eficazes e seguras na EOC.

Palavras-chave

Infertilidade; Procriação medicamente assistida; Fertilização *in vitro*; Estimulação ovárica controlada; Hormona folículo-estimulante recombinante; Gonadotrofinas; Bioequivalentes; Folitropina alfa; Taxa de nascidos vivos; Taxa de nascidos vivos cumulativa.

Abstract

Introduction: Infertility is a reproductive disorder that affects millions of couples worldwide, including approximately 9 to 10% of the Portuguese population in reproductive years. Among the available therapeutic approaches, assisted reproductive technologies (ART), namely conventional *in vitro* fertilization (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI), are key options in the treatment of female and male infertility. Controlled ovarian stimulation (COS), a fundamental step in these procedures, frequently involves the administration of recombinant gonadotropins, such as follitropin alfa, to optimize the ovarian response and increase the chances of reproductive success. Following the introduction of the original drug GONAL-f®, biosimilar drugs such as Bemfola® and Ovaleap® emerged, approved based on demonstrations of pharmacokinetic equivalence, clinical efficacy, and safety. However, the available evidence remains limited, particularly regarding outcomes of greater clinical relevance, such as the live birth rate (LBR) and the cumulative live birth rate (CLBR), as well as their applicability in different patient profiles undergoing IVF/ICSI.

Materials and Methods: A retrospective observational study involving women undergoing IVF/ICSI, designed to compare the main reproductive outcomes associated with the use of the original follitropin alfa and its biosimilars. A total of 466 women were included, corresponding to 540 follicular aspirations. The sample was divided according to age, less than or equal to and greater than 35 years, BMI classes, percentiles (Pc) of AMH and basal estradiol (E2) (<Pc25; Pc25-Pc75; >Pc75), and FSH:LH ratio below and above 1.05 (Pc50).

Results and Discussion: Differences were observed between the groups treated with GONAL-f®, Bemfola®, and Ovaleap®, although most reproductive outcomes did not show statistically significant differences. GONAL-f® is more frequently used in older women and those with greater clinical complexity, with no statistical significance compared to the other groups. Bemfola® was associated with higher rates of clinical pregnancy, live birth rate (LBR), and clinical live birth rate (CLBR), with no statistical significance compared to the other groups. Ovaleap® showed better laboratory and embryonic outcomes, such as fertilization rates, embryo cleavage rates, and blastocyst formation rates, with no statistical significance compared to the other groups. Additionally, factors such as advanced age and lower ovarian reserve were associated with poorer reproductive outcomes, reinforcing the importance of patients' baseline characteristics in response to OCl and the success of IVF/ICSI cycles. Disparities in results across articles may be attributed to differences in the populations, sample size and inaccuracies in the definitions of LBR and CLBR.

Conclusion: The original follitropin alfa and its biosimilars demonstrate overall similar clinical and laboratory efficacy in IVF/ICSI cycles. The observed differences are primarily related to the women's baseline characteristics rather than intrinsic differences between the drugs, reinforcing the use of biosimilars as effective and safe alternatives in assisted reproductive technology (ART).

Keywords:

Infertility; Assisted reproductive technology; *In vitro* fertilization; Controlled ovarian hyperstimulation; Follicle-stimulating hormone; Gonadotropins; Biosimilars; Follitropin alfa; Live birth rate; Cumulative live birth rate.

Lista De Abreviaturas

2PN – Dois pró-núcleos

AMH – Hormona anti-Mülleriana, do inglês *Anti-Müllerian hormone*

Asn52 – Região asparagina 52 da subunidade alfa do FSH

CLBR – Taxa cumulativa de nados-vivos, do inglês *Cumulative live birth rate*

CMIN – Centro Materno-Infantil do Norte Doutor Albino Aroso

COC – Complexos cúmulos-ovócitos

CFA – Contagem de folículos antrais

E2 – Estradiol

EOC – Estimulação ovárica controlada

EMA – Agência Europeia do Medicamento, do inglês *The European Medicines Agency*

FDA – Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos, do inglês *U.S. Food and Drug Administration*

FIV – Fertilização *in vitro*

FIVc – Fertilização *in vitro* convencional

FSH – Hormona folículo-estimulante

GnRH – Hormona libertadora de gonadotrofinas, do inglês *Gonadotropin – Releasing Hormone*

hMG - Gonadotrofina menopáusic humana

ICSI – Microinjeção intracitoplasmática de espermatozoide, do inglês *Intracytoplasmic Sperm Injection*

IUI – Inseminação intrauterina

IMC – Índice de massa corporal

LBR – Taxa de nados vivos, do inglês *Live birth rate*

LH – Hormona luteinizante

OMS – Organização Mundial de Saúde

PMA – Procriação medicamente assistida

rFSH – Hormona FSH recombinante humana

rLH – Hormona LH recombinante humana

SHEO – Síndrome de hiperestimulação ovárica

SOP – Síndrome do ovário poliquístico

SPMR – Sociedade Portuguesa de Medicina da Reprodução

TEC – Transferência de embriões criopreservados

TEF – Transferência de embriões a fresco

TESE – Extração testicular de espermatozóides, do inglês *Testicular Sperm Extraction*

UE – União Europeia

UI – Unidades internacionais

Índice

Resumo	i
Palavras-chave.....	i
<i>Abstract</i>	ii
<i>Keywords:</i>	ii
Lista De Abreviaturas.....	iii
Lista de Tabelas	vi
Introdução	1
Materiais e Métodos.....	7
Desenho do estudo e Participantes	7
Estimulação ovárica controlada e técnicas de fertilização <i>in vitro</i> (FIV).....	8
Medidas de avaliação primária e secundária.....	8
Análise estatística.....	9
Resultados	10
Discussão.....	16
Conclusão.....	21
Apêndices.....	22
Bibliografia	40

Lista de Tabelas

Tabela I - Análise descritiva da amostra.

Tabela II - Características reprodutivas básicas e níveis hormonais das técnicas de fertilização *in vitro* (FIV) de acordo com o fármaco realizado.

Tabela III - Características intra-ciclo e resultados reprodutivos das técnicas de fertilização *in vitro* (FIV) de acordo com o fármaco realizado.

Tabela IV - Características reprodutivas básicas e níveis hormonais das técnicas de fertilização *in vitro* (FIV) de acordo com o fármaco realizado e idade inferior a 35 anos.

Tabela V - Características intra-ciclo e resultados reprodutivos das técnicas de fertilização *in vitro* (FIV) de acordo com o fármaco realizado e idade inferior a 35 anos.

Tabela VI - Características reprodutivas básicas e níveis hormonais das técnicas de fertilização *in vitro* (FIV) de acordo com o fármaco realizado e idade igual ou superior a 35 anos.

Tabela VII - Características intra-ciclo e resultados reprodutivos das técnicas de fertilização *in vitro* (FIV) de acordo com o fármaco realizado e idade igual ou superior a 35 anos.

Tabela VIII - Características reprodutivas básicas e níveis hormonais das técnicas de fertilização *in vitro* (FIV) de acordo com o fármaco realizado e classe de índice de massa corporal (IMC).

Tabela IX - Características intra-ciclo e resultados reprodutivos das técnicas de fertilização *in vitro* (FIV) de acordo com o fármaco realizado e classe de índice de massa corporal (IMC).

Tabela X - Características reprodutivas básicas e níveis hormonais das técnicas de fertilização *in vitro* (FIV) de acordo com o fármaco realizado e percentis de níveis de hormona anti-Mülleriana (AMH).

Tabela XI - Características intra-ciclo e resultados reprodutivos das técnicas de fertilização *in vitro* (FIV) de acordo com o fármaco realizado e percentis de níveis de hormona anti-Mülleriana (AMH).

Tabela XII - Características reprodutivas básicas e níveis hormonais das técnicas de fertilização *in vitro* (FIV) de acordo com o fármaco realizado e a razão hormona luteinizante/hormona folículo-estimulante (FSH:LH).

Tabela XIII - Características intra-ciclo e resultados reprodutivos das técnicas de fertilização *in vitro* (FIV) de acordo com o fármaco realizado e a razão hormona luteinizante/hormona folículo-estimulante (FSH:LH).

Tabela XIV - Características reprodutivas básicas e níveis hormonais das técnicas de fertilização *in vitro* (FIV) de acordo com o fármaco realizado e percentis de estradiol (E2) basal.

Tabela XV - Características intra-ciclo e resultados reprodutivos das técnicas de fertilização *in vitro* (FIV) de acordo com o fármaco realizado e percentis de estradiol (E2) basal.

Tabela XVI - Correlações de *Spearman* entre os níveis de hormona anti-Mülleriana (AMH), idade, índice de massa corporal (IMC), estradiol (E2) basal e razão hormona luteinizante/hormona folículo-estimulante (FSH:LH), e as características intra-ciclo e resultados reprodutivos.

Introdução

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define a infertilidade como uma doença do sistema reprodutivo traduzida na incapacidade de obter uma gravidez clínica após 12 meses ou mais de relações sexuais regulares e sem uso de contraceção ^(1, 2). Estima-se que, na atualidade, a infertilidade afete cerca de 48 milhões de casais, a nível global ⁽³⁾. Em Portugal, um estudo desenvolvido através de inquéritos à comunidade, permitiu estimar a prevalência de infertilidade ao longo da vida entre os 9% e os 10%, à semelhança do cenário Europeu ⁽⁴⁾. A infertilidade é classificada como primária quando nunca ocorreu gravidez prévia, e secundária, quando já houve pelo menos uma gravidez, independentemente do desfecho ⁽⁵⁾. De acordo com a Sociedade Portuguesa de Medicina da Reprodução (SPMR), existe uma proporção muito semelhante entre os fatores de infertilidade femininos e masculinos. Os fatores femininos representam isoladamente cerca de 30 a 40% dos casos, sendo a disfunção ovulatória, os fatores tubários, a endometriose e as alterações anatómicas as causas mais comuns. Já os fatores masculinos estão presentes isoladamente em cerca de 20 a 30% dos casos, e em associação com outros fatores, em cerca de 50%, sendo frequentemente relacionados com alterações na espermatogénese, disfunção testicular, alterações genéticas e fatores de estilo de vida ^(6, 7).

Os tratamentos de primeira linha na infertilidade incluem, sobretudo, indutores orais da ovulação, como o letrozol e o citrato de clomifeno, ou gonadotrofinas, utilizados em monoterapia ou em associação, com posterior coito programado ou inseminação intrauterina (IIU). Na ausência de resposta a estas abordagens, são indicadas as terapêuticas de segunda linha, nomeadamente, as técnicas de fertilização *in vitro* (FIV) ⁽⁸⁾. A IIU é considerada uma técnica de procriação medicamente assistida (PMA) de primeira linha, na qual a fecundação ocorre *in vivo* na cavidade uterina ⁽⁹⁾. As técnicas de PMA de segunda linha, como a fertilização *in vitro* convencional (FIVc) e a microinjeção intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI), envolvem a fertilização em ambiente laboratorial ^(10, 11). Em Portugal, a Lei nº 32/2006 estabelece que as técnicas de PMA são um método subsidiário, e não alternativo, de procriação, utilizadas no tratamento da infertilidade, de doenças graves ou perante o risco de transmissão de doenças genéticas, infecciosas ou outras, podendo também ser aplicadas a todas as mulheres, independentemente do diagnóstico de infertilidade ⁽¹²⁾. Estas técnicas estão acessíveis a casais de sexo diferente ou de mulheres, casados ou em condições análogas à dos cônjuges, bem como a todas as mulheres, independentemente do estado civil e da orientação sexual ^(12, 13).

Um ciclo de FIV (FIVc ou ICSI) inicia-se com a estimulação ovárica controlada (EOC), a qual se baseia em três princípios fundamentais: induzir o desenvolvimento multifolicular com

gonadotrofinas exógenas, hormona folículo-estimulante (FSH) e/ou a hormona luteinizante (LH); prevenir o pico prematuro da LH e desencadear a maturação ovocitária final no momento adequado ^(14, 15). As gonadotrofinas exógenas são administradas por injeção subcutânea diária durante cerca de 10 a 14 dias, podendo ser utilizadas diferentes preparações de FSH recombinante (rFSH): folitropina alfa, beta ou delta; FSH urinária (uFSH) altamente purificada; gonadotrofina menopaúsica humana (hMG); LH recombinante (rLH) ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. A dose inicial típica de gonadotrofina varia entre 75 e 450 UI/dia, dependendo do perfil de resposta ovárica prevista da doente. Doses mais baixas (75-150 UI/dia) são usadas em hiperrespondedoras previstas, enquanto doses mais elevadas (300-450 UI/dia) são reservadas para más respondedoras e mulheres com baixa reserva ovárica ⁽¹⁹⁾.

Concomitantemente com as gonadotrofinas, administra-se um fármaco supressor hipofisário para prevenir o pico prematuro de LH que causaria ovulação espontânea antes da aspiração folicular, sendo opções disponíveis os análogos da GnRH (agonistas ou antagonistas) ou progestativos. Os análogos da GnRH atrasam o pico prematuro de LH endógena e previnem a ocorrência da ovulação ⁽²⁰⁾. Os agonistas da GnRH (triptorrelina, goserrelina, leuprorrelina) geralmente integram um protocolo longo, iniciado na fase lútea média do ciclo anterior e mantido durante 10 a 14 dias, após o qual confirma-se a supressão e iniciam-se as gonadotrofinas, pelo que é mantido o agonista até ao dia do *trigger* ⁽²¹⁾. Este é preferido nas mulheres com baixo risco de síndrome de hiperestimulação ovárica (SHEO), reserva ovárica normal ou diminuída ^(22, 23). Existe ainda uma variante do protocolo longo tradicional, no qual se administra uma única dose de uma formulação de libertação lenta de agonista GnRH na fase lútea média do ciclo anterior, seguido de EOC com apenas gonadotrofinas até ao dia do *trigger* ⁽²⁴⁾. Comparativamente aos protocolos curtos com antagonistas da GnRH, os protocolos longos requerem maiores doses de gonadotrofinas e durante mais tempo, associando-se a um maior risco de SHEO e outros efeitos adversos. Os antagonistas da GnRH (cetorelix, ganirelix) atuam por bloqueio competitivo direto dos recetores da GnRH, permitindo o seu início em qualquer fase folicular ^(20, 25). Estes geralmente integram um protocolo curto e são iniciados no quinto ou sexto dia de estimulação ou quando o folículo dominante atinge 12 a 14 mm de diâmetro. Ao contrário dos agonistas, os antagonistas não ativam a cascata de sinalização intracelular e não provocam um *flare-up* inicial de LH/FSH, produzem supressão imediata que é dose-dependente e reversível, e possuem um efeito mais pronunciado sobre a LH do que a FSH, permitindo que a FSH exógena atue sem interferência ^(19, 21, 26, 27). Estes são preferidos nas mulheres com risco acrescido de SHEO, nomeadamente, mulheres com Síndrome do Ovário Poliquístico (SOP), níveis elevados de Hormona anti-Mülleriana (AMH) e elevada resposta ovárica prevista ^(21, 24, 28, 29).

Durante o período de EOC é essencial a monitorização ecográfica e bioquímica, dos níveis séricos de estradiol (E2) e progesterona, para eventual ajuste da dose de gonadotrofinas. Posteriormente, quando pelo menos 2 a 3 folículos atingem um tamanho adequado (≥ 17 a 18mm), administra-se um *trigger* para induzir a maturação ovocitária final, podendo ser utilizadas a hormona coriônica humana (hCG), agonista da GnRH ou a combinação de ambos (*dual trigger*) ⁽³⁰⁾. A hCG tem um tempo de semi-vida longo e como resultado da hiperestimulação prolongada do corpo lúteo aumenta o risco de SHEO. Deste modo, nas mulheres com risco acrescido de SHEO, o *trigger* utilizado é tipicamente um agonista GnRH, uma vez que este provoca um pico curto e fisiológico de LH/FSH e o corpo lúteo colapsa rapidamente. Por sua vez, segue-se a aspiração folicular por punção transvaginal ecoguiada, cerca de 36 a 40 horas após o *trigger*. Os ovócitos são posteriormente manipulados *in vitro* e isolam-se os complexos cúmulos-ovócitos (COC), que serão inseminados com uma determinada concentração de espermatozoides, previamente processada ⁽³¹⁾. Na FIVc, os COC são colocados em meio de cultura adequado e fertilizados aleatoriamente com uma concentração definida de espermatozoides, sendo a fertilização dependente da capacidade funcional dos espermatozoides, pelo que é preferida nos casos de infertilidade por fator feminino, particularmente tubário, e na ausência de fator masculino grave ⁽³²⁻³⁴⁾. Na ICSI, os ovócitos em metáfase II são isolados após remoção das células do cúmulus com hialuronidase e um único espermatozoide é injetado diretamente no citoplasma, sendo a técnica preferencial nos casos de infertilidade por fator masculino grave, por possibilitar o uso de espermatozoides com motilidade ou morfologia alteradas ^(35, 36). Cerca de 16 a 18 horas após a fertilização, a presença de 2 pró-núcleos (2PN) confirma a fecundação bem-sucedida ^(34, 37). A transferência embrionária é a etapa final do ciclo de FIV/ICSI, podendo realizar-se em fase de clivagem (dia 3), mórula (dia 4) ou de blastocisto (dias 5 ou 6), dependendo da qualidade embrionária, idade materna e histórico reprodutivo ^(23, 38). Nos casos em que se pretende adiar a transferência embrionária, pode ser aplicada a estratégia *freeze all*. Esta refere-se à criopreservação de todos os embriões obtidos no ciclo de FIV para uso futuro, no caso de mulheres com risco acrescido de SHEO, com elevação prematura de progesterona ou com endométrio inadequado à implantação. A transferência de embriões criopreservados (TEC) apresenta várias vantagens, destacando-se a possibilidade de realizar a transferência num contexto de maior estabilidade endometrial, com menor exposição ao ambiente hormonal intenso da EOC e redução dos riscos associados como a SHEO. A TEC pode ser programada em ciclo natural, no qual não se usam hormonas exógenas para preparação endometrial, ou em ciclo natural modificado, no qual se utiliza um *trigger* da ovulação para maior previsibilidade do *timing* da TEC. A TEC também pode ser realizada em ciclo com terapêutica de substituição, no qual o endométrio é preparado exclusivamente com

estrogénios e progesterona exógenos, permitindo o controlo total do momento da TEC, independentemente da ovulação ⁽³⁹⁻⁴¹⁾.

A escolha do protocolo de EOC deve ser individualizada, de acordo com a idade, índice de massa corporal (IMC), reserva ovária, resposta ovária prevista à estimulação e risco de SHEO ^(21, 42-45). A avaliação da reserva e resposta ovárias baseia-se sobretudo na contagem dos folículos antrais (CFA) e no doseamento basal da AMH, podendo também incluir os níveis de LH e FSH no início do ciclo menstrual, E2 basal, inibina B e razão FSH:LH ^(14, 44, 46-48). Uma menor reserva ovária associa-se a menores CFA e menores níveis de AMH, enquanto valores elevados se relacionam com melhor resposta à estimulação ^(47, 49, 50). Com a diminuição da reserva ovária, ocorre a redução na secreção de inibina B pelas células da granulosa dos folículos pré-antrais e, consequentemente, o aumento compensatório da FSH, o que promove o recrutamento folicular mais precoce e a estimulação intensa das células da granulosa, resultando na síntese antecipada de E2 no início da fase folicular ⁽⁵¹⁾. Deste modo, níveis elevados de FSH e E2 no início do ciclo menstrual e níveis reduzidos de inibina B, indicam uma menor reserva e resposta ovária. Adicionalmente, embora não seja um marcador padrão da reserva ovária, uma razão FSH:LH elevada no início do ciclo, pode sugerir uma menor reserva ovária e pior resposta à estimulação com gonadotrofinas ⁽⁵²⁻⁵⁴⁾.

As primeiras preparações de gonadotrofinas, introduzidas na década de 1960, eram obtidas a partir de amostras de urina e continham combinações de FSH e LH, como a hMG (Menopur®). Com o avanço dos processos de purificação e da biotecnologia de recombinação, surgiram preparações de rFSH livres de proteínas urinárias. Apesar de algumas análises fármaco-económicas sugerirem uma melhor relação custo-eficácia das gonadotrofinas urinárias ^(18, 55-57), as formas recombinantes demonstram vantagens clínicas, incluindo maior número de ovócitos obtidos ⁽⁵⁸⁾ e melhor perfil de segurança ^(59, 60). Na União Europeia (UE), a primeira folitropina alfa recombinante, o GONAL-f®, foi introduzida em 1995, seguida de outras formulações como a folitropina beta (Puregon®) ⁽⁶¹⁾. A folitropina alfa apresenta um maior grau de sialilação que a folitropina beta, conferindo-lhe um maior tempo de semi-vida e uma eliminação metabólica mais rápida ⁽⁶²⁾.

Os fármacos biossimilares correspondem a versões de produtos biológicos de referência já autorizados, com elevada similaridade em termos estruturais, físico-químicos, farmacocinéticos, eficácia e perfil de segurança ⁽⁶³⁻⁶⁶⁾. Na UE, encontram-se aprovados dois principais fármacos biossimilares da folitropina alfa: o Ovaleap® (2013) e o Bemfola® (2014), desenvolvidos como alternativas mais acessíveis, após expiração das patentes do fármaco original. A sua aprovação, baseou-se em ensaios clínicos de fase III que demonstraram não-inferioridade face ao GONAL-f®, com resultados comparáveis em termos de resposta ovária,

taxas de gravidez e perfil de segurança ⁽⁶⁷⁻⁷²⁾. Estes fármacos partilham as mesmas indicações e regimes posológicos, sendo utilizados na indução da ovulação, EOC em FIV/ICSI e, em associação com LH ou hCG, em contextos específicos de infertilidade feminina e masculina. As principais diferenças entre as preparações de folitropina alfa recombinante relacionam-se sobretudo com o perfil de glicosilação, particularmente na região asparagina 52 (Asn52) da subunidade alfa do FSH, relevante para a ativação do recetor da FSH ⁽⁷³⁻⁷⁵⁾. O Bemfola® apresenta maior sialilação e glicanos mais volumosos, associando-se a um tempo de semivida mais prolongado e a alguma variabilidade entre lotes, enquanto o GONAL-f® contém o composto m-cresol como excipiente, permitindo múltiplas administrações ⁽⁷²⁻⁷⁵⁾. O Bemfola® é frequentemente referido como mais simples de manusear, embora o GONAL-f® apresente menor taxa de erro de utilização ⁽⁷⁶⁾. Os dados sobre o Ovaleap® são mais limitados, mas sugerem diferenças estruturais mínimas relativamente ao perfil de glicosilação e confirmação de bioequivalência farmacocinética e equivalência clínica em múltiplos estudos multicêntricos ^(74, 77-80). Adicionalmente, importa considerar que a escolha entre estas preparações pode ser influenciada por fatores económicos, disponibilidade local e preferências institucionais. O Bemfola® e Ovaleap® apresentam, em geral, custos de aquisição inferiores ao GONAL-f®, uma vez que os biossimilares não requerem a repetição completa de estudos de eficácia após demonstração de equivalência clínica, reduzindo os custos de desenvolvimento e promovendo maior concorrência entre fabricantes ^(81, 82). Contudo, quando avaliado o custo total por nado-vivo, incluindo procedimentos, eventos adversos e *outcomes* clínicos, alguns estudos fármaco-económicos sugerem que o GONAL-f® pode apresentar melhor relação custo-efetividade, comparativamente aos biossimilares ^(72, 78, 83-86).

A literatura atual considera a taxa de nados vivos (LBR) e a taxa cumulativa de nados vivos (CLBR), como os principais indicadores de sucesso em PMA, por refletirem o *outcome* clínico final do tratamento. Os restantes parâmetros, como taxas de fertilização, indicadores embrionários e número de ovócitos, são reconhecidos como *outcomes* intermédios, úteis na avaliação do processo de estimulação ovárica, mas insuficientes na definição do sucesso reprodutivo de forma isolada ^(43, 87-91). O número de estudos comparando a folitropina alfa original e os seus biossimilares, permanece reduzido. A maioria dos ensaios clínicos randomizados que suportam o uso destes fármacos foi desenhada com foco em *outcomes* intermédios, e não possui poder estatístico suficiente para avaliar *outcomes* mais relevantes, como a LBR ou a taxa de gravidez clínica ^(44, 70, 71, 81, 92). Além disso, estes estudos tendem a incluir mulheres jovens e normorrespondedoras, excluindo frequentemente grupos de maior complexidade clínica, como más respondedoras, de idade avançada, casos de falhas repetidas de FIV ou portadoras de SOP, o que limita a extrapolação dos resultados para a prática clínica.

Assim, o presente estudo pretende avaliar diferenças nos principais *outcomes* reprodutivos entre mulheres submetidas a ciclos de FIV/ICSI tratadas com folitropina alfa original, GONAL-f®, e com os seus biossimilares, Bemfola® e Ovaleap®, procurando contribuir para uma melhor compreensão da sua efetividade em diferentes perfis de doentes e *outcomes* de maior relevância clínica.

Materiais e Métodos

Desenho do estudo e Participantes

Estudo observacional retrospectivo, com base numa amostra de mulheres (n = 466) submetidas a tratamento de FIV/ICSI com ovócitos autólogos, identificadas anonimamente pelo número de processo clínico, seguidas no Centro Materno Infantil do Norte Doutor Albino Aroso (CMIN); os dados foram colhidos desde o estudo inicial até à realização das técnicas reprodutivas, gravidez e parto. Os dados referentes a cada punção folicular (n = 540) foram colhidos no período de janeiro de 2018 a dezembro de 2024 e o seguimento das gravidezes e partos desde a transferência embrionária inicial até dezembro de 2025. O presente estudo teve como principal objetivo avaliar diferenças nos principais *outcomes* reprodutivos entre mulheres submetidas a ciclos de FIV/ICSI tratadas com folitropina alfa original, GONAL-f®, e com os seus biossimilares, Bemfola® e Ovaleap®. Neste trabalho, o termo “original” é utilizado para abranger os termos oficiais utilizados pela Agência Europeia do Medicamento (EMA), “medicamento biológico similar original ou medicamento de referência ou medicamento biológico de referência”^(93, 94), e os termos oficiais da Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (FDA), “produto de referência ou produto original”⁽⁹⁵⁾. Neste estudo, foram incluídas mulheres submetidas a ciclos de EOC com uma única preparação de folitropina alfa, sendo excluídas as tratadas com corifolitropina alfa (Elonva®), folitropina beta (Puregon®) ou preparações de rFSH e rLH (Pergoveris®, Menopur®), submetidas a ciclos mistos FIV e ICSI, ciclos de extração testicular de espermatozóides associada a injeção intracitoplasmática do espermatozóide (TESE-ICSI), ciclos com gâmetas de dadores e ciclos com intuito de preservação da fertilidade. Foram consultados os processos clínicos eletrónicos para a extração dos dados necessários à investigação. O protocolo do estudo recebeu aprovação pela Comissão de Ética da Unidade Local de Saúde de Santo António (ULSSA) no dia 11/02/2026, sob o número de Referência: 2025.291(249-CAC/249-CE).

A amostra em estudo foi dividida de acordo com o fármaco realizado em: grupo de mulheres tratadas com GONAL-f® (n=344), Bemfola® (n=132) ou Ovaleap® (n=64). Adicionalmente, a análise estatística foi realizada categorizando a amostra de acordo com o fármaco realizado, em 2 subgrupos segundo a **idade** do elemento feminino em: idade inferior a 35 anos, tratadas com GONAL-f® (n=182), Bemfola® (n=88) ou Ovaleap® (n=30), e idade igual ou superior a 35 anos (n=240), tratadas com GONAL-f® (n=162), Bemfola® (n=44) ou Ovaleap® (n=34), em **classes de IMC** em: baixo peso (IMC <18,5 kg/m²), tratadas com GONAL-f® (n=11), Bemfola® (n=4) ou Ovaleap® (n=1); peso normal (IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m²; n=318), tratadas com GONAL-f® (n=200), Bemfola® (n=72) ou Ovaleap® (n=46); excesso de peso (IMC entre 25,0 e 29,9 kg/m²;

n=122), tratadas com GONAL-f® (n=82), Bemfola® (n=30) ou Ovaleap® (n=10); e com obesidade (IMC $\geq 30,0$ kg/m²; n=72), tratadas com GONAL-f® (n=44), Bemfola® (n=24) ou Ovaleap® (n=4); segundo os níveis séricos de **AMH** em: inferior ao percentil 25 (AMH <2,02 ng/mL), tratadas com GONAL-f® (n=66), Bemfola® (n=27) ou Ovaleap® (n=21), entre o percentil 25 e 75 (AMH entre 2,02 e 4,90 ng/mL), tratadas com GONAL-f® (n=145), Bemfola® (n=59) ou Ovaleap® (n=26), e superiores ao percentil 75 (AMH $\geq 4,90$ ng/mL), tratadas com GONAL-f® (n=65), Bemfola® (n=35) ou Ovaleap® (n=10); segundo os níveis séricos de **E2 basal** em: inferior ao percentil 25 (E2 <33,32 pg/mL), tratadas com GONAL-f® (n=77), Bemfola® (n=27) ou Ovaleap® (n=11); entre o percentil 25 e 75 (E2 entre 33,32 e 59,80 pg/mL), tratadas com GONAL-f® (n=154), Bemfola® (n=65) ou Ovaleap® (n=34); e superiores ao percentil 75 (E2 > 59,90 pg /mL) , tratadas com GONAL-f® (n=79), Bemfola® (n=25) ou Ovaleap® (n=12), e segundo a **razão FSH:LH** em: inferior a 1,05, tratadas com GONAL-f® (n=160), Bemfola® (n=70) ou Ovaleap® (n=27), e superior a 1,05, tratadas com GONAL-f® (n=140), Bemfola® (n=57) ou Ovaleap® (n=35). Os termos “baixo”, “moderado” e “elevado”, correspondem aos resultados relativos aos grupos inferiores ao percentil 25, entre o percentil 25 e 75 e superiores ao percentil 75, respetivamente, e são mencionados para simplificar a análise e discussão dos resultados, não indicado necessariamente valores de referência ou normalidade biológica dos níveis séricos de AMH e E2 basal.

Estimulação ovárica controlada e técnicas de fertilização *in vitro* (FIV)

As mulheres foram tratadas com um protocolo agonista ou antagonista de GnRH com estimulação ovárica controlada e individualizada, com base em testes padrão da reserva ovárica. Ao terceiro dia, um ou dois embriões foram selecionados para transferência, enquanto os restantes foram criopreservados ou continuaram o seu desenvolvimento até ao estadio de blastocisto para transferência de embriões a fresco (TEF) ou para serem criopreservados para posterior transferência de embriões criopreservados (TEC). A decisão de congelar todos os embriões (*freeze all*) foi tomada com base em critérios locais, que incluíam fatores como a ocorrência de SHEO, ambiente endometrial inadequado, elevação prematura da progesterona, infeção por COVID-19, hidrossalpinge ou circunstâncias pessoais que favoreciam a TEC em vez da TEF.

Medidas de avaliação primária e secundária

Os resultados primários incluíram a taxa de nados-vivos (LBR) e a taxa cumulativa de nados-vivos (CLBR). O nado-vivo foi definido como o nascimento de um ou mais recém-nascidos vivos. A LBR foi definida como a razão entre o número de nados-vivos e número de mulheres num

grupo. A CLBR foi definida como a taxa de nados-vivos que ocorreu durante o ciclo de FIV/ICSI a fresco e o(s) ciclo(s) subsequente(s) TEC, após uma única punção folicular até obter um nado-vivo. A gravidez clínica definiu-se com a visualização de um ou mais sacos gestacionais na ecografia. As gravidezes sem visualização de saco gestacional e/ou sem visualização de saco gestacional com batimento cardíaco foram consideradas abortamentos e não contribuíram para o cálculo da taxa de gravidez clínica. A taxa cumulativa de gravidez foi definida como a proporção de mulheres que engravidaram partindo de uma só punção folicular.

Os resultados secundários incluíram a taxa de imaturidade ovocitária, definida como a proporção de óvulos imaturos por número de complexos cúmulos-oócitos (COC); a taxa de fertilização, definida como a proporção de embriões com dois pró-núcleos (2PN) por número de COC; a taxa de clivagem, definida pela proporção de número de embriões 2PN pelo número de 2PN; a taxa de blastocisto, definida como a proporção do número de blastocistos pelo número de 2PN; a percentagem de ciclos *freeze all* e o número de embriões obtidos e criopreservados.

Análise estatística

A análise estatística primária e secundária envolveu a comparação entre grupos das características da amostra, do ciclo de FIV/ICSI e do *outcome* reprodutivo. Todas as análises foram efetuadas por estimulação ovárica que resultou na punção folicular, sendo esta a unidade de análise. As variáveis categóricas foram apresentadas em número de casos e percentagens, e as variáveis contínuas em média, desvio-padrão, mínimo e máximo.

Na comparação entre os grupos, para as variáveis categóricas foi utilizado o teste χ^2 e para as variáveis contínuas foi utilizado o teste One-Way ANOVA. O grau de associação da idade, IMC, níveis séricos de AMH, níveis séricos de E2 basal e razão FSH:LH com os fatores de prognóstico reprodutivo foi calculado através do coeficiente de correlação de *Spearman*.

Os dados deste estudo foram analisados através do software IBM SPSS *Statistics* 31.0.2.0. Foi considerado um nível de significância estatística de 0.05 (5%).

Resultados

A amostra de mulheres incluídas neste estudo apresenta uma idade média de 33,63 anos ($\pm 3,56$), um IMC médio de 24,59 kg/m² ($\pm 4,64$), valores médios de AMH de 4,04 ng/mL ($\pm 3,87$) e de E2 basal de 55,59 pg/mL ($\pm 55,79$). No início do ciclo menstrual, os valores médios séricos de LH e FSH foram de 6,94 mUI/mL ($\pm 2,39$) e 7,26 mUI/mL ($\pm 3,98$), respetivamente, com uma razão FSH:LH média de 1,13 ($\pm 0,52$). Quanto à técnica utilizada, 53,33% das mulheres foram submetidas a ICSI e 46,67% a FIVc. Relativamente ao tabagismo, 30,90 % das mulheres referiram este hábito, verificando-se igualmente em 49,08 % dos parceiros masculinos. No que respeita a etiologia da infertilidade, identificou-se fator feminino em 78,15% dos casais e fator masculino em 73,52%. A restante análise descritiva da amostra encontra-se representada na Tabela I.

Por fármaco realizado

Os ciclos de FIV/ICSI (n= 544) foram divididos de acordo com o fármaco realizado em: GONAL-f® (n=344), Bemfola® (n=132) ou Ovaleap®(n=64). Comparando as mulheres tratadas com GONAL-f® e as mulheres tratadas com Bemfola®, as do primeiro grupo tendem a apresentar idades superiores (33,92 vs 32,61; $p < 0,001$), e comparando as mulheres tratadas com Bemfola® e as mulheres tratadas com Ovaleap®, estas últimas tendem a apresentar idades superiores (32,61 vs 34,22; $p = 0,008$). Adicionalmente, comparando as mulheres tratadas com Ovaleap® e as mulheres tratadas com Bemfola®, as últimas tendem a apresentar um peso (67,71 vs 61,88; $p = 0,007$) e IMC superiores (25,47 vs 23,37; $p = 0,008$).

Relativamente aos vários fatores de prognóstico reprodutivo incluídos no estudo, não se obtiveram resultados estatisticamente significativos para as diferentes variáveis. No grupo de mulheres tratadas com Ovaleap® constata-se maiores doses totais de gonadotrofinas administradas, um tempo superior de estimulação ovárica e taxas de fertilização, taxas de clivagem embrionária e taxas de formação de blastocisto superiores, comparativamente aos restantes grupos. No grupo de mulheres tratadas com Bemfola® verifica-se um maior número de folículos no dia de administração do *trigger*, uma taxa de gravidez clínica, taxa cumulativa de gravidez clínica, LBR e CLBR superiores, comparativamente às mulheres tratadas com GONAL-f ou Ovaleap®. Os restantes resultados encontram-se nas Tabelas II e III.

Por fármaco realizado e idade do elemento feminino

Os ciclos de FIV/ICSI (n= 540) foram divididos de acordo com o fármaco realizado e idade inferior a 35 anos em: GONAL-f® (n=182), Bemfola® (n=88) ou Ovaleap®(n=30); e idade igual ou superior a 35 anos em: GONAL-f® (n=162), Bemfola® (n=44) ou Ovaleap®(n=34). Relativamente às características reprodutivas básicas e níveis hormonais das técnicas de FIV, no grupo de

mulheres com idade inferior a 35 anos, não se obtiveram resultados estatisticamente significativos para as diferentes variáveis. No grupo de mulheres tratadas com GONAL-f®, observam-se valores de LH ao terceiro dia do ciclo menstrual e um ratio FSH:LH superiores, comparativamente aos restantes grupos. No grupo de mulheres tratadas com Bemfola®, observam-se valores superiores de peso e IMC, E2 basal e progesterona, comparativamente aos restantes grupos. No grupo de mulheres tratadas com Ovaleap®, observam-se valores superiores de AMH, comparativamente aos restantes grupos. Relativamente aos vários fatores de prognóstico reprodutivo incluídos no estudo, no grupo de mulheres com idade inferior a 35 anos, não se obtiveram resultados estatisticamente significativos para as diferentes variáveis. No grupo de mulheres tratadas com GONAL-f®, observou-se uma taxa de imaturidade ovocitária superior, comparativamente aos restantes grupos. No grupo de mulheres tratadas com Bemfola®, observam-se valores superiores de dose total de FSH administrada, maior número de folículos no dia de administração do *trigger*, taxa de gravidez clínica e taxa cumulativa de gravidez clínica, LBR e CLBR, comparativamente aos restantes grupos. No grupo de mulheres tratadas com Ovaleap®, observa-se um maior número de ciclos *freeze all*, uma taxa de fertilização, taxa de clivagem embrionária e taxa de formação de blastocisto superiores, comparativamente aos restantes grupos.

Relativamente às características reprodutivas básicas e níveis hormonais das técnicas de FIV no grupo de mulheres com idade igual ou superior a 35 anos, comparando as tratadas com GONAL-f® e as mulheres tratadas com Ovaleap®, as primeiras tendem a apresentar um maior peso corporal (64,74 vs 61,41; $p = 0,045$). Adicionalmente, as mulheres tratadas com GONAL-f® tendem a apresentar um maior tempo de duração da infertilidade, em comparação com as mulheres tratadas com Bemfola® (54,12 vs 40,71; $p = 0,019$). Não se obtiveram resultados estatisticamente significativos para as restantes características reprodutivas básicas e níveis hormonais. Quanto aos vários fatores de prognóstico reprodutivo incluídos no estudo, no grupo de mulheres com idade igual ou superior a 35 anos, não se obtiveram resultados estatisticamente significativos para as diferentes variáveis, exceto no grupo de mulheres tratadas com GONAL-f®, no qual se observa uma maior tendência na realização de protocolos antagonistas ($p = 0,006$). No grupo de mulheres tratadas com GONAL-f®, observam-se valores superiores de dose total de FSH administrada, um maior número de COC obtidos e de ciclos *freeze all*. No grupo de mulheres tratadas com Bemfola® observam-se valores superiores de taxa de imaturidade ovocitária, taxa de formação de blastocisto, taxa de gravidez clínica, taxa cumulativa de gravidez e LBR. No grupo de mulheres tratadas com Ovaleap®, observam-se um maior número de folículos no dia de administração do *trigger*, valores superiores de taxa de

fertilização, taxa de clivagem embrionária e CLBR. Os restantes resultados encontram-se nas Tabelas IV, V, VI e VII.

Por fármaco realizado e classes de índice de massa corporal (IMC)

Relativamente às características reprodutivas básicas e níveis hormonais das técnicas de FIV, não se obtiveram resultados estatisticamente significativos para as diferentes classes de IMC. Importa ter em conta que do grupo de mulheres com baixo peso, apenas uma foi tratada com Ovaleap®, e por isso neste grupo a comparação é feita entre GONAL-f® e Bemfola®. Nas mulheres tratadas com GONAL-f®, independentemente da classe de IMC, exceto nas mulheres com baixo peso, observa-se um maior tempo de duração de infertilidade. No grupo de mulheres com baixo peso tratadas com Bemfola® observa-se um maior tempo de duração de infertilidade e níveis superiores de LH no terceiro dia do ciclo menstrual, comparativamente ao grupo de mulheres tratadas com GONAL-f®. No grupo de mulheres com peso normal tratadas com Ovaleap® verificam-se níveis superiores de E2 basal, comparativamente aos restantes grupos. No grupo de mulheres com excesso de peso, tratadas com GONAL-f® observam-se níveis superiores de LH e de FSH no terceiro dia do ciclo, e nas mulheres tratadas com Ovaleap® observam-se níveis superiores de E2 basal, comparativamente aos restantes grupos. No grupo de mulheres com obesidade tratadas com GONAL-f® observam-se níveis superiores de E2 basal e progesterona, comparativamente aos restantes grupos.

Relativamente aos vários fatores de prognóstico reprodutivo incluídos no estudo, no grupo de mulheres com excesso de peso tratadas com Ovaleap®, constata-se uma taxa de clivagem embrionária superior, em comparação com o grupo de mulheres tratadas com Bemfola® (50,70 vs 83,86; $p = 0,012$). Nas restantes variáveis em estudo não se obtiveram resultados estatisticamente significativos para as diferentes classes de IMC. No grupo de mulheres com baixo peso tratadas com GONAL-f® constata-se um maior número de folículos no dia de administração do *trigger*, taxa de imaturidade ovocitária, taxa de formação de blastocisto, taxa de gravidez clínica, taxa cumulativa de gravidez, LBR e CLBR superiores ao grupo de mulheres tratadas com Bemfola®. No grupo de mulheres com baixo peso tratadas com Bemfola® verificam-se níveis superiores de dose total de FSH administrada, taxas de imaturidade ovocitária e taxas de clivagem embrionária superiores, e um maior número de embriões obtidos, comparativamente ao grupo de mulheres tratadas com GONAL-f®. No grupo de mulheres com peso normal tratadas com Bemfola® observa-se uma maior taxa de gravidez clínica e LBR, comparativamente aos restantes grupos, e nas mulheres tratadas com Ovaleap® verifica-se uma maior taxa de fertilização, taxa de clivagem embrionária, taxa de formação de blastocisto, número de embriões obtidos e CLBR, comparativamente aos restantes grupos. No grupo de mulheres com excesso de peso tratadas com GONAL-f® constata-se um maior número de

folículos no dia de administração do *trigger* e uma maior taxa de imaturidade ovocitária, comparativamente aos restantes grupos; nas mulheres submetidas a Bemfola® verifica-se uma maior taxa de formação de blastocisto, comparativamente aos restantes grupos; e nas mulheres tratadas com Ovaleap® observam-se níveis superiores de dose inicial e total de FSH, comparativamente aos restantes grupos. No grupo de mulheres com obesidade tratadas com GONAL-f® foram administradas doses superiores de FSH total e constata-se uma maior taxa de imaturidade ovocitária, comparativamente aos restantes grupos; nas mulheres tratadas com Bemfola® verifica-se um maior número de folículos no dia de administração do *trigger* e uma maior taxa de formação de blastocisto, comparativamente aos restantes grupos; e nas mulheres tratadas com Ovaleap® observam-se doses iniciais superiores de FSH administrada e maiores taxas de clivagem embrionária, LBR e CLBR, comparativamente aos restantes grupos. Os restantes resultados encontram-se nas Tabelas VIII e IX.

Por fármaco realizado e percentis de hormona anti-Mülleriana (AMH)

Relativamente às características reprodutivas básicas e níveis hormonais das técnicas de FIV, no grupo de mulheres com um baixo nível sérico de AMH tratadas com Bemfola® constata-se um IMC superior comparativamente ao grupo de mulheres tratadas com GONAL-f® (23,33 vs 25,92; $p = 0,036$). No grupo de mulheres com um moderado nível sérico de AMH observam-se idade superiores nas mulheres tratadas com GONAL-f®, comparativamente ao grupo de mulheres tratadas com Bemfola® (33,80 vs 32,47; $p = 0,039$) e um maior número de ciclos com causa masculina de infertilidade associada ($p = 0,038$). Não se obtiveram resultados estatisticamente significativos para as restantes variáveis. Adicionalmente, constata-se que no grupo de mulheres com um baixo nível sérico de AMH há uma maior duração de tempo de infertilidade, especialmente nas mulheres tratadas com Bemfola®, níveis superiores de FSH no terceiro dia do ciclo e de E2 basal, comparativamente aos restantes grupos. Além disso, no grupo de mulheres com um elevado nível de AMH observam-se níveis superiores de LH no terceiro dia do ciclo, especialmente nas mulheres tratadas com GONAL-f®, comparativamente aos restantes grupos.

Quanto aos vários fatores de prognóstico reprodutivo incluídos no estudo, no grupo de mulheres com um moderado nível sérico de AMH constata-se um maior número de ciclos por FIV nas mulheres tratadas com Ovaleap®, comparativamente às tratadas com GONAL-f® ou Bemfola® (43,4% vs 42,4% vs 61,5%; $p = 0,039$). Não se obtiveram resultados estatisticamente significativos para as restantes variáveis. Adicionalmente, o grupo de mulheres com baixo nível sérico de AMH apresenta valores tendencialmente superiores de taxa de fertilização, taxa de clivagem embrionária e taxa cumulativa de gravidez, comparativamente aos restantes grupos. No grupo de mulheres com elevado nível sérico de AMH, verifica-se um maior número de

folículos no dia de administração do *trigger*, COC obtidos, ovócitos 2PN e uma maior taxa de imaturidade ovocitária, comparativamente aos restantes grupos. Os restantes resultados encontram-se nas Tabelas X e XI.

Por fármaco realizado e percentis de estradiol (E2) basal

Relativamente às características reprodutivas básicas e níveis hormonais das técnicas de FIV, no grupo de mulheres com um baixo nível sérico de E2 basal constata-se que as mulheres tratadas com GONAL-f® apresentam idades superiores comparativamente às mulheres tratadas com Bemfola® (33,43 vs 30,44; $p < 0,001$). Não se obtiveram resultados estatisticamente significativos para as restantes variáveis. No grupo de mulheres com elevado nível sérico de E2 basal verificam-se elevados níveis séricos de LH e baixos níveis séricos de FSH, comparativamente aos restantes grupos.

Quanto aos vários fatores de prognóstico reprodutivo incluídos no estudo, no grupo de mulheres com baixo nível de E2 basal verifica-se uma taxa de gravidez clínica superior nas mulheres tratadas com Bemfola®, comparativamente às mulheres tratadas com GONAL-f® ou Ovaleap® (23,02% vs 47,06% vs 25,00%; $p = 0,041$). No grupo de mulheres com moderado nível de E2 basal observa-se um maior número de ciclos por FIV nas mulheres tratadas com GONAL-f®, comparativamente às mulheres tratadas com Bemfola® ou Ovaleap® (46,8% vs 43,1% vs 32,4%; $p = 0,039$), e uma maior taxa de clivagem embrionária nas mulheres tratadas com Bemfola®, comparativamente às mulheres tratadas com Ovaleap® (60,68% vs 55,57% vs 72,00%, $p = 0,003$). Não se obtiveram resultados estatisticamente significativos para as restantes variáveis. Adicionalmente, no grupo de mulheres com elevados níveis séricos de AMH, verificam-se doses totais superiores de FSH administradas. Os restantes resultados encontram-se nas Tabelas XII e XIII.

Por fármaco realizado e razão hormona folículo-estimulante/ hormona luteinizante (FSH:LH)

Quanto às características reprodutivas básicas e níveis hormonais das técnicas de FIV, no grupo de mulheres com uma razão FSH:LH inferior a 1,05 não se constata diferenças estatisticamente significativas para as diferentes variáveis em estudo. No grupo de mulheres com uma razão FSH:LH superior a 1,05 observam-se idades superiores no grupo de mulheres tratadas com GONAL-f® (34,12 vs 32,32; $p < 0,001$) e nas mulheres tratadas com Ovaleap® (32,32 vs 34,66; $p = 0,002$), comparativamente às mulheres tratadas com Bemfola®. Adicionalmente, observam-se níveis séricos superiores de E2 basal nas mulheres tratadas com GONAL-f® (45,70 vs 42,16; $p = 0,007$), comparativamente às mulheres tratadas com Ovaleap® e nas mulheres tratadas com Ovaleap® (42,16 vs 75,55; $p = 0,009$), comparativamente às mulheres tratadas com Bemfola®.

Relativamente aos vários fatores de prognóstico reprodutivo incluídos no estudo, no grupo de mulheres com uma razão FSH:LH inferior a 1,05, não se obtiveram resultados estatisticamente significativos para as variáveis em estudo. No grupo de mulheres com uma razão FSH:LH superior a 1,05 verifica-se uma maior espessura do endométrio no dia da última monitorização no grupo tratado com Bemfola®, comparativamente ao grupo tratado com GONAL-f (9,84 vs 10,65; $p = 0,026$). Os restantes resultados encontram-se nas Tabelas XIV e XV.

Correlações de Spearman

Relativamente à idade, encontram-se correlações positivas com o E2 basal ($p = 0,041$) e dose total de FSH administrada ($p = 0,002$), e correlações negativas com os níveis séricos de AMH ($p < 0,001$), número de COC obtidos ($p = 0,003$), número de folículos no dia de administração do *trigger* ($p < 0,001$), taxa de gravidez clínica ($p = 0,013$), taxa cumulativa de gravidez ($p = 0,001$), LBR ($p = 0,009$) e CLBR ($p = 0,002$).

Quanto ao IMC, verificam-se correlações positivas com os níveis de AMH ($p = 0,004$) e dose total de FSH administrada ($p < 0,001$), e correlações negativas com o E2 basal ($p < 0,001$).

No que diz respeito aos níveis séricos de AMH, observam-se correlações positivas com o IMC ($p = 0,004$), níveis séricos de LH no início do ciclo ($p < 0,001$), número de COC ($p < 0,001$) e número de folículos no dia da administração do *trigger* ($p = 0,002$), e correlações negativas com a idade ($p < 0,001$), níveis séricos de FSH no início do ciclo ($p = 0,010$), razão FSH:LH ($p < 0,001$), E2 basal ($p = 0,016$) e dose total de FSH administrada ($p < 0,001$).

Em relação aos níveis séricos de E2 basal, observa-se uma correlação positiva com a idade ($p = 0,041$) e correlações negativas com o IMC ($p < 0,001$), níveis séricos de AMH ($p = 0,016$) e razão FSH:LH ($p < 0,001$).

Quanto à razão FSH:LH, encontram-se correlações negativas com o IMC ($p < 0,001$), níveis séricos de AMH ($p < 0,001$) e E2 basal ($p < 0,001$) e número de COC obtidos ($p < 0,001$).

Os restantes coeficientes de correlações estão representados na tabela XVI.

Discussão

O objetivo desta investigação foi comparar a folitropina alfa original, GONAL-f®, com os seus biossimilares, Bemfola® e Ovaleap®, relativamente a características reprodutivas básicas, perfis hormonais e variáveis intra-ciclo de FIV/ICSI associadas ao sucesso reprodutivo, nomeadamente a taxa de gravidez clínica, taxa cumulativa de gravidez clínica, LBR e CLBR, considerando o seu potencial contributo na personalização dos protocolos de estimulação ovárica. A estratificação dos ciclos FIV/ICSI por características basais como idade, classes de IMC, percentis de AMH e E2 basal, razão FSH:LH, é fundamental para avaliar adequadamente a eficácia comparativa entre os fármacos, pois estas variáveis influenciam significativamente a resposta ovárica e os *outcomes* reprodutivos ⁽⁴⁴⁾.

Na análise global dos ciclos de FIV/ICSI, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas nas características basais entre os grupos, nomeadamente, na idade, peso e IMC.

O grupo tratado com Bemfola® evidenciou melhores resultados clínicos, nomeadamente, maiores taxas de gravidez clínica, de gravidez cumulativa, LBR e CLBR, sugerindo uma tendência para uma resposta ovárica potencialmente mais favorável e melhores *outcomes* reprodutivos globais, comparativamente ao GONAL-f® e Ovaleap®. Adicionalmente, no grupo tratado com Ovaleap®, utilizaram-se doses superiores de gonadotrofina e por um período de estimulação ovárica mais prolongado, o que poderá refletir uma menor resposta ovárica à estimulação. Ainda assim, observaram-se taxas de fertilização, de clivagem embrionária e de blastocistos superiores, sugerindo um desempenho laboratorial potencialmente favorável. Apesar disso, não se identificaram diferenças estatisticamente significativas nos principais *outcomes* reprodutivos, não sendo possível inferir a superioridade de qualquer fármaco.

A análise estratificada por idade, dos ciclos de FIV/ICSI, evidenciou que no grupo de mulheres com idade inferior a 35 anos não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre os fármacos, na maioria das características reprodutivas basais e fatores de prognóstico reprodutivo. Isto poderá refletir que, em mulheres mais jovens, a elevada reserva ovárica e a melhor qualidade ovocitária atenuam o impacto de pequenas variações basais entre grupos, conduzindo a uma resposta mais homogénea à estimulação ovárica, independentemente do fármaco utilizado. Ainda assim, verificaram-se diferenças pontuais nos perfis hormonais e antropométricos, nomeadamente níveis superiores de LH basal e da razão FSH:LH no grupo tratado com GONAL-f®, bem como valores mais elevados de peso, IMC, E2 e progesterona no grupo tratado com Bemfola®, e níveis superiores de AMH no grupo tratado com Ovaleap®, podendo refletir uma ligeira heterogeneidade na reserva ovárica e no perfil

endócrino das doentes, não podendo ser atribuída ao efeito dos fármacos. Relativamente aos *outcomes* reprodutivos, o grupo tratado com Bemfola® apresentou melhores resultados clínicos, incluindo maiores taxas de gravidez clínica, gravidez cumulativa, LBR e CLBR; pelo contrário o grupo tratado com Ovaleap® evidenciou indicadores laboratoriais superiores, como taxas de fertilização, de clivagem embrionária e de blastocistos, bem como maior frequência de ciclos *freeze all*, sem evidência de superioridade global entre fármacos. Por outro lado, no grupo com idade igual ou superior a 35 anos, observaram-se algumas diferenças basais, designadamente um maior peso corporal e maior duração da infertilidade no grupo tratado com GONAL-f®, fatores potencialmente associados a um pior prognóstico reprodutivo, bem como uma maior utilização de protocolos antagonistas e maiores doses totais de FSH administradas, refletindo uma estimulação ovárica mais intensiva e ajustada possivelmente a uma menor resposta ovárica prevista. Deste modo, conclui-se que os três fármacos apresentam uma eficácia globalmente comparável após estratificação por idade, em concordância com o descrito na literatura ^(43, 44, 96).

Estratificando os ciclos de FIV/ICSI por classes de IMC, não se observaram diferenças estatisticamente significativas na maioria das características reprodutivas basais, sugerindo comparabilidade global entre os grupos, independentemente do IMC. Não obstante, observaram-se algumas variações hormonais pontuais entre grupos, sem um padrão consistente. Relativamente aos *outcomes* reprodutivos, embora a maioria das diferenças não apresente significância estatística, verificam-se tendências distintas entre os fármacos para cada classe de IMC. Observou-se uma maior resposta folicular nas mulheres com baixo peso tratadas com GONAL-f®, melhores resultados clínicos nas mulheres com peso normal ou obesidade tratadas com Bemfola®, como taxa de gravidez e LBR superiores, e nas mulheres obesas tratadas com Ovaleap® verificaram-se melhores indicadores laboratoriais, incluindo taxa de fertilização, de clivagem embrionária e de formação de blastocisto. Estes resultados sugerem que a classe de IMC não parece modificar de forma determinante a eficácia relativa dos fármacos em estudo, não sendo possível inferir sobre a superioridade clínica entre fármacos. A evidência disponível sobre a associação entre o IMC e a dose total de gonadotrofinas administrada é inconsistente. Em concordância com o presente estudo, muitos estudos observacionais demonstram que mulheres com um elevado IMC podem necessitar de doses superiores de gonadotrofinas, aspeto frequentemente atribuído a alterações farmacocinéticas associadas ao aumento do volume de distribuição corporal ⁽⁹⁷⁾. Por outro lado, alguns estudos de maiores dimensões e com ajuste para os níveis de AMH e CFA, revelam que o IMC não é um fator preditor independente da dose total de gonadotrofinas administradas, nem da resposta ovárica ^(98, 99). No entanto, importa ressaltar que as meta-análises mais recentes comparando biossimilares com a folitropina alfa original não

forneem dados estratificados por IMC, constituindo uma limitação importante na evidência disponível que impede conclusões sobre a equivalência terapêutica destes fármacos, segundo diferentes classes de IMC ^(44, 71, 92).

De forma consistente, a literatura indica que a AMH constitui um dos principais preditores da resposta ovárica à EOC com folitropina alfa ^(46, 47, 49). No entanto, a maioria dos estudos comparativos não demonstra diferenças consistentes na eficácia relativa entre estes fármacos, em função dos níveis de AMH, limitando as conclusões sobre eventuais efeitos diferenciais entre formulações ⁽⁴⁴⁾. No presente estudo, a análise dos ciclos FIV/ICSI por percentis de AMH revelou algumas diferenças pontuais nas características basais, sem um padrão consistente entre grupos. Adicionalmente, as diferenças estatisticamente significativas foram limitadas e não abrangeram a maioria dos *outcomes* reprodutivos, sugerindo uma relativa homogeneidade dos grupos após estratificação por níveis de AMH e comparabilidade global entre fármacos. Ainda assim, observaram-se tendências distintas segundo o percentil de AMH: no grupo com AMH baixo, verificaram-se ligeiras vantagens laboratoriais em termos de taxas embrionárias e de gravidez cumulativa, enquanto no grupo com AMH elevado se destacou uma maior resposta ovárica, com maior número de folículos, COC e ovócitos 2PN obtidos, embora com maior taxa de imaturidade ovocitária. No conjunto, estes achados sugerem que a eficácia das diferentes gonadotrofinas não é significativamente influenciada pelos níveis de AMH, sendo a reserva ovárica um determinante mais relevante da resposta à estimulação ovárica do que o tipo de folitropina alfa utilizada, em concordância com o descrito na literatura ^(46, 47, 49, 71, 92).

Embora a literatura descreva que o E2 basal elevado possa indicar reserva ovárica diminuída e prever má resposta à estimulação ovárica, não existe evidência robusta de que os níveis basais de E2 influenciem diferencialmente a eficácia da folitropina alfa original e dos seus biossimilares, sendo escassos os estudos com análise estratificada segundo este parâmetro ^(44, 45, 100). No presente estudo, a análise estratificada dos ciclos FIV/ICSI por percentis de E2 basal evidenciou diferenças pontuais nas características basais, nomeadamente idade superior no grupo tratado com GONAL-f® e com E2 basal baixo, bem como variações nos níveis hormonais no grupo de mulheres com E2 basal elevado. Quanto aos *outcomes* reprodutivos, observou-se uma maior taxa de gravidez clínica no grupo tratado com Bemfola® e com E2 basal baixo, enquanto no subgrupo com E2 basal intermédio verificaram-se variações nas taxas de clivagem embrionária e no número de ciclos, sem consistência transversal entre os fármacos. Adicionalmente, no grupo com E2 basal elevado verificou-se uma maior dose total de FSH administrada, o que pode refletir a necessidade de estimulação ovárica mais intensiva perante este perfil hormonal. Globalmente, estes resultados sugerem a ausência de um efeito diferencial relevante do E2 basal na eficácia relativa dos fármacos estudados, sendo consistentes com a

literatura ^(46, 71, 92). Relativamente às correlações de *Spearman* observadas, conclui-se que quanto maiores os níveis séricos de E2 basal, maior a idade, menores os níveis séricos de AMH e menor a razão FSH:LH. Estes resultados estão em concordância com a evidência atual, a qual reforça que o E2 basal tem valor limitado enquanto marcador de reserva ovárica isolado, devendo ser interpretado em conjunto com outros marcadores ^(46, 47, 52, 53, 100).

A literatura mostra que a razão FSH:LH basal constitui um marcador indireto do equilíbrio gonadotrófico, com utilidade limitada na predição da resposta à estimulação ovárica com folitropina alfa. Adicionalmente, não existem evidências consistentes de que este parâmetro modifique a eficácia relativa entre folitropina alfa e os seus biossimilares, sendo escassos os estudos que avaliem a resposta à estimulação de forma estratificada segundo esta razão ^(53, 92, 101, 102). Neste estudo, estratificando os ciclos FIV/ICSI por razão FSH:LH basal, não se observaram diferenças estatisticamente significativas nas variáveis analisadas no grupo com uma razão inferior a 1,05, sugerindo a ausência de impacto relevante deste parâmetro hormonal na eficácia relativa da estimulação ovárica com os diferentes fármacos em estudo, à semelhança do que nos sugere a literatura ^(52, 92, 103). Embora se tenha observado uma maior espessura endometrial no dia da última monitorização, nas mulheres com uma razão superior a 1,05 e tratadas com Bemfola®, este achado isolado, na ausência de diferenças nos restantes *outcomes* reprodutivos, não permite inferir superioridade clínica entre os fármacos.

A análise de correlação evidenciou correlações positivas estatisticamente significativas entre os grupos tratados com GONAL-f®, Bemfola® e Ovaleap®, sugerindo padrões concordantes de variação, compatíveis com uma resposta global semelhante à estimulação ovárica com as diferentes formulações de folitropina alfa. Estes resultados reforçam a comparabilidade clínica entre o GONAL-f® e os seus biossimilares, em linha com a evidência disponível na literatura ⁽⁹²⁾. Adicionalmente, a correlação positiva observada entre o grupo tratado com Ovaleap® e o IMC poderá refletir diferenças nas características basais da população incluída neste grupo, mais do que um efeito farmacológico específico. Em conjunto, estes achados sugerem que a variabilidade observada nos *outcomes* reprodutivos parece ser mais influenciada por fatores de prognóstico individuais, como a idade, IMC e reserva ovárica (AMH), do que pelo tipo de formulação de folitropina alfa utilizada. Quanto aos principais fatores de prognóstico reprodutivo, a idade apresentou correlações negativas com a AMH, número de COC obtidos e folículos antrais, taxas de gravidez, LBR e CLBR, e correlações positivas com o E2 basal e a dose total de FSH, reforçando o seu papel como determinante central da resposta à estimulação ovárica ^(44, 45). A AMH correlacionou-se positivamente com os indicadores de resposta ovárica e negativamente com a idade, níveis basais de FSH, razão FSH:LH, E2 basal e dose total de FSH, confirmando o seu valor como marcador robusto da reserva ovárica ^(44, 47, 49). O IMC associou-se

a maiores necessidades de FSH e a níveis inferiores de E2 basal, enquanto o E2 basal apresentou associações com idade, IMC, AMH e razão FSH:LH, sugerindo um papel complementar na caracterização do perfil hormonal basal ⁽⁴⁴⁾. Este trabalho apresentou algumas limitações, nomeadamente as diferenças no tamanho amostral entre os grupos tratados com biossimilares e o grupo tratado com GONAL-f®, as quais podem ter condicionado o poder estatísticos das análises, limitando a capacidade de detetar diferenças reais entre grupos. Estas diferenças poderão ser explicadas pela introdução mais recente das formulações biossimilares na prática clínica, bem como por fatores institucionais relacionados com a sua disponibilidade e padrões de prescrição ao longo do período em estudo. Além disso, a heterogeneidade nas definições de CLBR entre estudos dificultaram a comparação dos resultados obtidos nesta investigação com a evidência previamente publicada. Adicionalmente, a própria natureza retrospectiva do estudo não permitiu reavaliar os dados antropométricos durante o tratamento, inviabilizando a deteção de alterações do IMC neste período, além de que o IMC é um marcador pouco específico da composição corporal entre massa magra e massa gorda ^(104, 105).

Uma maior variação de resultados pode-se constatar na análise dos ciclos FIV/ICSI estratificada por idade, reforçando que embora a AMH e a CFA sejam bons marcadores da quantidade de ovócitos, estes não refletem a qualidade dos ovócitos ou a probabilidade de engravidar, pelo que a idade permanece o preditor mais forte de sucesso em tratamentos de fertilidade. Os achados do presente estudo corroboram os resultados previamente apresentados pelos principais estudos que comparam o GONAL-f® e os seus biossimilares ^(70, 71, 85, 92).

Conclusão

No seu conjunto, os achados do presente estudo sugerem que o impacto da folitropina alfa original e dos seus bioequivalentes é globalmente semelhante, sendo as variações observadas mais provavelmente explicadas por diferenças nas características basais, estratégias terapêuticas e pelo desequilíbrio no tamanho amostral entre os grupos, do que por diferenças intrínsecas de eficácia entre os fármacos. Assim, a demonstração da não inferioridade clínica e de perfis laboratoriais globalmente comparáveis entre os bioequivalentes e GONAL-f®, bem como entre si, está em concordância com a evidência existente na literatura, corroborando o perfil de eficácia e segurança previamente estabelecido para o fármaco de referência. Estes resultados reforçam ainda a boa prática clínica atualmente adotada no Centro de Procriação Medicamente Assistida do Centro Materno-Infantil do Norte Doutor Albino Aroso, sustentando a utilização das diferentes formulações de FSH recombinante como alternativas terapêuticas equivalentes, no contexto da estimulação ovárica em FIV/ICSI.

Apêndices

Tabela I – Análise descritiva da amostra.

	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo	n
Idade (anos)	33,63	3,56	22,00	39,00	540
Peso (kg)	65,36	12,67	43,00	125,00	539
Estatura (cm)	163,05	6,39	148,00	181,00	540
IMC (kg/m ²)	24,59	4,64	16,33	44,95	539
Duração da infertilidade (meses)	47,04	28,00	2,00	216,00	535
AMH, ng/dL	4,04	3,87	0,20	52,50	454
LH, mUI/ mL	6,94	2,39	2,20	30,20	515
FSH, mUI/mL	7,26	3,98	1,70	43,00	511
Razão FSH:LH	1,13	0,52	0,11	4,00	511
Estradiol basal, pg/mL	55,59	55,79	3,00	760,00	484
Progesterona, ng/mL	6,96	97,96	0,05	1646,00	282
Dose total de FSH (UI)	2352,52	704,06	900,00	5400,00	540
Número dias estimulação	10,27	1,98	5,00	21,00	540
Número de folículos no dia do <i>trigger</i>	10,70	4,80	3,00	40,00	208
Número de COC	11,76	7,27	0,00	48,00	540
Tx de imaturidade ovocitária (%)	5,34	4,29	0,00	28,00	540
Número óocitos 2PN	16,34	15,93	0,00	100,00	533
Tx de fertilização (%)	48,15	27,22	0,00	100,00	532
Tx clivagem embrionária (%)	61,77	29,24	0,00	100,00	499
Tx blastocisto (%)	38,09	35,08	0,00	100,00	499
Número embriões obtidos	2,85	2,78	0,00	16,00	539
Número embriões criopreservados	1,49	2,06	0,00	12,00	538
Tx gravidez clínica (%)	25,96	41,99	0,00	100,00	416
Tx cumulativa gravidez (%)	34,66	47,64	0,00	100,00	453
LBR (%)	25,35	41,87	0,00	100,00	359
CLBR (%)	32,98	68,08	0,00	100,00	373
Espessura endométrio no dia da última monitorização (mm)	10,00	2,12	4,20	19,60	536
Espessura endométrio no dia da punção folicular (mm)	22,73	153,89	0,61	26,00	273

	%	n
Infertilidade primária	81,48	440
Tabagismo do elemento feminino	30,90	167
Tabagismo do elemento masculino	49,08	265
Tabagismo do casal	27,04	146
Infertilidade feminina	78,15	422
Infertilidade masculina	73,52	397
ICSI	53,33	288
FIV	46,67	252
GONAL-f®	63,70	344
Bemfol®	24,44	132
Ovaleap®	11,85	64
Protocolo antagonista [n (%)]	93,33	504
Protocolo agonista [n (%)]	6,67	36
Tipo de transferência embrionária:		
A fresco	52,62	534
Criopreservados	39,14	534
Sem transferência embrionária	12,36	534
Nº de ciclos de FIV com embriões criopreservados	37,70	252
Nº de ciclos de FIV com <i>freeze all</i>	35,06	251
βhCG positiva	31,85	172

2PN – Dois pró-núcleos; AMH – Hormona anti-Mülleriana; CLBR – Taxa cumulativa de nados-vivos, do inglês *cumulative live birth rate*; COC – Complexos cúmulos-ovócitos; FIV – Fertilização *in vitro*; FSH – Hormona folículo-estimulante (no início do ciclo menstrual); ICSI – Microinjeção intracitoplasmática de espermatozoide, do inglês *Intracytoplasmic Sperm Injection*; IMC – Índice de massa corporal; LBR – Taxa de nados-vivos, do inglês *live birth rate*; LH – Hormona luteinizante (no início do ciclo menstrual); UI – Unidades internacionais; βhCG – Hormona gonadotrofina coriônica humana.

Tabela II - Características reprodutivas básicas e níveis hormonais das técnicas de fertilização *in vitro* (FIV) de acordo com o fármaco realizado.

	GONAL-f® (n=344)	Bemfol® (n=132)	Ovaleap® (n=64)	p
Idade (anos)	33,92 ± 3,40	32,61 ± 3,81	34,22 ± 3,49	<0,001 ^a ; NS ^b ; 0,008 ^c
Peso (kg)	65,11 ± 12,00	67,71 ± 14,93	61,88 ± 10,08	NS ^a ; NS ^b ; 0,007 ^c
Estatura (cm)	163,07 ± 6,46	163,22 ± 6,40	162,61 ± 6,06	NS ^a ; NS ^b ; NS ^c
IMC (kg/m ²)	24,49 ± 4,33	25,47 ± 5,72	23,37 ± 3,33	NS ^a ; NS ^b ; 0,008 ^c
Infertilidade primária [n (%)]	285 (82,8)	103 (78)	52 (81,3)	NS ^d
Tabagismo elemento feminino [n (%)]	101 (29,4)	43 (32,5)	23 (36)	NS ^d
Tabagismo elemento masculino [n (%)]	68 (46)	76 (57,5)	31 (48,5)	NS ^d
Tabagismo do casal [n (%)]	90 (26,2)	39 (29,5)	17 (26,6)	NS ^d
Causa feminina de infertilidade [n (%)]	256 (77)	111 (84,1)	44 (68,7)	NS ^d
Causa masculina de infertilidade [n (%)]	254 (73,8)	99 (75)	46 (68,7)	NS ^d
Duração da infertilidade (meses)	48,42 ± 30,00	46,21 ± 25,35	41,41 ± 20,80	NS ^a ; NS ^b ; NS ^c
AMH, ng/dL	3,98 ± 3,41	4,23 ± 2,98	3,93 ± 6,66	NS ^a ; NS ^b ; NS ^c
LH dia 3, mUI/ mL	7,43 ± 4,37	7,09 ± 3,59	6,70 ± 2,25	NS ^a ; NS ^b ; NS ^c
FSH dia 3, mUI/mL	6,95 ± 2,61	6,84 ± 1,98	7,07 ± 1,89	NS ^a ; NS ^b ; NS ^c
Razão FSH:LH	1,13 ± 0,55	1,12 ± 0,48	1,14 ± 0,41	NS ^a ; NS ^b ; NS ^c
Estradiol basal, pg/mL	54,30 ± 49,72	55,03 ± 43,06	63,74 ± 96,38	NS ^a ; NS ^b ; NS ^c
Progesterona, ng/mL	1,20 ± 1,86	24,17 ± 195,23	1,06 ± 0,86	NS ^a ; NS ^b ; NS ^c

Dados apresentados em média ± desvio-padrão.

AMH – Hormona anti-Mülleriana; FSH – Hormona foliculo-estimulante (no início do ciclo menstrual); IMC – Índice de massa corporal; LH – Hormona luteinizante (no início do ciclo menstrual); NS – Sem significância estatística; UI – Unidades internacionais ; a – Comparação entre o GONAL-f® e Bemfol® (One Way ANOVA); b – Comparação entre o GONAL-f® e o Ovaleap (One Way ANOVA); c- Comparação entre o Bemfol® e Ovaleap®(One Way ANOVA); d- teste do χ^2 .

Tabela III - Características intra-ciclo e resultados reprodutivos das técnicas de fertilização *in vitro* (FIV) de acordo com o fármaco realizado.

	GONAL-f® (n=344)	Bemfol® (n=132)	Ovaleap® (n=64)	p
ICSI (%)	182 (52,9)	73 (55,3)	33 (51,6)	NS ^d
FIV (%)	162 (47,1)	59 (44,7)	31 (48,4)	NS ^d
Dose inicial de FSH administrada (UI)	228,81 ± 51,42	225,95 ± 40,97	229,03 ± 47,53	NS ^{a,b,c}
Dose total de FSH administrada (UI)	2357,59 ± 751,05	2317,61 ± 573,72	2397,27 ± 693,38	NS ^{a,b,c}
Número de dias de estimulação	10,25 ± 2,09	10,25 ± 1,74	10,44 ± 1,92	NS ^{a,b,c}
Protocolo agonista [n (%)]	27 (7,8)	8 (6,1)	1 (1,6)	NS ^d
Protocolo antagonista [n (%)]	317 (92,2)	124 (93,9)	63 (98,4)	NS ^d
Número de folículos no dia do <i>trigger</i>	10,59 ± 4,67	11,49 ± 6,01	9,93 ± 2,57	NS ^{a,b,c}
Número de COC	11,80 ± 7,24	11,80 ± 8,09	11,47 ± 5,52	NS ^{a,b,c}
Taxa de imaturidade ovocitária (%)	16,97	16,18	13,25	NS ^{a,b,c}
Número de ovócitos com 2PN	5,45 ± 4,34	5,06 ± 4,40	5,30 ± 3,78	NS ^{a,b,c}
Taxa de fertilização (%)	48,78	45,34	50,47	NS ^{a,b,c}
Taxa de clivagem embrionária (%)	60,81	60,63	69,44	NS ^{a,b,c}
Taxa de blastocisto (%)	36,73	38,09	45,72	NS ^{a,b,c}
Número de embriões obtidos	2,95 ± 2,89	2,51 ± 2,59	3,00 ± 2,54	NS ^{a,b,c}
Número de ciclos FIV com freeze all [n (%)]	109 (31,7)	46 (34,8)	25 (39,1)	NS ^d
Número de embriões criopreservados	1,49 ± 2,07	1,35 ± 2,08	1,81 ± 1,96	NS ^{a,b,c}
βhCG positiva [n (%)]	110 (32,0)	43 (32,6)	19 (29,7)	NS ^d
Taxa de gravidez clínica (%)	24,64	32,13	20,54	NS ^d
Taxa cumulativa de gravidez (%)	33,11	38,68	35,29	NS ^d
LBR (%)	23,98	31,12	21,37	NS ^d
CLBR (%)	28,10	36,05	33,33	NS ^d
Espessura do endométrio no dia da última monitorização (mm)	9,92 ± 2,03	10,28 ± 2,46	9,82 ± 1,81	NS ^{a,b,c}
Espessura do endométrio no dia da punção folicular (mm)	10,56 ± 2,62	10,90 ± 3,05	10,27 ± 2,56	NS ^{a,b,c}

Dados apresentados em média ± desvio-padrão.

2PN – Dois pró-núcleos; CLBR – Taxa cumulativa de nados-vivos, do inglês *cumulative live birth rate*; COC – Complexos cúmulos-ovócitos; FIV – Fertilização *in vitro*; ICSI – Microinjeção intracitoplasmática de espermatozoide; LBR – Taxa de nados-vivos, do inglês *live birth rate*; NS – Sem significância estatística; UI – Unidades internacionais; a – Comparação entre o Gonal-f® e Bemfol® (One Way ANOVA); b – Comparação entre o GONAL-f® e o Ovaleap (One Way ANOVA); c- Comparação entre o Bemfol® e Ovaleap®(One Way ANOVA); d- Teste do χ^2 ; βhCG – Hormona gonadotrofina coriônica humana.

Tabela IV - Características reprodutivas básicas e níveis hormonais das técnicas de fertilização *in vitro* (FIV) de acordo com o fármaco realizado e idade inferior a 35 anos.

< 35 anos				
	GONAL-f® (n=182)	Bemfol® (n=88)	Ovaleap® (n=30)	p
Peso (kg)	65,44 ± 12,00	67,46 ± 15,09	62,40 ± 9,38	NS ^{a,b,c}
Estatura (cm)	163,34 ± 6,49	163,00 ± 6,73	163,13 ± 5,58	NS ^{a,b,c}
IMC (kg/m ²)	24,51 ± 4,19	25,42 ± 5,68	23,45 ± 3,32	NS ^{a,b,c}
Infertilidade primária [n (%)]	157 (86,3)	59 (81,9)	24 (80,0)	NS ^d
Tabagismo elemento feminino [n (%)]	42 (23,1)	27 (30,7)	7 (23,3)	NS ^d
Tabagismo elemento masculino [n (%)]	75 (41,2)	50 (56,8)	15 (50,0)	NS ^d
Tabagismo do casal [n (%)]	39 (21,4)	24 (27,3)	6 (20,0)	NS ^d
Causa feminina de infertilidade [n (%)]	140 (76,9)	57 (79,1)	23 (76,7)	NS ^d
Causa masculina de infertilidade [n (%)]	143 (78,6)	57 (79,1)	22 (73,3)	NS ^d
Duração da infertilidade (meses)	24,81 ± 1,85	27,23 ± 2,94	20,02 ± 3,66	NS ^{a,b,c}
AMH, ng/dL	4,21 ± 3,79	4,30 ± 3,03	4,84 ± 9,48	NS ^{a,b,c}
LH dia 3, mUI/ mL	7,61 ± 4,61	7,30 ± 3,67	6,38 ± 2,33	NS ^{a,b,c}
FSH dia 3, mUI/mL	7,01 ± 2,66	7,08 ± 1,91	6,68 ± 2,00	NS ^{a,b,c}
Razão FSH:LH	1,10 ± 0,50	1,14 ± 0,49	1,15 ± 0,49	NS ^{a,b,c}
Estradiol basal, pg/mL	51,02 ± 39,18	54,07 ± 48,21	51,03 ± 22,21	NS ^{a,b,c}
Progesterona, ng/mL	1,36 ± 2,31	36,78 ± 242,54	1,05 ± 0,98	NS ^{a,b,c}

Dados apresentados em média ± desvio-padrão.

AMH – Hormona anti-Mülleriana; FSH – Hormona folículo-estimulante (no início do ciclo menstrual); IMC – Índice de massa corporal; LH – Hormona luteinizante (no início do ciclo menstrual); NS – Sem significância estatística; UI – Unidades internacionais; a – Comparação entre o GONAL-f® e Bemfol® (One Way ANOVA); b – Comparação entre o GONAL-f® e o Ovaleap (One Way ANOVA); c- Comparação entre o Bemfol® e Ovaleap®(One Way ANOVA); d- teste do χ^2 .

Tabela V - Características intra-ciclo e resultados reprodutivos das técnicas de fertilização *in vitro* (FIV) de acordo com o fármaco realizado e idade inferior a 35 anos.

< 35 anos				
	GONAL-f® (n=182)	Bemfol® (n=88)	Ovaleap® (n=30)	p
ICSI (%)	106 (56,6)	53 (60,2)	16 (53,3)	NS ^d
FIV (%)	79 (43,4)	35 (39,8)	14 (46,7)	NS ^d
Dose inicial de FSH administrada (UI)	221,98 ± 54,69	225,20 ± 41,95	238,96 ± 47,49	NS ^{a,b,c}
Dose total de FSH administrada (UI)	2318,47 ± 608,48	2539,17 ± 658,82	2314,04 ± 701,92	NS ^{a,b,c}
Número de dias de estimulação	10,16 ± 1,90	10,26 ± 1,78	10,67 ± 2,02	NS ^{a,b,c}
Protocolo agonista [n (%)]	8 (4,4)	8 (9,1)	1 (3,3)	NS ^d
Protocolo antagonista [n (%)]	174 (95,6)	80 (90,9)	29 (96,7)	NS ^d
Número de folículos no dia do <i>trigger</i>	11,51 ± 5,38	12,14 ± 6,72	9,64 ± 2,87	NS ^{a,b,c}
Número de COC	12,31 ± 7,47	12,51 ± 8,55	12,63 ± 5,85	NS ^{a,b,c}
Taxa de imaturidade ovocitária (%)	15,97	13,59	14,70	NS ^{a,b,c}
Número de ovócitos com 2PN	5,59 ± 4,12	5,52 ± 4,66	5,77 ± 4,14	NS ^{a,b,c}
Taxa de fertilização (%)	48,89	48,68	49,30	NS ^{a,b,c}
Taxa de clivagem embrionária (%)	63,57	59,70	71,18	NS ^{a,b,c}
Taxa de blastocisto (%)	41,74	34,16	51,57	NS ^{a,b,c}
Número de embriões obtidos	3,05 ± 2,84	2,76 ± 2,64	3,23 ± 2,70	NS ^{a,b,c}
Número de ciclos FIV com freeze all [n (%)]	4 (36,4)	2 (50)	13 (43,3)	NS ^d
Número de embriões criopreservados	1,64 ± 2,14	1,47 ± 2,28	2,10 ± 2,12	NS ^{a,b,c}
βhCG positiva [n (%)]	65 (53,7)	1 (25)	9 (30)	NS ^d
Taxa de gravidez clínica (%)	27,17	30,26	24,24	NS ^d
Taxa cumulativa de gravidez (%)	38,06	39,73	36,00	NS ^d
LBR (%)	25,41	30,95	26,67	NS ^d
CLBR (%)	32,84	38,33	33,33	NS ^d
Espessura do endométrio no dia da última monitorização (mm)	9,97 ± 1,98	10,30 ± 2,52	9,74 ± 1,90	NS ^{a,b,c}
Espessura do endométrio no dia da punção folicular (mm)	10,81 ± 2,98	10,64 ± 2,48	10,92 ± 2,73	NS ^{a,b,c}

Dados apresentados em média ± desvio-padrão.

2PN – Dois pró-núcleos; CLBR – Taxa cumulativa de nados-vivos, do inglês *cumulative live birth rate*; COC – Complexos cúmulos-ovócitos; FIV – Fertilização *in vitro*; ICSI – Microinjeção intracitoplasmática de espermatozoide; LBR – Taxa de nados-vivos, do inglês *live birth rate*; NS – Sem significância estatística; UI – Unidades internacionais; a – Comparação entre o Gonol-f® e Bemfol® (One Way ANOVA); b – Comparação entre o GONAL-f® e o Ovaleap (One Way ANOVA); c- Comparação entre o Bemfol® e Ovaleap®(One Way ANOVA); d- Teste do χ^2 ; βhCG – Hormona gonadotrofina coriônica humana.

Tabela VI – Características reprodutivas básicas e níveis hormonais das técnicas de fertilização *in vitro* (FIV) de acordo com o fármaco realizado e idade igual ou superior a 35 anos.

≥ 35 anos				
	GONAL-f® (n=162)	Bemfol® (n=44)	Ovaleap® (n=34)	p
Peso (kg)	64,74 ± 12,02	68,20 ± 14,75	61,41 ± 10,77	NS ^{a,b} ; 0,045^c
Estatura (cm)	162,76 ± 6,43	163,66 ± 5,75	162,15 ± 6,50	NS ^{a,b,c}
IMC (kg/m ²)	24,46 ± 4,50	25,58 ± 5,86	23,29 ± 3,38	NS ^{a,b,c}
Infertilidade primária [n (%)]	128 (79,0)	32 (72,7)	28 (82,4)	NS ^d
Tabagismo elemento feminino [n (%)]	59 (36,4)	16 (36,4)	23 (67,6)	NS ^d
Tabagismo elemento masculino [n (%)]	84 (51,9)	26 (59,1)	22 (64,7)	NS ^d
Tabagismo do casal [n (%)]	51 (31,5)	15 (34,1)	16 (47,1)	NS ^d
Causa feminina de infertilidade [n (%)]	124 (76,5)	37 (84,1)	17 (50,0)	NS ^d
Causa masculina de infertilidade [n (%)]	114 (70,4)	30 (68,2)	12 (36,3)	NS ^d
Duração da infertilidade (meses)	54,12 ± 34,06	39,98 ± 20,07	40,71 ± 21,74	0,019^a ; NS ^{b,c}
AMH, ng/dL	3,69 ± 2,88	4,09 ± 2,91	3,09 ± 1,43	NS ^{a,b,c}
LH dia 3, mUI/ mL	7,22 ± 4,09	6,69 ± 3,44	6,98 ± 2,17	NS ^{a,b,c}
FSH dia 3, mUI/mL	6,90 ± 2,57	6,37 ± 2,05	7,41 ± 1,75	NS ^{a,b,c}
Razão FSH:LH	1,17 ± 0,59	1,10 ± 0,47	1,13 ± 0,34	NS ^{a,b,c}
Estradiol basal, pg/mL	57,90 ± 59,08	56,94 ± 30,75	74,41 ± 129,11	NS ^{a,b,c}
Progesterona, ng/mL	0,97 ± 0,69	0,96 ± 0,71	1,07 ± 0,74	NS ^{a,b,c}

Dados apresentados em média ± desvio-padrão.

AMH – Hormona anti-Mülleriana; FSH – Hormona foliculo-estimulante (no início do ciclo menstrual); IMC – Índice de massa corporal; LH – Hormona luteinizante (no início do ciclo menstrual); NS – Sem significância estatística; UI – Unidades internacionais; a – Comparação entre o GONAL-f® e Bemfol® (One Way ANOVA); b – Comparação entre o GONAL-f® e o Ovaleap (One Way ANOVA); c- Comparação entre o Bemfol® e Ovaleap®(One Way ANOVA); d- teste do χ^2 .

Tabela VII- Características intra-ciclo e resultados reprodutivos das técnicas de fertilização *in vitro* (FIV) de acordo com o fármaco realizado e idade igual ou superior a 35 anos.

≥ 35 anos				
	GONAL-f® (n=162)	Bemfol® (n=44)	Ovaleap® (n=34)	p
ICSI (%)	79 (48,8)	20 (45,5)	17 (50,0)	NS ^d
FIV (%)	83 (51,2)	24 (54,5)	17 (50,0)	NS ^d
Dose inicial de FSH administrada (UI)	236,48 ± 46,45	227,44 ± 39,36	220,26 ± 46,51	NS ^{a,b,c}
Dose total de FSH administrada (UI)	2450,62 ± 748,13	2315,91 ± 503,65	2272,06 ± 708,49	NS ^{a,b,c}
Número de dias de estimulação	10,35 ± 2,28	10,23 ± 1,67	10,24 ± 1,83	NS ^{a,b,c}
Protocolo agonista [n (%)]	19 (11,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	NS ^d
Protocolo antagonista [n (%)]	143 (88,3)	44 (100,0)	34 (100,0)	0,006^d
Número de folículos no dia do <i>trigger</i>	9,47 ± 3,34	9,58 ± 2,43	10,21 ± 2,29	NS ^{a,b,c}
Número de COC	11,23 ± 6,96	10,36 ± 6,94	10,44 ± 5,08	NS ^{a,b,c}
Taxa de imaturidade ovocitária (%)	18,10	21,48	12,02	NS ^{a,b,c}
Número de ovócitos com 2PN	5,30 ± 4,57	4,14 ± 3,73	4,88 ± 3,44	NS ^{a,b,c}
Taxa de fertilização (%)	48,64	38,49	51,47	NS ^{a,b,c}
Taxa de clivagem embrionária (%)	57,69	62,80	67,92	NS ^{a,b,c}
Taxa de blastocisto (%)	31,05	47,28	40,62	NS ^{a,b,c}
Número de embriões obtidos	2,83 ± 2,94	2,00 ± 2,42	2,79 ± 2,41	NS ^{a,b,c}
Número de ciclos FIV com freeze all [n (%)]	44 (27,2)	23 (31,9)	12 (35,3)	NS ^d
Número de embriões criopreservados	1,32 ± 1,98	1,12 ± 1,56	1,56 ± 1,80	NS ^{a,b,c}
βhCG positiva [n (%)]	45 (27,8)	25 (34,7)	10 (29,4)	NS ^d
Taxa de gravidez clínica (%)	22,10	35,94	16,67	NS ^d
Taxa cumulativa de gravidez (%)	27,66	36,36	34,62	NS ^d
LBR (%)	22,46	31,48	15,79	NS ^d
CLBR (%)	22,22	30,77	33,33	NS ^d
Espessura do endométrio no dia da última monitorização (mm)	9,87 ± 2,09	10,22 ± 2,36	9,89 ± 1,76	NS ^{a,b,c}
Espessura do endométrio no dia da punção folicular (mm)	10,21 ± 1,99	11,37 ± 3,91	9,75 ± 2,34	NS ^{a,b,c}

Dados apresentados em média ± desvio-padrão.

2PN – Dois pró-núcleos; CLBR – Taxa cumulativa de nados-vivos, do inglês *cumulative live birth rate*; COC – Complexos cúmulos-ovócitos; FIV – Fertilização *in vitro*; ICSI – Microinjeção intracitoplasmática de espermatozoide; LBR – Taxa de nados-vivos, do inglês *live birth rate*; NS – Sem significância estatística; UI – Unidades internacionais; a – Comparação entre o Gonal-f® e Bemfol® (One Way ANOVA); b – Comparação entre o GONAL-f® e o Ovaleap (One Way ANOVA); c – Comparação entre o Bemfol® e Ovaleap® (One Way ANOVA); d- Teste do χ^2 ; βhCG – Hormona gonadotrofina coriônica humana.

Tabela VIII- Características reprodutivas básicas e níveis hormonais das técnicas de fertilização *in vitro* (FIV) de acordo com o fármaco realizado e classe de índice de massa corporal (IMC).

	Baixo Peso (IMC < 18,5 kg/m ²)				Peso Normal (IMC 18,5 – 24,9 kg/m ²)			
	GONAL-f® (n=11)	Bemfol® (n=4)	Ovaleap® (n=1)	p	GONAL-f® (n=200)	Bemfol® (n=72)	Ovaleap® (n=46)	p
Idade (anos)	33,36 ± 3,47	34,00 ± 2,00	32,00 ± ?	NS ^{a,b,c}	33,95 ± 3,42	32,42 ± 3,84	34,35 ± 3,37	NS ^{a,b,c}
Estatura (cm)	165,91 ± 5,09	164,50 ± 4,43	160,00 ± ?	NS ^{a,b,c}	163,41 ± 6,69	164,29 ± 6,21	162,37 ± 5,96	NS ^{a,b,c}
Infertilidade primária [n (%)]	9 (81,8)	4 (100,0)	1 (100,0)	NS ^d	169 (84,5)	59 (81,9)	39 (84,8)	NS ^d
Tabagismo elemento feminino [n (%)]	4 (36,4)	1 (25,0)	0	NS ^d	61 (30,5)	24 (33,4)	18 (39,2)	NS ^d
Tabagismo elemento masculino [n (%)]	4 (36,4)	3 (75,0)	0	NS ^d	94 (47,0)	44 (61,2)	23 (50,0)	NS ^d
Tabagismo do casal [n (%)]	4 (36,4)	1 (25,0)	1 (100,0)	NS ^d	55 (27,5)	22 (30,6)	13 (28,3)	NS ^d
Causa feminina de infertilidade [n (%)]	7 (60,6)	1 (25,0)	1 (100,0)	NS ^d	150 (75,0)	57 (79,1)	31 (65,2)	NS ^d
Causa masculina de infertilidade [n (%)]	10 (90,6)	4 (100,0)	1 (100,0)	NS ^d	139 (69,5)	57 (79,1)	30 (67,4)	NS ^d
Duração da infertilidade (meses)	40,09 ± 20,27	45,00 ± 26,61	42,00 ± ?	NS ^{a,b,c}	43,75 ± 22,23	41,82 ± 23,22	40,39 ± 19,77	NS ^{a,b,c}
AMH, ng/dL	3,37 ± 1,91	2,90 ± 1,63	1,20 ± ?	NS ^{a,b,c}	3,70 ± 3,10	4,03 ± 2,62	3,07 ± 1,44	NS ^{a,b,c}
LH dia 3, mUI/ mL	7,46 ± 2,83	8,50 ± 3,65	6,40 ± ?	NS ^{a,b,c}	7,21 ± 3,36	7,26 ± 3,85	6,60 ± 2,11	NS ^{a,b,c}
FSH dia 3, mUI/mL	1,27 ± 0,38	2,81 ± 1,62	8,10 ± ?	NS ^{a,b,c}	7,04 ± 2,59	6,93 ± 2,13	7,21 ± 1,94	NS ^{a,b,c}
Razão FSH: LH	0,98 ± 0,32	1,08 ± 0,22	1,27 ± ?	NS ^{a,b,c}	1,12 ± 0,51	1,12 ± 0,47	1,17 ± 0,41	NS ^{a,b,c}
Estradiol basal, pg/mL	62,58 ± 13,21	58,27 ± 16,09	52,00 ± ?	NS ^{a,b,c}	57,57 ± 59,15	63,41 ± 52,73	70,37 ± 112,87	NS ^{a,b,c}
Progesterona, ng/mL	1,29 ± 0,97	1,48 ± 0,73	3,07 ± ?	NS ^{a,b,c}	1,35 ± 2,10	0,92 ± 0,66	1,04 ± 0,72	NS ^{a,b,c}
	Excesso de Peso (IMC 25 - 30 kg/m ²)				Obesidade (IMC >30 kg/m ²)			
	GONAL-f® (n=82)	Bemfol® (n=30)	Ovaleap® (n=10)	p	GONAL-f® (n=44)	Bemfol® (n=24)	Ovaleap® (n=4)	p
Idade (anos)	33,76 ± 3,06	32,63 ± 4,13	34,60 ± 2,72	NS ^{a,b,c}	34,20 ± 3,87	33,17 ± 3,64	34,50 ± 3,70	NS ^{a,b,c}
Estatura (cm)	163,07 ± 6,23	161,80 ± 6,29	165,20 ± 5,87	NS ^{a,b,c}	161,50 ± 5,92	161,50 ± 7,241	164,50 ± 6,403	NS ^{a,b,c}
Infertilidade primária [n (%)]	66 (80,5)	21 (70,0)	8 (80,0)	NS ^d	37 (84,1)	17 (70,8)	3 (75,0)	NS ^d
Tabagismo elemento feminino [n (%)]	22 (26,9)	9 (30,0)	3 (30,0)	NS ^d	12 (27,2)	9 (37,5)	1 (25,0)	NS ^d
Tabagismo elemento masculino [n (%)]	39 (47,6)	20 (66,7)	5 (50,0)	NS ^d	17 (38,6)	13 (54,1)	1 (25,0)	NS ^d
Tabagismo do casal [n (%)]	19 (23,2)	8 (26,7)	2 (20,0)	NS ^d	10 (22,7)	8 (33,3)	1 (25,0)	NS ^d
Causa feminina de infertilidade [n (%)]	69 (84,2)	17 (56,6)	9 (90,0)	NS ^d	34 (77,2)	23 (95,9)	3 (75,0)	NS ^d
Causa masculina de infertilidade [n (%)]	64 (78,1)	19 (96,6)	7 (70,0)	NS ^d	34 (77,2)	19 (79,2)	3 (75,0)	NS ^d
Duração da infertilidade (meses)	54,30 ± 38,36	49,10 ± 21,12	48,60 ± 28,21	NS ^{a,b,c}	59,68 ± 40,01	55,75 ± 33,92	30,00 ± 12,00	NS ^{a,b,c}
AMH, ng/dL	4,77 ± 4,07	4,03 ± 3,56	3,30 ± 1,89	NS ^{a,b,c}	3,96 ± 3,76	5,40 ± 3,31	3,21 ± 1,79	NS ^{a,b,c}
LH dia 3, mUI/ mL	8,56 ± 5,19	6,73 ± 3,27	6,96 ± 1,49	NS ^{a,b,c}	6,62 ± 6,41	6,70 ± 2,99	5,23 ± 3,33	NS ^{a,b,c}
FSH dia 3, mUI/mL	7,29 ± 3,07	6,82 ± 1,79	6,99 ± 1,48	NS ^{a,b,c}	6,20 ± 1,92	6,28 ± 1,56	5,40 ± 2,59	NS ^{a,b,c}
Razão FSH: LH	1,07 ± 0,52	1,16 ± 0,52	1,03 ± 0,28	NS ^{a,b,c}	1,26 ± 0,61	1,09 ± 0,50	1,27 ± 0,80	NS ^{a,b,c}
Estradiol basal, pg/mL	44,90 ± 25,71	45,06 ± 20,82	48,19 ± 16,63	NS ^{a,b,c}	54,67 ± 44,47	39,30 ± 16,64	43,18 ± 23,00	NS ^{a,b,c}
Progesterona, ng/mL	0,88 ± 0,54	1,11 ± 0,42	0,64 ± 0,44	NS ^{a,b,c}	1,42 ± 2,89	1,18 ± 0,90	0,62 ± 0,29	NS ^{a,b,c}

Dados apresentados em média ± desvio-padrão.

AMH – Hormona anti-Mülleriana; FSH – Hormona folículo-estimulante (no início do ciclo menstrual); IMC – Índice de massa corporal; LH – Hormona luteinizante (no início do ciclo menstrual); NS – Sem significância estatística; UI – Unidades internacionais; a – Comparação entre o GONAL-f® e Bemfol® (One Way ANOVA); b – Comparação entre o GONAL-f® e o Ovaleap (One Way ANOVA); c – Comparação entre o Bemfol® e Ovaleap® (One Way ANOVA); d- teste do χ^2 .

Tabela IX – Características intra-ciclo e resultados reprodutivos das técnicas de fertilização *in vitro* (FIV) de acordo com o fármaco realizado e classe de índice de massa corporal (IMC).

	Baixo Peso (IMC < 18,5 kg/m ²)				Peso Normal (IMC 18,5 – 24,9 kg/m ²)			
	GONAL-f® (n=11)	Bemfolá® (n=4)	Ovaleap® (n=1)	p	GONAL-f® (n=200)	Bemfolá® (n=72)	Ovaleap® (n=46)	p
ICSI (%)	6 (54,5)	4 (100)	1 (100,0)	NS ^d	95 (47,5)	38 (52,8)	20 (43,5)	NS ^d
FIV (%)	5 (45,5)	0	0	NS ^d	105 (52,5)	34 (47,2)	26 (56,5)	NS ^d
Dose inicial de FSH administrada (UI)	200,98 ± 55,77	243,75 ± 37,50	300,00 ± ?	NS ^{a,b,c}	226,25 ± 50,78	219,71 ± 42,66	219,49 ± 45,90	NS ^{a,b,c}
Dose total de FSH administrada (UI)	1972,73 ± 614,86	2456,25 ± 572,41	3300,00 ± ?	NS ^{a,b,c}	2285,56 ± 783,43	2172,22 ± 539,06	2248,3 ± 681,08	NS ^{a,b,c}
Número de dias de estimulação	9,91 ± 2,12	10,00 ± 0,82	10,00 ± ?	NS ^{a,b,c}	10,01 ± 2,21	9,88 ± 1,51	10,17 ± 1,68	NS ^{a,b,c}
Protocolo agonista [n (%)]	1 (9,1)	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	NS ^d	20 (10,0)	3 (4,2)	1 (2,2)	NS ^d
Protocolo antagonista [n (%)]	10 (90,9)	4 (100,0)	1 (100,0)	NS ^d	180 (90,0)	69 (95,8)	45 (97,8)	NS ^d
Número de folículos no dia do <i>trigger</i>	3,08 ± 1,38	2,12 ± 1,50	8,00 ± ?	NS ^{a,b,c}	10,91 ± 4,33	11,97 ± 4,51	10,28 ± 2,76	NS ^{a,b,c}
Número de COC	5,66 ± 1,71	5,38 ± 2,69	12,00 ± ?	NS ^{a,b,c}	12,25 ± 7,47	12,51 ± 9,31	11,72 ± 5,03	NS ^{a,b,c}
Taxa de imaturidade ovocitária (%)	9,62	21,27	8,33	NS ^{a,b,c}	17,24	16,56	13,21	NS ^{a,b,c}
Número de ovócitos com 2PN	3,30 ± 1,00	3,16 ± 1,58	4,00 ± ?	NS ^{a,b,c}	5,66 ± 4,55	5,10 ± 4,83	5,80 ± 3,95	NS ^{a,b,c}
Taxa de fertilização (%)	61,34	49,26	33,33	NS ^{a,b,c}	48,75 ± 25,90	43,72 ± 28,85	52,85 ± 31,19	NS ^{a,b,c}
Taxa de clivagem embrionária (%)	70,32	86,88	100,00	NS ^{a,b,c}	58,53 ± 29,14	64,08 ± 29,98	68,00 ± 23,20	NS ^{a,b,c}
Taxa de blastocisto (%)	43,68	40,42	0,00	NS ^{a,b,c}	36,60	36,19	50,07	NS ^{a,b,c}
Número de embriões obtidos	2,58 ± 0,78	4,08 ± 2,04	1,00 ± ?	NS ^{a,b,c}	2,96 ± 2,83	2,56 ± 2,57	3,30 ± 2,55	NS ^{a,b,c}
Número de ciclos FIV com freeze all [n (%)]	4 (36,4)	2 (50,0)	0,00 (0,00)	NS ^d	67 (33,5)	23 (31,9)	18 (39,1)	NS ^d
Número de embriões criopreservados	1,85 ± 0,56	1,91 ± 0,96	0,00 ± ?	NS ^{a,b,c}	2,07 ± 0,15	2,26 ± 0,27	2,04 ± 0,30	NS ^{a,b,c}
βhCG positiva [n (%)]	7 (63,6)	1 (25,0)	1 (100,0)	NS ^d	66 (33,0)	25 (34,7)	15 (32,6)	NS ^d
Taxa de gravidez clínica (%)	44,44	0,00	-	NS ^d	26,12	34,24	25,27	NS ^d
Taxa cumulativa de gravidez (%)	50,00	33,33	-	NS ^d	34,29	42,37	42,11	NS ^d
LBR (%)	37,50	0,00	-	NS ^d	25,23	31,00	26,19	NS ^d
CLBR (%)	44,44	33,33	-	NS ^d	29,08	36,00	39,39	NS ^d
Espessura do endométrio no dia da última monitorização (mm)	10,54 ± 2,18	9,56 ± 1,30	14,00 ± ?	NS ^{a,b,c}	9,87 ± 2,07	9,81 ± 1,90	9,57 ± 1,62	NS ^{a,b,c}
Espessura do endométrio no dia da punção folicular (mm)	15,87 ± 4,99	9,46 ± 3,76	20,00 ± ?	NS ^{a,b,c}	10,29 ± 2,49	10,58 ± 2,22	9,79 ± 2,21	NS ^{a,b,c}
	Excesso de Peso (IMC 25 - 30 kg/m ²)				Obesidade (IMC >30 kg/m ²)			
	GONAL-f® (n=82)	Bemfolá® (n=30)	Ovaleap® (n=10)	p	GONAL-f® (n=44)	Bemfolá® (n=24)	Ovaleap® (n=4)	p
ICSI (%)	46 ± 56,1	14 (46,7)	7 (70,0)	NS ^d	28 (63,6)	15 (62,5)	2 (50,0)	NS ^d
FIV (%)	36 ± 43,9	16 (53,3)	3 (30,0)	NS ^d	16 (36,4)	9 (37,5)	2 (50,0)	NS ^d
Dose inicial de FSH administrada (UI)	234,01 ± 54,43	233,84 ± 34,68	254,58 ± 44,38	NS ^{a,b,c}	233,97 ± 48,27	235,21 ± 40,50	247,66 ± 47,56	NS ^{a,b,c}
Dose total de FSH administrada (UI)	2460,37 ± 682,64	2495,00 ± 518,01	2775,00 ± 459,17	NS ^{a,b,c}	2507,95 ± 700,31	2498,96 ± 589,65	2375,00 ± 690,11	NS ^{a,b,c}
Número de dias de estimulação	10,54 ± 1,80	10,70 ± 1,76	11,20 ± 2,70	NS ^{a,b,c}	10,73 ± 1,93	10,67 ± 1,93	9,50 ± 1,29	NS ^{a,b,c}
Protocolo agonista [n (%)]	3 (3,7)	2 (6,7)	0	NS ^d	3 (6,8)	3 (12,5)	0	NS ^d
Protocolo antagonista [n (%)]	79 (96,3)	28 (93,3)	10 (100,0)	NS ^d	41 (93,2)	21 (87,5)	4 (100,0)	NS ^d
Número de folículos no dia do <i>trigger</i>	6,17 ± 1,11	3,64 ± 1,38	1,41 ± 0,71	NS ^{a,b,c}	10,43 ± 3,55	14,50 ± 12,83	8,00 ± 2,83	NS ^{a,b,c}
Número de COC	7,14 ± 0,79	4,76 ± 0,87	7,02 ± 2,22	NS ^{a,b,c}	6,93 ± 1,05	8,27 ± 81,69	5,74 ± 2,87	NS ^{a,b,c}
Taxa de imaturidade ovocitária (%)	17,47	13,66	11,72	NS ^{a,b,c}	17,12	16,74	17,11	NS ^{a,b,c}
Número de ovócitos com 2PN	5,49 ± 4,36	5,50 ± 4,01	4,60 ± 3,75	NS ^{a,b,c}	4,11 ± 3,53	4,50 ± 83,88	2,50 ± 1,73	NS ^{a,b,c}
Taxa de fertilização (%)	47,48	49,97	50,00	NS ^{a,b,c}	46,27	46,12	36,82	NS ^{a,b,c}
Taxa de clivagem embrionária (%)	61,66	50,70	83,86	NS ^{a,b}	65,82	56,36	72,22	NS ^{a,b,c}
Taxa de blastocisto (%)	39,04	44,29	42,47	NS ^{a,b,c}	28,17	33,82	27,78	NS ^{a,b,c}
Número de embriões obtidos	3,11 ± 3,29	2,43 ± 2,76	3,00 ± 2,83	NS ^{a,b,c}	2,23 ± 2,42	2,33 ± 82,28	1,00 ± 81,15	NS ^{a,b,c}
Número de ciclos FIV com freeze all [n (%)]	24 (29,3)	12 (40,0)	5 (50,0)	NS ^d	11 (25,0)	8 (33,3)	1 (25,0)	NS ^d
Número de embriões criopreservados	1,60 ± 2,24	1,50 ± 1,80	1,70 ± 1,95	NS ^{a,b,c}	0,91 ± 1,74	1,22 ± 1,98	1,25 ± 0,96	NS ^{a,b,c}
βhCG positiva [n (%)]	27 (32,9)	8 (26,7)	3 (30,0)	NS ^d	10 (22,7)	8 (33,3)	2 (50,0)	NS ^d
Taxa de gravidez clínica (%)	26,94	25,00	0,00	NS ^d	13,89	36,84	33,33	NS ^d
Taxa cumulativa de gravidez (%)	37,88	30,43	11,11	NS ^d	21,05	40,00	33,33	NS ^d
LBR (%)	22,64	21,43	0,00	NS ^d	22,22	43,75	50,00	NS ^d
CLBR (%)	28,57	25,00	11,11	NS ^d	24,14	47,06	50,00	NS ^d
Espessura do endométrio no dia da última monitorização (mm)	1,88 ± 0,21	2,96 ± 0,54	1,90 ± 0,60	NS ^{a,b,c}	10,26 ± 2,24	11,28 ± 3,16	10,63 ± 2,78	NS ^{a,b,c}
Espessura do endométrio no dia da punção folicular (mm)	2,02 ± 0,33	4,37 ± 1,17	2,02 ± 0,67	NS ^{a,b,c}	10,74 ± 2,19	11,59 ± 3,95	9,25 ± 0,92	NS ^{a,b,c}

Dados apresentados em média ± desvio-padrão.

2PN – Dois pró-núcleos; a – Comparação entre o Gonadotropina alfa e Bemfolá® (One Way ANOVA); b – Comparação entre o Gonadotropina alfa e Ovarelup (One Way ANOVA); c- Comparação entre o Bemfolá® e Ovarelup®(One Way ANOVA); d- Teste do χ^2 ; CLBR – Taxa cumulativa de nascidos-vivos, do inglês *cumulative live birth rate*; COC – Complexos cúmulos-ovócitos; FIV – Fertilização *in vitro*; ICSI – Microinjeção intracitoplasmática de espermatozoide; IMC – Índice de massa corporal; LBR – Taxa de nascidos-vivos, do inglês *live birth rate*; NS – Sem significância estatística; UI – Unidades internacionais; βhCG – Hormona gonadotrofina coriônica humana.

Tabela X – Características reprodutivas básicas e níveis hormonais das técnicas de fertilização *in vitro* (FIV) de acordo com o fármaco realizado e percentis de níveis de hormona anti-Mülleriana (AMH).

	Baixo (<Pc25) (< 2,02 ng/mL)				Moderado (Pc25 – Pc75) (2,02 - 4,90 ng/mL)				Elevado (>Pc75) (>4,90 ng/mL)			
	GONAL-f® (n= 66)	Bemfol® (n= 27)	Ovaleap® (n=21)	p	GONAL-f® (n=145)	Bemfol® (n=59)	Ovaleap® (n=26)	p	GONAL-f® (n=65)	Bemfol® (n=35)	Ovaleap® (n=10)	p
Idade (anos)	34,53 ± 3,21	33,30 ± 3,16	35,10 ± 2,76	NS ^{a,b,c}	33,80 ± 3,31	32,47 ± 3,91	34,15 ± 3,52	0,039^a NS ^{b,c}	33,16 ± 3,71	31,96 ± 4,25	33,10 ± 3,45	NS ^{a,b,c}
Peso (kg)	62,52 ± 10,57	68,06 ± 15,89	62,19 ± 11,03	NS ^{a,b,c}	65,24 ± 12,16	63,98 ± 12,99	60,92 ± 9,41	NS ^{a,b,c}	68,55 ± 12,71	70,82 ± 16,38	64,70 ± 12,48	NS ^{a,b,c}
Estatura (cm)	163,68 ± 5,84	162,44 ± 5,28	164,10 ± 6,45	NS ^{a,b,c}	162,84 ± 6,12	163,92 ± 6,25	162,15 ± 6,06	NS ^{a,b,c}	164,80 ± 6,74	161,68 ± 7,01	160,30 ± 4,95	NS ^{a,b,c}
IMC (kg/m ²)	23,33 ± 3,66	25,92 ± 6,77	23,01 ± 3,20	0,036^a ; NS ^{b,c}	24,59 ± 4,43	23,85 ± 4,72	23,14 ± 3,12	NS ^{a,b,c}	25,23 ± 4,43	27,11 ± 5,91	25,14 ± 4,49	NS ^{a,b,c}
Infertilidade primária [n (%)]	52 (78,8)	17 (63,0)	19 (90,5)	NS ^d	118 (81,4)	52 (88,1)	19 (73,1)	NS ^d	94 (89,5)	23 (79,3)	20 (80,0)	NS ^d
Tabagismo elemento feminino [n (%)]	23 (50)	9 (33,3)	6 (28,6)	NS ^d	41 (28,2)	22 (37,3)	12 (46,1)	NS ^d	28 (26,7)	7 (24,1)	10 (40)	NS ^d
Tabagismo elemento masculino [n (%)]	22 (33,3)	14 (51,8)	8 (38,1)	NS ^d	69 (47,6)	38 (64,4)	17 (57,7)	NS ^d	47 (44,8)	16 (55,1)	10 (40)	NS ^d
Tabagismo do casal [n (%)]	20 (30,3)	7 (25,9)	5 (23,8)	NS ^d	36 (24,8)	20 (33,9)	9 (34,6)	NS ^d	26 (24,8)	7 (24,1)	6 (24,0)	NS ^d
Causa feminina de infertilidade [n (%)]	58 (87,8)	23 (85,2)	16 (76,2)	NS ^d	113 (77,9)	47 (79,6)	18 (69,3)	NS ^d	72 (68,6)	24 (82,8)	16 (64,0)	NS ^d
Causa masculina de infertilidade [n (%)]	41 (62,1)	20 (74,1)	14 (66,7)	NS ^d	117 (80,7)	46 (77,9)	15 (57,7)	0,038^d	80 (76,2)	22 (75,9)	18 (72,0)	NS ^d
Duração da infertilidade (meses)	47,38 ± 31,23	51,00 ± 35,41	36,38 ± 12,32	NS ^{a,b,c}	25,91 ± 2,16	23,85 ± 3,13	22,40 ± 4,39	NS ^{a,b,c}	28,36 ± 3,97	20,56 ± 3,89	27,57 ± 8,72	NS ^{a,b,c}
LH dia 3, mUI/ mL	6,71 ± 3,06	6,04 ± 2,81	6,01 ± 1,53	NS ^{a,b,c}	3,78 ± 0,32	3,12 ± 0,42	2,01 ± 0,39	NS ^{a,b,c}	9,87 ± 6,31	8,85 ± 4,41	8,00 ± 3,60	NS ^{a,b,c}
FSH dia 3, mUI/mL	7,44 ± 3,71	7,28 ± 2,29	7,80 ± 1,85	NS ^{a,b,c}	1,69 ± 0,14	2,03 ± 0,27	2,01 ± 0,39	NS ^{a,b,c}	6,49 ± 1,68	6,40 ± 1,56	6,76 ± 1,44	NS ^{a,b,c}
Razão FSH:LH	1,23 ± 0,55	1,39 ± 0,62	1,36 ± 0,42	NS ^{a,b,c}	1,06 ± 0,50	1,00 ± 0,45	1,05 ± 0,29	NS ^{a,b,c}	1,62 ± 1,32	1,41 ± 0,69	1,18 ± 0,54	NS ^{a,b,c}
Estradiol basal, pg/mL	67,17 ± 69,71	56,84 ± 27,83	52,17 ± 18,62	NS ^{a,b,c}	34,09 ± 2,98	54,84 ± 7,39	25,65 ± 5,35	NS ^{a,b,c}	47,76 ± 26,47	51,37 ± 31,12	44,70 ± 18,96	NS ^{a,b,c}
Progesterona, ng/mL	0,81 ± 0,48	0,66 ± 0,38	0,95 ± 0,87	NS ^{a,b,c}	1,23 ± 2,12	57,83 ± 305,45	1,09 ± 0,70	NS ^{a,b,c}	1,69 ± 2,39	1,09 ± 0,69	1,40 ± 1,457	NS ^{a,b,c}

Dados apresentados em média ± desvio-padrão.

FSH – Hormona foliculo-estimulante (no início do ciclo menstrual); IMC – Índice de massa corporal; LH – Hormona luteinizante (no início do ciclo menstrual); NS – Sem significância estatística; Pc – Percentis; UI – Unidades internacionais; a – Comparação entre o GONAL-f® e Bemfol® (One Way ANOVA); b – Comparação entre o GONAL-f® e o Ovaleap (One Way ANOVA); c- Comparação entre o Bemfol® e Ovaleap®(One Way ANOVA); d- teste do χ^2 .

Tabela XI – Características intra-ciclo e resultados reprodutivos das técnicas de fertilização *in vitro* (FIV) de acordo com o fármaco realizado e percentis de níveis de hormona anti-Mülleriana (AMH).

	Baixo (<Pc 25) (< 2,02 ng/mL)				Moderado (Pc 25 – Pc75) (2,02 - 4,90 ng/mL)				Elevado (>Pc75) (>4,90 ng/mL)			
	GONAL-f® (n= 66)	Bemfola® (n= 27)	Ovaleap® (n=21)	p	GONAL-f® (n=145)	Bemfola® (n=59)	Ovaleap® (n=26)	p	GONAL-f® (n=65)	Bemfola® (n=35)	Ovaleap® (n=10)	p
ICSI (%)	27 (40,9)	14 (51,9)	10 (47,6)	NS ^d	82 (56,6)	34 (57,6)	10 (38,5)	NS ^d	52 (49,5)	14 (48,3)	15 (60,0)	NS ^d
FIV (%)	39 (59,1)	13 (48,1)	11 (52,4)	NS ^d	63 (43,4)	25 (42,4)	16 (61,5)	0,039^a NS ^{b,c}	53 (50,5)	15 (51,7)	10 (40,0)	NS ^{a,b,c}
Dose inicial de FSH administrada (UI)	256,98 ± 38,15	250,49 ± 40,55	245,01 ± 52,16	NS ^{a,b,c}	229,43 ± 51,69	219,36 ± 33,89	224,37 ± 47,72	NS ^{a,b,c}	206,21 ± 47,35	217,38 ± 37,40	223,51 ± 40,70	NS ^{a,b,c}
Dose total de FSH administrada (UI)	2577,27 ± 707,69	2580,56 ± 505,28	2534,52 ± 687,04	NS ^{a,b,c}	2367,67 ± 731,89	2259,32 ± 551,87	2406,73 ± 760,25	NS ^{a,b,c}	2184,99 ± 677,55	2221,43 ± 506,07	2255,00 ± 551,24	NS ^{a,b,c}
Número de dias de estimulação	9,98 ± 2,10	10,33 ± 1,33	10,33 ± 1,68	NS ^{a,b,c}	10,26 ± 1,93	10,29 ± 1,89	10,62 ± 1,81	NS ^{a,b,c}	10,51 ± 1,83	10,20 ± 1,37	10,10 ± 1,66	NS ^{a,b,c}
Protocolo agonista [n (%)]	6 (9,1)	4 (14,8)	-	NS ^d	7 (4,8)	4 (6,8)	-	NS ^d	7 (6,7)	-	-	NS ^d
Protocolo antagonista [n (%)]	60 (90,9)	23 (85,2)	21 (100,0)	NS ^d	138 (95,2)	55 (83,2)	16 (100,0)	NS ^d	98 (93,3)	29 (100,0)	25 (100)	NS ^d
Número de folículos no dia do trigger	9,58 ± 3,15	8,17 ± 3,07	9,67 ± 2,74	NS ^{a,b,c}	10,42 ± 3,86	11,38 ± 4,32	9,50 ± 3,10	NS ^{a,b,c}	13,12 ± 8,07	16,22 ± 10,11	10,17 ± 1,47	NS ^{a,b,c}
Número de COC	8,53 ± 4,77	7,56 ± 5,77	7,33 ± 3,58	NS ^{a,b,c}	12,68 ± 7,12	12,34 ± 8,78	12,73 ± 5,31	NS ^{a,b,c}	14,80 ± 9,32	14,54 ± 7,62	16,00 ± 4,35	NS ^{a,b,c}
Taxa de imaturidade ovocitária (%)	16,51	14,44	8,76	NS ^{a,b,c}	17,41	15,32	13,28	NS ^{a,b,c}	18,52	17,02	18,98	NS ^{a,b,c}
Número de ovócitos com 2PN	4,44 ± 3,40	3,52 ± 2,85	4,14 ± 2,83	NS ^{a,b,c}	5,76 ± 4,24	5,31 ± 5,22	5,27 ± 4,36	NS ^{a,b,c}	6,46 ± 5,65	6,43 ± 3,99	6,70 ± 3,74	NS ^{a,b,c}
Taxa de fertilização (%)	53,71	49,98	57,71	NS ^{a,b,c}	48,09	43,24	46,14	NS ^{a,b,c}	44,22	47,69	44,14	NS ^{a,b,c}
Taxa de clivagem embrionária (%)	65,26	64,00	77,74	NS ^{a,b,c}	60,45	58,94	63,62	NS ^{a,b,c}	58,16	59,47	67,50	NS ^{a,b,c}
Taxa de blastocisto (%)	30,57	30,19	44,12	NS ^{a,b,c}	40,91	34,41	49,44	NS ^{a,b,c}	47,29	50,71	40,53	NS ^{a,b,c}
Número de embriões obtidos	2,67 ± 2,60	1,70 ± 1,71	2,67 ± 2,11	NS ^{a,b,c}	3,29 ± 3,14	2,88 ± 2,83	2,88 ± 2,90	NS ^{a,b,c}	3,09 ± 2,99	2,94 ± 2,80	2,80 ± 1,62	NS ^{a,b,c}
Número de ciclos FIV com freeze all [n (%)]	12 (18,2)	5 (18,5)	5 (23,8)	NS ^d	53 (36,6)	19 (32,2)	9 (34,6)	NS ^d	37 (35,2)	9 (31,0)	11 (44,0)	NS ^d
Número de embriões criopreservados	1,02 ± 1,33	1,30 ± 1,71	1,05 ± 1,24	NS ^{a,b,c}	1,79 ± 2,22	1,22 ± 2,39	2,12 ± 2,29	NS ^{a,b,c}	1,95 ± 2,50	1,88 ± 1,95	1,98 ± 2,29	NS ^{a,b,c}
βhCG positiva [n (%)]	23 (34,8)	12 (44,4)	10 (47,6)	NS ^d	47 (32,4)	17 (28,8)	5 (19,2)	NS ^d	37 (35,2)	9 (31,0)	8 (32,0)	NS ^d
Taxa de gravidez clínica (%)	33,96	49,12	19,44	NS ^d	23,93	27,27	20,59	NS ^d	14,58	32,69	20,00	NS ^d
Taxa cumulativa de gravidez (%)	37,50	52,63	43,75	NS ^d	34,88	34,69	35,00	NS ^d	28,85	43,33	20,00	NS ^d
LBR (%)	33,33	43,75	19,44	NS ^d	22,33	25,00	20,00	NS ^d	9,83	35,42	25,00	NS ^d
CLBR (%)	33,33	43,75	35,71	NS ^d	28,30	34,21	33,33	NS ^d	17,95	38,46	25,00	NS ^d
Espessura do endométrio no dia da última monitorização (mm)	9,74 ± 1,75	10,60 ± 2,50	9,88 ± 1,78	NS ^{a,b,c}	9,96 ± 2,07	10,03 ± 2,21	9,65 ± 1,67	NS ^{a,b,c}	10,34 ± 2,06	10,58 ± 2,88	10,37 ± 2,29	NS ^{a,b,c}
Espessura do endométrio no dia da punção folicular (mm)	10,25 ± 2,50	10,90 ± 1,91	10,23 ± 3,18	NS ^{a,b,c}	10,72 ± 2,87	10,48 ± 2,27	10,39 ± 2,45	NS ^{a,b,c}	10,62 ± 2,11	11,40 ± 4,95	10,65 ± 0,92	NS ^{a,b,c}

Dados apresentados em média ± desvio-padrão.

2PN – Dois pró-núcleos; CLBR – Taxa cumulativa de nados-vivos, do inglês *cumulative live birth rate*; COC – Complexos cúmulos-ovócitos; FIV – Fertilização *in vitro*; ICSI – Microinjeção intracitoplasmática de espermatozoide; IMC – Índice de massa corporal; LBR – Taxa de nados-vivos, do inglês *live birth rate*; NS – Sem significância estatística; Pc – Percentis; UI – Unidades internacionais; a – Comparação entre o Gonal-f® e Bemfola® (One Way ANOVA); b – Comparação entre o GONAL-f® e o Ovaleap (One Way ANOVA); c- Comparação entre o Bemfola® e Ovaleap®(One Way ANOVA); d- Teste do χ^2 ; βhCG – Hormona gonadotrofina coriônica humana.

Tabela XII – Características reprodutivas básicas e níveis hormonais das técnicas de fertilização *in vitro* (FIV) de acordo com o fármaco realizado e a razão hormona luteinizante/hormona folículo-estimulante (FSH:LH).

	Razão FSH: LH <Pc 50 (< 1,05)				Razão FSH: LH >Pc 50 (> 1,05)			
	GONAL-f® (n=160)	Bemfol® (n=70)	Ovaleap® (n=27)	p	GONAL-f® (n=140)	Bemfol® (n=57)	Ovaleap® (n=35)	p
Idade	33,64 ± 3,58	32,79 ± 4,12	33,59 ± 4,41	NS ^{a,b,c}	34,12 ± 3,23	32,32 ± 3,52	34,66 ± 2,63	<0,001 ^a NS ^b 0,002 ^c
Peso (kg)	64,84 ± 11,64	67,89 ± 14,18	62,74 ± 9,96	NS ^{a,b,c}	65,51 ± 12,56	67,31 ± 15,30	61,69 ± 10,37	NS ^{a,b,c}
Estatura (cm)	163,04 ± 6,17	163,01 ± 7,11	161,33 ± 6,46	NS ^{a,b,c}	162,83 ± 6,53	163,75 ± 5,21	163,86 ± 5,63	NS ^{a,b,c}
IMC (kg/m ²)	24,37 ± 4,07	25,63 ± 5,49	24,07 ± 3,30	NS ^{a,b,c}	24,73 ± 4,68	25,07 ± 5,50	22,93 ± 3,37	NS ^{a,b,c}
Infertilidade primária [n (%)]	135 (84,4)	57 (81,4)	22 (81,5)	NS ^d	132 (80,5)	42 (73,7)	28 (80,0)	NS ^d
Tabagismo elemento feminino [n (%)]	42 (26,3)	23 (32,9)	9 (33,3)	NS ^d	53 (32,3)	20 (35,1)	14 (40,0)	NS ^d
Tabagismo elemento masculino [n (%)]	70 (43,8)	41 (58,6)	12 (44,4)	NS ^d	77 (47,0)	33 (57,9)	18 (51,4)	NS ^d
Tabagismo do casal [n (%)]	38 (23,8)	23 (32,99)	6 (22,2)	NS ^d	47 (28,7)	16 (28,1)	12 (34,3)	NS ^d
Causa feminina de infertilidade [n (%)]	132 ± 82,5	62 ± 88,6	18 ± 66,7	NS ^d	116 ± 70,7	43 ± 75,4	26 ± 74,3	NS ^d
Causa masculina de infertilidade [n (%)]	118 ± 73,8	55 ± 78,6	20 ± 74,1	NS ^d	124 ± 75,6	42 ± 73,7	24 ± 68,6	NS ^d
Duração da infertilidade (meses)	48,51 ± 31,99	42,78 ± 19,56	45,85 ± 21,14	NS ^{a,b,c}	48,90 ± 29,30	48,77 ± 28,85	37,43 ± 19,92	NS ^{a,b,c}
AMH, ng/dL	4,81 ± 4,18	4,89 ± 3,15	5,71 ± 10,06	NS ^{a,b,c}	2,98 ± 1,97	3,40 ± 2,58	2,72 ± 1,45	NS ^{a,b,c}
LH dia 3, mUI/ mL	9,79 ± 4,93	8,83 ± 3,78	8,11 ± 2,06	NS ^{a,b,c}	5,15 ± 1,89	4,97 ± 1,75	5,61 ± 1,74	NS ^{a,b,c}
FSH dia 3, mUI/mL	6,48 ± 1,80	6,45 ± 1,75	6,60 ± 1,85	NS ^{a,b,c}	7,42 ± 3,15	7,32 ± 2,15	7,43 ± 1,87	NS ^{a,b,c}
Estradiol basal, pg/mL	62,46 ± 66,27	66,06 ± 54,12	49,66 ± 22,22	NS ^{a,b,c}	45,70 ± 23,33	42,16 ± 17,87	75,55 ± 128,88	NS ^a ; 0,007 ^b 0,009 ^c
Progesterona, ng/mL	1,52 ± 2,59	46,79 ± 274,15	1,03 ± 0,83	NS ^{a,b,c}	0,93 ± 0,58	0,89 ± 0,64	1,07 ± 0,89	NS ^d

Dados apresentados em média ± desvio-padrão.

AMH – Hormona anti-Mülleriana; FSH – Hormona folículo-estimulante (no início do ciclo menstrual); IMC – Índice de massa corporal; LH – Hormona luteinizante (no início do ciclo menstrual); NS – Sem significância estatística; Pc – Percentis; UI – Unidades internacionais; a – Comparação entre o GONAL-f® e Bemfol® (One Way ANOVA); b – Comparação entre o GONAL-f® e o Ovaleap® (One Way ANOVA); c- Comparação entre o Bemfol® e Ovaleap® (One Way ANOVA); d- teste do χ^2 .

Tabela XIII – Características intra-ciclo e resultados reprodutivos das técnicas de fertilização *in vitro* (FIV) de acordo com o fármaco realizado e a razão hormona luteinizante/hormona folículo-estimulante (FSH:LH).

	Razão FSH: LH <Pc 50 (< 1,05)				Razão FSH: LH >Pc 50 (> 1,05)			
	GONAL-f® (n=160)	Bemfol® (n=70)	Ovaleap® (n=27)	p	GONAL-f® (n=140)	Bemfol® (n=57)	Ovaleap® (n=35)	p
ICSI (%)	79 (49,4)	37 (52,9)	18 (66,7)	NS ^d	93 (56,7)	33 (57,9)	15 (42,9)	NS ^d
FIV (%)	81 (50,6)	33 (47,1)	9 (33,3)	NS ^d	71 (43,3)	24 (42,1)	20 (57,1)	NS ^d
Dose inicial de FSH administrada (UI)	223,19 ± 51,76	223,45 ± 42,71	216,60 ± 41,72	NS ^{a,b,c}	233,85 ± 51,97	230,40 ± 39,33	236,70 ± 50,24	NS ^{a,b,c}
Dose total de FSH administrada (UI)	2301,72 ± 774,8	2288,21 ± 557,7	2301,85 ± 649,3	NS ^{a,b,c}	2399,62 ± 725,21	2349,12 ± 612,37	2453,57 ± 710,59	NS ^{a,b,c}
Número de dias de estimulação	10,23 ± 2,09	10,27 ± 1,72	10,63 ± 2,20	NS ^{a,b,c}	10,23 ± 1,95	10,12 ± 1,76	10,31 ± 1,68	NS ^{a,b,c}
Protocolo agonista [n (%)]	7 ± 4,4	3 ± 4,3	0	NS ^d	18 ± 11,0	4 ± 7,0	1 ± 2,9	NS ^d
Protocolo antagonista [n (%)]	153 ± 95,6	67 ± 95,7	27 ± 100,0	NS ^d	146 ± 89,0	53 ± 93,0	34 ± 97,1	NS ^d
Nº de folículos no dia do <i>trigger</i>	10,67 ± 5,84	13,18 ± 7,96	9,31 ± 2,43	NS ^{a,b,c}	10,61 ± 3,80	9,96 ± 3,08	10,47 ± 2,64	NS ^{a,b,c}
Número de COC	12,81 ± 7,65	13,07 ± 9,19	13,59 ± 5,0	NS ^{a,b,c}	10,68 ± 6,50	10,37 ± 6,43	10,26 ± 5,34	NS ^{a,b,c}
Taxa de imaturidade ovocitária (%)	17,40	15,76	15,79	NS ^{a,b,c}	16,08	17,55	11,29	NS ^{a,b,c}
Número de ovócitos com 2PN	5,93 ± 4,52	5,76 ± 5,21	6,63 ± 4,08	NS ^{a,b,c}	4,92 ± 3,88	4,35 ± 3,17	4,40 ± 3,34	NS ^{a,b,c}
Taxa de fertilização (%)	48,29	44,76	51,01	NS ^{a,b,c}	48,78	45,81	48,61	NS ^{a,b,c}
Taxa de clivagem embrionária (%)	60,28	62,96	66,68	NS ^{a,b,c}	60,62	57,56	72,29	NS ^{a,b,c}
Taxa de blastocisto (%)	43,31	46,98	46,15	NS ^{a,b,c}	30,67	28,14	45,90	NS ^{a,b,c}
Número de embriões obtidos	3,21 ± 2,90	2,74 ± 2,88	3,56 ± 2,65	NS ^{a,b,c}	2,74 ± 2,93	2,23 ± 2,19	2,66 ± 2,46	NS ^{a,b,c}
Número de ciclos FIV com freeze all [n (%)]	67 ± 41,9	29 ± 41,4	13 ± 48,1	NS ^d	37 ± 22,6	13 ± 22,8	12 ± 34,3	NS ^d
Número de embriões criopreservados	1,73 ± 2,21	1,68 ± 2,40	2,37 ± 2,32	NS ^{a,b,c}	1,29 ± 1,93	0,96 ± 1,57	1,43 ± 1,58	NS ^{a,b,c}
βhCG positiva [n (%)]	52 ± 32,5	22 ± 31,4	6 ± 22,2	NS ^d	50 ± 30,5	21 ± 36,8	12 ± 34,3	NS ^d
Taxa de gravidez clínica (%)	26,74	29,01	18,42	NS ^d	21,59	39,74	22,22	NS ^d
Taxa cumulativa de gravidez (%)	36,50	36,67	34,78	NS ^d	28,87	45,24	33,33	NS ^d
LBR (%)	27,20	26,81	17,65	NS ^d	20,87	39,71	24,24	NS ^d
CLBR (%)	32,11	34,04	33,33	NS ^d	24,79	41,67	33,33	NS ^d
Espessura do endométrio no dia da última monitorização (mm)	9,99 ± 2,07	9,90 ± 2,30	10,01 ± 1,96	NS ^{a,b,c}	9,84 ± 1,91	10,65 ± 2,48	9,72 ± 1,75	0,026 ^a NS ^{b,c}
Espessura do endométrio no dia da punção folicular (mm)	10,90 ± 2,74	10,92 ± 3,54	10,50 ± 1,95	NS ^{a,b,c}	10,29 ± 2,59	11,21 ± 2,12	10,11 ± 2,93	NS ^{a,b,c}

Dados apresentados em média ± desvio-padrão.

2PN – Dois pró-núcleos; CLBR – Taxa cumulativa de nados-vivos, do inglês *cumulative live birth rate*; COC – Complexos cúmulos-ovócitos; FIV – Fertilização *in vitro*; ICSI – Microinjeção intracitoplasmática de espermatozoide; IMC – Índice de massa corporal; LBR – Taxa de nados-vivos, do inglês *live birth rate*; NS – Sem significância estatística; Pc – Percentis; UI – Unidades internacionais; a – Comparação entre o Gonol-f® e Bemfol® (One Way ANOVA); b – Comparação entre o GONAL-f® e o Ovaleap (One Way ANOVA); c – Comparação entre o Bemfol® e Ovaleap® (One Way ANOVA); d- Teste do χ^2 ; βhCG – Hormona gonadotrofina coriônica humana.

Tabela XIV – Características reprodutivas básicas e níveis hormonais das técnicas de fertilização *in vitro* (FIV) de acordo com o fármaco realizado e percentis de estradiol (E2) basal.

	Baixo (<Pc25) (< 33,32 pg/mL)				Moderado (Pc25-Pc75) (32,32 - 59,80 pg/mL)				Elevado (>Pc75) (>59,80 pg/mL)			
	GONAL-f® (n=77)	Bemfola® (n=27)	Ovaleap® (n=11)	p	GONAL-f® (n=154)	Bemfola® (n=65)	Ovaleap® (n=34)	p	GONAL-f® (n=79)	Bemfola® (n=25)	Ovaleap® (n=12)	p
Idade (anos)	33,43 ± 3,38	30,44 ± 3,83	33,73 ± 3,93	<0,001 ^a ; NS ^{b,c}	34,08 ± 3,47	33,38 ± 3,44	33,94 ± 3,85	NS ^{a,b,c}	34,16 ± 3,39	32,92 ± 4,15	35,17 ± 2,79	NS ^{a,b,c}
Peso (kg)	63,94 ± 10,48	68,04 ± 16,10	60,36 ± 10,90	NS ^{a,b,c}	65,54 ± 11,96	68,04 ± 13,63	63,21 ± 10,87	NS ^{a,b,c}	64,45 ± 12,78	60,76 ± 7,92	61,50 ± 7,65	NS ^{a,b,c}
Estatura (cm)	162,32 ± 7,13	162,19 ± 5,56	160,91 ± 5,97	NS ^{a,b,c}	162,79 ± 6,30	163,92 ± 6,45	162,79 ± 6,29	NS ^{a,b,c}	164,11 ± 5,83	162,64 ± 6,15	164,33 ± 5,28	NS ^{a,b,c}
IMC (kg/m ²)	24,27 ± 3,78	25,80 ± 5,56	23,21 ± 3,05	NS ^{a,b,c}	24,75 ± 4,38	25,44 ± 5,60	23,82 ± 3,68	NS ^{a,b,c}	23,91 ± 4,58	22,94 ± 2,51	22,82 ± 3,20	NS ^{a,b,c}
Infertilidade primária [n (%)]	70 (90,9)	20 (74,1)	11 (100,0)	NS ^d	117 (76,0)	13 (20,0)	25 (73,5)	NS ^d	70 (88,6)	20 (80,0)	11 (91,7)	NS ^d
Tabagismo elemento feminino [n (%)]	16 (20,8)	5 (18,5)	1 (9,1)	NS ^d	50 (32,5)	25 (38,5)	12 (35,3)	NS ^d	24 (30,4)	11 (44,0)	6 (50,0)	NS ^d
Tabagismo elemento masculino [n (%)]	16 (20,8)	13 (48,1)	6 (54,5)	NS ^d	75 (48,7)	41 (63,1)	16 (47,1)	NS ^d	37 (46,8)	16 (64,0)	5 (41,7)	NS ^d
Tabagismo do casal [n (%)]	14 (18,2)	4 (14,8)	1 (9,1)	NS ^d	46 (29,9)	24 (36,9)	10 (29,4)	NS ^d	22 (27,8)	10 (40,0)	4 (33,3)	NS ^d
Causa feminina de infertilidade [n (%)]	59 (76,6)	20 (74,1)	9 (81,8)	NS ^d	114 (74,0)	56 (86,2)	22 (64,7)	NS ^d	62 (78,5)	20 (80,0)	9 (75,0)	NS ^d
Causa masculina de infertilidade [n (%)]	57 (74,0)	19 (70,4)	6 (54,5)	NS ^d	121 (78,6)	52 (80,0)	26 (76,5)	NS ^d	56 (70,9)	11 (44,0)	8 (66,7)	NS ^d
Duração da infertilidade (meses)	53,03 ± 30,94	48,52 ± 25,51	37,27 ± 9,35	NS ^{a,b,c}	50,65 ± 34,50	43,73 ± 24,61	44,18 ± 26,35	NS ^{a,b,c}	42,15 ± 22,38	44,96 ± 23,83	39,50 ± 9,39	NS ^{a,b,c}
AMH, ng/dL	4,20 ± 2,91	3,62 ± 2,01	3,14 ± 1,54	NS ^{a,b,c}	3,77 ± 3,49	4,49 ± 3,04	4,85 ± 8,99	NS ^{a,b,c}	4,10 ± 3,98	3,55 ± 2,65	2,96 ± 1,28	NS ^{a,b,c}
LH dia 3, mUI/ mL	6,87 ± 3,36	5,64 ± 2,13	6,60 ± 2,23	NS ^{a,b,c}	6,94 ± 3,49	7,47 ± 3,66	7,03 ± 2,34	NS ^{a,b,c}	8,49 ± 4,99	7,31 ± 3,88	6,15 ± 2,32	NS ^{a,b,c}
FSH dia 3, mUI/mL	7,45 ± 4,11	7,11 ± 2,07	6,72 ± 1,41	NS ^{a,b,c}	6,91 ± 1,68	6,81 ± 1,71	7,47 ± 1,61	NS ^{a,b,c}	6,77 ± 2,34	6,62 ± 2,34	6,32 ± 2,64	NS ^{a,b,c}
Razão FSH:LH	1,22 ± 0,54	1,38 ± 0,55	1,10 ± 0,35	NS ^{a,b,c}	1,17 ± 0,50	1,06 ± 0,43	1,16 ± 0,41	NS ^{a,b,c}	1,00 ± 0,62	1,02 ± 0,40	1,11 ± 0,55	NS ^{a,b,c}
Progesterona, ng/mL	1,14 ± 0,89	0,97 ± 0,81	0,73 ± 0,25	NS ^{a,b,c}	1,07 ± 0,76	57,79 ± 305,46	1,20 ± 1,05	NS ^{a,b,c}	1,76 ± 3,55	1,02 ± 0,70	1,12 ± 0,61	NS ^{a,b,c}

Dados apresentados em média ± desvio-padrão.

AMH – Hormona anti-Mülleriana; FSH – Hormona foliculo-estimulante (no início do ciclo menstrual); IMC – Índice de massa corporal; LH – Hormona luteinizante (no início do ciclo menstrual); NS – Sem significância estatística; Pc – Percentis; UI – Unidades internacionais; a – Comparação entre o GONAL-f® e Bemfola® (One Way ANOVA); b – Comparação entre o GONAL-f® e o Ovaleap® (One Way ANOVA); c- Comparação entre o Bemfola® e Ovaleap® (One Way ANOVA); d- teste do χ^2 .

Tabela XV – Características intra-ciclo e resultados reprodutivos das técnicas de fertilização *in vitro* (FIV) de acordo com o fármaco realizado e percentis de estradiol (E2) basal.

	Baixo (<Pc25) (< 33,32 pg/mL)				Moderado (Pc25-Pc75)(32,32 -59,80 pg/mL)				Elevado (>Pc75) (>59,80 pg/mL)			
	GONAL-f® (n=77)	Bemfol® (n=27)	Ovaleap® (n=11)	p	GONAL-f® (n=154)	Bemfol® (n=65)	Ovaleap® (n=34)	p	GONAL-f® (n=79)	Bemfol® (n=25)	Ovaleap® (n=12)	p
ICSI (%)	42 (54,5)	15 (55,6)	4 (36,4)	NS ^d	82 (53,2)	37 (56,9)	23 (67,6)	NS ^d	45 (57,0)	14 (56,0)	4 (33,3)	NS ^d
FIV (%)	35 (45,5)	12 (44,4)	7 (63,6)	NS ^d	72 (46,8)	28 (43,1)	11 (32,4)	0,039^d	34 (43,0)	11 (44,0)	8 (66,7)	NS ^d
Dose inicial de FSH administrada (UI)	221,91 ± 55,42	221,99 ± 37,45	215,98 ± 56,63	NS ^{a,b,c}	228,36 ± 52,50	228,29 ± 42,63	222,84 ± 45,36	NS ^{a,b,c}	235,29 ± 46,79	231,06 ± 42,19	248,37 ± 37,91	NS ^{a,b,c}
Dose total de FSH administrada (UI)	2350,00 ± 811,65	2274,07 ± 606,04	2229,55 ± 652,57	NS ^{a,b,c}	2337,90 ± 767,37	2317,12 ± 592,80	2345,59 ± 669,59	NS ^{a,b,c}	2435,44 ± 750,10	2343,50 ± 530,39	2620,83 ± 711,90	NS ^{a,b,c}
Número de dias de estimulação	10,48 ± 1,99	10,19 ± 1,98	10,27 ± 0,90	NS ^{a,b,c}	10,18 ± 2,16	10,14 ± 1,71	10,53 ± 2,15	NS ^{a,b,c}	10,30 ± 2,30	10,16 ± 1,49	10,50 ± 2,11	NS ^{a,b,c}
Protocolo agonista [n (%)]	7 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	NS ^d	12 (7,8)	5 (7,7)	0 (0,0)	NS ^d	8 (10,1)	1 (4,0)	1 (8,3)	NS ^d
Protocolo antagonista [n (%)]	70 (90,9)	27 (100,0)	11 (100,0)	NS ^d	142 (92,2)	60 (92,3)	34 (100,0)	NS ^d	71 (89,9)	24 (96,0)	11 (91,7)	NS ^d
Número de folículos no dia do trigger	10,91 ± 3,70	12,00 ± 2,63	11,75 ± 2,99	NS ^{a,b,c}	10,30 ± 4,29	10,81 ± 5,39	9,80 ± 2,59	NS ^{a,b,c}	10,34 ± 5,94	9,22 ± 3,90	9,50 ± 0,71	NS ^{a,b,c}
Número de COC	13,27 ± 8,29	9,37 ± 6,23	12,18 ± 5,74	NS ^{a,b,c}	11,87 ± 7,03	13,09 ± 8,07	12,29 ± 4,91	NS ^{a,b,c}	11,35 ± 6,59	11,20 ± 10,08	11,83 ± 5,47	NS ^{a,b,c}
Taxa de imaturidade ovocitária (%)	18,18	15,24	11,40	NS ^{a,b,c}	17,38	17,32	14,68	NS ^{a,b,c}	14,11	14,92	13,30	NS ^{a,b,c}
Número de ovócitos com 2PN	5,99 ± 4,84	4,67 ± 3,48	6,73 ± 5,88	NS ^{a,b,c}	5,20 ± 3,97	5,46 ± 4,53	5,74 ± 2,77	NS ^{a,b,c}	6,09 ± 4,88	5,04 ± 5,33	4,58 ± 3,96	NS ^{a,b,c}
Taxa de fertilização (%)	48,10	52,53	52,94	NS ^{a,b,c}	46,06	41,57	51,36	NS ^{a,b,c}	52,86	50,85	46,84	NS ^{a,b,c}
Taxa de clivagem embrionária (%)	60,65	63,97	59,65	NS ^{a,b,c}	60,68	55,57	72,00	NS ^{a,b}	57,06	67,83	73,00	NS ^{a,b,c}
Taxa de blastocisto (%)	41,02	39,01	45,88	NS ^{a,b,c}	34,71	34,51	46,72	0,003^c	35,04	44,88	41,60	NS ^{a,b,c}
Número de embriões obtidos	3,27 ± 3,41	2,41 ± 2,75	2,82 ± 3,57	NS ^{a,b,c}	2,84 ± 2,78	2,62 ± 2,64	3,38 ± 2,06	NS ^{a,b,c}	3,17 ± 2,80	2,56 ± 2,50	3,08 ± 2,91	NS ^{a,b,c}
Número de ciclos FIV com freeze all [n (%)]	34 (44,2)	8 (29,6)	6 (54,5)	NS ^d	43 (27,9)	20 (30,8)	14 (41,2)	NS ^d	22 (27,8)	11 (44,0)	5 (41,7)	NS ^d
Número de embriões criopreservados	1,74 ± 2,06	1,11 ± 1,89	2,18 ± 2,71	NS ^{a,b,c}	1,41 ± 1,98	1,34 ± 2,06	2,00 ± 1,76	NS ^{a,b,c}	1,65 ± 2,49	1,88 ± 2,62	1,58 ± 2,02	NS ^{a,b,c}
βhCG positiva [n (%)]	25 (32,5)	11 (40,7)	5 (45,5)	NS ^d	44 (28,6)	20 (30,8)	11 (32,4)	NS ^d	31 (39,2)	9 (36,0)	2 (16,7)	NS ^d
Taxa de gravidez clínica (%)	23,02	47,06	25,00	0,041^d	21,47	30,27	22,00	NS ^d	29,63	33,33	14,81	NS ^d
Taxa cumulativa de gravidez (%)	35,82	52,63	40,00	NS ^d	27,27	38,18	34,48	NS ^d	40,00	40,00	22,22	NS ^d
LBR (%)	28,72	50,00	25,00	NS ^d	20,03	28,52	22,73	NS ^d	28,18	26,67	16,67	NS ^d
CLBR (%)	30,43	50,00	40,00	NS ^d	22,02	36,17	34,62	NS ^d	37,70	28,57	14,29	NS ^d
Espessura do endométrio no dia da última monitorização (mm)	10,28 ± 2,02	10,02 ± 2,01	10,03 ± 1,72	NS ^{a,b,c}	9,72 ± 1,90	10,39 ± 2,21	10,01 ± 2,02	NS ^{a,b,c}	10,06 ± 2,06	9,15 ± 2,03	9,62 ± 1,71	NS ^{a,b,c}
Espessura do endométrio no dia da punção folicular (mm)	10,39 ± 2,21	11,19 ± 1,55	11,82 ± 2,19	NS ^{a,b,c}	10,62 ± 3,05	10,93 ± 3,42	10,23 ± 2,78	NS ^{a,b,c}	10,45 ± 2,14	10,42 ± 2,22	8,68 ± 1,76	NS ^{a,b,c}

Dados apresentados em média ± desvio-padrão.

2PN – Dois pró-núcleos; CLBR – Taxa cumulativa de nados-vivos, do inglês *cumulative live birth rate*; COC – Complexos cúmulos-ovócitos; FIV – Fertilização *in vitro*; ICSI – Microinjeção intracitoplasmática de espermatozoide; IMC – Índice de massa corporal; LBR – Taxa de nados-vivos, do inglês *live birth rate*; NS – Sem significância estatística; Pc – Percentis; UI – Unidades internacionais; a – Comparação entre o Gonol-f® e Bemfol® (One Way ANOVA); b – Comparação entre o GONAL-f® e o Ovaleap (One Way ANOVA); c- Comparação entre o Bemfol® e Ovaleap®(One Way ANOVA); d- Teste do χ^2 ; βhCG – Hormona gonadotrofina coriônica humana.

Tabela XVI – Correlações de *Spearman* entre os níveis de hormona anti-Mülleriana (AMH), idade, índice de massa corporal (IMC), estradiol(E2) basal e razão hormona luteinizante/hormona folículo-estimulante (FSH:LH), e as características intra-ciclo e resultados reprodutivos.

	Idade r	p	IMC r	p	AMH r	p	E2 r	p	Razão FSH:LH r	p
Idade (anos)	-	-	-0,006	NS	-0,174	<0,001	0,093	0,041	0,036	NS
IMC (kg/m ²)	-0,006	NS	-	-	0,134	0,004	-0,159	<0,001	-0,029	NS
AMH, ng/dL	-0,174	<0,001	0,134	0,004	-	-	-0,119	0,016	-0,362	<0,001
LH dia 3, mUI/ mL	-0,063	NS	-0,072	NS	0,294	<0,001	0,064	NS	-	-
FSH dia 3, mUI/mL	-0,021	NS	-0,135	0,002	-0,123	0,010	-0,047	NS	-	-
Razão FSH:LH	0,036	NS	-0,029	NS	-0,362	<0,001	-0,151	<0,001	-	-
Estradiol basal, pg/mL	0,093	0,041	-0,159	<0,001	-0,119	0,016	-	-	-0,151	<0,001
Dose total de FSH	0,136	0,002	0,164	<0,001	-0,203	<0,001	0,005	NS	0,080	NS
Número de COC	-0,129	0,003	-0,061	NS	0,397	<0,001	-0,062	NS	-0,203	<0,001
Número de folículos no dia do <i>trigger</i>	-0,303	<0,001	-0,049	NS	0,237	0,002	-0,127	NS	-0,018	NS
Taxa de gravidez clínica	-0,0121	0,013	-0,072	NS	-0,094	NS	0,037	NS	-0,002	NS
Taxa cumulativa de gravidez clínica	-0,153	0,001	-0,085	NS	-0,039	NS	0,034	NS	-0,028	NS
LBR	-0,138	0,009	-0,059	NS	-0,069	NS	-0,023	NS	-0,014	NS
CLBR	-0,163	0,002	-0,080	NS	-0,044	NS	0,018	NS	-0,042	NS

Dados apresentados em média ± desvio-padrão.

AMH – Hormona anti-Mülleriana; CLBR – taxa cumulativa de nados-vivos, do inglês cumulativa *live birth rate*; COC - Complexos cúmulos-ovócitos; FSH – Hormona folículo-estimulante (no início do ciclo menstrual); IMC – Índice de massa corporal; LBR - Taxa de nados-vivos, do inglês *live birth rate*; LH – Hormona luteinizante (no início do ciclo menstrual); NS - Sem significância estatística; r – Coeficiente de correlação de *Spearman*.

Bibliografia

1. World Health Organization. International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11) [Available from: <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>.
2. World Health Organization. *WHO Infertility prevalence estimates, 1990-2021*. Geneva: World Health Organization; 2023.
3. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, *et al*. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Medicine*. 2012;**9**(12):e1001356.
4. Silva Carvalho JL, Santos A. Estudo AFRODITE: Caracterização da Infertilidade em Portugal - Estudo na Comunidade. Porto: Sociedade Portuguesa de Medicina da Reprodução; 2009.
5. Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Human Reproduction Update*. 2015;**21**(4):411–26.
6. Vander BM, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical Biochemistry*. 2018;**62**:2–10.
7. Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, *et al*. Male infertility. *Lancet*. 2021;**397**(10271):319–33.
8. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *Journal of the American Medical Association (JAMA)*. 2021;**326**(1):65–76.
9. Vishwanath R. Artificial insemination: the state of the art. *Theriogenology*. 2003.
10. Wang J, Sauer MV. In vitro fertilization (IVF): a review of 3 decades of clinical innovation and technological advancement. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2006;**2**(4):355–64.
11. Lokshin V, Temirkhanovna Abshekenova A, Di Renzo GC, *et al*. Cytoplasmic sperm injection (ICSI) - A systematic review of the literature. *Gynecological Endocrinology*. 2024;**40**(1).
12. Assembleia da República. Lei n.º 32/2006, de 26 de julho: Procriação medicamente assistida. Lisboa: Diário da República n.º 142, série I; 2006. p. 5245 – 50.
13. Silva S, Barros H. Perspectives on access to *in vitro* fertilization in Portugal. *Revista Portuguesa de Saude Publica*. 2012;**46**(2):344–50.
14. Palinska-Rudzka K, Mathur R. Principles of controlled ovarian stimulation for assisted reproduction. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. 2023;**33**(5):148–53.
15. Macklon NS, Stouffer RL, Giudice LC, *et al*. The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Endocrinology Review* 2006;**27**(2):170–207.
16. Agrawal R, Holmes J, Jacobs HS. Follicle-stimulating hormone or human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation in in vitro fertilization cycles: a meta-analysis. *Fertility and Sterility*. 2000;**73**(2):338–43.
17. van Wely M, Kwan I, Burt AL, *et al*. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;**22**(3):240–7.

18. Daya S. Updated meta-analysis of recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) versus urinary FSH for ovarian stimulation in assisted reproduction. *Fertility and Sterility*. 2002;**77**(4):711–4.
19. Nardo LG, Bosch E, Lambalk CB, *et al*. Controlled ovarian hyperstimulation regimens: a review of the available evidence for clinical practice. Produced on behalf of the BFS Policy and Practice Committee. *Human Fertility (Camb)*. 2013;**16**(3):144–50.
20. Chillik C, Acosta A. The role of LHRH agonists and antagonists. *Reproduction Biomedicine Online*. 2001;**2**(2):120–8.
21. Shrestha D, La X, Feng HL. Comparison of different stimulation protocols used in in vitro fertilization: a review. *Annals of Translational Medicine*. 2015;**3**(10):137.
22. Daya S. Gonadotropin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007;**18**(2).
23. American Society for Reproductive Medicine Practice Committee. Performing the embryo transfer: a guideline. *Fertility and Sterility*. 2017;**107**(4):882–96.
24. Xia M, Zheng J. Comparison of clinical outcomes between the depot gonadotrophin-releasing hormone agonist protocol and gonadotrophin-releasing hormone antagonist protocol in normal ovarian responders. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2021;**21**(1):372.
25. Cheung LWT, Wong AS. Gonadotropin-releasing hormone: GnRH receptor signaling in extrapituitary tissues. *FEBS Journal*. 2008;**275**(22):5479–95.
26. Siristatidis CS, Gibreel A, Basios G, *et al*. Gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary suppression in assisted reproduction *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;**2015**(11).
27. Kim CH, You RM, Kang HJ, *et al*. GnRH antagonist multiple dose protocol with oral contraceptive pill pretreatment in poor responders undergoing IVF/ICSI. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine*. 2011;**38**(4):228–33.
28. Al-Inany HG YM, Ayeleke RO, Brown J, Lam WS, Broekmans FJ. . Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. . *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;4(4).
29. Huirne JA, Lambalk CB. Gonadotropin-releasing-hormone-receptor antagonists. *The Lancet*. 2001;**358** (9295):1793–803.
30. Coward K, Wells D. *Textbook of Clinical Embryology*. Cambridge Cambridge University Press; 2013.
31. Holubcová Z, Kyjovská D, Martonová M, *et al*. Human egg maturity assessment and its clinical application. *Journal of Visualized Experiments*. 2019;**150**:60058.
32. Castañón Bernardo V, Bueno Rodríguez G, Lozano Arana MD, *et al*. Review of the current status of classical fertilization in the assisted reproduction laboratory. *Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana*. 2022;**38**(Oct–Dec).
33. Dang VQ, Vuong LN, Luu TM, *et al*. Intracytoplasmic sperm injection versus conventional in-vitro fertilisation in couples with infertility in whom the male partner has normal total sperm count and motility: an open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2021;**397**(10284):1554–63.
34. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM) and the Society for Reproductive Biologists and Technologists. *Comprehensive guidance for human*

embryology, andrology, and endocrinology laboratories: management and operations: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2022;**117**(6):1183–202.

35. Sakkas D, Ramalingam M, Garrido N, *et al*. Sperm selection in natural conception: what can we learn from Mother Nature to improve assisted reproduction outcomes. *Human Reproduction Update*. 2015;**21**(6):711–26.

36. Wang Y, Li R, Yang R, *et al*. Intracytoplasmic sperm injection versus conventional in-vitro fertilisation for couples with infertility with non-severe male factor: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. . *Lancet*. 2024;**403**(10430):924–34.

37. Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción (ASEBIR). Criterios ASEBIR de valoración morfológica de ovocitos, embriones tempranos, mórulas y blastocistos humanos (4.^a edición). Madrid: ASEBIR; 2015.

38. Kavrut M, Sagir FG, Atayurt Z. Large-scale retrospective analysis of methodological factors affecting pregnancy rates after embryo transfer for *in vitro* fertilization. *Medicine (Baltimore)*. 2023;**102**(37).

39. Rodriguez-Wallberg KA, Waterstone M, Anastácio A. Ice age: Cryopreservation in assisted reproduction - An update. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2019;**19**(2):119–26.

40. Canosa S, Cimadomo D, Conforti A, *et al*. The effect of extended cryo-storage following vitrification on embryo competence: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2022;**39**(4):873–82.

41. Roque M, Haahr T, Geber S, *et al*. Fresh versus elective frozen embryo transfer in IVF/ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. *Human Reproduction Update*. 2019;**25**(1):2–14.

42. Santos-Ribeiro S, Mackens S, Racca A, *et al*. Towards complication-free assisted reproduction technology. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019;**33**(1):9–19.

43. Law YJ, Zhang N, Venetis CA, *et al*. The number of oocytes associated with maximum cumulative live birth rates per aspiration depends on female age: a population study of 221 221 treatment cycles. *Human Reproduction*. 2019;**34**(9):1778–87.

44. Ngwenya O, Lensen SF, Vail A, *et al*. Individualised gonadotropin dose selection using markers of ovarian reserve for women undergoing *in vitro* fertilisation plus intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2024;**1**(1).

45. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2021;**116**(5):1255–65.

46. Salemi F, Jambarsang S, Kheirkhah A, *et al*. The best ovarian reserve marker to predict ovarian response following controlled ovarian hyperstimulation: a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*. 2024;**13**(1):303.

47. Pilsgaard F, Grynnerup AG, Løssl K, *et al*. The use of anti-Müllerian hormone for controlled ovarian stimulation in assisted reproductive technology, fertility assessment and counseling. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2018;**97**(9):1105–13.

48. Mascarenhas MN, Balen AH. The high responder: a review of pathophysiology and outcomes during IVF treatment. *Human Fertility*. 2017;**20**(3):155–67.

49. Nardo LG, Gelbaya TA, Wilkinson H, *et al.* Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for *in vitro* fertilization. *Fertility and Sterility*. 2009;**92**(5):1586–93.
50. Hsu A, Arny M, Knee AB, *et al.* Antral follicle count in clinical practice: analyzing clinical relevance. *Fertility and Sterility*. 2011;**95**(2):474–9.
51. Zhu Q, Li Y, Ma J, *et al.* Potential factors result in diminished ovarian reserve: a comprehensive review. *Journal of Ovarian Research*. 2023;**16**(1):208.
52. Zhao S, Xu H, Wu X, *et al.* The serum follicle stimulating hormone-to-luteinizing hormone ratios can predict assisted reproductive technology outcomes in women undergoing gonadotropin releasing hormone antagonist protocol. *Frontiers in Endocrinology* 2023;**14**:1093954.
53. Liu KE, Greenblatt EM. Elevated day 3 follicle-stimulating hormone/luteinizing hormone ratio ≥ 2 is associated with higher rates of cancellation in in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertility and Sterility*. 2008;**90**(2):297–301.
54. He Y, Liu L, Yao F, *et al.* Assisted reproductive technology and interactions between serum basal FSH/LH and ovarian sensitivity index. *Frontiers in Endocrinology* 2023;**14**.
55. Balasch J, Barri PN. Reflections on the cost-effectiveness of recombinant FSH in assisted reproduction: the clinician's perspective. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2001;**18**(2):45–55.
56. Romeu A, Balasch J, Ruiz Balda JA, *et al.* Cost-effectiveness of recombinant versus urinary follicle-stimulating hormone in assisted reproduction techniques in the Spanish public health care system. *Assist Reprod Genet*. 2003;**20**(8):294–300.
57. Silverberg K, Daya S, Auray J, *et al.* Analysis of the cost effectiveness of recombinant versus urinary follicle-stimulating hormone in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection programs in the United States *Fertility and Sterility*. 2002;**77**(1):107–13.
58. Goa KL, Wagstaff AJ. Follitropin alpha in infertility: a review. *BioDrugs*. 1998;**9**(3):235–60.
59. Ludwig M, Keck C. Recombinant gonadotrophins in reproductive medicine: gold standard for ovarian stimulation therapy in the 21st century. *Reproductive BioMedicine Online*. 2005;**11**(5):535–6.
60. de Mora F, Fauser BCJM. Biosimilars to recombinant human FSH medicines: comparable efficacy and safety to the original biologic. *Reproductive Biomedicine Online*. 2017;**35**(1):81–6.
61. Lunenfeld B. Historical perspectives in gonadotrophin therapy. *Human Reproduction Update*. 2004;**10**(6):453–67.
62. Orvieto R, Nahum R, Rabinson J, *et al.* Follitropin- α (Gonal-F) versus follitropin- β (Puregon) in controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization: is there any difference. *Fertility and Sterility*. 2009;**91**(4):1522–5.
63. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products (Rev.1). London: European Medicines Agency; 2015.
64. Moore TJ, Mouslim MC, Blunt JL, *et al.* Assessment of availability, clinical testing, and US Food and Drug Administration review of biosimilar biologic products. *JAMA Internal Medicine*. 2021;**181**(1):52–60.
65. Iskit AB. Biosimilars and interchangeability: Regulatory, scientific, and global perspectives. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2025;**213**.

66. Lemery SJ, Ricci MS, Keegan P, *et al.* FDA's approach to regulating biosimilars. *Clinical Cancer Research*. 2017;**23**(8):1882–5.
67. Barakhoeva Z, Vovk L, Fetisova Y, *et al.* A multicenter, randomized, phase III study comparing the efficacy and safety of follitropin alpha biosimilar and the original follitropin alpha. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2019;**241**:6–12.
68. Nyboe Andersen A, Nelson SM, Fauser BC, *et al.* Individualized versus conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization: a multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 noninferiority trial. *Fertility and Sterility*. 2017;**107**(2):387–96.e4.
69. Hu L, Lv J, Ma Q, *et al.* Comparison of recombinant human FSH biosimilar QL1012 with Gonal-f® for ovarian stimulation: a phase-three trial. *Reproductive BioMedicine Online*. 2023;**46**(3):511–8.
70. Barrière P, Hamamah S, Arbo E, *et al.* A real-world study of ART in France (REOLA) comparing a biosimilar rFSH against the originator according to rFSH starting dose. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2023;**52**(1).
71. Chua SJ, Mol BW, Longobardi S, *et al.* Biosimilar recombinant follitropin alfa preparations versus the reference product (Gonal-F®) in couples undergoing assisted reproductive technology treatment: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2021;**19**(1).
72. Rettenbacher M, Andersen AN, Garcia-Velasco JA, *et al.* A multi-centre phase 3 study comparing efficacy and safety of Bemfola versus Gonal-f in women undergoing ovarian stimulation for IVF. *Reproductive BioMedicine Online*. 2015;**30**(5):504–13.
73. Manzi L, Sepe N, Migliaccio W, *et al.* Comparative Assessment of the Structural Features of Originator Recombinant Human Follitropin Alfa Versus Recombinant Human Follitropin Alfa Biosimilar Preparations Approved in Non-European Regions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;**23**(12).
74. Riccetti L, Sperduti S, Lazzaretti C, *et al.* Glycosylation Pattern and in vitro Bioactivity of Reference Follitropin alfa and Biosimilars. *Frontiers in Endocrinology* 2019;**10**.
75. Mastrangeli R, Satwekar A, Cutillo F, *et al.* In-vivo biological activity and glycosylation analysis of a biosimilar recombinant human follicle-stimulating hormone product (Bemfola) compared with its reference medicinal product (GONAL-f). *PLoS One*. 2017;**12**(9).
76. Longobardi S, Seidler A, Martins J, *et al.* An evaluation of the use and handling errors of currently available recombinant human follicle-stimulating hormone pen injectors by women with infertility and fertility nurses. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2019;**16**(9):1003–14.
77. Hoy SM. XM17 Follitropin Alfa (Ovaleap®): A Review in Reproductive Endocrine Disorders. *BioDrugs*. 2016;**30**(4):379–86.
78. Strowitzki T, Kuczynski W, Mueller A, *et al.* Randomized, active-controlled, comparative phase 3 efficacy and safety equivalence trial of Ovaleap® (recombinant human follicle-stimulating hormone) in infertile women using assisted reproduction technology (ART). *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2016;**14**.
79. Kaplan S, Levy-Toledano R, Davies M, *et al.* Safety of Ovaleap® (Follitropin Alfa) in Infertile Women Undergoing Superovulation for Assisted Reproductive Technologies: A Multinational Comparative, Prospective Cohort Study. *Frontiers in Endocrinology* 2021;**12**.

80. Cruz M, Howles CM. Clinical outcomes of three follitropin alfa preparations for ovarian stimulation using an oral micronized progesterone-primed protocol in an oocyte donation program. *Frontiers in Endocrinology* 2024;**15**.
81. Abdelaziz A, Winn AN, Dusetzina SB, *et al*. Biologic Drug Prices in Medicare Part B After Entry of Biosimilars to the Market *JAMA Network Open*. 2025;**8**(11).
82. Riegler JS, Kesselheim AS, Rome BN. Out-of-Pocket Spending for Biologic Drugs After Biosimilar Competition for Medicare Patients. *JAMA Network Open*. 2026;**9**(1).
83. Schwarze JE, Venetis C, Iniesta S, *et al*. Originator recombinant human follitropin alfa versus recombinant human follitropin alfa biosimilars in Spain: A cost-effectiveness analysis of assisted reproductive technology related to fresh embryo transfers. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2022;**85 (Part B)**:203–16.
84. Gizzo S, Garcia-Velasco JA, Heiman F, *et al*. A cost-effectiveness evaluation comparing originator follitropin alfa to the biosimilar for the treatment of infertility. *International Journal of Women's Health*. 2016;**8**:683–9.
85. Borget I, Benchaib M, Poignant P, *et al*. A Cost-Effectiveness Analysis of Gonadotropins Used for Ovarian Stimulation during Assisted Reproductive Technology Based on Data from the French Nationwide Claims Database (SNDS). *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2025;**90**(3):211– 25.
86. European Medicines Agency. GONAL-f (follitropin alfa): EPAR – Product Information. London: European Medicines Agency (EMA); 2022.
87. Howie R, Kay V. Controlled ovarian stimulation for *in vitro* fertilization. *British Journal of Hospital Medicine*. 2018;**79**(4):194–9.
88. Zhang N, Law YJ, Venetis CA, *et al*. Female age is associated with the optimal number of oocytes to maximize fresh live birth rates: an analysis of 256,643 fresh ART cycles. *Reproductive Biomedicine Online*. 2021;**42**(3):669–78.
89. Vermey BG, Chua S, Zafarmand MH, *et al*. Is there an association between oocyte number and embryo quality? A systematic review and meta-analysis. *Reproduction Biomedicine Online*. 2019;**39**(5):751–63.
90. Law YJ, Zhang N, Kolibianakis EM, *et al*. Is there an optimal number of oocytes retrieved at which live birth rates or cumulative live birth rates per aspiration are maximized after ART? A systematic review. *Reproduction Biomedicine Online*. 2021;**42**(1):83–104.
91. Venetis CA, Tilia L, Panlilio E, *et al*. Is more better? A higher oocyte yield is independently associated with more day-3 euploid embryos after ICSI Human Reproduction. 2019;**34**(1):79–83.
92. Kiose KI, Storr A, Kolibianakis EM, *et al*. Biosimilars versus the originator of follitropin alfa for ovarian stimulation in ART: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 2025;**40**(2):343–59.
93. European Medicines Agency. Biosimilar medicines: Overview London2022 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/biosimilar-medicines-overview>].
94. European Medicines Agency. European Medicines Agency procedural advice for users of the centralised procedure for similar biological medicinal products applications. London: European Medicines Agency (EMA); 2019.

95. U.S. Food and Drug Administration. Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product: guidance for industry. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration (FDA); 2015.
96. Méndez-Vidal C, Fernández-Sánchez M, Domínguez-Moreno M, *et al.* Advanced maternal age and assisted reproductive technologies: outcomes, genomics, and real-world evidence. *Frontiers in Reproductive Health*. 2026;**8**.
97. Ozekinci M, Seven A, Olgan S, *et al.* Does obesity have detrimental effects on IVF treatment outcomes? *BMC Women's Health*. 2015;**15**.
98. Petersen CG, Massaro FC, Petersen B, *et al.* Body mass index (BMI) is not associated with ovarian response to gonadotropin during IVF/ICSI treatment: An evaluation of 4499 IVF/ICSI cycles. *Fertility and Sterility*. 2022;**37**(1).
99. Donno V, García-Martínez S, Polyzos NP. Female BMI and Body Weight Is Not Associated with Oocyte Yield and Maturation in hCG, Agonist or Dual Trigger Cycles: A Large Observational Study including 5000 Cycles. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;**12**(9).
100. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2020;**114**(6):1151–7.
101. Orvieto R, Seifer DB. Biosimilar FSH preparations- are they identical twins or just siblings? . *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2016;**14**(1).
102. Mukherjee T, Copperman AB, Lapinski R, *et al.* An elevated day three follicle-stimulating hormone:luteinizing hormone ratio (FSH:LH) in the presence of a normal day 3 FSH predicts a poor response to controlled ovarian hyperstimulation. *Fertility and Sterility*. 1996;**65**(3):588–93.
103. Kofinas JD, Elias RT. Follicle-Stimulating Hormone/Luteinizing Hormone Ratio as an Independent Predictor of Response to Controlled Ovarian Stimulation. *Women's Health*. 2014;**10**(5):505–9.
104. Hall DM, Cole TJ. What use is the BMI? *Archives of Disease in Childhood*. 2006;**91**(4):283–6.
105. Mouchti S, Orliacq J, Reeves G, *et al.* Assessment of correlation between conventional anthropometric and imaging-derived measures of body fat composition: a systematic literature review and meta-analysis of observational studies. *BMC Medical Imaging*. 2023;**23**(1).

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

