



## COMITÊ NACIONAL DE INFERTILIDADE

### *ESHRE Ovarian Stimulation Guideline – Partes A e B*

Aurélio Canabrava Garrido<sup>1</sup>, Ricardo Novato Pimentel<sup>2</sup>, Paula Andrea Navarro<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP; <sup>2</sup> Diretor Técnico na Perfetto, Reprodução Humana; <sup>3</sup> Coordenadora do Comitê de Infertilidade da SBRH.

Este documento é uma tradução resumida das partes A e B do *Guideline* de Estimulação Ovariana da Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE), publicada em 2023.

O documento original está disponível na íntegra no endereço eletrônico: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Ovarian-Stimulation-in-IVF-ICSI>

O guia fornece recomendações sobre todas as etapas da estimulação ovariana: manejo pré-estimulação (abordado nas partes A e B), supressão hipofisária e estimulação com gonadotrofinas, monitoramento durante a estimulação ovariana, indução da maturação final dos oócitos e suporte da fase lútea, além da prevenção da SHO.

### **PARTE A: AVALIAÇÃO PRÉ-ESTIMULAÇÃO**

#### **1. Predição da resposta ovariana**

As implicações decorrentes da predição de uma resposta ovariana extrema são relevantes tanto para os profissionais de saúde quanto para as pacientes. Para os clínicos, essa predição pode levar à personalização do tratamento. Para as pacientes, fornece informações sobre as chances de sucesso, os riscos e as possíveis complicações.

#### **Contagem de Folículos Antrais (CFA)**

A maioria dos estudos incluiu um número limitado de pacientes, e as definições de resposta baixa e elevada não foram uniformes. A CFA foi estudada em ciclos com agonista e antagonista de GnRH e com diferentes doses e protocolos de FSH.

Segundo uma revisão sistemática e meta-análise<sup>1</sup>, a CFA apresenta uma sensibilidade de 0,83 e especificidade de 0,78 para a predição de resposta elevada e sensibilidade de 0,75 e especificidade de 0,82 para predição de resposta baixa.

Conclusão: a predição da resposta ovariana pela CFA isolada é confiável.

1. *As metanálises de dados individuais de pacientes (IPD) de Broer et al. 2013a e b foram substituídas por uma metanálise mais recente. Os estudos de coorte de Bancsi et al., 2004, Jayaprakasan et al., 2010, Mutlu et al., 2013, Soldevila et al., 2007, Tolikas et al., 2011 estão incluídos na metanálise.*

### **Hormônio Anti-Mülleriano (HAM)**

A maioria dos estudos para avaliar o papel do HAM como preditor da resposta ovariana à estimulação apresenta um número limitado de pacientes e utilizou diferentes métodos de dosagem. Além disso, foi estudado em ciclos com agonistas e antagonistas de GnRH e em pacientes estimuladas com diferentes dosagens e protocolos de FSH, sem definição uniforme de baixa e elevada resposta ovariana.

Uma revisão sistemática e meta-análise<sup>2</sup> demonstrou boa predição pelo HAM tanto de resposta ovariana elevada (com sensibilidade de 0,79 e especificidade de 0,79) como de resposta ovariana baixa (com sensibilidade de 0,78 e especificidade de 0,79).

Conclusão: a predição da resposta ovariana HAM isolada é confiável.

2. *As metanálises de dados individuais de pacientes (IPD) de Broer et al. 2013a e b foram substituídas por uma metanálise mais recente. Os estudos de coorte de Heidar et al., 2015, Jayaprakasan et al., 2010, Li et al., 2016, Mutlu et al., 2013, Tolikas et al., 2011 estão incluídos na metanálise.*

### **FSH Basal**

A maioria dos estudos tem um número limitado de pacientes e a definição de baixa e elevada resposta ovariana não foi uniforme.

Uma metanálise de dados individuais de pacientes<sup>3</sup> mostrou uma moderada precisão do FSH basal na previsão tanto de uma resposta baixa quanto de uma resposta excessiva.

Conclusão: o FSH basal isoladamente não é um preditor suficientemente confiável da resposta ovariana, comparado à CFA e ao HAM.

3. *Broer et al., 2013a, Broer et al., 2013b*

### **Inibina B**

Em 2006, foi realizada uma revisão sistemática e meta-análise (9 estudos, 788 ciclos) incluindo a inibina B<sup>4</sup>. Foram observadas variações em relação à definição de baixa resposta, à qualidade e às características dos estudos. Mesmo assim, a análise estatística mostrou que essas variações não estavam relacionadas ao desempenho preditivo da inibina B. A sensibilidade na predição de uma baixa resposta variou de 32% a 89%, e a especificidade de 29% a 95%. Esses resultados demonstraram que a inibina B apresenta uma acurácia moderada na predição de uma resposta inadequada.

Conclusão: a Inibina B isoladamente não é suficientemente confiável para a predição da resposta ovariana.

4. *Broekmans et al., 2006.*

### **Estradiol Basal**

A revisão sistemática de Broekmans et al., mencionada anteriormente, também investigou o desempenho do estradiol basal na predição da resposta ovariana (10 estudos, 3911 mulheres)<sup>4</sup>. A sensibilidade do estradiol basal na predição de baixa resposta variou de 3 a 83%, e a especificidade de 13 a 98%, demonstrando que o estradiol basal apresenta baixa acurácia na predição de baixa resposta.

Conclusão: o estradiol basal isoladamente não é um preditor confiável da resposta ovariana.

### **Progesterona Basal**

Não foram identificados estudos que avaliassem a progesterona basal como preditora da resposta ovariana à estimulação.

### **LH Basal**

Não foram identificados estudos que avaliassem o LH basal como preditor da resposta ovariana à estimulação.

### **Idade**

A maioria dos estudos tem um número limitado de pacientes e a definição de baixa e elevada resposta ovariana não foi uniforme. No entanto, todos esses estudos mostram uma curva ROC insatisfatória para a idade como preditora da resposta ovariana. As meta-análises de dados individuais de pacientes<sup>3</sup> mencionadas anteriormente também avaliaram a idade e mostrando uma precisão limitada da idade isoladamente na previsão tanto de baixa resposta quanto de resposta excessiva.

Conclusão: a idade isoladamente não é um preditor confiável da resposta ovariana.

### **Índice de Massa Corporal (IMC)**

#### **Evidência**

Poucos estudos avaliaram o IMC como preditor da resposta ovariana, e os dados disponíveis indicam baixa ou nenhuma acurácia preditiva.

Conclusão: o IMC isoladamente não é um preditor da resposta ovariana.

### **Recomendação Geral – Parte A.1**

Com base nas evidências disponíveis, a CFA e o HAM apresentam alta acurácia na predição de resposta ovariana alta e baixa. FSH basal e Inibina B apresentam acurácia moderada. Estradiol basal, idade e IMC não são bons preditores de resposta ovariana.

## **2. Predição de gestação**

### **Contagem de Folículos Antrais (CFA)**

Em uma metanálise de dados individuais de pacientes (IPD)<sup>3</sup>, incluindo 55 relatos de estudos, a CFA não apresentou efeito preditivo para gravidez em curso após FIV.

Conclusão: a CFA isoladamente não é um preditor para o desfecho da gravidez.

### **Hormônio Anti-Mülleriano (AMH)**

As evidências mostram que níveis mais elevados de AMH estão associados a maior número de oócitos e embriões, porém a capacidade do AMH de predizer gestação ou nascimento vivo é baixa a moderada.

Conclusão: a CFA isoladamente não é um preditor para o desfecho da gravidez.

### **FSH Basal**

Na mesma metanálise mencionada anteriormente<sup>3</sup>, o FSH basal apresentou um valor preditivo muito baixo para gravidez em curso após FIV.

Conclusão: o FSH basal isoladamente não é um preditor do desfecho de gravidez.

### **Inibina B**

Uma revisão sistemática e meta-análise, valores de corte extremos foram necessários para obter uma razão de verossimilhança positiva modesta. Tais níveis ocorrem apenas em um número muito limitado de pacientes.

Conclusão: a inibina B isoladamente não é um preditor do desfecho de gravidez.

### **Estradiol Basal**

Os estudos disponíveis não demonstraram associação consistente entre níveis de estradiol basal e taxas de gestação.

Conclusão: o estradiol isoladamente não é um fator preditivo do desfecho de gravidez.

### **Progesterona Basal**

A proporção de pacientes com níveis de progesterona >1,6 ng/ml no 2º dia do ciclo é de 4,9%<sup>5</sup> a 6,2%<sup>6</sup> e no 3º dia do ciclo de 0,3%<sup>7</sup>. Portanto, devido à baixa incidência, parece desnecessário avaliar progesterona no 3º dia do ciclo.

Os resultados dos estudos são conflitantes quanto à predição de taxa de gestação pela dosagem da progesterona no início do ciclo de estimulação ovariana.

Conclusão: A avaliação da no 2º dia do ciclo antes da estimulação ovariana em ciclos com antagonista de GnRH e gonadotrofinas pode ser benéfica para identificar redução de taxa de gravidez. No entanto, as evidências disponíveis atualmente não são robustas e o valor clínico desse teste não foi avaliado.

5. Kolibianakis et al., 2004

6. Blockeel et al., 2011

7. Faulisi et al., 2017

## **LH Basal**

Os dados disponíveis não demonstram valor preditivo do LH basal para gestação.

Conclusão: nenhum dos estudos relatou diferenças significativas no desfecho de gravidez entre as categorias de nível de LH.

## **Idade**

Na metanálise mencionada anteriormente<sup>3</sup>, dentre todas as características das pacientes, a idade da mulher, por si só, foi o preditor mais forte de gravidez em curso.

Conclusão: A idade da mulher, isoladamente, é um preditor do desfecho de gravidez.

## **Índice de Massa Corporal (IMC)**

Na metanálise mencionada anteriormente<sup>3</sup>, dentre as características das pacientes, o IMC teve associação significativa com gestação em curso. Em um modelo multivariável, apenas o IMC adicionou valor preditivo à idade.

Conclusão: O IMC, isoladamente, é um preditor do desfecho de gravidez.

## **Recomendação Geral – Parte A.2**

Apenas a idade da mulher e o IMC são preditores de gravidez e nascimento de filho vivo. A precisão dos demais marcadores descritos acima é baixa ou inexistente.

## **PARTE B: TERAPIAS PRÉ-TRATAMENTO**

### **3. Terapias pré-tratamento**

As terapias de pré-tratamento têm como objetivo suprimir ou reduzir a secreção de LH e/ou FSH antes da estimulação com gonadotrofinas em ciclos de FIV. Elas são utilizadas para sincronização do desenvolvimento folicular, prevenção de folículo dominante precoce ou de pico espontâneo de LH e redução da formação de cistos. Além disso, podem ser usadas para programação de ciclos em benefício dos clínicos, equipe do laboratório e pacientes.

#### **Pré-tratamento com Estrogênio**

Os estudos disponíveis, realizados com pacientes normo e hipo-respondedoras, com idade avançada e em protocolo com antagonista de GNRH, não demonstraram benefício consistente do pré-tratamento com estrogênio em termos de melhora de desfechos clínicos relevantes (como taxa de nascido vivo, gestação clínica e em curso ou número de oócitos maduros recuperados).

Recomendação: pré-tratamento com estrogênio antes da estimulação ovariana em protocolo com antagonista de GNRH, com o intuito de melhorar a eficácia, não é recomendado.

#### **Pré-tratamento com Progestagênio**

As evidências disponíveis não demonstram benefício clínico do uso de progestagênio prévio ao tratamento em relação a taxa de nascido vivo ou gestação em curso, em protocolos com antagonista e agonista do GNRH. Esta recomendação não se restringe a um grupo específico de mulheres, embora mulheres com SOP tenham sido excluídas da meta-análise da Cochrane<sup>8</sup>.

Recomendação: pré-tratamento com progestagênio antes da estimulação ovariana, com o intuito de melhorar a eficácia, provavelmente não é recomendado. Pré-tratamento com estrogênio ou progestagênio pode ser usado para fins de programação, considerando os dados sobre eficácia e segurança.

8. *Farquhar et al., 2017*

### **Pré-tratamento com Contraceptivo Oral Combinado**

O uso de pré-tratamento com contraceptivo oral combinado não trouxe aumento de eficácia. Inclusive pode estar relacionado a piora dos desfechos clínicos, como mostrado em uma revisão sistemática da Cochrane citada acima<sup>8</sup>, na qual foi verificada uma redução das taxas de nascido vivo e de gestação em curso em protocolos com antagonista do GNRH. Porém metanálises mais recentes indicam não haver diferença significativa<sup>9</sup>. Não foi observado diferença nos desfechos no subgrupo com baixa resposta ovariana<sup>8,10</sup> ou em mulheres com SOP<sup>11</sup>.

Recomendação: O uso de contraceptivo oral combinado como pré-tratamento não é recomendado em protocolos com antagonista de GNRH e FSH isolado, por redução da eficácia. Um período de “Wash out” mínimo de 5 dias pode ser realizado se usado para programação de ciclo em caso de transferência à fresco.

9. *Venetis et al., 2023*

10. *Kim et al., 2011*

11. *Gao et al., 2024*

### **Pré-tratamento com Antagonista de GnRH**

Há evidências de baixa qualidade, em mulheres normo-respondedoras e com SOP, que demonstram que o pré-tratamento com antagonista de GnRH não traz diferenças estatisticamente significativas em eficácia ou segurança.

Recomendação: pré-tratamento com antagonista de GnRH antes da estimulação ovariana em protocolo de início tardio de gonadotrofinas, provavelmente não é recomendado.

### **Pré-tratamento com hCG**

Um único estudo pequeno sugeriu possível benefício, porém os dados são insuficientes<sup>12</sup>.

Recomendação: pré-tratamento com hCG pode ser utilizado apenas no contexto de estudos clínicos.

12. *Beretsos et al., 2009*



## ESHRE Ovarian Stimulation Guideline – Partes A e B

Recomendação	Força da recomendação	Qualidade da evidência
<b>Parte A: Avaliação pré-estimulação</b>		
<b>Previsão da resposta ovariana</b>		
Para prever elevada e baixa resposta à estimulação ovariana, recomenda-se o uso da contagem de folículos antrais (CFA) ou do hormônio antimülleriano (HAM). [atualizado]	Forte	⊕☒☒☒☒
Idade, IMC, FSH basal, inibina B, estradiol basal, progesterona basal e LH basal não são recomendados para a previsão da resposta ovariana. [2025]	Forte	⊕☒☒☒☒
<b>Previsão de gravidez</b>		
CFA, HAM, FSH basal, LH basal, estradiol basal, progesterona basal e inibina B não são recomendados para a previsão de gravidez e nascidos vivos. [atualizado]	Forte	⊕☒☒☒☒
A idade e o IMC da mulher são preditores de gravidez e nascidos vivos. [2025]	Forte	⊕☒☒☒☒
<b>Parte B: Terapias de pré-tratamento</b>		
<b>Terapias de pré-tratamento</b>		
O pré-tratamento com estrogênio antes da estimulação ovariana usando o protocolo com antagonista de GnRH não é recomendado para melhorar a eficácia. [atualizado]	Forte	⊕⊕☒☒☒
O pré-tratamento com progestagênio antes da estimulação ovariana provavelmente não é recomendado para melhorar a eficácia. [reformulado]	Condicional	⊕⊕☒☒☒
O pré-tratamento com estrogênio ou progestagênio pode ser usado para fins de programação, considerando os dados sobre eficácia e segurança. [reformulado]	Ponto de boa prática	
O pré-tratamento com contraceptivo oral combinado (COC) não é recomendado no protocolo com antagonista de GnRH com estimulação apenas com FSH, devido à redução da eficácia. [atualizado]	Forte	⊕⊕☒☒☒

---

Um período mínimo de washout de 5 dias pode ser aplicado se o COC for usado para programar o ciclo no caso de transferência a fresco. [2025]

---

. O pré-tratamento com antagonista de GnRH antes da estimulação ovariana em um protocolo de gonadotrofinas com início tardio provavelmente não é recomendado. [2019]

---

. O pré-tratamento com hCG só pode ser utilizado no contexto de um ensaio clínico. [2025]

---

Ponto de boa prática

Condicional ⊕☒☒☒

Apenas para pesquisa

Fonte: *The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, Ata B., Bosch E., Broer S., Griesinger G., Grynberg M., Kolibianakis E., Kunicki M., La Marca A., Lainas G., Le Clef N., Massin N., Polyzos N.P., Sunkara S.K., Timeva T., Töyli M., Urbancsek J., Broekmans F.*