



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

## MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2011/2012

Mariana Talina dos Santos Lima  
Síndrome de Hiperestimulação Ovárica  
Experiência de um Centro de Medicina da Reprodução de Referência  
2005-2011

março, 2012

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

Mariana Talina dos Santos Lima  
Síndrome de Hiperestimulação Ovárica  
Experiência de um Centro de Medicina da Reprodução de Referência  
2005-2011

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Área: Genética Médica**

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:**

**Professor Doutor Mário Sousa**

**E sob a Coorientação de:**

**Dr. Cristiano Oliveira**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:**

**Acta Médica Portuguesa**

março, 2012

**FMUP**

Eu, Mariana Talina dos Santos Lima, abaixo assinado, nº mecanográfico 060801088, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 13/03/2012

Assinatura: Mariana Talina dos Santos Lima

**Nome:** Mariana Talina dos Santos Lima

**Endereço eletrónico:** mariana\_talina@hotmail.com **Telefone ou Telemóvel:** 969816524

**Número do Bilhete de Identidade:** 12918388

**Título da Dissertação:**

Síndrome de Hiperestimulação Ovárica – Experiência de um Centro de Medicina da Reprodução de Referência 2005-2011

**Orientador:**

Professor Doutor Mário Manuel da Silva Leite Sousa

**Ano de conclusão:** 2012

**Designação da área do projeto:**

Genética Médica

É autorizada a reprodução integral desta Dissertação para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projetos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 13/03/2012

Assinatura: Mariana Talina dos Santos Lima

## ***Dedicatória***

*Ao orientador, Prof. Doutor Mário Sousa,  
pela disponibilidade incondicional para acompanhar e direcionar o trabalho ao longo de  
todo o seu desenvolvimento; pelas competências que me transmitiu, não apenas científicas,  
mas também de relacionamento interpessoal e conduta ética, quer com os colegas, quer  
com os doentes, que espero ser capaz de reproduzir no futuro.*

*Ao coorientador, Dr. Cristiano Oliveira,  
pela ideia e incentivo para a realização do trabalho, sem o qual este nunca teria surgido;  
pela sua perspetiva clínica essencial durante a elaboração do mesmo.*

*Ao Prof. Doutor Alberto Barros,  
pelo modo empático como me recebeu; pela disponibilidade, tempo e atenção que dedicou  
ao trabalho; pelo voto de confiança que o tornou possível.*

*A toda a equipa do Centro de Genética da Reprodução Prof. Alberto Barros,  
pela forma calorosa como me acolheram, pela aprendizagem que me proporcionaram,  
pela ajuda imprescindível ao longo de todo o processo.*

*Aos meus pais,  
pelo suporte, pelo conforto, por acreditarem tanto em mim.*

*À minha irmã Francisca,  
pela sensatez, pela sinceridade; por estar presente em cada passo que dou, desde sempre.*

*Ao Bruno,  
por encontrar sempre uma solução; pela compreensão, pelo sorriso, pela partilha.*

## **Síndrome de Hiperestimulação Ovárica**

### **Experiência de um Centro de Medicina da Reprodução de Referência 2005-2011**

## **Ovarian Hyperstimulation Syndrome**

### **Experience of a Reproductive Medicine Center of Reference 2005-2011**

Mariana LIMA, Mário SOUSA, Cristiano OLIVEIRA, Joaquina SILVA, José TEIXEIRA DA SILVA,  
Mariana CUNHA, Paulo VIANA, Alberto BARROS

#### **Mariana Lima**

Aluna do 6º Ano de Medicina, FMUP.

Rua Maria Feliciano, nº 210, Apartamento. 603,

4465-280, S. Mamede Infesta,

Matosinhos, Portugal.

Email: [mariana\\_talina@hotmail.com](mailto:mariana_talina@hotmail.com)

**Mário Sousa**, MD, PhD, Prof. Catedrático

Senior Clinical Embryologist-ESHRE.

Departamento de Microscopia,

Laboratório de Biologia Celular (Diretor),

Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica (UMIB: RI),

Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar (ICBAS),

Universidade do Porto,

Lg. Prof. Abel Salazar, 2,

4099-003 Porto, Portugal.

Email: [msousa@icbas.up.pt](mailto:msousa@icbas.up.pt)

**-Cristiano Oliveira**, MD, Especialista em Ginecologia & Obstetrícia,  
Subespecialização em Medicina da Reprodução.

Centro de Genética da Reprodução Prof. Alberto Barros.

Email: [cristinanojoliveira@hotmail.com](mailto:cristinanojoliveira@hotmail.com)

**-Joaquina Silva**, MD, Senior Clinical Embryologist-ESHRE

Centro de Genética da Reprodução Prof. Alberto Barros.

Email: [joaquinapsilva@gmail.com](mailto:joaquinapsilva@gmail.com)

**-José Teixeira da Silva**, MD, Especialista em Ginecologia & Obstetrícia,  
Subespecialização em Medicina da Reprodução.

Centro de Genética da Reprodução Prof. Alberto Barros.

Email: [jmsts8@gmail.com](mailto:jmsts8@gmail.com)

**-Mariana Cunha, Paulo Viana**, BSc, Clinical Embryologists-ESHRE

Centro de Genética da Reprodução Prof. Alberto Barros.

Email: [marianacunha@hotmail.com](mailto:marianacunha@hotmail.com)

Email: [Paulo.viana0@gmail.com](mailto:Paulo.viana0@gmail.com)

**-Alberto Barros**, MD, PhD, Professor Catedrático, Especialista em Genética Médica

-Centro de Genética da Reprodução Prof. Alberto Barros (Diretor),

Av. do Bessa, 240, 1º Dto. Frente,

4100-012 Porto, Portugal.

Tel: 22 60 07 517

Fax: 22 60 07 516

Email: [geral@cgrabarros.pt](mailto:geral@cgrabarros.pt)

-Departamento de Genética (Diretor),  
Faculdade de Medicina do Porto,  
Alameda Prof. Hernâni Monteiro,  
4200-319 Porto, Portugal.  
Email: [abarros@med.up.pt](mailto:abarros@med.up.pt)

**Correspondência:**

**Mário Sousa, MD, PhD, Professor Catedrático**

Departamento de Microscopia

Laboratório de Biologia Celular (Diretor)

Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica (UMIB: RI)

Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar (ICBAS)

Universidade do Porto

Lg. Prof. Abel Salazar, 2

4099-003 Porto

Portugal

Fax: 00-351-22-206-22-32

Tlf: 00-351-22-206-22-17 (gabinete) / 00 (geral)

Telemóvel: 91 997 44 76

Email: [msousa@icbas.up.pt](mailto:msousa@icbas.up.pt)

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos a participação fundamental do Prof. Jorge Beires, MD, PhD (Diretor, Serviço de Ginecologia, Hospital de São João, E.P.E., Porto, Portugal) e do Dr. José Manuel Teixeira da Silva, MD, Ginecologistas responsáveis pela punção ovárica e aspiração folicular; ao Dr. José Correia, MD, (Serviço de Anestesia, Hospital de São João, Porto) responsável pela Anestesia; ao Dr. Luís Ferraz, MD, Urologista, (Diretor, Departamento de Urologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia, Portugal) responsável pela avaliação andrológica dos pacientes, bem como pela biópsia testicular; a Ana Gonçalves, BSc (Bioquímica), Cláudia Osório, BSc (Biologia), e Nuno Barros, BSc (Microbiologia), responsáveis pelo trabalho de Andrologia laboratorial; a Prof. Armando Teixeira-Pinto, PhD em Bioestatística (Professor Auxiliar de Bioestatística no Serviço de Bioestatística e Informática Médica da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal), pela ajuda em estatística.

Número de palavras do resumo: 348

Número de palavras do abstract: 328

Número de palavras do texto principal: 3997

Número de referências: 44

Número de tabelas : 5

## RESUMO

### Síndrome de Hiperestimulação Ovária

#### Experiência de um Centro de Medicina da Reprodução de Referência 2005-2011

**Introdução/Objetivos:** O Síndrome de Hiperestimulação Ovária (SHO) é uma complicação da hiperestimulação controlada do ovário realizada nos ciclos de fecundação *in vitro* (FIV) e microinjeção intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI). O objetivo deste trabalho foi efetuar uma análise desses ciclos, para melhor compreensão daquela patologia, nomeadamente fatores de risco e formas de prevenção e tratamento da mesma e das suas consequências.

**Material e Métodos:** Análise retrospectiva dos ciclos de FIV e ICSI realizados entre 2005 e 2011 num Centro de Medicina da Reprodução, com SHO moderado e grave, sendo o grupo controlo constituído pelos restantes. Foram estudados, num total de 893 ciclos de FIV e 3977 de ICSI, dados das características dos pacientes, protocolos de estimulação, resultados embriológicos e clínicos e tratamento efetuado.

**Resultados:** Nos ciclos de ICSI, ambos os membros do casal eram, em média, mais jovens no grupo com SHO; nos ciclos de FIV, houve uma maior proporção de casos de fator masculino puro no grupo controlo. Nos ciclos de ICSI, a dose total média de rFSH+HMG foi mais baixa no grupo com SHO e os níveis de estradiol foram mais elevados; nos ciclos FIV, a dose total média de rFSH foi inferior no grupo com SHO; a dose de HCG foi superior nos grupos com SHO. O número médio de ovócitos obtidos e a taxa de blastocisto foram significativamente superiores nos grupos com SHO, assim como as gravidezes bioquímica e clínica, a taxa de implantação e a proporção de recém-nascidos. Nos ciclos de ICSI, o parto muito pré-termo e a proporção de recém-nascidos com peso baixo e muito baixo foram superiores no grupo com SHO. As pacientes com SHO grave receberam, no internamento, fluidoterapia, furosemida e enoxaparina, tendo tido alta ao fim de 5-15 dias, não tendo existido outras complicações.

**Conclusões:** A idade jovem constitui um fator de risco de SHO e o nível de estradiol elevado é preditor do mesmo, devendo levar à adoção de estratégias de prevenção. Esta patologia está associada a condições de risco para o feto, nomeadamente prematuridade e baixo peso ao nascimento, devendo manter-se uma vigilância apertada da gravidez nestes casos.

## ABSTRACT

### Ovarian Hyperstimulation Syndrome

#### Experience of a Reproductive Medicine Center of Reference 2005-2011

**Introduction/Objectives:** Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) is a complication of controlled ovarian hyperstimulation during cycles of in vitro fertilization (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI). The objective of this work was to analyze those cycles to achieve a better knowledge of this pathology, namely risk factors and strategies for prevention and treatment of OHSS.

**Material and Methods:** Retrospective analysis of IVF and ICSI cycles between 2005 and 2011 in a Reproductive Medicine Center, with moderate and severe OHSS; the control group included the other ICSI and IVF cycles. Data was analyzed in a total of 893 IVF and 3977 ICSI cycles for patients' characteristics, stimulation protocol, embryologic and clinical outcomes, and treatment performed.

**Results:** The mean ages of both members of the couples were lower in ICSI cycles with OHSS. In IVF cycles, there were a greater proportion of cases of pure masculine factor in the control group. In ICSI cycles, the mean dose of rFSH+HMG was lower in the OHSS group, while the serum E<sub>2</sub> levels were higher. In IVF cycles, the mean dose of rFSH was lower in the OHSS group. The mean dose of HCG to trigger ovulation was higher in OHSS groups. The number of oocytes retrieved and the blastocyst rate were higher in the OHSS group, as well as the biochemical and clinical pregnancy, implantation rate and proportion of newborns. In ICSI cycles, the proportion of very preterm birth and newborns with low and very low weight were significantly higher in the OHSS group. The hospitalized patients received fluid therapy, furosemide and enoxaparin, and left the hospital 5 to 15 days after admission with no further complications.

**Conclusions:** Young age is a risk factor for OHSS and high serum E<sub>2</sub> levels may predict a higher risk too and thus should induce the adoption of prevention strategies. OHSS is associated with conditions that can bring risk to the fetus, namely prematurity and low birth weight, so the pregnancy should be carefully monitored in these cases.

## INTRODUÇÃO

O Síndrome de Hiperestimulação Ovárica (SHO) consiste no desencadeamento de uma resposta excessiva à terapêutica da hiperestimulação controlada do ovário durante os ciclos de tratamento de reprodução medicamente assistida (RMA), por fecundação *in vitro* (FIV) e microinjeção intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI) (1), constituindo uma das complicações iatrogênicas mais importantes da mesma (2).

Caracteriza-se por dilatação cística dos ovários, associada a ascite, por aumento da permeabilidade capilar peritoneal (3). Apresenta um espectro de manifestações clínicas muito alargado, desde sintomatologia ligeira a moderada (desconforto abdominal, distensão abdominal sem tensão, sede, náusea, vômito, diarreia), com necessidade de vigilância apenas (1), que ocorre em cerca de 5% dos ciclos de estimulação hormonal realizados (4), até quadros mais graves, frequentemente com necessidade de internamento, reportado em até cerca de 2% dos ciclos (5).

Estes são caracterizados por dor abdominal severa, vômitos incoercíveis, ascite tensa, hipovolemia com hipotensão, dispneia, oligúria ou anúria, desequilíbrio eletrolítico, hemoconcentração e testes de função hepática alterados, podendo mesmo ocorrer falência hepatorenal ou Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda, com necessidade de permanência numa Unidade de Cuidados Intensivos (1). Estão também descritos, na literatura, casos raros de trombose, sobretudo, mas não exclusivamente, em doentes com predisposição trombótica: trombose combinada da veias jugular e subclávia (6), trombose do seio venoso intracraniana (7) e trombose da artéria cerebral média esquerda, condicionando, no caso descrito, sequelas neurológicas irreversíveis (8).

Estão, também, descritos dois casos fatais de úlcera duodenal perfurada neste contexto (9, 10). Estão mesmo reportadas taxas de mortalidade de aproximadamente 3 mortes por 100 000 ciclos de FIV realizados (11), que, apesar de baixa, deveria na realidade ser nula, dado que se trata de uma consequência direta do tratamento de infertilidade instituído. Assim, é da máxima importância o reconhecimento dos fatores de risco para o desenvolvimento de SHO, para possibilitar a adequação de estratégias de prevenção e, quando estas falharem, aplicação do melhor tratamento possível, que deverá ser ponderado caso a caso.

Assim, um dos objetivos deste trabalho consistiu em analisar características das pacientes submetidas a ciclos de ICSI e FIV, incluindo ciclos nos quais foi desenvolvido SHO, procurando investigar potenciais fatores de risco para o desenvolvimento do mesmo, a ser considerados perante a mulher que inicia um ciclo de estimulação hormonal. Para além disso, também avaliamos e comparamos os resultados laboratoriais e clínicos obtidos nesses ciclos (nomeadamente taxas de gravidez e possíveis complicações, como abortamentos ou malformações do recém-nascido) e os ciclos em que não ocorreu SHO. Efetuámos ainda uma revisão dos protocolos de estimulação hormonal aplicados nos ciclos considerados e sua possível relação com o desenvolvimento de SHO. Finalmente, descrevemos resumidamente o tratamento que foi efetuado nos casos de SHO grave e seus resultados (designadamente complicações ocorridas e tempo de internamento necessário para a estabilização da paciente).

## **MATERIAL E MÉTODOS**

As bases de dados dos pacientes foram utilizadas após consentimento informado e escrito por parte dos mesmos, de acordo com a Lei Nacional de Procriação Medicamente Assistida (Lei n.º 32/2006, de 26 de julho) e com os requisitos do Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida (CNPMA, 2008).

### **Participantes**

Foi efetuada uma análise retrospectiva dos ciclos de FIV e ICSI realizados de janeiro de 2005 a outubro de 2011 (um total de 3978 ciclos de ICSI e 893 ciclos de FIV), num Centro de Medicina da Reprodução, com desenvolvimento de SHO moderado e grave. Como grupo controlo incluíram-se os restantes ciclos de ICSI e FIV realizados no referido período, incluindo aqueles com SHO leve. Foi excluído do estudo um ciclo de ICSI, por ter sido cancelado após biópsia testicular sem espermatozoides ou espermátídeos.

### **Classificação do SHO**

O SHO foi considerado leve quando o quadro clínico se caracterizou apenas por aumento de peso, sede, desconforto abdominal e/ou distensão ligeira, com um diâmetro ovárico inferior a 5 cm; foi considerado moderado nos casos em que foram registadas, adicionalmente, náuseas e vómitos, distensão abdominal sem tensão e dor, dispneia e/ou ascite (detetável por ecografia), com um diâmetro ovárico entre 5-12 cm, sem necessidade de internamento; foi considerado grave quando se verificou acumulação de fluído no terceiro espaço, com hidrotórax e/ou ascite tensa, com evidência de perda de fluído intravascular, hemoconcentração, hipovolemia, oligúria e/ou falência hepatorenal, com um diâmetro ovárico superior a 12 cm e necessidade de internamento (12, 13).

### **Dados**

Foram analisados, em todos os ciclos, os dados relativos às características dos pacientes, protocolos de estimulação e resultados embriológicos e clínicos. Todos estes dados foram obtidos a partir da base de

dados informatizada do Centro. A informação relativa ao tratamento recebido pelas pacientes com SHO e duração de internamento hospitalar foi obtida pelo acesso aos relatórios hospitalares ou, quando inexistentes ou insuficientes, por entrevista telefónica com as pacientes. Os dados referentes ao tempo de gestação e peso dos recém-nascidos (RN) seguiram as normas da sociedade norte americana para RMA (14).

### **Protocolo de estimulação**

A hiperestimulação controlada do ovário foi efetuada, na maioria dos casos, utilizando o protocolo antagonista (cetorelix: Merck-Serono, Genebra, Suíça; ganirelix: Organon, Oss, Holanda), tendo sido utilizado o protocolo agonista nos restantes (buserelina: Sanofi Aventis, Frankfurt, Alemanha). Para a estimulação, foi usada na maioria dos casos hormona folículo estimulante recombinante (rFSH-beta: Organon; rFSH-alfa: Merck-Serono), tendo sido, num pequeno número de casos, adicionada gonadotrofina humana menopáusica (HMG: Ferring, Kiel, Alemanha) e em alguns usada apenas esta última. A indução da ovulação foi realizada com gonadotrofina coriónica urinária (HCG: Organon).

### **Análise Estatística**

Os dados foram analisados usando o software IBM SPSS Statistics 20. As médias foram comparadas pelo Teste t para amostras independentes. As variáveis categóricas foram analisadas usando estatística descritiva e o teste de Qui-quadrado, com correção de continuidade. Em algumas variáveis, quando na presença de células com valor esperado  $<5$  nas tabelas de contingência, foi utilizado o teste exato de Fisher. Todos os testes estatísticos realizados foram bilaterais, com nível de significância de 0.05 ( $p < 0.05$ ).

## RESULTADOS

Nos últimos 7 anos, decorreram no Centro em estudo 3978 ciclos de ICSI e 893 ciclos de FIV. Houve desenvolvimento de SHO em 31 (0.78%) ciclos de ICSI, e em 21 (2.35%) ciclos de FIV. Entre os ciclos de ICSI com desenvolvimento de SHO, este foi considerado moderado em 18 (58.1%) dos casos, o que corresponde a uma incidência global de 0.45%, e grave nos restantes 13 (41.9%), correspondendo a 0.33% dos ciclos. Nos ciclos de FIV, houve 10 casos (47.6%) de SHO moderado e 11 casos (52.4%) de SHO grave, o que corresponde a uma incidência de 1.12% e 1.23% dos ciclos, respetivamente. Um dos ciclos de ICSI com SHO moderado foi excluído por ter sido cancelado após biopsia testicular sem espermatozoides ou espermátides, tendo o estudo recaído sobre os 30 casos de SHO restantes.

Relativamente às características dos pacientes (Tabela 1), verificou-se que ambos os membros do casal eram, em média, mais jovens no grupo ICSI com SHO. Não se verificaram diferenças entre os dois grupos nas durações de infertilidade e número de tentativas de tratamento, bem como nas proporções de causas de infertilidade. No entanto, nos ciclos FIV, verificou-se uma maior proporção de casos de fator masculino puro no grupo controlo (35.1) do que no grupo com SHO (14.3). Não se observaram diferenças significativas no que diz respeito às anomalias dos cariótipos feminino (2.84% nos ciclos de ICSI e 2.06% nos ciclos de FIV) e masculino (2.91% nos ciclos de ICSI e 3.44% nos ciclos de FIV) no grupo controlo e no grupo com SHO, em que houve apenas um caso de translocação recíproca masculina nos ciclos de ICSI, um síndrome de Turner e uma deleção feminina nos ciclos de FIV.

Não houve diferenças significativas entre os dois grupos, quer nos ciclos de ICSI quer de FIV, para qualquer dos parâmetros do espermograma estudados: nº espermatozoides, morfologia normal, motilidade progressiva rápida, vitalidade, ou teste de hipo-osmolaridade. No caso dos ciclos com ICSI, com possibilidade de obtenção de espermatozoides por aspiração ou biópsia testicular (cada uma realizada apenas em um ciclo com SHO, correspondendo a um total de 6.6% dos casos), não houve diferenças significativas entre a utilização destas técnicas e obtenção de espermatozoides do ejaculado entre os dois grupos.

Relativamente à estimulação ovárica (Tabela 2), nos ciclos de ICSI do grupo controlo, foi administrada rFSH em 2088 (61.6%), rFSH+HMG em 1280 (37.8%) e HMG em 20 (0.6%) das pacientes. No grupo com SHO, foi instituída rFSH em 20 (66.7%) dos casos e rFSH+HMG em 10 (33.3%) dos casos, não tendo sido efetuado qualquer tratamento com HMG. A dose total média de rFSH+HMG usada foi mais baixa no grupo com SHO.

Nos ciclos de FIV do grupo controlo, foi utilizada rFSH em 540 (72.5%), rFSH+HMG em 195 (26.2%) e HMG em 10 (1.3%) das pacientes. No grupo com SHO, foi administrada rFSH em 17 (81.0%) dos casos e rFSH+HMG em 4 (19.0%) dos casos, não tendo sido utilizada HMG em nenhum caso. A dose total média de rFSH administrada foi inferior no grupo com SHO. Não houve diferenças significativas na duração da estimulação.

O protocolo de estimulação aplicado foi o antagonista na maioria das pacientes, tendo uma pequena percentagem sido submetidas a protocolos agonistas nos ciclos ICSI com SHO, não havendo diferenças significativas entre os grupos.

A quantificação do estradiol no dia de administração de HCG revelou apenas um valor mais elevado no grupo ICSI com SHO. Em todos os casos de SHO, o fármaco usado para o desencadeamento da ovulação foi a HCG. A dose de HCG usada no grupo com SHO foi significativamente maior que a dos grupos controlos.

Relativamente aos resultados embriológicos (Tabela 3), o número médio de ovócitos obtidos por ciclo foi superior nos grupos com SHO. A taxa de imaturidade foi superior no grupo FIV com SHO. Não se verificaram diferenças significativas nas taxas de fertilização e clivagem entre os grupos.

A taxa de blastocistos foi significativamente superior nos grupos com SHO. De forma similar, o tipo de embrião transferido foi significativamente diferente nos dois grupos, com maior proporção de blastocistos transferidos nos grupos com SHO. Em ambos os grupos, a maioria dos embriões transferidos foi de boa qualidade (A e B), quer nos ciclos de ICSI quer de FIV (96% no grupo controlo vs 100% no grupo com SHO, em ambos).

Analisando os resultados clínicos (Tabela 4), não houve diferenças significativas no número médio de embriões transferidos por ciclo de transferência embrionária (TE), entre os grupos. Quer a gravidez bioquímica, quer a clínica, por ciclo de TE, foram superiores nos grupos com SHO. Não

houve diferenças entre os grupos nas taxas de gravidez ectópica, gemelar e trigemelar (nem na totalidade de gravidezes múltiplas), por gravidez clínica. Relativamente ao tipo de parto, houve uma predominância do parto distócico em todos os grupos. A taxa de implantação foi superior nos grupos com SHO. Não se verificaram diferenças na proporção de abortamentos por gravidez clínica, entre os grupos.

Relativamente aos recém-nascidos (RN) e complicações (Tabela 5), a proporção de RN, por ciclo de TE, foi significativamente superior nos grupos com SHO, com um ratio masculino/feminino de aproximadamente 1 em todos os grupos. Não houve diferenças significativas do tempo médio de gestação em semanas entre os dois grupos. No entanto, nos ciclos de ICSI com SHO, a proporção de gestações com duração inferior a 32 semanas foi significativamente maior. O peso médio ao nascimento foi inferior no grupo ICSI com SHO, com uma maior proporção de RN com peso muito baixo e baixo.

Relativamente às malformações e anomalias cromossómicas, estas foram detetadas apenas nos grupos controlo. As anomalias cromossómicas encontradas nos RN nos ciclos ICSI constaram de um caso de trissomia-21, dois RN com translocações Robertsonianas e um RN com translocação recíproca. Nos ciclos FIV houve apenas um RN com trissomia 21.

No que diz respeito aos casos das pacientes internadas, todas apresentaram à entrada no Hospital distensão e desconforto abdominal, náuseas (sem vómitos), cansaço sem dispneia e trânsito intestinal regular, estando normopneicas, normotensas e apiréticas. Os exames mostraram hemoconcentração e aumento do volume ovárico, tendo sido efetuado diagnóstico de SHO tardio (após  $\beta$ HCG positiva) e grave. As pacientes foram avaliadas por toque vaginal, exame com espécuro, ecografia (que revelou ascite com visualização das ansas intestinais e um útero e anexos normais). No internamento, foi avaliado o hematócrito, o ionograma, a função hepática, a função renal e a coagulação. As pacientes receberam fluidoterapia (para baixar a hemoconcentração), furosemida (para forçar a diurese, uma vez que a fluidoterapia aumenta o risco da ascite e de derrame pleural já que o SHO está associado com aumento da permeabilidade vascular; o aumento da pressão intra-abdominal também pode comprimir os rins e comprometer a função renal) e enoxaparina (devido ao aleitamento). Foram avaliadas com debitómetro para registo da diurese (a maioria apresentava alguma dificuldade

em urinar à entrada), e efetuou-se o registo do balanço hidroeletrólítico. Não se observou derrame pleural, e não foi necessário albumina ou culdocentese. As pacientes tiveram alta ao fim de 5-15 dias, com indicação de repouso, restrição hídrica, dieta apropriada, paracetamol como analgésico (SOS), e informação imediata se apresentassem quaisquer sinais ou sintomas de agravamento da situação, o que não ocorreu.

## DISCUSSÃO

As pacientes que desenvolveram SHO eram, nos ciclos de ICSI, globalmente mais jovens, tal como já havia sido descrito em estudos prévios, quer em ciclos de ICSI, quer de FIV (15, 16). Esta relação deve-se, provavelmente, ao facto de possuírem um maior número de folículos recrutáveis e uma maior densidade de recetores de gonadotrofinas, desenvolvendo uma resposta mais exuberante às mesmas (17). A idade masculina também era inferior, o que poderá relacionar-se com a aproximação de idades entre os dois membros do casal.

No presente estudo, não se verificaram diferenças significativas entre os grupos relativamente às causas de infertilidade. Pelo contrário (15), numa revisão de 214219 ciclos de ICSI/FIV, 1523 com SHO moderado e 655 com SHO grave, verificou-se uma relação entre o desenvolvimento de SHO e o fator tubar e ovulatório, incluindo o Síndrome do Ovário Poliquístico (SOP). O SOP já fora relacionado com o SHO em estudos anteriores (18) em que foram incluídos no grupo com SHO apenas os casos de SHO grave (165 casos), e outro estudo (19), que registou 24 casos de SHO moderado e 29 casos de SHO grave. Esta relação deve-se, provavelmente, à presença de uma sensibilidade ovárica aumentada às gonadotrofinas nas portadoras desta patologia. Numa revisão sistemática que incluiu 10 estudos, verificou-se uma relação entre o SOP e o SHO (20). No estudo de Luke et al. (15), verificou-se também uma menor proporção de pacientes com reserva ovárica diminuída no grupo que desenvolveu SHO. No presente estudo (51 casos de SHO, 24 graves), estas diferenças não foram encontradas, o que poderá dever-se ao menor número de ciclos de SHO. Porém, este número corresponde à realidade de 4870 ciclos consecutivos de RMA. Por outro lado, no que diz respeito ao fator ovulatório, na nossa classificação este incluiu não só as pacientes com SOP, como outros problemas ovulatórios, que, quando associados a uma menor sensibilidade do ovário à ação das gonadotrofinas, podem mesmo relacionar-se inversamente com o desenvolvimento de SHO. Quando se calculou a proporção de ciclos com fator masculino puro, verificou-se que existia uma menor proporção no grupo FIV com SHO, o que nos aponta para a possível relação entre a patologia feminina como causa de infertilidade, encontrada nos estudos referidos, e o desenvolvimento de SHO.

No presente trabalho, não houve diferenças significativas entre os grupos quanto aos protocolos de estimulação, mas este resultado não tem significado pois só houve 3 casos de ICSI com SHO usando protocolo agonista. Uma revisão sistemática Cochrane em 2006, englobando 29 ensaios (21), revelou uma incidência de SHO 2% inferior com o uso de um protocolo antagonista, quando comparado com um agonista. Uma revisão mais recente (22), envolvendo 45 ensaios clínicos aleatórios, mostrou uma diferença de incidência de 2.7%, o que se traduz numa incidência de SHO com o protocolo antagonista de metade daquela obtida utilizando o protocolo agonista e uma menor probabilidade de cancelamento do ciclo por elevado risco de desenvolvimento de SHO. Noutro ensaio clínico aleatório (23) também se concluiu que o protocolo antagonista se encontrava associado a uma menor incidência de SHO. Uma possível explicação para a maior segurança do protocolo antagonista poderá ser a ação imediata exercida pelo fármaco, que possibilita que este seja administrado apenas quando há necessidade de suprimir a libertação prematura e espontânea de LH, reduzindo a duração da estimulação e os efeitos secundários resultantes da hipoestrogenemia (24).

No presente trabalho (4871 ciclos), não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos no uso de rFSH, HMG ou ambas, o que está de acordo com uma meta-análise de sete ensaios clínicos aleatórios (25), envolvendo 2159 pacientes. A dose total média de rFSH+HMG usada foi mais baixa no grupo ICSI com SHO bem como a dose total média de rFSH administrada no grupo FIV com SHO. Uma meta-análise (26) demonstrou que o risco de desenvolvimento de SHO aumenta significativamente para doses de FSH diárias superiores a 200 IU, o que corresponde, com uma duração média de estimulação de 8,5 dias, a uma dose total de 1700 UI. Esta aparente inversão dos resultados esperados poderá relacionar-se com o facto de ter sido efetuada uma redução da dose administrada, perante as doentes que apresentavam já sinais de risco de desenvolvimento de SHO, como tentativa de prevenção.

A quantificação do estradiol no dia de administração de HCG revelou um valor mais elevado no grupo ICSI com SHO, o que está de acordo com um estudo prospetivo (27), e com a observação de que o desenvolvimento de SHO é habitualmente acompanhado pela elevação dos níveis de estradiol (28).

Todos os casos de SHO efetuaram indução da ovulação com HCG. Vários estudos mostraram uma menor incidência de SHO usando um agonista da GnRH (29-31) e que o HCG, ao possuir uma semivida longa, os seus níveis permanecem mais elevados até 6 dias após a administração (32). Num trabalho de revisão (33), bem como num estudo prospetivo de 102 dadoras de ovócitos de alto risco para o desenvolvimento de SHO (34), os autores concluíram que o uso de um agonista da GnRH como indutor da ovulação resulta numa total ausência de SHO. No presente estudo, a dose de HCG administrada no grupo com SHO foi significativamente maior, o que está de acordo com um estudo retrospectivo, que mostra que um decréscimo na dose de HCG usada pode resultar numa redução da incidência de SHO (35).

No presente trabalho, o número médio de ovócitos obtidos foi superior no grupo com SHO, tanto nos ciclos de ICSI (10.8 vs 7.53) como de FIV (11 vs 8.57), tal como em estudos retrospectivos (13 vs 10) (36) e (13 vs 9) (37), que indicam que o elevado número de folículos aspirados é um bom fator preditivo para o desenvolvimento de SHO precoce.

A taxa de blastocistos e proporção de blastocistos transferidos foi significativamente superior nos grupos com SHO. Nos ciclos de ICSI, poderíamos pensar que o resultado foi o devido aos embriões terem sido transferidos predominantemente ao 5º dia. No entanto, nos ciclos FIV, os embriões foram maioritariamente transferidos ao 5º dia em ambos os grupos. Assim, a maior proporção de blastocistos não deverá relacionar-se exclusivamente com o dia da transferência, parecendo haver uma relação entre a frequência de maturação do embrião até blastocisto e o desenvolvimento de SHO.

Quer a gravidez bioquímica, quer a clínica, foram no presente trabalho superiores nos grupos com SHO, resultado similar ao de diversos estudos anteriores (15), pois a gravidez aumenta a frequência, duração e severidade dos sintomas do SHO (1). De facto, num estudo retrospectivo, a comparação entre as características clínicas das pacientes que desenvolvem SHO precoce e tardio, revelou o ciclo de conceção como a principal causa de SHO tardio, por oposição ao de desenvolvimento mais precoce, relacionado sobretudo com a estimulação pelas gonadotrofinas (38). Estes autores defendem que a ação sustentada do aumento da HCG resultante da gravidez pode

relacionar-se com a longa duração e severidade superior do SHO tardio relativamente ao precoce, por implicar uma maior magnitude e duração da estimulação das células da granulosa (37).

A taxa de implantação foi superior nos grupos com SHO, o que se relaciona, sendo o número médio de embriões transferidos semelhante, com um maior número de sacos gestacionais. O mesmo resultado foi obtido num estudo prospetivo, que sugeriu que a severidade do SHO aumenta com o número de sacos gestacionais, independentemente da altura em que se inicia, o que corrobora a hipótese equacionada acima, de a maior severidade do SHO tardio poder ser resultante do efeito da gravidez (37).

Não encontramos diferenças significativas na taxa de gravidez múltipla entre os grupos. Porém, num estudo (15), verificou-se que esta era superior no grupo com SHO, sendo uma possível explicação o facto de, na gravidez múltipla, haver um aumento mais rápido e sustentado dos níveis de HCG (39). No nosso trabalho, o número de embriões transferidos, fator de risco para o desenvolvimento de gravidez múltipla, também não apresentou uma relação significativa com o desenvolvimento de SHO.

No presente estudo, foram encontradas taxas de prematuridade e baixo peso ao nascimento superiores no grupo com SHO, o que está de acordo com outros resultados (40). Noutro estudo, verificou-se uma relação entre o desenvolvimento de SHO e baixo peso ao nascimento, mas não com a prematuridade (15). Uma maior taxa de prematuridade verificou-se também noutro estudo retrospectivo (36). Ainda não existem dados na literatura que suportem uma relação etiopatogénica entre a prematuridade e o SHO, exceto quando há uma elevada prevalência de gravidez múltipla, que não é o caso do presente trabalho, em que se não se verificaram diferenças significativas entre os grupos. Relativamente à maior taxa de baixo peso ao nascimento no grupo com SHO, uma possível explicação é a de que este pode ser induzido por alterações do desenvolvimento da placenta e hipertensão gestacional, provocadas pelo SHO. De facto, num estudo, verificou-se uma maior prevalência destas patologias nas pacientes que desenvolveram SHO (36).

Não se verificaram diferenças significativas na taxa de abortamento entre os grupos, tal como noutros estudos prévios (19, 36). Num estudo multicêntrico (41), obteve-se uma taxa de abortamento

mais elevada nos casos de SHO grave, o que poderá estar relacionado com a elevada taxa de gravidez múltipla que também se registou nestes casos (36).

No nosso trabalho, apenas foram encontradas malformações numa pequena percentagem de RN do grupo controlo, que correspondem aproximadamente, nos ciclos de ICSI (1.9% major e 1.1% minor), àquelas encontradas por outros autores (42) num estudo de *Coorte* que analisou malformações congénitas após ciclos de ICSI entre 1994-1997, em 13 centros de medicina da reprodução (5 públicos e 8 privados): 2.2% major e 1.2% minor. Embora a taxa de malformações major que obtivemos nos ciclos de FIV tenha sido ligeiramente superior (3.6%), esta diferença não é significativa. Num estudo (43), também não foram encontradas diferenças significativas na taxa de malformações entre ciclos de ICSI e de FIV, tendo sido a taxa de malformações major reportada de 3.8% nos ciclos de FIV, que é muito semelhante àquela encontrada no presente trabalho. As taxas de anomalias cromossómicas encontradas em nados vivos do grupo controlo, de 0.3% nos ciclos de ICSI e 0.4% nos ciclos de FIV, não excedem a taxa de 0.92% reportada para a população geral (44).

## CONCLUSÃO

A idade jovem e os níveis de estradiol parecem ser fatores de risco a considerar ao iniciar um ciclo de RMA, devendo levar à suspeição da possibilidade de desenvolvimento de SHO e à adoção de medidas de prevenção. O SHO está também positivamente associado aos resultados laboratoriais e clínicos dos ciclos de RMA, com um maior número médio de ovócitos obtidos, gravidezes bioquímica e clínica, implantação e uma maior proporção de RN. No entanto, para além dos riscos maternos inerentes a esta patologia, o SHO pode também ocasionar riscos para o feto, nomeadamente prematuridade e baixo peso ao nascimento, pelo que deve manter-se uma vigilância apertada da gravidez nestes casos.

Seria fundamental, num estudo próximo, averiguar o papel do índice de massa corporal e do SOP como preditores de SHO, bem como a eficácia do uso de agonistas da LH/FSH na irradicação total do mesmo.

**BIBLIOGRAFIA**

1. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertility and sterility*. 2008;90(5 Suppl):S188-93.
2. Elchalal U, Schenker JG. The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome--views and ideas. *Hum Reprod*. 1997;12(6):1129-37.
3. Rizk B, Aboulghar M, Smitz J, Ron-El R. The role of vascular endothelial growth factor and interleukins in the pathogenesis of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Human reproduction update*. 1997;3(3):255-66.
4. Delvigne A. Symposium: Update on prediction and management of OHSS. *Epidemiology of OHSS. Reproductive biomedicine online*. 2009;19(1):8-13.
5. Papanikolaou EG, Tournaye H, Verpoest W, Camus M, Vernaev V, Van Steirteghem A, et al. Early and late ovarian hyperstimulation syndrome: early pregnancy outcome and profile. *Hum Reprod*. 2005;20(3):636-41.
6. Salomon O, Schiby G, Heiman Z, Avivi K, Sigal C, Levran D, et al. Combined jugular and subclavian vein thrombosis following assisted reproductive technology--new observation. *Fertility and sterility*. 2009;92(2):620-5.
7. Edris F, Kerner CM, Feyles V, Leung A, Power S. Successful management of an extensive intracranial sinus thrombosis in a patient undergoing IVF: case report and review of literature. *Fertility and sterility*. 2007;88(3):705 e9-14.
8. Jing Z, Yanping L. Middle cerebral artery thrombosis after IVF and ovarian hyperstimulation: a case report. *Fertility and sterility*. 2011;95(7):2435 e13-5.
9. Uhler ML, Budinger GR, Gabram SG, Zinaman MJ. Perforated duodenal ulcer associated with ovarian hyperstimulation syndrome: Case Report. *Hum Reprod*. 2001;16(1):174-6.
10. Memarzadeh MT. A fatal case of ovarian hyperstimulation syndrome with perforated duodenal ulcer. *Hum Reprod*. 2010;25(3):808-9.
11. Braat DD, Schutte JM, Bernardus RE, Mooij TM, van Leeuwen FE. Maternal death related to IVF in the Netherlands 1984-2008. *Hum Reprod*. 2010;25(7):1782-6.

12. Schenker JG, Weinstein D. Ovarian hyperstimulation syndrome: a current survey. *Fertility and sterility*. 1978;30(3):255-68.
13. Rizk B, AM. Classification, pathophysiology and management of ovarian hyperstimulation syndrome. In: *A Textbook of In Vitro Fertilization and Assisted Reproduction. The Bourn Hall guide to clinical and laboratorial practice*. Second edition. New York, USA: The Parthenon Publishing Group; 1999; 131-155.
14. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Fertility and sterility*. 2009;92(5):1520-4.
15. Luke B, Brown MB, Morbeck DE, Hudson SB, Coddington CC, Stern JE. Factors associated with ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) and its effect on assisted reproductive technology (ART) treatment and outcome. *Fertility and sterility*. 2010;94(4):1399-404.
16. Delvigne A, Dubois M, Battheu B, Bassil S, Meuleman C, De Sutter P, et al. The ovarian hyperstimulation syndrome in in-vitro fertilization: a Belgian multicentric study. II. Multiple discriminant analysis for risk prediction. *Hum Reprod*. 1993;8(9):1361-6.
17. Whelan JG, Vlahos NF. The ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertility and sterility*. 2000;73(5):883-96.
18. Wisner A, Levron J, Kreizer D, Achiron R, Shrim A, Schiff E, et al. Outcome of pregnancies complicated by severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a follow-up beyond the second trimester. *Hum Reprod*. 2005;20(4):910-4.
19. Papanikolaou EG, Pozzobon C, Kolibianakis EM, Camus M, Tournaye H, Fatemi HM, et al. Incidence and prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles. *Fertility and sterility*. 2006;85(1):112-20.
20. Tummon I, Gavrilova-Jordan L, Allemand MC, Session D. Polycystic ovaries and ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 2005;84(7):611-6.

21. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD001750.
22. Al-Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M, Broekmans F, Sterrenburg M, Smit J, et al. GnRH antagonists are safer than agonists: an update of a Cochrane review. *Human reproduction update.* 2011;17(4):435.
23. Lainas TG, Sfontouris IA, Zorzovilis IZ, Petsas GK, Lainas GT, Alexopoulou E, et al. Flexible GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with polycystic ovary syndrome treated for IVF: a prospective randomised controlled trial (RCT). *Hum Reprod.* 2010;25(3):683-9.
24. Borm G, Mannaerts B. Treatment with the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is effective, safe and convenient: results of a controlled, randomized, multicentre trial. The European Orgalutran Study Group. *Hum Reprod.* 2000;15(7):1490-8.
25. Coomarasamy A, Afnan M, Cheema D, van der Veen F, Bossuyt PM, van Wely M. Urinary hMG versus recombinant FSH for controlled ovarian hyperstimulation following an agonist long down-regulation protocol in IVF or ICSI treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2008;23(2):310-5.
26. Sterrenburg MD, Veltman-Verhulst SM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Macklon NS, Broekmans FJ, et al. Clinical outcomes in relation to the daily dose of recombinant follicle-stimulating hormone for ovarian stimulation in in vitro fertilization in presumed normal responders younger than 39 years: a meta-analysis. *Human reproduction update.* 2011;17(2):184-96.
27. Lee TH, Liu CH, Huang CC, Wu YL, Shih YT, Ho HN, et al. Serum anti-Mullerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Hum Reprod.* 2008;23(1):160-7.
28. Fauser BC, Diedrich K, Devroey P. Predictors of ovarian response: progress towards individualized treatment in ovulation induction and ovarian stimulation. *Human reproduction update.* 2008;14(1):1-14.

29. Acevedo B, Gomez-Palomares JL, Ricciarelli E, Hernandez ER. Triggering ovulation with gonadotropin-releasing hormone agonists does not compromise embryo implantation rates. *Fertility and sterility*. 2006;86(6):1682-7.
30. Radesic B, Tremellen K. Oocyte maturation employing a GnRH agonist in combination with low-dose hCG luteal rescue minimizes the severity of ovarian hyperstimulation syndrome while maintaining excellent pregnancy rates. *Hum Reprod*. 2011;26(12):3437-42. Epub 2011/10/15.
31. Humaidan P, Papanikolaou EG, Tarlatzis BC. GnRHa to trigger final oocyte maturation: a time to reconsider. *Hum Reprod*. 2009;24(10):2389-94.
32. Gonen Y, Balakier H, Powell W, Casper RF. Use of gonadotropin-releasing hormone agonist to trigger follicular maturation for in vitro fertilization. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1990;71(4):918-22.
33. Humaidan P, Kol S, Papanikolaou EG. GnRH agonist for triggering of final oocyte maturation: time for a change of practice? *Human reproduction update*. 2011;17(4):510-24.
34. Bodri D, Guillen JJ, Trullenque M, Schwenn K, Esteve C, Coll O. Early ovarian hyperstimulation syndrome is completely prevented by gonadotropin releasing-hormone agonist triggering in high-risk oocyte donor cycles: a prospective, luteal-phase follow-up study. *Fertility and sterility*. 2010;93(7):2418-20.
35. Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Ross R, Morris S. Effects of the ovulatory serum concentration of human chorionic gonadotropin on the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome and success rates for in vitro fertilization. *Fertility and sterility*. 2005;84(1):93-8.
36. Courbiere B, Oborski V, Braunstein D, Desparoir A, Noizet A, Gamberre M. Obstetric outcome of women with in vitro fertilization pregnancies hospitalized for ovarian hyperstimulation syndrome: a case-control study. *Fertility and sterility*. 2011;95(5):1629-32.
37. Mathur RS, Akande AV, Keay SD, Hunt LP, Jenkins JM. Distinction between early and late ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertility and sterility*. 2000;73(5):901-7.

38. Lee KH, Kim SH, Jee BC, Kim YJ, Suh CS, Kim KC, et al. Comparison of clinical characteristics between early and late patterns in hospitalized patients with ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertility and sterility*. 2010;93(7):2274-80.
39. Beerendonk CC, van Dop PA, Braat DD, Merkus JM. Ovarian hyperstimulation syndrome: facts and fallacies. *Obstetrical & gynecological survey*. 1998;53(7):439-49.
40. Chung K, Coutifaris C, Chalian R, Lin K, Ratcliffe SJ, Castelbaum AJ, et al. Factors influencing adverse perinatal outcomes in pregnancies achieved through use of in vitro fertilization. *Fertility and sterility*. 2006;86(6):1634-41.
41. Abramov Y, Elchalal U, Schenker JG. Obstetric outcome of in vitro fertilized pregnancies complicated by severe ovarian hyperstimulation syndrome: a multicenter study. *Fertility and sterility*. 1998;70(6):1070-6.
42. Loft A, Petersen K, Erb K, Mikkelsen AL, Grinsted J, Hald F, et al. A Danish national cohort of 730 infants born after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) 1994-1997. *Hum Reprod*. 1999;14(8):2143-8.
43. Bonduelle M, Liebaers I, Deketelaere V, Derde MP, Camus M, Devroey P, et al. Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991-1999) and of 2995 infants born after IVF (1983-1999). *Hum Reprod*. 2002;17(3):671-94.
44. Jacobs PA, Browne C, Gregson N, Joyce C, White H. Estimates of the frequency of chromosome abnormalities detectable in unselected newborns using moderate levels of banding. *Journal of medical genetics*. 1992;29(2):103-8.

**TABELA 1.** Características dos pacientes

Parâmetro	ICSI		FIV	
	Ciclos controle	Ciclos com SHO	Ciclos controle	Ciclos com SHO
Ciclos (n)	3947	30	872	21
Idade feminina (anos)	35.0 ± 4.5 (18-48)	32.2 ± 3.5 <sup>a</sup> (25-40)	34.0 ± 4.1 (21-52)	33.9 ± 3.1 (29-40)
Idade masculina (anos)	36.8 ± 5.8 (20-66)	33.2 ± 3.7 <sup>a</sup> (27-41)	35.5 ± 5.0 (24-60)	35.8 ± 4.3 (27-44)
Duração infertilidade (anos)	4.0 ± 3.2 (0-23)	3.0 ± 2.1 (1-10)	3.7 ± 2.9 (1-22)	3.7 ± 2.3 (1-11)
Número de tentativas	1.6 ± 0.9 (1-8)	1.4 ± 0.7 (1-3)	1.3 ± 0.7 (1-6)	1.1 ± 0.4 (1-2)
Cariótipo Feminino (n; %)				
Cariótipo normal	3835 (97.2)	30 (100)	854 (97.9)	19 (90.5)
Mosaicos				
- S. Turner	63 (1.6)		9 (1.0)	1 (4.8)
- Outros	5 (0.1)		3 (0.3)	
Translocações				
- Robertsonianas	6 (0.1)		2 (0.2)	
- Recíprocas	26 (0.7)		3 (0.3)	
Outros	12 (0.3)		1 (0.1)	1 (4.8)
Cariótipo Masculino (n; %)				
Cariótipo normal	3832 (97.1)	29 (96.7)	842 (96.6)	21 (100)
Síndrome Klinefelter				
- 47, XXY puros	26 (0.7)		21 (2.4)	
- Mosaicos	9 (0.2)			
Outros mosaicos	3 (0.1)			
Translocações				
- Robertsonianas	18 (0.5)		1 (0.1)	
- Recíprocas	32 (0.8)	1 (3.3)		
Outros	27 (0.7)		8 (0.9)	
Causas Infertilidade (n; %)				
- Fator Masculino	3403 (86.2)	27 (90)	497 (57)	9 (42.9)
- Fator Ovulatório	511 (12.9)	3 (10)	145 (16.6)	5 (23.8)
- Endometriose	291 (7.4)	3 (10)	95 (10.9)	3 (14.3)
- Fator Uterino	370 (9.4)	1 (3.3)	70 (8)	3 (14.3)
- Fator Tubar	249 (6.3)	2 (6.7)	142 (16.3)	3 (14.3)
- Indeterminado	69 (1.7)	1 (3.3)	62 (7.1)	2 (9.5)
- Outras causas	224 (5.7)	1 (3.3)	45 (5.2)	3 (14.3)
Fator Masculino Puro (n; %)	2284 (57.9)	19 (63.3)	306 (35.1)	3 (14.3) <sup>a</sup>
Fator Feminino Puro (n; %)	241 (6.1)	1 (3.3)	108 (22.7)	6 (28.6)

Valores em média ± desvio padrão (variação), exceto nos parâmetros em que há outra indicação.

<sup>a</sup> Diferença estatisticamente significativa entre o grupo com SHO e o grupo controle.

\* Síndrome de Hiperestimulação Ovária (SHO)

**TABELA 2.** Dados da estimulação

Parâmetro	ICSI		FIV	
	Ciclos controle	Ciclos com SHO	Ciclos Controle	Ciclos com SHO
FSH basal (mIU/mL)	7.3 ± 4.1 (0.1-86.7)	6.6 ± 2.2 (2.5-13.5)	6.6 ± 3.6 (0.1-55.3)	6.3 ± 1.9 (3.5-11.3)
Protocolo estimulação (n; %)				
- Antagonista	3034 (89.5)	27 (90.0)	692 (92.9)	21 (100.0)
- Agonista	356 (10.5)	3 (10)	53 (7.1)	
Dose total rFSH (UI/mL)	1573 ± 608.2 (300-7200)	1322.5 ± 608.2 (800-2700)	1493.4 ± 501.4 (600-3600)	1221.3 ± 319 <sup>a</sup> (800-1800)
Dose total HMG (UI/mL)	2220 ± 1018.3 (1200-5400)		1680 ± 812.6 (750-3375)	
Dose total rFSH + HMG (UI/mL)	2834.6 ± 1057.2 (750-9000)	1717.5 ± 742.9 <sup>a</sup> (925-3225)	2519.4 ± 985.7 (875-6875)	2362.5 ± 843 (1275-3225)
Duração da estimulação (dias)	8.5 ± 1.7 (1-19)	8.5 ± 1.4 (7-11)	8.3 ± 1.5 (5-15)	7.9 ± 1.6 (6-12)
Estradiol no dia de HCG (pg/mL)	1246.3 ± 891.1 (1-14630.4)	1707.9 ± 646.5 <sup>a</sup> (455.7-3142)	1337.3 ± 863.8 (7.3-8213)	1594.6 ± 504.5 (885-2706.4)
Dose HCG (UI/mL)	9612.1 ± 1874.6 (5000-15000)	10000 ± 0 <sup>a</sup> (10000-10000)	9364.6 ± 1780.5 (5000-15000)	10000 ± 0 <sup>a</sup> (10000-10000)

Valores em média ± desvio padrão (variação), exceto nos parâmetros em que há outra indicação.

<sup>a</sup> Diferença estatisticamente significativa entre o grupo com SHO e o grupo controle.

\*Síndrome de Hiperestimulação Ovárica (SHO)

**TABELA 3.** Resultados Embriológicos

Parâmetro	ICSI		FIV	
	Ciclos controle	Ciclos com SHO	Ciclos controle	Ciclos com SHO
Ciclos (n)	3947	30	872	21
Nº ovócitos obtidos (n)	29716	324	7475	232
Nº médio ovócitos obtidos/ciclo	7.53 ± 4.8 (0-36)	10.8 ± 4.1 <sup>a</sup> (3-19)	8.57 ± 4.6 (0-34)	11 ± 4.2 <sup>a</sup> (6-21)
MII (n)	24251	257	6981	208
2PN (n)	16841	189	4824	155
MII/nº de ovócitos obtidos (n; %)	24251/29716 (81.6)	257/324 (79.3)	6981/7475 (93.4)	208/232 (89.7) <sup>a</sup>
Taxa imaturidade ovócitos (n; %)	5465/29716 (18.4)	67/324 (20.7)	494/7475 (6.6)	24/232 (10.3) <sup>a</sup>
Taxa fertilização (n; %)	16841/24251(69.4)	189/257 (73.5)	4824/6981 (69.1)	155/208 (74.5)
Taxa clivagem (n; %)	16483/16841 (97.9)	182/189 (96.3)	4732/4824 (98.1)	153/155 (98.7)
Taxa blastocistos (n; %)	4030/16841 (23.9)	75/189 (39.7) <sup>a</sup>	1694/4824 (35.1)	81/155 (52.3) <sup>a</sup>
Tipo de embrião transferido (n; %)				
– 2-4 células	824 (11.9)	2 (3.8)	120 (7.5)	
– 5-17 células	3436 (49.5)	14 (26.9) <sup>a</sup>	670 (42.1)	11 (28.2)
– Mórula	286 (4.1)	1 (1.9)	60 (3.8)	1 (2.6)
– Compactação	446 (6.4)	3 (5.8)	67 (4.2)	1 (2.6)
– Blastocisto	1945 (28)	32 (61.5) <sup>a</sup>	673 (42.3)	26 (66.7) <sup>a</sup>

Valores em média ± desvio padrão (variação), exceto nos parâmetros em que há outra indicação.

<sup>a</sup> Diferença estatisticamente significativa entre o grupo com SHO e o grupo controle.

\* Síndrome de Hiperestimulação Ovária (SHO)

† Metafase II (MII);

‡ Dois pró-núcleos (2PN)

§ Taxa de maturidade (nº MII/nº de ovócitos obtidos); Taxa de imaturidade [(nº ovócitos – nº MII) / nº ovócitos]; Taxa de fertilização (2PN/MII); Taxa de clivagem (Nº embriões obtidos/2PN); Taxa de blastocistos (nº blastocistos/2PN).

**TABELA 4.** Resultados Clínicos (Gravidez e Parto)

<b>Parâmetro</b>	<b>ICSI</b>		<b>FIV</b>	
	<b>Ciclos controle</b>	<b>Ciclos com SHO</b>	<b>Ciclos controle</b>	<b>Ciclos com SHO</b>
Ciclos com TE (n)	3606	29	832	21
Total embriões transferidos (n)	6937	52	1590	39
Nº médio embriões transferidos (por ciclo de TE)	6937/3606 (1.9)	52/29 (1.8)	1590/832 (1.9)	39/21 (1.9)
Gravidez Bioquímica (n; % por ciclos com TE)	1518/3606 (42.1)	27/29 (93.1) <sup>a</sup>	477/832 (57.4)	21/21 (100) <sup>a</sup>
Gravidez Clínica (n; % por ciclos com TE)	1303/3606 (36.1)	26/29 (89.7) <sup>a</sup>	418/832 (50.2)	21/21 (100) <sup>a</sup>
Gravidez Ectópica (n; % por ciclos com TE e por GC)	23/3606 (0.6) 23/1303 (1.8)	1/29 (3.4) 1/26 (3.8)	8/832 (1) 8/418 (1.9)	1/21 (4.8) 1/21 (4.8)
Gravidez Única (n)	961	17	274	12
Gravidez Gemelar (n; % por GC)	334/1303 (25.6)	9/26 (34.6)	141/418 (33.7)	8/21 (38.1)
Gravidez Trigemelar (n; % por GC)	8/1303 (0.6)		3/418 (0.7)	1/21 (4.8)
Abortamentos (n; % por GC)	199/1303 (15.3)	4/26 (15.4)	47/418 (11.2)	1/21 (4.8)
Parto Eutócico (n)	253	3	78	3
Parto Distócico (n; % por total partos)	630/883 (71.3)	11/14 (78.6)	198/276 (71.7)	10/13 (76.9)
Taxa de Implantação (n;% por ciclos com TE)	1636/6937 (23.6)	34/52 (65.4) <sup>a</sup>	559/1590 (35.2)	31/39 (79.5) <sup>a</sup>

Valores em média ± desvio padrão (variação), exceto nos parâmetros em que há outra indicação.

<sup>a</sup> Diferença estatisticamente significativa entre o grupo com SHO e o grupo controle.

\* Síndrome de Hiperestimulação Ovária (SHO);

† Transferência Embrionária (TE)

‡ Gravidez Clínica (GC).

§ Taxa de Implantação (nº de sacos/nº de embriões transferidos)

**TABELA 5.** Resultados Clínicos (Recém-Nascidos e Complicações)

Parâmetro	ICSI		FIV	
	Ciclos controle	Ciclos com SHO	Ciclos controle	Ciclos com SHO
Recém-nascidos (n; % por ciclos com TE)	1087/3606 (30.1)	19/29 (65.5) <sup>a</sup>	358/832 (43)	18/21 (85.7) <sup>a</sup>
Sexo Feminino (n)	549	9	172	9
Sexo Masculino (n)	532	10	186	9
Ratio Masculino/Feminino	0.97	1.11	1.08	1
Tempo Gestação (semanas)	37.5 ± 2.6 (22-43)	36.1 ± 3.6 (27-40)	37.1 ± 2.9 (24-42)	37.8 ± 2.1 (33-41)
(n; %):				
< 28 (Parto extremamente pré-termo)	8 (0.9)	1 (7.1)	6 (2.2)	
< 32 (Parto muito pré-termo)	38 (4.3)	6 (42.9) <sup>a</sup>	16 (5.8)	
< 37 (Parto pré-termo)	204 (23.1)	6 (42.9)	73 (26.4)	2 (15.4)
37-42 (Parto de termo)	675(76.5)	8 (57.1)	203 (73.6)	11 (84.6)
> 42 (Parto pós-termo)	3 (0.3)			
Peso ao nascimento (gramas)	2745.4 ± 705 (440-5010)	2217.7 ± 854 <sup>a</sup> (814-3990)	2645.7 ± 677.5 (600-4460)	2749.6 ± 585.8 (1730-3800)
(n; %);				
< 1000 (extremamente baixo)	25 (2.3)	2 (10.5)	10 (2.9)	
< 1500 (muito baixo)	67 (6.3)	5 (26.3) <sup>a</sup>	24 (6.9)	
< 2500 (baixo)	332 (31.1)	12 (63.2) <sup>a</sup>	118 (33.7)	8 (44.4)
2500-4000 (normal)	725 (67.8)	7 (36.8) <sup>a</sup>	231 (66)	10 (55.6)
> 4000	12 (1.1)		1 (0.3)	
Malformações				
Nados vivos (n; % por partos)				
– M. Major	17/883 (1.9)		10/276 (3.6)	
– M. Minor	10/883 (1.1)			
Anomalias Cromossômicas				
Nados vivos (n; % por partos)	3/883 (0.3)		1/276 (0.4)	

Valores em média ± desvio padrão (variação), exceto nos parâmetros em que há outra indicação.

<sup>a</sup> Diferença estatisticamente significativa entre o grupo com SHO e o grupo controle

\* Síndrome de Hiperestimulação Ovárica (SHO)

† Transferência Embrionária (TE)

# ANEXOS

# ANEXO I

Normas de Publicação Acta Médica Portuguesa

# NORMAS DE PUBLICAÇÃO ACTA MÉDICA PORTUGUESA

## 1. INTRODUÇÃO

Os artigos propostos não podem ter sido objecto de qualquer outro tipo de publicação. As opiniões expressas são da inteira responsabilidade dos autores. Os artigos publicados ficarão propriedade conjunta da AMP e dos autores.

A AMP reserva-se o direito de comercialização do artigo enquanto parte integrante da revista (na elaboração de separatas, por exemplo). O autor deverá enviar com a carta de submissão a declaração de cedência de direitos de autor para fins comerciais.

Relativamente à utilização por terceiros a AMP rege-se pelos termos da licença Creative commons ‘Atribuição – Uso Não-Comercial – Proibição de Realização de Obras Derivadas (by-nc-nd)’.

## 2. PROCESSO EDITORIAL

A Acta Médica Portuguesa segue um rigoroso processo de revisão por pares (externos à revista). Os manuscritos recebidos serão enviados a peritos das diversas áreas, os quais deverão fazer os seus comentários, incluindo a sugestão de aceitação, aceitação condicionada a modificações ou rejeição.

Estipula-se para esse processo o seguinte plano temporal:

- Após a recepção do artigo, o Editor-Chefe, ou um dos Editores Associados, enviará o manuscrito a, no mínimo, dois revisores.
- No prazo de um mês, o revisor deverá responder ao editor indicando os seus comentários relativos ao manuscrito sujeito a revisão, e a sua sugestão de quanto à aceitação ou rejeição do trabalho.
- O Conselho Editorial tomará, num prazo de 15 dias, uma primeira decisão que poderá incluir a aceitação do artigo sem modificações, o envio dos comentários do(s) revisor(es) para que os Autores procedam de acordo com o indicado, ou a rejeição do artigo.
- Os Autores dispõem de um mês para submeter a nova versão revista do manuscrito, contemplando as modificações recomendadas pelos peritos e pelo Conselho Editorial.
- O Editor-Chefe ou um dos Editores Associados, dispõe de 15 dias para tomar a decisão de rejeitar o artigo na sua nova versão, aceitar o artigo na nova versão, ou submeter essa nova versão a um ou mais revisores externos, que poderão, ou não, coincidir com os que já fizeram a primeira revisão.
- Caso o manuscrito seja reenviado para revisão externa, os peritos dispõem de um mês para o envio dos seus comentários e da sua sugestão quanto à aceitação ou recusa para publicação do manuscrito.

Atendendo às sugestões dos revisores, o Editor Chefe poderá aceitar o artigo nesta nova versão, rejeitá-lo ou voltar a solicitar modificações. Neste último caso, os Autores dispõem de um mês para submeter uma versão revista, a qual poderá, caso o Editor Chefe assim o determine, voltar a passar por um processo de revisão por peritos externos.

No caso da aceitação, em qualquer das fases anteriores, a mesma será comunicada ao Autor principal. Num prazo inferior a um mês, o Conselho Editorial enviará o artigo para revisão dos Autores já com a formatação final, mas sem a numeração definitiva. Os Autores dispõem de 5 dias para a revisão do texto e comunicação de quaisquer erros tipográficos. Nesta fase, os Autores não podem fazer qualquer modificação de fundo ao artigo, fora das correcções de erros. Não são permitidas, nomeadamente, alterações a dados de tabelas ou gráficos, alterações de texto, etc.

Após a resposta dos Autores, ou na ausência de resposta, após o decurso dos 5 dias, o artigo considera-se concluído, e será disponibilizado como [ahead of print] no site da Acta Médica Portuguesa.

Quando recepcionarem a comunicação de aceitação, têm os autores que remeter de imediato, por correio o formulário de cedência de direitos que se encontra no site da AMP, devidamente preenchido e assinado por todos os autores.

Na fase de revisão de provas tipográficas, alterações de fundo aos artigos não serão aceites e poderão implicar a sua rejeição posterior por decisão do Editor.

### 3. FICHEIROS A SUBMETER

A submissão de qualquer tipo de artigos à AMP deve ser feita exclusivamente por correio electrónico, seguindo com atenção as normas indicadas de seguida.

Deverão ser enviados num único correio electrónico apenas os seguintes ficheiros, utilizando estas designações no nome do ficheiro:

- Submissao
- Texto\_principal
- Figura (tantos ficheiros quantas as figuras)

No e-mail deverão os autores indicar caso não desejem ser incluídos na base de dados de revisores da AMP para futuros contactos.

#### NORMAS GERAIS

##### a) Submissão

O ficheiro «Submissao» tem que ser remetido através do preenchimento do formulário que se encontra disponível no site e que inclui o seguinte conteúdo:

- **Folha de título**
- **Lista de autores**
- **Check List**

##### - Folha de título

A Folha de Título deve indicar o tipo de artigo e a razão da submissão (a mais-valia resultante da respectiva publicação). O envio da folha de título implica a Declaração de Responsabilidade que certifica que o artigo não foi submetido a outra entidade e que todos os autores contribuíram de forma significativa para a sua elaboração. A Folha de Título confirma de forma inequívoca que todos os autores têm conhecimento da presente submissão e com ela concordam.

A Folha de Título contém o título do artigo, o tipo de artigo (ver os tipos de artigo permitidos pela AMP e respectivas normas), identificação do autor que ficará responsável pelo contacto com a revista e prestação de informações aos co-autores; deverá igualmente indicar e referir o número de palavras do artigo, o número de palavras do resumo, o número de referências, de tabelas e de figuras. Estas informações, incluindo a autoria, não podem ser referidas em mais nenhum local do artigo.

Título: o título do artigo (independentemente da sua tipologia) deve ser conciso e não deverá exceder os 120 caracteres. Não se aconselha a utilização de subtítulos. Deverá ser claramente identificativo do conteúdo do texto e não deverão utilizar-se títulos alegóricos ou metafóricos.

Agradecimentos: os agradecimentos deverão ser colocados apenas na folha de título. Caso a pesquisa tenha usufruído de patrocínios externos, este facto deverá ser referido nos agradecimentos. Caso tenha sido recebido financiamento público, deverá indicar-se a referência completa do projecto financiado.

Conflito de interesses: os autores deverão comunicar na folha de título a existência ou inexistência de laços financeiros/conflitos de interesse com a instituição que patrocinou a pesquisa. Caso não existam quaisquer conflitos, deverão incluir a seguinte afirmação: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

##### -Lista de autores

Inclui o nome e filiação profissional de todos os autores. A normalização dos nomes é essencial para a indexação nas bases de dados, especialmente nas estrangeiras.

Os autores deverão identificar-se sempre: com um nome (apenas um e apresentado em minúsculas), um segundo nome (opcional, mas apenas um e que deverá igualmente ser apresentado em minúsculas) e um apelido (que deverá ser escrito em maiúsculas).

Exemplo: João A. COSTA ou João António COSTA

Se o autor quiser utilizar dois apelidos (não se aceitarão mais do que dois apelidos), deverá colocar os dois em maiúsculas.

Exemplo: João A. COSTA SILVA ou João António COSTA SILVA

O uso de partículas no apelido (de, da, e) não é aconselhado. No entanto, se algum autor desejar utilizá-las, deverá considerá-las como parte do apelido e escrevê-las em maiúsculas.

Exemplo 1: João A. COSTA DA SILVA

Exemplo 2: João DA COSTA

**- Check List**

Deve preencher sempre a check list e submeter o artigo apenas quando cumpra todos os requisitos constantes da mesma.

**b) Texto principal**

Num ficheiro, chamado 'texto\_principal', que começa com o título do artigo (o mesmo título em português e em inglês), deverá ser enviado o resumo em português (máximo: 350 palavras), e a sua versão em inglês (tem que corresponder a uma tradução fidedigna do resumo em português), e o texto do artigo, sem figuras (que são enviadas à parte) mas incluindo, no final, as tabelas. A AMP não usa palavras-chave.

**Referências bibliográficas:** de acordo com as Normas para uniformização dos Manuscritos submetidos a Revistas Biomédicas do ICMJE, e seguindo o estilo da U.S. National Library of Medicine. As referências deverão numerar-se pela ordem de aparecimento no texto, e devem ser colocadas no fim do ficheiro texto\_principal pela mesma ordem da numeração. Não deverão ser incluídos na lista de referências quaisquer artigos ainda em preparação ou observações não publicadas, comunicações pessoais, etc., tais inclusões só são permitidas no corpo do artigo (ex: P. Andrade, comunicação pessoal).

**Legendas das figuras:** Após as referências bibliográficas, ainda no ficheiro «texto\_principal», envie uma legenda detalhada (sem abreviaturas) para cada figura, referência a figura no texto e indique a sua localização aproximada no corpo do texto com o comentário "Inserir Figura nº 1... aqui".

**Tabelas:** É obrigatório o envio das tabelas a preto e branco no final do ficheiro «Texto\_principal». As tabelas devem ser elaboradas e submetidas em documento word, em formato de tabela simples (simple grid), sem utilização de tabuladores, nem modificações tipográficas. Todas as tabelas devem ser mencionadas no texto do artigo e devem ser numeradas pela ordem que surgem no texto. Indique a sua localização aproximada no corpo do texto com o comentário "Inserir Tabela nº 1... aqui". Neste caso os autores autorizam uma reorganização das tabelas caso seja necessário.

**Abreviaturas:** não é permitido o uso de abreviaturas idealizadas pelos autores, limitando-se o seu uso às abreviaturas comumente aceites na literatura biomédica (SIDA, OMS, etc.) As abreviaturas utilizadas devem ser objecto de especificação anterior.

**Símbolos e unidades de medida:** deverão utilizar-se as unidades incluídas no Sistema Internacional de Unidades (S.I. Units, the SI for Health Professions, WHO, 1977). Os números de um a dez devem ser escritos por extenso, excepto quando têm decimais ou se usam para unidades de medida. Números superiores a dez são escritas em algarismo, salvo no início de uma frase.

**c) Figuras**

Os ficheiros «figura» podem ser tantos quantas imagens tiver o artigo. Cada um destes elementos deverá ser submetido em ficheiro separado, obrigatoriamente em versão electrónica, pronto para publicação. As figuras (fotografias, desenhos e gráficos) não são aceites em ficheiros word.

As legendas têm que ser colocadas no ficheiro «texto\_principal».

Caso a figura esteja sujeita a direitos de autor, é responsabilidade dos autores do artigo adquirir esses direitos antes do envio do ficheiro à AMP.

Só são aceites imagens de doentes quando necessárias para a compreensão do artigo. Se for usada uma figura em que o doente seja identificável deve ser obtida e remetida à AMP a devida autorização.

- **Fotografias**

Devem ter uma das seguintes extensões: tiff, jpeg, psd. O tamanho dos ficheiros terá de ser no mínimo de 300 dpi's ao tamanho real da publicação (mínimo 80mm de largura – correspondente ao espaço de uma coluna).

- **Desenhos e gráficos**

Os desenhos e gráficos devem ser enviados com uma resolução mínima de 600 dpi. Estas figuras deverão ser enviadas preferencialmente numa das seguintes extensões: AI (adobe ilustrator), EPS, CDR (Corel Draw). As fontes devem ser transformadas em curvas ou enviadas à parte.

Permite-se o envio de desenhos e gráficos com extensão fotográfica (tiff, jpeg, psd). Neste tipo de ficheiro o tamanho terá de ser no mínimo 300 dpi ao tamanho real da publicação (largura mínima: 80 mm, correspondente a uma coluna), ou em PDF (de alta qualidade com as fontes embebidas ou convertidas em curvas).

Os gráficos poderão ser enviados em ficheiros Excel (no tamanho mínimo 9).

#### 4. TIPOS DE ARTIGO E REQUISITOS

##### **Editorial**

Artigo elaborado pelo Conselho Editorial da revista ou a convite do mesmo, sobre tema específico; Deve conter 1200 – 1500 palavras e um máximo de 15 - 20 referências bibliográficas e só pode conter 1 tabela ou 1 figura. Um Autor que pretenda submeter para publicação um editorial não solicitado deve entrar em contacto previamente com o Editor-Chefe.

##### **Perspectiva**

Artigos elaborados a convite do Conselho Editorial que podem cobrir grande diversidade de temas com interesse nos cuidados de saúde, problemas actuais ou emergentes, gestão e política de saúde, história da medicina, ligação à sociedade, etc. Um Autor que deseje propor um artigo desta categoria deverá remeter previamente ao Editor-Chefe o respectivo resumo, indicação dos autores e título do artigo para análise.

Deve conter no máximo 1200 palavras e um máximo de 10 referências bibliográficas e só pode conter 1 tabela ou 1 figura.

##### **Revisão**

Os artigos de revisão são elaborados a convite do Conselho Editorial. Um Autor que deseje propor a publicação de uma revisão não solicitada deverá remeter previamente à AMP o respectivo resumo, indicação dos autores e título para análise.

Os artigos de revisão seguem os mesmos processos editoriais e de peer-review que os artigos originais.

Uma revisão não pode exceder as 3500 palavras e não tem limite do número de referências, com um máximo de 5 tabelas ou figuras (total).

##### **Original**

Artigos originais não podem exceder as 4000 palavras, excluindo o resumo, um total máximo de 6 figuras ou tabelas, e até 60 referências.

Deve ser sempre subdividido em 5 secções:

##### **Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão, e Conclusão.**

A **introdução** deve conter uma revisão do estado da arte que ajude a compreensão do estudo. No final da introdução, deverão ser declarados com clareza os objectivos do estudo.

**Métodos:** devem ser descritos de modo a que o leitor entenda como foi realizada a pesquisa. Em pesquisas com seres humanos, é necessário informar a existência de consentimento informado, e da submissão à Comissão de Ética para a investigação ou à Comissão de investigação da Instituição dos Autores.

**Resultados:** devem ser apresentados de maneira coerente e estar ligados aos objectivos e métodos anteriormente descritos.

**Discussão:** deve reiterar os principais resultados do trabalho, comentar aspectos negativos do mesmo, discutir e comparar a importância e implicações dos resultados e referir as limitações ao estudo encontradas pelos autores.

**Conclusão:** o autor deve abster-se de deduções ou inferências não baseadas nos resultados de seu estudo.

##### **Caso Clínico**

Breves relatórios que apresentam uma avaliação crítica de determinado percurso clínico nos quais se pretende realçar alguns elementos específicos como associações clínicas, relatórios de reacções adversas ou outras associações relevantes.

Os casos clínicos não podem ter mais de 3 autores. O texto não pode exceder as 750 palavras, ter um máximo de 1 tabela ou 1 figura e até 5 referências.

##### **Imagens em medicina**

Imagens de condições médicas. Estes artigos pretendem capturar a noção de potencial diagnóstico visual e de diversidade que os médicos experienciam na sua prática clínica.

Só são aceites fotografias originais, de alta qualidade, sem prévia publicação. Devem ser enviados dois ficheiros: um com a qualidade exigida para a publicação de imagens e outra que serve apenas para referência em que o topo da fotografia deve vir indicado com uma seta.

Deve incluir um título com um máximo de 8 palavras e um texto com um máximo de 150 palavras onde se dê informação clínica relevante, incluindo um breve resumo do historial do doente, dados laboratoriais relevantes, terapêutica, e condição actual. Não pode ter mais do que 3 autores e 5 referências.

Para informação sobre o envio de imagens digitais consultar as «Normas técnicas para a submissão de figuras, quadros ou fotografias»

### **Guidelines / Normas de Orientação**

As sociedades médicas ou os colégios das especialidades que desejem publicar na AMP recomendações de prática clínica, deverão contactar previamente o Conselho Editorial e submeter o texto completo e a versão para ser publicada. O Editor-Chefe poderá colocar como exigência a publicação exclusiva das recomendações na AMP.

Poderá ser acordada a publicação de uma versão resumida na edição impressa cumulativamente a à publicação da versão completa no site da AMP.

### **Cartas ao Editor**

Apresentação de comentários críticos sobre artigos publicados na AMP. Neste caso a carta só é aceite se enviada ao Editor em tempo de ser publicada numa das duas edições seguintes à da publicação do artigo e não pode exceder as 200 palavras.

Outros temas de investigação com interesse na área da medicina. Neste caso o texto não ultrapassará as 400 palavras.

Em qualquer dos casos, a contagem de palavras exclui o título, bibliografia, assinatura dos autores, tabela ou figura.

As cartas só poderão ter um máximo de 5 referências bibliográficas e uma tabela ou uma figura e só poderão ser assinadas por um máximo de 3 autores. Caso seja aplicável, as respostas dos autores devem ter as mesmas características.

### **Errata**

Após a publicação dos artigos (seja online, seja na versão impressa), apenas se efectuam alterações sob a forma de Errata, que incluirá indicação do URL do artigo.

Todos os tipos de artigo devem ser preparados de acordo com as normas internacionais do ICMJE. Artigos que não cumpram as normas editoriais serão recusados liminarmente pela redacção e não serão enviados para análise dos revisores.

# ANEXO II

Folha de título Acta Médica Portuguesa

## Folha de título / Title page

O presente ficheiro tem 3 paginas: Folha de título, Lista de Autores, e Check list para submissão de artigos. Verifique que preenche as 3 e salva antes de enviar por email.

Os autores a baixo referenciados submetem este artigo para apreciação à Acta Médica Portuguesa, declarando ter contribuído de igual forma para a sua elaboração e que não submeteram o artigo em causa a outras publicações.

Título  
Title

Síndrome de Hiperestimulação Ovárica - Experiência de um Centro de Medicina da Reprodução de Referência 2005-2011

Tipo de artigo  
Type of article

Original

Data de submissão  
Submission date

13-01-2012

Autor para correspondência / Correspondence author

Nome / Name

Mário Sousa

Email

msousa@icbas.up.pt

Telefone/Phone

91 997 44 76

Fax

22 206 22 32

Num. Palavras texto principal

3997

Num. Palavras resumo

348

Num. Referencias

44

Num. Tabelas

5

Num. figuras

0

Razão da submissão  
Submission reason

O SHO é a complicação mais frequente nos tratamentos de RMA, pelo que se trata de um assunto de grande importância em Medicina. Apresentar os dados de 4871 ciclos de tratamento constitui um trabalho de elevada relevância. É também um estudo de maior originalidade pois distinguimos os ciclos de FIV dos de ICSI. Pensamos que deste trabalho extenso poderá resultar num melhor conhecimento dos factores associados e da sua minimização durante os tratamentos.

Fontes de financiamento  
Funding sources

Sem encargos financeiros.

Potenciais conflitos de interesse  
Potential conflicts of interest

Os Autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.



## Lista de autores / Authors list

### Primeiro Autor / First author

Primeiro nome / First name  
Segundo nome / Middle name  
Apelido / Last name  
Afiliação / Affiliation

Mariana
Lima
Aluna de Medicina, 6º Ano, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (FMUP)

### Segundo Autor / Second author

Primeiro nome / First name  
Segundo nome / Middle name  
Apelido / Last name  
Afiliação / Affiliation

Mário
Sousa
MD, PhD, Professor Catedrático, Director Lab. Biologia Celular, ICBAS-Univ. Porto

### Terceiro Autor / Third author

Primeiro nome / First name  
Segundo nome / Middle name  
Apelido / Last name  
Afiliação / Affiliation

Cristiano
Oliveira
MD, Espec. Ginec. Obst. S.Espec. Med.Reprod Centro de Genética da Reprodução Prof. Alberto Barros

### Quarto Autor / Fourth author

Primeiro nome / First name  
Segundo nome / Middle name  
Apelido / Last name  
Afiliação / Affiliation

Joaquina
Silva
MD, Senior Clinical Embryologist-ESHRE Centro de Genética da Reprodução Prof. Alberto Barros

### Quinto Autor / Fifth author

Primeiro nome / First name  
Segundo nome / Middle name  
Apelido / Last name  
Afiliação / Affiliation

José
Teixeira da Silva
MD, Espec. Ginec. Obst. S.Espec. Med. Reprod. Centro de Genética da Reprodução Prof. Alberto Barros

### Sexto Autor / Sixth author

Primeiro nome / First name  
Segundo nome / Middle name  
Apelido / Last name  
Afiliação / Affiliation

Mariana
Cunha
BSc, Clinical Embryologist-ESHRE Centro de Genética da Reprodução Prof. Alberto Barros

### Setimo Autor / Seventh author

Primeiro nome / First name  
Segundo nome / Middle name  
Apelido / Last name  
Afiliação / Affiliation

Paulo
Viana
BSc, Clinical Embryologist-ESHRE



# ACTA MÉDICA PORTUGUESA

Revista Científica da Ordem dos Médicos

Centro de Genética da Reprodução Prof. Alberto Barros

**Oitavo Autor / Eight author**

Primeiro nome / First name

Alberto

Segundo nome / Middle name

Apelido / Last name

Barros

Afiação / Affiliation

MD, PhD, Geneticista, Prof. Catedrático, Director, CGR e Dpt. Genet.  
FMUP

Mais do que 8 autores requer comunicação por email com a Acta Medica Portuguesa, justificando a necessidade.



**Av. Almirante Gago Coutinho, 151  
1749-084 Lisboa, Portugal**

Contactos editoriais: miguel.reis@omcne.pt  
Centro Editor Livreiro da Ordem dos Médicos  
[www.actamedicaportuguesa.com](http://www.actamedicaportuguesa.com)  
[www.ordemdosmedicos.pt](http://www.ordemdosmedicos.pt)



### Geral / General

- |                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> | Classificação do artigo (original, caso clínico, imagem médica, carta) ou previamente solicitado pelo conselho editorial (revisão, editorial, perspectiva). |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Declaração de originalidade, do exclusivo de publicação pela AMP e de cedência de propriedade para a AMP.   |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Assinatura de todos os autores declarando que contribuíram para o artigo e têm conhecimento do conteúdo do mesmo.   |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Lista de todos os autores com nome clínico, tipo de actividade, local de trabalho e e-mail.   |
| <input type="checkbox"/>            | Declaração de conflito de interesses para cada autor; Caso se justifique: Consentimento informado por escrito do doente; Parecer da Comissão de ética.      |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Autor com indicação de endereço para correspondência, telemóvel, e-mail.  |

### Título / Title

- |                                     |  |
|-------------------------------------|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> | Título do manuscrito com não mais de 120 caracteres incluindo espaços. |
|-------------------------------------|--|

### Resumo / Abstract

- |                                     |  |
|-------------------------------------|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> | Resumos não excedendo 350 palavras para os artigos originais.  |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Os resumos para os originais devem ser obrigatoriamente estruturados da seguinte forma: Introdução/Objectivos, Material e Métodos, Resultados, Conclusões. |

### Texto / Text

- |                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> | Os artigos originais não deverão exceder as 4.000 palavras  |
| <input type="checkbox"/>            | Os casos clínicos não deve exceder as 750 palavras e 5 referências.   |
| <input type="checkbox"/>            | Os textos das imagens não devem ultrapassar as 150 palavras. Não podem ter mais do que 3 autores e 5 referências.   |
| <input type="checkbox"/>            | O artigos de revisão, editoriais e perspectivas cumprem as indicações das normas editoriais.  |
| <input type="checkbox"/>            | Os subtítulos dos artigos originais deverão ser os seguintes: Introdução incluindo os objectivos, material e métodos, resultados, discussão, conclusões, referências. |

### Referencias / References

- |                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> | Usar correctamente o estilo da U. S. National Library of Medicine, incluindo as abreviaturas dos nomes das revistas.  |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Se mais do que seis autores, citar apenas as três primeiras seguidas de et al. Se menos ou igual a seis, citar todos. |
| <input checked="" type="checkbox"/> | De seguida o título do artigo, jornal abreviado, ano, volume e páginas.   |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Usar paginação contínua e.g. 33-37, não 33-7.   |

### Figuras / Figures

- |                          |   |
|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | Legenda na margem inferior da figura (ex. Figura.1: texto + com ponto final)                              |
| <input type="checkbox"/> | Numeração árabe   |
| <input type="checkbox"/> | Devem ter elevada qualidade (300 dpi) na visualização correspondente ao tamanho real na publicação final. |

### Tabelas / Tables

- |                                     |  |
|-------------------------------------|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> | Legenda na margem superior da tabela (ex. Tabela 1: texto + sem ponto final) |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Numeração árabe  |



# ANEXO III

Lei nº 32/2006 de 26 de Julho  
Procriação medicamente assistida

**ASSEMBLEIA DA REPÚBLICA****Lei n.º 32/2006**

de 26 de Julho

**Procriação medicamente assistida**

A Assembleia da República decreta, nos termos da alínea c) do artigo 161.º da Constituição, o seguinte:

**CAPÍTULO I****Disposições gerais****Artigo 1.º****Objecto**

A presente lei regula a utilização de técnicas de procriação medicamente assistida (PMA).

**Artigo 2.º****Âmbito**

A presente lei aplica-se às seguintes técnicas de PMA:

- a) Inseminação artificial;
- b) Fertilização *in vitro*;
- c) Injecção intracitoplasmática de espermatozoides;
- d) Transferência de embriões, gâmetas ou zigotos;
- e) Diagnóstico genético pré-implantação;
- f) Outras técnicas laboratoriais de manipulação gamética ou embrionária equivalentes ou subsidiárias.

**Artigo 3.º****Dignidade e não discriminação**

As técnicas de PMA devem respeitar a dignidade humana, sendo proibida a discriminação com base no património genético ou no facto de se ter nascido em resultado da utilização de técnicas de PMA.

**Artigo 4.º****Condições de admissibilidade**

1 — As técnicas de PMA são um método subsidiário, e não alternativo, de procriação.

2 — A utilização de técnicas de PMA só pode verificar-se mediante diagnóstico de infertilidade ou ainda, sendo caso disso, para tratamento de doença grave ou do risco de transmissão de doenças de origem genética, infecciosa ou outras.

**Artigo 5.º****Centros autorizados e pessoas qualificadas**

1 — As técnicas de PMA só podem ser ministradas em centros públicos ou privados expressamente autorizados para o efeito pelo Ministro da Saúde.

2 — São definidos em diploma próprio, designadamente:

- a) As qualificações exigidas às equipas médicas e ao restante pessoal de saúde;
- b) O modo e os critérios de avaliação periódica da qualidade técnica;
- c) As situações em que a autorização de funcionamento pode ser revogada.

**Artigo 6.º****Beneficiários**

1 — Só as pessoas casadas que não se encontrem separadas judicialmente de pessoas e bens ou separadas de facto ou as que, sendo de sexo diferente, vivam em condições análogas às dos cônjuges há pelo menos dois anos podem recorrer a técnicas de PMA.

2 — As técnicas só podem ser utilizadas em benefício de quem tenha, pelo menos, 18 anos de idade e não se encontre interdito ou inabilitado por anomalia psíquica.

**Artigo 7.º****Finalidades proibidas**

1 — É proibida a clonagem reprodutiva tendo como objectivo criar seres humanos geneticamente idênticos a outros.

2 — As técnicas de PMA não podem ser utilizadas para conseguir melhorar determinadas características não médicas do nascituro, designadamente a escolha do sexo.

3 — Exceptuam-se do disposto no número anterior os casos em que haja risco elevado de doença genética ligada ao sexo, e para a qual não seja ainda possível a detecção directa por diagnóstico pré-natal ou diagnóstico genético pré-implantação, ou quando seja ponderosa a necessidade de obter grupo HLA (*human leukocyte antigen*) compatível para efeitos de tratamento de doença grave.

4 — As técnicas de PMA não podem ser utilizadas com o objectivo de originarem quimeras ou híbridos.

5 — É proibida a aplicação das técnicas de diagnóstico genético pré-implantação em doenças multifactoriais onde o valor preditivo do teste genético seja muito baixo.

**Artigo 8.º****Maternidade de substituição**

1 — São nulos os negócios jurídicos, gratuitos ou onerosos, de maternidade de substituição.

2 — Entende-se por «maternidade de substituição» qualquer situação em que a mulher se disponha a suportar uma gravidez por conta de outrem e a entregar a criança após o parto, renunciando aos poderes e deveres próprios da maternidade.

3 — A mulher que suportar uma gravidez de substituição de outrem é havida, para todos os efeitos legais, como a mãe da criança que vier a nascer.

**Artigo 9.º****Investigação com recurso a embriões**

1 — É proibida a criação de embriões através da PMA com o objectivo deliberado da sua utilização na investigação científica.

2 — É, no entanto, lícita a investigação científica em embriões com o objectivo de prevenção, diagnóstico ou terapia de embriões, de aperfeiçoamento das técnicas de PMA, de constituição de bancos de células estaminais para programas de transplantação ou com quaisquer outras finalidades terapêuticas.

3 — O recurso a embriões para investigação científica só pode ser permitido desde que seja razoável esperar que daí possa resultar benefício para a humanidade, dependendo cada projecto científico de apreciação e

decisão do Conselho Nacional de Procriação medicamente Assistida.

4 — Para efeitos de investigação científica só podem ser utilizados:

- a) Embriões criopreservados, excedentários, em relação aos quais não exista nenhum projecto parental;
- b) Embriões cujo estado não permita a transferência ou a criopreservação com fins de procriação;
- c) Embriões que sejam portadores de anomalia genética grave, no quadro do diagnóstico genético pré-implantação;
- d) Embriões obtidos sem recurso à fecundação por espermatozóide.

5 — O recurso a embriões nas condições das alíneas a) e c) do número anterior depende da obtenção de prévio consentimento, expresso, informado e consciente dos beneficiários aos quais se destinavam.

#### Artigo 10.º

##### Doação de espermatozoides, ovócitos e embriões

1 — Pode recorrer-se à dádiva de ovócitos, de espermatozoides ou de embriões quando, face aos conhecimentos médico-científicos objectivamente disponíveis, não possa obter-se gravidez através do recurso a qualquer outra técnica que utilize os gametas dos beneficiários e desde que sejam asseguradas condições eficazes de garantir a qualidade dos gametas.

2 — Os dadores não podem ser havidos como progenitores da criança que vai nascer.

## CAPÍTULO II

### Utilização de técnicas de PMA

#### Artigo 11.º

##### Decisão médica e objecção de consciência

1 — Compete ao médico responsável propor aos beneficiários a técnica de PMA que, cientificamente, se afigure mais adequada quando outros tratamentos não tenham sido bem sucedidos, não ofereçam perspectivas de êxito ou não se mostrem convenientes segundo os preceitos do conhecimento médico.

2 — Nenhum profissional de saúde pode ser obrigado a superintender ou a colaborar na realização de qualquer das técnicas de PMA se, por razões médicas ou éticas, entender não o dever fazer.

3 — A recusa do profissional deve especificar as razões de ordem clínica ou de outra índole que a motivam, designadamente a objecção de consciência.

#### Artigo 12.º

##### Direitos dos beneficiários

São direitos dos beneficiários:

- a) Não ser submetidos a técnicas que não ofereçam razoáveis probabilidades de êxito ou cuja utilização comporte riscos significativos para a saúde da mãe ou do filho;
- b) Ser assistidos em ambiente médico idóneo que disponha de todas as condições materiais e humanas requeridas para a correcta execução da técnica aconselhável;

c) Ser correctamente informados sobre as implicações médicas, sociais e jurídicas prováveis dos tratamentos propostos;

d) Conhecer as razões que motivem a recusa de técnicas de PMA;

e) Ser informados das condições em que lhes seria possível recorrer à adopção e da relevância social deste instituto.

#### Artigo 13.º

##### Deveres dos beneficiários

1 — São deveres dos beneficiários:

a) Prestar todas as informações que lhes sejam solicitadas pela equipa médica ou que entendam ser relevantes para o correcto diagnóstico da sua situação clínica e para o êxito da técnica a que vão submeter-se;

b) Observar rigorosamente todas as prescrições da equipa médica, quer durante a fase do diagnóstico quer durante as diferentes etapas do processo de PMA.

2 — A fim de serem globalmente avaliados os resultados médico-sanitários e psicossociológicos dos processos de PMA, devem os beneficiários prestar todas as informações relacionadas com a saúde e o desenvolvimento das crianças nascidas com recurso a estas técnicas.

#### Artigo 14.º

##### Consentimento

1 — Os beneficiários devem prestar o seu consentimento livre, esclarecido, de forma expressa e por escrito, perante o médico responsável.

2 — Para efeitos do disposto no número anterior, devem os beneficiários ser previamente informados, por escrito, de todos os benefícios e riscos conhecidos resultantes da utilização das técnicas de PMA, bem como das suas implicações éticas, sociais e jurídicas.

3 — As informações constantes do número anterior devem constar de documento, a ser aprovado pelo Conselho Nacional de Procriação medicamente Assistida, através do qual os beneficiários prestam o seu consentimento.

4 — O consentimento dos beneficiários é livremente revogável por qualquer deles até ao início dos processos terapêuticos de PMA.

#### Artigo 15.º

##### Confidencialidade

1 — Todos aqueles que, por alguma forma, tomarem conhecimento do recurso a técnicas de PMA ou da identidade de qualquer dos participantes nos respectivos processos estão obrigados a manter sigilo sobre a identidade dos mesmos e sobre o próprio acto da PMA.

2 — As pessoas nascidas em consequência de processos de PMA com recurso a dádiva de gametas ou embriões podem, junto dos competentes serviços de saúde, obter as informações de natureza genética que lhes digam respeito, excluindo a identificação do dador.

3 — Sem prejuízo do disposto no número anterior, as pessoas aí referidas podem obter informação sobre eventual existência de impedimento legal a projectado casamento, junto do Conselho Nacional de Procriação medicamente Assistida, mantendo-se a confidencialidade acerca da identidade do dador, excepto se este expressamente o permitir.

4 — Sem prejuízo do disposto nos números anteriores, podem ainda ser obtidas informações sobre a identidade do dador por razões ponderosas reconhecidas por sentença judicial.

5 — O assento de nascimento não pode, em caso algum, conter a indicação de que a criança nasceu da aplicação de técnicas de PMA.

#### Artigo 16.º

##### Registo e conservação de dados

1 — Aos dados pessoais relativos aos processos de PMA, respectivos beneficiários, dadores e crianças nascidas é aplicada a legislação de protecção de dados pessoais e de informação genética pessoal e informação de saúde.

2 — Em diploma próprio, de acordo com a especificidade dos dados relativos à PMA, é regulamentado, nomeadamente, o período de tempo durante o qual os dados devem ser conservados, quem poderá ter acesso a eles e com que finalidade, bem como os casos em que poderão ser eliminadas informações constantes dos registos.

#### Artigo 17.º

##### Encargos

1 — Os centros autorizados a ministrar técnicas de PMA não podem, no cálculo da retribuição exigível, atribuir qualquer valor ao material genético doado nem aos embriões doados.

2 — O recurso às técnicas de PMA no âmbito do Serviço Nacional de Saúde é suportado nas condições que vierem a ser definidas em diploma próprio, tendo em conta o parecer do Conselho Nacional de Procriação medicamente Assistida.

#### Artigo 18.º

##### Compra ou venda de óvulos, sémen ou embriões e outro material biológico

É proibida a compra ou venda de óvulos, sémen ou embriões ou de qualquer material biológico decorrente da aplicação de técnicas de PMA.

### CAPÍTULO III

#### Inseminação artificial

#### Artigo 19.º

##### Inseminação com sémen de dador

1 — A inseminação com sémen de um terceiro dador só pode verificar-se quando, face aos conhecimentos médico-científicos objectivamente disponíveis, não possa obter-se gravidez através de inseminação com sémen do marido ou daquele que viva em união de facto com a mulher a inseminar.

2 — O sémen do dador deve ser criopreservado.

#### Artigo 20.º

##### Determinação da paternidade

1 — Se da inseminação a que se refere o artigo anterior vier a resultar o nascimento de um filho, é este havido como filho do marido ou daquele vivendo em

união de facto com a mulher inseminada, desde que tenha havido consentimento na inseminação, nos termos do artigo 14.º, sem prejuízo da presunção estabelecida no artigo 1826.º do Código Civil.

2 — Para efeitos do disposto no número anterior, e no caso de ausência do unido de facto no acto de registo do nascimento, pode ser exibido, nesse mesmo acto, documento comprovativo de que aquele prestou o seu consentimento nos termos do artigo 14.º

3 — Nos casos referidos no número anterior, no registo de nascimento é também estabelecida a paternidade de quem prestou o consentimento nos termos do artigo 14.º

4 — Não sendo exibido o documento referido no n.º 2, lavra-se registo de nascimento apenas com a maternidade estabelecida, caso em que, com as necessárias adaptações, se aplica o disposto nos artigos 1864.º a 1866.º do Código Civil, apenas com vista a determinar a existência de consentimento sério, livre e esclarecido, prestado por qualquer meio, à inseminação e consequente estabelecimento da paternidade de quem prestou o consentimento.

5 — A presunção de paternidade estabelecida nos termos dos n.ºs 1 e 2 pode ser impugnada pelo marido ou aquele que vivesse em união de facto se for provado que não houve consentimento ou que o filho não nasceu da inseminação para que o consentimento foi prestado.

#### Artigo 21.º

##### Exclusão da paternidade do dador de sémen

O dador de sémen não pode ser havido como pai da criança que vier a nascer, não lhe cabendo quaisquer poderes ou deveres em relação a ela.

#### Artigo 22.º

##### Inseminação *post mortem*

1 — Após a morte do marido ou do homem com quem vivia em união de facto, não é lícito à mulher ser inseminada com sémen do falecido, ainda que este haja consentido no acto de inseminação.

2 — O sémen que, com fundado receio de futura esterilidade, seja recolhido para fins de inseminação do cônjuge ou da mulher com quem o homem viva em união de facto é destruído se aquele vier a falecer durante o período estabelecido para a conservação do sémen.

3 — É, porém, lícita a transferência *post mortem* de embrião para permitir a realização de um projecto parental claramente estabelecido por escrito antes do falecimento do pai, decorrido que seja o prazo considerado ajustado à adequada ponderação da decisão.

#### Artigo 23.º

##### Paternidade

1 — Se da violação da proibição a que se refere o artigo anterior resultar gravidez da mulher inseminada, a criança que vier a nascer é havida como filha do falecido.

2 — Cessa o disposto no número anterior se, à data da inseminação, a mulher tiver contraído casamento ou viver há pelo menos dois anos em união de facto com homem que, nos termos do artigo 14.º, dê o seu consentimento a tal acto, caso em que se aplica o disposto no n.º 3 do artigo 1839.º do Código Civil.

## CAPÍTULO IV

Fertilização *in vitro*

## Artigo 24.º

## Princípio geral

1 — Na fertilização *in vitro* apenas deve haver lugar à criação dos embriões em número considerado necessário para o êxito do processo, de acordo com a boa prática clínica e os princípios do consentimento informado.

2 — O número de ovócitos a inseminar em cada processo deve ter em conta a situação clínica do casal e a indicação geral de prevenção da gravidez múltipla.

## Artigo 25.º

## Destino dos embriões

1 — Os embriões que, nos termos do artigo anterior, não tiverem de ser transferidos, devem ser criopreservados, comprometendo-se os beneficiários a utilizá-los em novo processo de transferência embrionária no prazo máximo de três anos.

2 — Decorrido o prazo de três anos, podem os embriões ser doados a outro casal cuja indicação médica de infertilidade o aconselhe, sendo os factos determinantes sujeitos a registo.

3 — O destino dos embriões previsto no número anterior só pode verificar-se mediante o consentimento dos beneficiários originários ou do que seja sobrevivivo, aplicando-se, com as necessárias adaptações, o disposto no n.º 1 do artigo 14.º

4 — Não ficam sujeitos ao disposto no n.º 1 os embriões cuja caracterização morfológica não indique condições mínimas de viabilidade.

5 — Aos embriões que não tiverem possibilidade de ser envolvidos num projecto parental aplica-se o disposto no artigo 9.º

## Artigo 26.º

Fertilização *in vitro post mortem*

Se aquele que depositou o seu sémen ou ovócitos para fins de inseminação em benefício do casal a que pertence vier a falecer, aplica-se, com as necessárias adaptações, o que se dispõe em matéria de inseminação *post mortem* nos artigos 22.º e 23.º

## Artigo 27.º

Fertilização *in vitro* com gâmetas de dador

À fertilização *in vitro* com recurso a sémen ou ovócitos de dador aplica-se, com as devidas adaptações, o disposto nos artigos 19.º a 21.º

## CAPÍTULO V

## Diagnóstico genético pré-implantação

## Artigo 28.º

## Rastreio de aneuploidias e diagnóstico genético pré-implantação

1 — O diagnóstico genético pré-implantação (DGPI) tem como objectivo a identificação de embriões não portadores de anomalia grave, antes da sua transferência para o útero da mulher, através do recurso a técnicas

de PMA, ou para os efeitos previstos no n.º 3 do artigo 7.º

2 — É permitida a aplicação, sob orientação de médico especialista responsável, do rastreio genético de aneuploidias nos embriões a transferir com vista a diminuir o risco de alterações cromossómicas e assim aumentar as possibilidades de sucesso das técnicas de PMA.

3 — É permitida a aplicação, sob orientação de médico especialista responsável, das técnicas de DGPI que tenham reconhecido valor científico para diagnóstico, tratamento ou prevenção de doenças genéticas graves, como tal considerado pelo Conselho Nacional de Procriação medicamente Assistida.

4 — Os centros de PMA que desejem aplicar técnicas de DGPI devem possuir ou articular-se com equipa multidisciplinar que inclua especialistas em medicina da reprodução, embriologistas, médicos geneticistas, citogeneticistas e geneticistas moleculares.

## Artigo 29.º

## Aplicações

1 — O DGPI destina-se a pessoas provenientes de famílias com alterações que causam morte precoce ou doença grave, quando exista risco elevado de transmissão à sua descendência.

2 — As indicações médicas específicas para possível DGPI são determinadas pelas boas práticas correntes e constam das recomendações das organizações profissionais nacionais e internacionais da área, sendo revistas periodicamente.

## CAPÍTULO VI

## Conselho Nacional de Procriação medicamente Assistida

## Artigo 30.º

## Conselho Nacional de Procriação medicamente Assistida

1 — É criado o Conselho Nacional de Procriação medicamente Assistida, adiante designado por CNPMA, ao qual compete, genericamente, pronunciar-se sobre as questões éticas, sociais e legais da PMA.

2 — São atribuições do CNPMA, designadamente:

a) Actualizar a informação científica sobre a PMA e sobre as técnicas reguladas pela presente legislação;

b) Estabelecer as condições em que devem ser autorizados os centros onde são ministradas as técnicas de PMA, bem como os centros onde sejam preservados gâmetas ou embriões;

c) Acompanhar a actividade dos centros referidos na alínea anterior, fiscalizando o cumprimento da presente lei, em articulação com as entidades públicas competentes;

d) Dar parecer sobre a autorização de novos centros, bem como sobre situações de suspensão ou revogação dessa autorização;

e) Dar parecer sobre a constituição de bancos de células estaminais, bem como sobre o destino do material biológico resultante do encerramento destes;

f) Estabelecer orientações relacionadas com a DGPI, no âmbito dos artigos 28.º e 29.º da presente lei;

g) Apreciar, aprovando ou rejeitando, os projectos de investigação que envolvam embriões, nos termos do artigo 9.º;

h) Aprovar o documento através do qual os beneficiários das técnicas de PMA prestam o seu consentimento;

i) Prestar as informações relacionadas com os dados, nos termos e com os limites previstos no artigo 15.º;

j) Pronunciar-se sobre a implementação das técnicas de PMA no Serviço Nacional de Saúde;

l) Reunir as informações a que se refere o n.º 2 do artigo 13.º, efectuando o seu tratamento científico e avaliando os resultados médico-sanitários e psicossociológicos da prática da PMA;

m) Definir o modelo dos relatórios anuais de actividade dos centros de PMA;

n) Receber e avaliar os relatórios previstos na alínea anterior;

o) Contribuir para a divulgação das técnicas disponíveis e para o debate acerca das suas aplicabilidades;

p) Centralizar toda a informação relevante acerca da aplicação das técnicas de PMA, nomeadamente registo de dados, beneficiários e crianças nascidas;

q) Deliberar caso a caso sobre a utilização das técnicas de PMA para selecção de grupo HLA compatível para efeitos de tratamento de doença grave.

3 — O CNPMA apresenta à Assembleia da República e aos Ministérios da Saúde e da Ciência e Tecnologia um relatório anual sobre as suas actividades e sobre as actividades dos serviços públicos e privados, descrevendo o estado da utilização das técnicas de PMA, formulando as recomendações que entender pertinentes, nomeadamente sobre as alterações legislativas necessárias para adequar a prática da PMA à evolução científica, tecnológica, cultural e social.

#### Artigo 31.º

##### Composição e mandato

1 — O CNPMA é composto por nove personalidades de reconhecido mérito que garantam especial qualificação no domínio das questões éticas, científicas, sociais e legais da PMA.

2 — Os membros do CNPMA são designados da seguinte forma:

a) Cinco personalidades eleitas pela Assembleia da República;

b) Quatro personalidades nomeadas pelos membros do Governo que tutelam a saúde e a ciência.

3 — Os membros do Conselho elegem de entre si um presidente e um vice-presidente.

4 — O mandato dos membros do Conselho é de cinco anos.

5 — Cada membro do Conselho pode cumprir um ou mais mandatos.

#### Artigo 32.º

##### Funcionamento

1 — O CNPMA funciona no âmbito da Assembleia da República, que assegura os encargos com o seu funcionamento e o apoio técnico e administrativo necessários.

2 — O Conselho estabelece em regulamento interno a disciplina do seu funcionamento, incluindo a eventual criação e composição de uma comissão coordenadora e de subcomissões para lidar com assuntos específicos.

3 — Os membros do CNPMA têm direito a senhas de presença, por cada reunião em que participem, de

montante a definir por despacho do Presidente da Assembleia da República, e, bem assim, a ajudas de custo e a requisições de transporte, nos termos da lei geral.

#### Artigo 33.º

##### Dever de colaboração

Todas as entidades públicas, sociais e privadas têm o dever de prestar a colaboração solicitada pelo CNPMA para o exercício das suas competências.

### CAPÍTULO VII

#### Sanções

##### SECÇÃO I

##### Responsabilidade criminal

#### Artigo 34.º

##### Centros autorizados

Quem aplicar técnicas de PMA fora dos centros autorizados é punido com pena de prisão até 3 anos.

#### Artigo 35.º

##### Beneficiários

Quem aplicar técnicas de PMA com violação do disposto no n.º 2 do artigo 6.º é punido com pena de prisão de 2 a 8 anos.

#### Artigo 36.º

##### Clonagem reprodutiva

1 — Quem transferir para o útero embrião obtido através da técnica de transferência de núcleo, salvo quando essa transferência seja necessária à aplicação das técnicas de PMA, é punido com pena de prisão de 1 a 5 anos.

2 — Na mesma pena incorre quem proceder à transferência de embrião obtido através da cisão de embriões.

#### Artigo 37.º

##### Escolha de características não médicas

Quem utilizar ou aplicar técnicas de PMA para conseguir melhorar determinadas características não médicas do nascituro, designadamente a escolha do sexo, fora dos casos permitidos pela presente lei, é punido com pena de prisão até 2 anos ou com pena de multa até 240 dias.

#### Artigo 38.º

##### Criação de quimeras ou híbridos

Quem criar quimeras ou híbridos com fins de PMA é punido com pena de prisão de 1 a 5 anos.

#### Artigo 39.º

##### Maternidade de substituição

1 — Quem concretizar contratos de maternidade de substituição a título oneroso é punido com pena de prisão até 2 anos ou pena de multa até 240 dias.

2 — Quem promover, por qualquer meio, designadamente através de convite directo ou por interposta pessoa, ou de anúncio público, a maternidade de subs-

tituição a título oneroso é punido com pena de prisão até 2 anos ou pena de multa até 240 dias.

#### Artigo 40.º

##### Utilização indevida de embriões

1 — Quem, através de PMA, utilizar embriões na investigação e experimentação científicas fora dos casos permitidos na presente lei é punido com pena de prisão de 1 a 5 anos.

2 — Na mesma pena incorre quem proceder à transferência para o útero de embrião usado na investigação e na experimentação científicas fora dos casos previstos na presente lei.

#### Artigo 41.º

##### Intervenções e tratamentos

1 — Às intervenções e tratamentos feitos através de técnicas de PMA por médico ou por outra pessoa legalmente autorizada com conhecimento do médico responsável aplica-se o disposto no artigo 150.º do Código Penal.

2 — As intervenções e tratamentos no âmbito da PMA feitos sem conhecimento do médico responsável ou por quem não esteja legalmente habilitado constituem ofensas à integridade física, puníveis nos termos do Código Penal, de acordo com as lesões provocadas, sem prejuízo de qualquer outra tipificação penal.

#### Artigo 42.º

##### Recolha e utilização não consentida de gâmetas

Quem recolher material genético de homem ou de mulher sem o seu consentimento e o utilizar na PMA é punido com pena de prisão de 1 a 8 anos.

#### Artigo 43.º

##### Violação do dever de sigilo ou de confidencialidade

Quem violar o disposto no artigo 15.º é punido com pena de prisão até 1 ano ou com pena de multa até 240 dias.

### SECÇÃO II

#### Ilícito contra-ordenacional

#### Artigo 44.º

##### Contra-ordenações

1 — Constitui contra-ordenação punível com coima de € 10 000 a € 50 000 no caso de pessoas singulares, sendo o máximo de € 500 000 no caso de pessoas colectivas:

a) A aplicação de qualquer técnica de PMA sem que, para tal, se verifiquem as condições previstas no artigo 4.º;

b) A aplicação de qualquer técnica de PMA fora dos centros autorizados;

c) A aplicação de qualquer técnica de PMA sem que, para tal, se verifiquem os requisitos previstos no artigo 6.º;

d) A aplicação de qualquer técnica de PMA sem que o consentimento de qualquer dos beneficiários conste de documento que obedeça aos requisitos previstos no artigo 14.º

2 — A negligência é punível, reduzindo-se para metade os montantes máximos previstos no número anterior.

### SECÇÃO III

#### Sanções acessórias

#### Artigo 45.º

##### Sanções acessórias

A quem for condenado por qualquer dos crimes ou das contra-ordenações previstos neste capítulo pode o tribunal aplicar as seguintes sanções acessórias:

a) Injunção judiciária;

b) Interdição temporária do exercício de actividade ou profissão;

c) Privação do direito a subsídios, subvenções ou incentivos outorgados por entidades ou serviços públicos;

d) Encerramento temporário de estabelecimento;

e) Cessaçao da autorização de funcionamento;

f) Publicidade da decisão condenatória.

### SECÇÃO IV

#### Direito subsidiário

#### Artigo 46.º

##### Direito subsidiário

Ao disposto no presente capítulo é aplicável, subsidiariamente, o Código Penal e o regime geral das contra-ordenações.

### CAPÍTULO VIII

#### Disposições finais

#### Artigo 47.º

##### Outras técnicas de PMA

À injeção intracitoplasmática de espermatozoides, à transferência de embriões, gâmetas ou zigotos e a outras técnicas laboratoriais de manipulação gamética ou embrionária equivalentes ou subsidiárias aplica-se, com as necessárias adaptações, o disposto no capítulo IV.

#### Artigo 48.º

##### Regulamentação

O Governo aprova, no prazo máximo de 180 dias após a publicação da presente lei, a respectiva regulamentação.

Aprovada em 25 de Maio de 2006.

O Presidente da Assembleia da República, *Jaime Gama*.

Promulgada em 11 de Julho de 2006.

Publique-se.

O Presidente da República, ANÍBAL CAVACO SILVA.

Referendada em 14 de Julho de 2006.

O Primeiro-Ministro, *José Sócrates Carvalho Pinto de Sousa*.

# ANEXO IV

Requisitos do Conselho Nacional de Procriação  
Medicamente Assistida (2008)



Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida

# REQUISITOS E PARÂMETROS DE FUNCIONAMENTO DOS CENTROS DE PMA



Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida

## ÍNDICE

<b>PARTE I – REQUISITOS</b> .....	<b>4</b>
<b>I.1. ORGANIZAÇÃO E GESTÃO DE QUALIDADE</b> .....	<b>5</b>
I.1.1 Organização	5
I.1.2 Sistema de gestão de qualidade	6
<b>I.2. RECURSOS HUMANOS</b> .....	<b>7</b>
I.2.1. Equipa médica	7
I.2.2. Equipa de embriologia clínica	8
I.2.3. Restante pessoal	8
I.2.4. Pessoal em treino	8
<b>I.3. INSTALAÇÕES</b> .....	<b>9</b>
I.3.1. Espaços físicos	9
<b>I.4. EQUIPAMENTOS</b> .....	<b>12</b>
<b>PARTE II – PROCEDIMENTOS</b> .....	<b>15</b>
<b>II.1. IDENTIFICAÇÃO</b> .....	<b>16</b>
<b>II.2. INFORMAÇÃO E CONSENTIMENTO</b> .....	<b>16</b>
<b>II.3. PROCEDIMENTOS CLÍNICOS</b> .....	<b>17</b>
II.3.1. Normas clínicas	17
II.3.2. Processo clínico	18
II.3.3. Rastreios nas situações de dádiva entre parceiros	19
<b>II.4. PROCEDIMENTOS LABORATORIAIS</b> .....	<b>20</b>
II.4.1. Disposições específicas para casais com infecções virais	21
<b>II.5. REGISTOS</b> .....	<b>22</b>
<b>II.6. RASTREABILIDADE</b> .....	<b>23</b>
II.6.1. Transporte de gâmetas, tecido germinal e embriões	24
<b>II.7. DADORES TERCEIROS</b> .....	<b>25</b>
II.7.1. Avaliação e selecção de dadores terceiros	25
II.7.2. Rastreios em dadores terceiros	25
II.7.3. Processo clínico	27
II.7.4. Procedimentos adicionais	28
<b>II.8. INCIDENTES E REACÇÕES ADVERSAS</b> .....	<b>29</b>



Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida

## INTRODUÇÃO

A Lei n.º 32/2006, de 26 de Julho, instituiu o Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida (CNPMA) e cometeu-lhe uma vasta gama de funções entre as quais se inclui a definição dos requisitos necessários de qualidade e segurança dos centros em que estas técnicas sejam efectuadas, centros esses que estão obrigados a prestar aconselhamento e tratamento adequados aos pacientes, a registar e a fornecer ao CNPMA dados relativos a esses tratamentos.

O presente texto foi elaborado tendo por base as normas legais em vigor, incluindo as recentes directivas europeias sobre dádova, colheita, análise, processamento, preservação, armazenamento e distribuição de tecidos e células de origem humana, conceito que abrange gâmetas e embriões e está dividido em duas partes:

- Parte I (Requisitos) – contém um conjunto de especificações gerais sobre aspectos relevantes a que devem, obrigatoriamente, obedecer os centros candidatos a executar técnicas de PMA, no que respeita a organização, pessoal, instalações e equipamentos; a conformidade com estes requisitos será condição indispensável para a concessão ou renovação da autorização aos centros para a prática destas técnicas.
- Parte II (Procedimentos) – contém um conjunto de normas processuais de cumprimento obrigatório e de informações adicionais sobre o modo como se espera que se processem as actividades dos centros e o exercício, na prática, das suas funções e responsabilidades; o seu objectivo é contribuir para a promoção de boas práticas clínicas e laboratoriais na concretização das técnicas terapêuticas, sendo a comprovação do seu cumprimento um elemento fundamental na decisão sobre se deve ser concedida ou renovada a autorização para um centro de PMA.

De um modo geral, e sendo preocupação deste Conselho garantir a melhor prática clínica e científica, pretende-se que as normas expressas em todo este documento constituam um suporte ao desenvolvimento contínuo e consistente da qualidade em todos os centros.



Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida

## **PARTE I – REQUISITOS**



Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida

## **I.1. Organização e gestão de qualidade**

### **I.1.1 Organização**

O centro deve possuir os recursos necessários às actividades que desenvolve, em termos de pessoal, instalações, equipamento e materiais, sistemas de registo e informação, e de segurança.

O centro deve assegurar uma estrutura organizacional e procedimentos operativos adequados às actividades desenvolvidas.

A estrutura organizativa do centro deve criar um ambiente em que todo o pessoal seja completamente envolvido no objectivo de que o sistema de gestão de qualidade funcione adequadamente e os Requisitos enunciados sejam cumpridos.

A estrutura de saúde em que o centro se insere ou o próprio centro deve nomear um responsável máximo, a partir daqui designado por Director.

São responsabilidades do Director do centro:

- assegurar que são cumpridas as condições de autorização para o funcionamento do centro;
- assegurar o cumprimento dos requisitos em matéria de formação de pessoal, sistema de qualidade, documentação, conservação dos registos, rastreabilidade, notificação de incidentes ou reacções adversas graves, protecção de dados e confidencialidade;
- assegurar que na actividade do centro são realizados os procedimentos adequados, nomeadamente que a obtenção, processamento, preservação, armazenamento e distribuição de gâmetas, tecido germinal e embriões estão de acordo com as normas legais em vigor e com as determinações contidas neste documento;
- fornecer ao CNPMA os dados referentes à actividade do centro, de acordo com as normas estabelecidas para esse efeito;
- comunicar ao membro do Governo responsável pela área da saúde o encerramento da actividade do centro, com uma antecedência de seis meses, e tomar as medidas necessárias para assegurar a transferência dos gâmetas, tecido germinal e embriões



### Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida

criopreservados, bem como dos dados clínicos e laboratoriais relativos à PMA, para a entidade destinatária definida por aquela autoridade.

#### **I.1.2 Sistema de gestão de qualidade**

O centro deve implementar um Sistema de Gestão da Qualidade certificado por entidade acreditada no Sistema Português da Qualidade, de acordo com a norma NP EN ISO 9001:2000, ou outra que lhe venha a suceder.

O suporte documental deve incluir, pelo menos, a documentação seguinte:

- Procedimentos operacionais normalizados escritos para todas as actividades autorizadas e para todos os processos críticos;
- Manuais de formação e referência;
- Formulários de transmissão de informação;
- Registo dos dados;
- Informação sobre o destino final dos tecidos ou células;
- Sistema de detecção e comunicação de reacções adversas.

Deve ser designado um responsável pela gestão de qualidade do centro de PMA, que poderá ser o Director.



## Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida

### **I.2. Recursos humanos**

O centro deve ter o pessoal em número suficiente e com competência adequada para as tarefas que lhes estão destinadas.

O pessoal directamente envolvido nas actividades de obtenção, processamento, preservação, armazenamento e distribuição de gâmetas, tecido germinal e embriões deve ter qualificação específica para tais funções.

#### **I.2.1. Equipa médica**

O Director do centro será obrigatoriamente um médico especialista em Ginecologia/Obstetrícia, em Genética Médica, em Endocrinologia ou em Urologia, reconhecido pela Ordem dos Médicos, com experiência mínima de três anos na área da PMA. A equipa médica deve ser constituída por, pelo menos, dois médicos especialistas em Ginecologia/Obstetrícia, reconhecidos pela Ordem dos Médicos podendo um deles ser o Director.

Nos casos em que um centro se candidate exclusivamente à congelação de espermatozóides ou tecido testicular e de ovócitos ou tecido ovárico, para uso dos próprios pacientes e/ou para a doação de gâmetas masculinos e femininos, não há necessidade de existência de especialista em Ginecologia/Obstetrícia, devendo o Director ser um médico com experiência mínima de três anos na área da PMA.

Os centros deverão assegurar o apoio de médico(s) especialista(s) de outras especialidades (nomeadamente Urologia, Anestesia, Genética Médica) sempre que as normas da boa prática clínica o imponham.

Os centros autorizados a praticar PMA deverão assegurar o apoio de médico especialista em Psiquiatria ou de psicólogo clínico.



## Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida

### **I.2.2. Equipa de embriologia clínica**

Deve ser constituída por, pelo menos, dois técnicos com grau de licenciatura ou superior nas áreas de medicina, biologia, bioquímica ou farmácia, com treino específico e tempo suficiente de experiência prática em técnicas de PMA.

De entre os elementos da equipa, um deve ser designado como responsável pelo laboratório, sendo-lhe cometidas funções de supervisão.

Para serem autorizados a realizar o diagnóstico genético préimplantação, os centros devem assegurar a colaboração de técnicos em genética molecular e em citogenética molecular, ou integrando o centro ou através de um protocolo de colaboração com um laboratório de Genética Médica.

### **I.2.3. Restante pessoal**

O pessoal de enfermagem, administrativo e auxiliar deve ser em número e qualificação adequadas ao tipo e quantidade de actividades executadas no centro.

### **I.2.4. Pessoal em treino**

Os médicos em formação devem seguir programas estruturados de treino sob supervisão adequada. O cumprimento dos objectivos do treino deve ser confirmado pelo Director do centro, com registo adequado dos parâmetros em que baseou a decisão.

A avaliação da competência de um novo embriologista clínico, nomeadamente na prática de microinjecção intracitoplasmática, deve ser feita pelo responsável pelo laboratório e aprovada pelo Director do centro, com registo adequado dos parâmetros em que se baseou a decisão. O mesmo procedimento será necessário para a avaliação da competência de um embriologista especialista em biópsia embrionária para a colheita de blastómeros ou de glóbulos polares.



## Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida

### **I.3. Instalações**

As instalações e as condições ambientais devem ser adequadas às especificidades e volume das actividades. As suas características são elementos fundamentais para a manutenção da qualidade e da segurança de gâmetas, tecido germinal e embriões e devem responder às exigências de saúde e segurança de todo o pessoal e utentes envolvidos.

Os centros devem assegurar que as instalações estão adequadas à garantia da privacidade e conforto dos pacientes, incluindo dos utentes com deficiências.

Todos os centros devem estar apetrechados com estratégias de emergência equivalentes às usadas na prática de qualquer actividade médica e adequadas ao grau de risco envolvido.

As instalações dos centros devem estar seguras, nomeadamente contra roubos ou intrusões, e as suas áreas funcionais (nomeadamente as salas afectas à cultura e/ou à conservação de gâmetas, tecido germinal e embriões, bem como as que contêm os processos clínicos e os registos laboratoriais) devem ter o acesso reservado.

#### **I.3.1. Espaços físicos**

A organização dos locais tem que ter em conta a circulação das pessoas (incluindo dos utentes com deficiências), dos produtos, dos materiais limpos e dos desperdícios/lixos, e a eventualidade de transporte urgente de macas.

As diferentes zonas de trabalho devem estar bem individualizadas.

Os centros devem dispor, no mínimo, de:

1. sala de consulta, que ofereça ambiente confortável, de privacidade, confidencialidade e ausência de interrupções;



### Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida

2. sala para recolha de esperma, que ofereça condições de higiene, conforto, privacidade, confidencialidade e ausência de interrupções, com área suficiente para acolher ambos os membros do casal;
3. sala para recolha de ovócitos e tecido germinal, com zona de desinfeção pré-cirúrgica; esta sala poderá ser utilizada também para transferência de embriões e/ou inseminações artificiais;
4. sala(s) de repouso com condições de conforto e área suficiente para acolher ambos os membros de cada casal;
5. laboratório de Andrologia;
6. laboratório de Embriologia, localizado numa sala individualizada, destinada exclusivamente ao processamento de gâmetas, tecido germinal e embriões, integrado na realização de qualquer das técnicas de procriação assistida; deve ser antecedido de zona de desinfeção das mãos;
7. compartimento separado para criopreservação de gâmetas, tecido germinal e embriões;
8. gabinete separado de trabalho para o pessoal de laboratório/sala de reuniões;
9. espaço para arquivos;
10. outros espaços de apoio (recepção, área de espera, instalações sanitárias, vestiários; compartimento para lavagem, preparação e esterilização de material; compartimentos para arrumação de produtos e materiais limpos e para acumulação de “materiais sujos” até à sua remoção).

### **I.3.2. Condições ambientais**

As condições de acesso de casais e pessoal têm que ter em conta a necessidade de assegurar, por todos os meios, a qualidade e segurança do ambiente do laboratório.

A totalidade da área destinada ao sector laboratorial do centro deve estar afastada de radiações ionizantes (ex. material radioactivo) ou qualquer fonte potencial de infecção ou contaminação química ou atmosférica.



### Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida

**Laboratório** - As condições de funcionamento laboratorial devem assegurar que o processamento de gâmetas, tecido germinal e embriões ocorre num ambiente com qualidade de ar específica que proteja a qualidade e segurança daqueles e minimize os riscos de contaminação e de contaminação cruzada entre amostras.

Embora a experiência acumulada não aponte para riscos de contaminação vírica ou outra por via aérea, considera-se importante garantir padrões de elevada qualidade do ar ambiente, nomeadamente através de sistemas de renovação e filtração do ar - instalação de filtros de tipo HEPA (*high-efficiency particulate air*) e VOC (*volatile organic compounds*) no laboratório de embriologia, sendo desejável a instalação de sistemas de pressão positiva do ar.

**Compartimento de criopreservação** - Os gâmetas, tecido germinal e embriões devem ser criopreservados e removidos para descongelação em condições que assegurem a qualidade e segurança a todos os níveis.

Dado o risco potencial para o pessoal técnico, resultante de eventual excesso de concentração de azoto no ar, o compartimento deve respeitar regras específicas de segurança, nomeadamente:

- permitir a circulação passiva de ar para o seu exterior, junto ao solo;
- estar equipado com sistema de detecção da concentração de oxigénio e respectivo alarme detector de baixos níveis de oxigénio.



Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida

## I.4. Equipamentos

O equipamento e os postos de trabalho devem ser adequados às características e volume de actividade e deve estar assegurada a continuidade da actividade em caso de anomalias de funcionamento ou avarias súbitas.

### *Lista de equipamentos*

• Todo o centro em que é feita recolha de ovócitos por punção ecoguiada dos ovários deve estar equipado, no mínimo, com o material seguinte:

- um ecógrafo com sonda vaginal; a sonda deve estar esterilizada ou protegida por dispositivo esterilizado;
- material de punção de utilização única;
- um sistema que permita a manutenção dos líquidos foliculares recolhidos a 37°C até ao seu processamento no laboratório;
- mesa cirúrgica com acesso ginecológico;
- equipamento para reanimação cardiorespiratória e suporte de vida;
- instrumentos cirúrgicos para situações de emergência;
- estruturas e materiais de uso corrente para apoio a actos de pequena cirurgia;
- cama / mesa ginecológica em sala(s) de repouso.

• Todo o centro em que sejam praticadas técnicas laboratoriais de PMA deve estar equipado, no mínimo, com o material seguinte:

√ Para processamento de espermatozoides com vista a inseminação artificial, fertilização *in vitro* ou microinjecção intracitoplasmática:

- uma câmara de fluxo laminar, de preferência vertical;
- uma centrífuga de bancada;
- um microscópio com contraste de fase;
- uma estufa de incubação.



### Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida

√ Para fertilização *in vitro* e microinjecção intracitoplasmática (e além do material precedente):

- uma câmara de fluxo laminar;
- dois estereomicroscópios com platina aquecida;
- duas platinas de bancada termostalizadas;
- duas estufas de incubação adequadas a cultura de gâmetas e embriões;
- microscópio de inversão, com base antivibratória, platina termostalizada, com dispositivos de micromanipulação sendo desejável que o centro, no caso de possuir apenas um destes microscópios, assegure protocolo de colaboração com um centro próximo, para recurso em situação de avaria.

√ Para crioconservação de gâmetas, tecido germinal e embriões:

- um sistema de selagem de palhetas / criotubos com garantia de estanquicidade;
- aparelho automatizado, programável, de congelação e/ou material para vitrificação;
- recipiente(s) de armazenamento de tecido germinal e de gâmetas;
- recipiente(s) de armazenamento de embriões;
- recipiente(s) de armazenamento de tecido germinal, gâmetas e embriões de utentes com infecções virais;
- recipiente(s) de armazenamento de gâmetas de dador;
- contentor de azoto líquido de reserva;
- equipamento de transfega de azoto líquido;
- equipamento crioprotector, nomeadamente viseira (que permita a protecção dos olhos e da face), avental e luvas.

Requisitos específicos para casais com infecções virais - Esta designação genérica aplica-se aos casais em que pelo menos um dos membros tem resultados positivos para os testes referentes a infecções por vírus da hepatite B, hepatite C ou VIH.



### Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida

Para além do cumprimento dos procedimentos particulares enunciados em II.4.1, nos centros candidatos a tratar doentes nestas circunstâncias é indispensável que exista o seguinte equipamento específico:

- uma câmara de fluxo laminar vertical de segurança biológica de classe II que assegure uma protecção eficaz do manipulador (o processamento de esperma, nestes casos, deve ser obrigatoriamente realizado numa câmara de fluxo vertical);
- uma centrífuga distinta da que é utilizada para a preparação dos espermatozoides para as técnicas de PMA nos casais não infectados;
- uma estufa de incubação para preparação de esperma distinta da que é utilizada nos casais não infectados.

#### Requisitos específicos de segurança

- Sistema alternativo de corrente eléctrica que entre em funcionamento automática e imediatamente em situações de falha de energia e que possua um período de autonomia suficiente para garantir a qualidade dos procedimentos em curso.
- Os recipientes de dióxido de carbono, de oxigénio e/ou de azoto deverão localizar-se fora da área do laboratório de embriologia, em instalação própria e segura e possuir um sistema de comutação automática.



Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida

## **PARTE II – PROCEDIMENTOS**



## Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida

### **II.1. Identificação**

Os centros têm o dever de tomar todas as medidas razoáveis para assegurar a correcta identificação das pessoas tratadas, pelo que se deverá recorrer a documento com fotografia, do qual conste a respectiva data de nascimento. O modo como foi feita a verificação deve ser registado e assinado pela pessoa que a realizou.

No caso de ciclos terapêuticos com dádiva entre parceiros, sempre que a recolha de esperma seja efectuada fora das instalações do centro, a amostra deverá ser obrigatoriamente entregue pelo originário do produto biológico.

### **II.2. Informação e consentimento**

Os centros devem assegurar que antes de ser iniciado qualquer tratamento, doação ou criopreservação de gâmetas, tecido germinal ou embriões, ou de ser dado o consentimento para tais técnicas, os pacientes recebem informação oral e escrita adequada explicando as implicações médicas da sua decisão. Os centros devem ter em conta que um consentimento só pode ser considerado se for dado voluntariamente (sem pressões que constituam influência inaceitável para a aceitação do tratamento) e por pessoas com capacidade para consentir na execução de tal tratamento.

Deve ser obtido consentimento escrito de cada pessoa que receba tratamentos de PMA ou que forneça gâmetas ou tecido germinal para uso em tratamento ou preservação. Para tal serão usados os modelos elaborados pelo CNPMA.

Nunca deverão ser usados quaisquer gâmetas, tecido germinal ou embriões sem consentimento expreso escrito dos seus originários. Concretamente, no caso de preservação de espermatozóides ou tecido testicular do cônjuge masculino de um casal candidato a PMA só deverão ser usados os gâmetas preservados quando o próprio o confirme através de consentimento escrito presencial.



Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida

## **II.3. Procedimentos clínicos**

### **II.3.1. Normas clínicas**

Devem existir no centro protocolos de actuação sobre, pelo menos, os seguintes procedimentos/situações, quando aplicável:

- estimulação controlada dos ovários;
- punção ecoguiada dos ovários;
- sedação/ anestesia;
- ressuscitação;
- obtenção cirúrgica de espermatozóides ou de tecido germinal masculino;
- inseminação artificial;
- transferência intrauterina de embriões;
- seguimento após o tratamento;
- síndrome de hiperestimulação ovárica.

Apenas será admissível iniciar um novo ciclo de fertilização in vitro ou de microinjecção intracitoplasmática no caso de não haver embriões crioconservados desse casal.

O número de embriões a transferir para o útero deve ser de um ou dois, devendo o número máximo de três embriões ser considerado apenas em situações de carácter excepcional que, pela sua própria natureza, terão necessariamente que corresponder a uma proporção diminuta da totalidade das transferências de embriões.

Nenhum centro pode, em circunstância alguma, deixar de proporcionar aos utentes os exames realizados ou os respectivos relatórios pormenorizados, de modo a evitar a sua eventual repetição desnecessária decorrente da mobilidade frequente dos casais por mais do que um centro.



## Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida

### II.3.2. Processo clínico

O processo clínico de um casal que efectua técnicas de PMA tem obrigatoriamente que incluir:

a) Elementos anteriores ao recurso a PMA:

- identificação de ambos os membros do casal (de acordo com II.1);
- declaração sob compromisso de honra, subscrita pelos dois membros do casal, de que se encontram em situação prevista nos n.ºs 1 e 2 do art. 6.º da Lei n.º 32/2006, de 26 de Julho, de acordo com modelo elaborado pelo CNPMA;
- consentimento informado de ambos os membros do casal através de assinatura do documento oficial, de acordo com o modelo elaborado pelo CNPMA.

b) Elementos clínicolaboratoriais:

- a indicação para a técnica concreta;
- o resumo de técnicas de PMA efectuadas noutros centros e seus resultados;
- os resultados dos testes de rastreio obrigatórios (II.3.3);
- os tratamentos efectuados no centro e a resposta ovárica à estimulação;
- a técnica efectuada e a data da sua concretização;
- o número e características dos gâmetas processados e dos embriões resultantes (excepto, em relação aos embriões, se inseminação artificial);
- a data da inseminação ou da transferência de embriões e, neste caso, o número de embriões transferidos;
- a data da congelação e o número e características dos embriões congelados, se for o caso;
- em situações de gravidez, informação sobre a sua evolução e sobre o estado de saúde do ou dos recém-nascidos.

c) Cópia da informação entregue ao casal com dados clínicos e laboratoriais do tratamento efectuado, que deve incluir, no mínimo:

- o número do ciclo de tratamento realizado naquele centro;
- o tipo de estimulação dos ovários;



### Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida

- o número e características dos gâmetas e, no caso de FIV ou ICSI, o número dos ovócitos, inseminados ou microinjectados;
- o número de ovócitos fecundados e o número dos respectivos pronucleos;
- o número total de embriões obtidos, transferidos e congelados (incluindo o protocolo de congelação), se for o caso;
- as eventuais técnicas particulares usadas;
- todos os elementos adicionais que se considerem úteis para a futura condução da situação clínica.

d) Elementos relativos a eventuais incidentes ou reacções adversas graves.

### II.3.3. Rastreios nas situações de dádiva entre parceiros

Nos casais candidatos a técnicas de PMA é obrigatória a pesquisa, em ambos os membros do casal, de marcadores biológicos de infecção por:

- VIH (Ac. anti-VIH<sub>1</sub> e VIH<sub>2</sub>);
- hepatite C (Ac. anti-VHC);
- hepatite B (Ag Hbs, Ac. anti-HBc);
- sífilis; e
- pesquisa de anticorpos anti-HTLV I/II (em doentes que vivam ou sejam provenientes de regiões com incidência elevada ou em que os parceiros sexuais ou os pais sejam originários dessas regiões).

São, por vezes, necessários estudos específicos em função de história de viagens ou exposições particulares dos pacientes, tais como RhD, malária, CMV, T. cruzi.

A pesquisa deve ser efectuada dentro dos 6 meses que precedem a execução da técnica de PMA se se trata da primeira determinação e, posteriormente, sempre que o intervalo entre determinações for superior a 12 meses.



### Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida

No caso de positividade de alguma análise deverão ser tomadas as atitudes consideradas clinicamente adequadas.

Os casais com marcadores virais positivos poderão ser tratados se forem cumpridas as normas enunciadas nas Disposições específicas para casais com infecções virais.

Nas situações de autoconservação de gâmetas ou tecido germinal deverão ser efectuados, por rotina, os testes enunciados atrás. No caso de autoconservação de urgência, tudo deverá ser feito para conhecer o estado serológico antes do processamento e do acondicionamento de gâmetas ou tecido germinal no laboratório.

## **II.4. Procedimentos laboratoriais**

Devem existir manuais detalhados e actualizados com todos os procedimentos referentes às técnicas efectuadas no centro.

Devem ser estabelecidos também procedimentos operativos escritos que garantam que:

- O processamento de gâmetas, tecido germinal e embriões é executado em ambiente com qualidade de ar adequada e condições óptimas de assepsia.
- São tomadas medidas gerais que constituem a base de uma prática laboratorial segura, nomeadamente o uso de vestuário de laboratório, luvas livres de pó de talco, calçado exclusivo ou protecção para os sapatos, máscaras e toucas nas salas de laboratório.
- Todo o equipamento crítico é identificado, validado, regularmente inspeccionado e sujeito a manutenção preventiva de acordo com as instruções dos fabricantes. Em todos os equipamentos e materiais que afectam parâmetros críticos do processamento e da conservação de gâmetas, tecido germinal e embriões, devem ser estabelecidos sistemas de monitorização, alertas, alarmes e, se necessário, acções correctivas que detectem disfunções e defeitos, de forma a garantir a manutenção dos parâmetros críticos dentro de limites adequados. Todos os actos de manutenção preventiva, de acções correctivas e todas as disfunções, devem ser obrigatoriamente registadas.



#### **II.4.1. Disposições específicas para casais com infecções virais**

Esta designação genérica aplica-se aos casais em que pelo menos um dos membros tem resultados positivos para os testes obrigatórios de rastreio descritos em II.3.3.

Nestas situações, é indispensável a existência de procedimentos específicos que reduzam ao mínimo os riscos de contaminação do pessoal envolvido e dos embriões (e, em última análise, das crianças a nascer). É, por outro lado, também indispensável evitar, a todo o custo, o risco de contaminação de gâmetas e embriões dos casais sem infecções virais.

No caso de utente do sexo feminino com infecção por algum dos vírus referidos, deverá ser estabelecido um circuito de processamento de gâmetas e de embriões dissociado do circuito habitual para os materiais biológicos dos restantes casais. Deste modo, qualquer centro que se candidate a desenvolver esta actividade deverá criar áreas de colheita de ovócitos, de actividade laboratorial e de transferência de embriões separadas das restantes.

A opinião escrita do médico especialista em relação à infecção em causa que acompanha o/a utente é obrigatória antes de se iniciar qualquer tratamento de PMA. Nesse relatório, datado de menos de seis meses antes da concretização da PMA, o especialista deve confirmar que a situação clínica do/a doente e o seu prognóstico permitem a realização do tratamento.

No caso de utente do sexo masculino infectado com VIH, VHB e/ou VHC deverá ser realizada a lavagem dos espermatozoides com os meios e os gradientes de densidade adequados. Nos casos de infecção por VIH, parte da amostra lavada deve ser criopreservada. A outra porção deve ser analisada por biologia molecular. Só nos casos de análise negativa, a amostra criopreservada poderá ser utilizada nos tratamentos de PMA.

Sempre que o parceiro masculino esteja infectado por VIH e/ou VHC, o parceiro feminino não infectado deve fazer um rastreio imediatamente antes do início dos tratamentos. Esse rastreio deve ser repetido 1, 3 e 6 meses após a punção ou inseminação se não resulta gravidez. No caso de gravidez, o seu follow-up viral deve ser efectuado por especialista.



## Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida

A infecção por VHB considera-se existir sempre que num dos membros do casal o antígeno HBs seja positivo (qualquer que seja o resultado da investigação do ADN do VHB), ou o anticorpo antiHBc seja positivo e a pesquisa de ADN do VHB seja positiva.

Não serão necessárias precauções específicas no circuito laboratorial nos casos em que, apesar de a serologia ser positiva para o VHC, forem negativas duas determinações da virémia, espaçadas de pelo menos um mês e/ou realizadas mais de 6 meses após a paragem de um tratamento antiviral.

### **II.5. Registos**

É obrigatório o registo de dados referentes a todas as técnicas de PMA.

Esses registos devem ser completos e constituir uma representação verdadeira dos resultados.

Os registos devem incluir os dados clínicos e laboratoriais e os elementos necessários para assegurar a rastreabilidade de todos os gâmetas, tecidos germinais e embriões produzidos, processados, armazenados ou distribuídos.

Os dados relativos à PMA devem ser conservados nos centros de PMA por um período de 30 anos após o final da sua utilização clínica, em suporte de papel e/ou por meios informatizados, de modo a preservá-los de qualquer acidente e a assegurar a sua estrita confidencialidade.

Os centros são também responsáveis pela sensibilização dos casais para a importância de fornecerem os dados referentes às crianças nascidas das técnicas de PMA, sendo garantido o anonimato da informação. Nesse sentido, os centros devem entregar a cada casal um modelo de relatório médico, a preencher pelo médico assistente e a devolver pelo casal ao centro, descrevendo as condições do parto e as características do recém-nascido, bem como um outro modelo de relatório médico a ser devolvido ao centro depois de preenchido pelo pediatra ou médico de família assistente, no final do primeiro ano de vida da criança. Estes modelos de relatório médico obedecerão aos parâmetros definidos pelo CNPMA.



### Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida

O acesso aos registos deve ser restrito ao Director do centro e a quem por este estiver expressamente autorizado, devendo, no que respeita aos auditores, ser usado o código do utente, para preservar o anonimato das pessoas envolvidas. Esta garantia será devidamente comunicada a cada casal.

Os dados sobre a actividade do centro, com número, tipo, características e resultado dos tratamentos efectuados, deverão ser enviados anualmente para o CNPMA, de acordo com normas a publicar.

## II.6. Rastreabilidade

Os centros devem assegurar que todos os gâmetas, tecido germinal e embriões são rastreáveis desde a sua obtenção até ao tratamento dos pacientes.

Assim, o centro deve estabelecer procedimentos operativos documentados que garantam:

- a identificação precisa de pacientes, parceiros ou dadores terceiros e dos respectivos gâmetas, tecido germinal e embriões;
- que são mantidos registos de tecido germinal, gâmetas e embriões recebidos, processados, armazenados e distribuídos;
- que são mantidos registos dos meios de cultura, produtos, equipamentos e materiais usados na recepção, processamento, conservação e distribuição de tecido germinal, gâmetas e embriões, de modo a estabelecer a sua relação com cada tratamento;
- que são mantidos registos indicando cada e todas as ocasiões em que os gâmetas, tecido germinal e embriões são manipulados e por quem;
- que os produtos em quarentena, não em quarentena e rejeitados são claramente diferenciados em todas as fases do seu processamento;
- que cada tubo, caixa de cultura ou palheta contendo gâmetas, tecido germinal ou embriões é portador da identificação do casal ou da pessoa de que provêm; no caso de dadores terceiros deverá, obrigatoriamente, ser usado um código específico.



### Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida

Para permitir uma adequada rastreabilidade, só em condições excepcionais (que devem ficar registadas e justificadas) deverão ser transferidos em simultâneo embriões com origem em fertilização in vitro e microinjecção intracitoplasmática.

#### **II.6.1. Transporte de gâmetas, tecido germinal e embriões**

Sempre que haja transporte de gâmetas (por exemplo, punção dos ovários em instituição diferente da do laboratório), tecido germinal ou embriões, estes são acompanhados do conjunto de informações referidas acima, de modo a permitir a sua rastreabilidade.

O transporte de gâmetas, tecido germinal e embriões, de um centro para outro, deve ser efectuado em contentor adequado para o transporte de materiais biológicos e que garanta a segurança e qualidade do material transportado.

A identificação do conteúdo deve ser feita de modo a evitar alterações não autorizadas. Deve ser acompanhado da seguinte informação adicional:

- identificação do centro de origem e contacto directo, em caso de problemas;
- identificação do centro onde deverá ser entregue e contacto directo;
- identificação da entidade transportadora e contacto directo;
- data e hora de início do transporte e limite para a preservação adequada do produto nas condições concretas de transporte;
- especificações quanto a condições relevantes de transporte;
- data e hora da obtenção do tecido germinal, gâmetas e/ou embriões;
- identidade do dador intraconjugal ou código de identificação do dador terceiro;
- identidade da pessoa a quem se destina.

O centro deve estabelecer um procedimento de recepção de gâmetas, tecido germinal ou embriões provenientes de outro centro, para assegurar que:

- os requisitos de informações específicas referentes aos produtos recebidos são cumpridos;
- os produtos chegam em condições adequadas à sua segurança e qualidade.



Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida

## **II.7. Dadores terceiros**

### **II.7.1. Avaliação e selecção de dadores terceiros**

A selecção dos dadores deve ser feita com base na idade, saúde e antecedentes médicos fornecidos num questionário e confirmados mediante entrevista pessoal realizada por médico com experiência. A adequação do dador deve ser analisada tendo em especial conta:

- os limites de idade (não é aceitável um dador masculino com mais de 45 anos nem uma dadora de ovócitos com idade superior a 35 anos);
- a história pessoal e familiar de doenças hereditárias;
- a história pessoal de doenças infecciosas transmissíveis;
- as implicações para a saúde de dadoras resultantes da hiperestimulação ovárica ou os riscos associados ao procedimento de colheita de óvulos;
- as consequências psicológicas de se ser dador.

Os centros devem assegurar que os potenciais dadores:

- recebem toda a informação adequada;
- compreendem que a doação de gâmetas é voluntária, de carácter benévolo, e não remunerada (embora possam receber uma compensação estritamente limitada ao reembolso das despesas efectuadas ou dos prejuízos directa e imediatamente resultantes da dádiva, nos termos do art. 9.º da Lei n.º 12/93, de 22 de Abril, com a redacção que foi dada pela Lei n.º 22/2007, de 29 de Junho).
- assinam o consentimento informado;
- são submetidos aos testes de rastreio obrigatórios, sendo registados os seus resultados.

### **II.7.2. Rastreios em dadores terceiros**

Após a obtenção do consentimento, deve proceder-se ao rastreio genético para determinação de genes que, de acordo com dados científicos, tenham uma maior prevalência resultante da origem do potencial dador e a uma avaliação do risco de transmissão de doenças hereditárias, que se sabe estarem presentes na família.



### Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida

Nos potenciais dadores terceiros é obrigatória a pesquisa, no sangue ou plasma, de marcadores biológicos de infecção por:

- VIH (Ac. anti-VIH<sub>1</sub> e VIH<sub>2</sub>);
- hepatite C (Ac. anti-VHC);
- hepatite B (Ag. Hbs, e Ac. anti-HBc);
- sífilis; e
- pesquisa de anticorpos anti-HTLV I/II (em dadores que vivam ou sejam provenientes de regiões com incidência elevada ou em que os parceiros sexuais ou os pais sejam originários dessas regiões).

São, por vezes, necessários estudos específicos em função de história de viagens ou exposições particulares dos dadores, tais como RhD, malária, CMV, T. cruzi.

No caso de doação de esperma, as dádivas devem ficar em quarentena, no mínimo, durante 180 dias. Após o decurso desse período devem ser repetidas as análises (com excepção dos marcadores HTLV I/II) em nova amostra de sangue. As amostras de esperma só poderão ser utilizadas após o segundo resultado negativo para os vírus VIH1, VIH2, VHB e VHC e sífilis.

Os dadores de esperma devem ainda ter pesquisa negativa de *Chlamydia* numa amostra de urina analisada pela técnica de amplificação de ácidos nucleicos.

No caso de doação de ovócitos, o segundo controlo é realizado imediatamente antes do início da estimulação ovárica. Não se procede à transferência dos embriões caso os resultados desse controlo sejam positivos.

No caso de doação de embriões, são efectuados aos membros do casal dador os testes referidos em II.3.3 pelo menos 6 meses depois da data da congelação.



## Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida

### II.7.3. Processo clínico

Para cada dador registado no centro onde é feita a doação deve haver um processo clínico específico, em papel e/ou informático, apenas acessível ao Director do centro ou ao pessoal de saúde por este designado, contendo:

- A identificação (nome completo, data de nascimento e sexo).
- Consentimento escrito.
- Código de identificação único. Esse código deve ser usado para identificar todos os produtos biológicos originários desse dador. A identificação completa e o respectivo código atribuído devem ser comunicados ao CNPMA.

Num outro processo devem constar, em regime de anonimato, todas as informações relativas aos critérios de selecção (compreendendo os resultados dos inquéritos, exames físicos e testes de rastreio), bem como os seguintes elementos adicionais:

a) em caso de doação de esperma:

- data da recolha do esperma;
- parâmetros de qualidade espermática;
- resultados dos testes de descongelação;
- número de palhetas/criotubos conservados;
- a data de saída do esperma para receptores;
- o número de palhetas/criotubos saídos.

b) em caso de doação de ovócitos

- o protocolo de estimulação e o seu resultado;
- a data da punção;
- o número, maturidade e qualidade de ovócitos recolhidos e doados;
- o número e qualidade dos embriões obtidos e transferidos;
- se se tratou de estimulação ovárica especificamente para doação ou doação de ovócitos em número excedentário aos utilizados pela dadora no seu ciclo de FIV (doação por partilha).



## Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida

### II.7.4. Procedimentos adicionais

- Deve ser estabelecido um sistema que permita conhecer o número de crianças nascidas de um mesmo dador bem como as características de saúde dessas crianças. Essa informação é inscrita no dossier específico do dador.

É aconselhável que cada dador masculino não possa dar origem a mais de 8 gravidezes de termo.

Cada dador feminino não pode efectuar mais do que três dádivas ao longo da vida independentemente da doação resultar ou não em gravidez. O intervalo entre as doações deve ser superior a 6 meses.

- Todo o dador deve ser avisado de que é seu dever informar o centro onde foi feita a doação se vier a saber que sofre de uma doença genética não suspeitada anteriormente ou que é portador de um gene causador de uma doença grave. O centro dará conhecimento dessa informação aos centros utilizadores para onde foram enviados gâmetas ou embriões originados desse dador.

Quando tomar conhecimento (por exemplo, através do nascimento de uma criança afectada) de que um dador tem uma doença genética não suspeitada anteriormente ou é portador de um gene causador de doença grave, o centro utilizador:

- notificará o centro de origem dos gâmetas ou embriões e o CNPMA;
- informará os utentes que tenham recebido tratamento com gâmetas ou embriões do mesmo dador se esse tratamento resultar no nascimento de crianças e disponibilizará o aconselhamento adequado;
- tomará as medidas adequadas ao fornecer essa informação a uma mulher que possa estar grávida como resultado de tratamento com gâmetas ou embriões do dador.

Nessas circunstâncias, o centro de origem dos gâmetas ou embriões tem que informar de imediato todos os outros centros que tenham recebido gâmetas ou embriões do mesmo dador e ponderar fornecer ao dador informação sobre a situação detectada, sob supervisão de geneticista clínico, e, se tal for decidido, referenciá-lo para um sistema médico de acompanhamento especializado.



### Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida

- No caso da criopreservação de gâmetas para uso próprio, e de acordo com os termos do consentimento informado, os pacientes serão esclarecidos de que após três anos, e na ausência de uma declaração assinada a solicitar um novo período de criopreservação, as amostras serão destruídas ou utilizadas para fins científicos.

## **II.8. Incidentes e reacções adversas**

O centro deverá estabelecer, implementar e aplicar um sistema de notificação de incidentes e reacções adversas graves verificados nos dadores (entre parceiros ou terceiros), inclusive as que possam influenciar a qualidade e a segurança das células reprodutivas, e na aplicação clínica de gâmetas e embriões. O Director do centro é responsável por essa notificação devendo usar o formulário constante do correspondente Anexo da Lei que procede à transposição das Directivas 2004/23/CE, de 31 de Março de 2004, 2006/17/CE, de 8 de Fevereiro de 2006 e 2006/86/CE, de 24 de Outubro de 2006.