



## COMITÊ NACIONAL DE INFERTILIDADE

### ***ESHRE Ovarian Stimulation Guideline – Parte C – Supressão Hipofisária e Estimulação Ovariana***

Natalia Ivet Zavattiero Tierno<sup>2,3,4</sup>; Paula Andrea Navarro<sup>1,5</sup>

1.Coordenadora do comitê de infertilidade da SBRH; 2.Membro do comitê de infertilidade da SBRH; 3.Diretora científica da SBRH; 4.Preceptora do Programa de Reprodução Assistida do Hospital Materno Infantil de Brasília Dr Antônio Lisboa (HMIB); 5.Professora do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP, Setor Reprodução Humana.

A estimulação ovariana (EO) consiste no uso de fármacos para induzir o desenvolvimento simultâneo de múltiplos folículos ovarianos, sendo amplamente empregada em ciclos de fertilização in vitro (FIV) e injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), com o objetivo de maximizar a obtenção de oócitos. Em 2025, a Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia atualizou suas recomendações sobre EO em FIV/ICSI. O presente texto constitui uma tradução livre e resumida dessas diretrizes, com foco na EO e na supressão hipofisária; o documento original está disponível na íntegra no endereço eletrônico: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Ovarian-Stimulation-in-IVF-ICSI>

#### ***Protocolos de estimulação ovariana para altas respondedoras***

De forma geral, iniciar a estimulação tardiamente (no quarto dia do ciclo comparada ao segundo) não demonstrou benefício consistente nem em taxas de gravidez nem na redução de síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO). O ciclo natural modificado, por sua vez, é caracterizado pela coleta de um ou mais oócitos em um ciclo menstrual espontâneo, com uso

de medicação para prevenir o pico prematuro de LH e/ou induzir a maturação final dos oócitos. Não há evidências que justifiquem esta abordagem em altas respondedoras.

Em relação às doses de gonadotrofinas, em pacientes com alta resposta, doses mais baixas (100–150 IU) reduzem o risco de SHO sem prejudicar resultados. O protocolo com antagonista do GnRH é recomendado para este grupo de pacientes.

### ***Protocolos de estimulação ovariana para normo respondedoras***

Metanálise da Cochrane mostra que, em mulheres com resposta ovariana normal, variar a dose de gonadotrofinas (100–300 UI) não altera significativamente as taxas de nascido vivo nem o risco de SHO, embora doses mais altas aumentem o número de oócitos sem benefício clínico consistente. Assim, recomenda-se manter a dose convencional (150–225 UI), evitando tanto reduções quanto aumentos rotineiros.

### ***Protocolos de estimulação ovariana para baixas respondedoras***

Uma dose mais elevada de gonadotrofina provavelmente não é recomendada em relação à dose convencional (equivalente a 150-225 UI) para pacientes com baixa resposta prevista. Neste grupo, doses acima de 300 IU não são recomendadas por não trazerem aumento das taxas de gravidez ou nascidos vivos. O uso de ciclo natural ou modificado não é recomendado de rotina, mas pode ser considerado em mulheres com reserva ovariana muito reduzida, especialmente quando a estimulação convencional tende a trazer pouco ganho.

### ***Supressão hipofisária***

Os protocolos de supressão hipofisária têm como objetivo evitar o pico precoce de LH e otimizar o controle da estimulação ovariana. Entre os protocolos com agonista de GnRH (longo, curto e ultracurto), as evidências mostram resultados semelhantes em taxas de gravidez e nascidos vivos, sem clara superioridade entre eles. Apesar disso, o protocolo longo apresenta maior eficácia e robustez de evidência, sendo o mais recomendado.

Os antagonistas de GnRH se destacam por apresentarem eficácia semelhante aos agonistas, porém com maior segurança, especialmente pela redução significativa do risco de SHO, sendo atualmente a primeira escolha na maioria dos casos. Apesar da elevada

heterogeneidade entre os ensaios clínicos randomizados que comparam os protocolos fixo e flexível com antagonista de GnRH, os resultados disponíveis sugerem que o protocolo fixo é igualmente recomendável ao flexível. Já os protocolos com progestágenos surgem como alternativa eficaz, mais simples e com menor custo, com resultados comparáveis, porém exigem estratégia de *freeze-all*, pois comprometem a receptividade endometrial no ciclo fresco. Assim, a escolha do protocolo deve considerar segurança, perfil da paciente e planejamento do ciclo.

### ***Tipos de gonadotrofinas e outros medicamentos para estimulação ovariana.***

Na estimulação ovariana para FIV, diferentes tipos de gonadotrofinas (FSH recombinante (r-hFSH), gonadotrofina de mulher menopausada (hMG), FSH urinário e combinações com LH ou gonadotrofina coriônica humana (hCG) apresentam, de forma geral, eficácia semelhante em termos de taxa de nascido vivo, sem superioridade consistente entre eles. As formulações de ação longa apresentam eficácia semelhante às de administração diária, sendo preferencialmente utilizadas em associação ao protocolo com antagonista de GnRH em normo respondedoras.

O uso combinado de FSH recombinante com gonadotrofina de mulher menopausada, desde o início ou na fase intermediária da estimulação ovariana, provavelmente não é recomendado em comparação ao uso de FSH recombinante ou hMG isoladamente em pacientes com resposta normal e baixa.

A adição de LH, hMG ou hCG ao FSH não demonstrou benefício consistente em taxas de gravidez, inclusive em pacientes de baixa resposta ou idade avançada, apesar de hipóteses fisiológicas favoráveis.

No conjunto, as evidências disponíveis indicam que a associação de letrozol ou de citrato de clomifeno às gonadotrofinas não promove, de maneira consistente, ganhos de eficácia clínica, tanto em termos de taxas de gravidez clínica e de nascidos vivos, como no número de oócitos maduros recuperados, em mulheres com previsão de alta, normal ou baixa resposta ovariana. No caso do letrozol, alguns ensaios clínicos randomizados de pequeno porte sugerem possível redução do risco de SHO, especialmente em mulheres com síndrome dos ovários policísticos e maior probabilidade de resposta exacerbada, sem comprometimento aparente dos desfechos reprodutivos; ainda assim, a limitada robustez metodológica desses estudos impede recomendações mais enfáticas, sobretudo considerando que seu uso permanece

*off-label*. Em relação ao citrato de clomifeno, os estudos também não demonstram benefício clínico consistente quando adicionado às gonadotrofinas, embora uma revisão sistemática indicou redução do risco de SHO em contextos específicos, possivelmente associado ao uso de baixas doses de gonadotrofinas nesses ensaios. Desse modo, a recomendação predominante é a de não adotar rotineiramente tais associações em protocolos de estimulação ovariana; como exceção relativa, em mulheres com baixa resposta ovariana, o citrato de clomifeno, isoladamente ou em combinação com gonadotrofinas, parece apresentar resultados globalmente semelhantes aos obtidos com o uso exclusivo de gonadotrofinas.

### ***Ajuste da dose das gonadotrofinas durante o tratamento.***

As evidências disponíveis sugerem que o ajuste da dose de gonadotrofinas durante a fase intermediária da estimulação ovariana, seja para aumento ou redução, não produz benefício consistente em termos de eficácia ou segurança. Embora estudos clínicos e observacionais mostrem que mudanças de dose são frequentes na prática, os dados atuais não demonstram impacto relevante sobre desfechos como taxa de gravidez, gravidez em curso ou número de oócitos recuperados, inclusive em mulheres com baixa resposta ovariana. Um ensaio recente demonstrou melhora na taxa de nascidos vivos em transferências a fresco ao reduzir as doses de gonadotrofinas e suspender o antagonista de GnRH no dia do trigger. No entanto, esses achados ainda são insuficientes para sustentar uma recomendação favorável ao ajuste rotineiro da dose durante o curso da estimulação. Assim, a orientação predominante é que a dose inicial de gonadotrofinas seja cuidadosamente definida desde o início, uma vez que a evidência atual não apoia modificações sistemáticas da dose durante o curso da estimulação.

### ***Terapias adjuvantes***

As terapias adjuvantes na estimulação ovariana para FIV/ICSI têm sido amplamente investigadas, porém, apresentam benefícios limitados e falta de evidência quanto à eficácia e segurança.

Em mulheres com síndrome dos ovários policísticos (SOP), o uso de metformina não demonstrou melhora consistente nas taxas de nascidos vivos, especialmente em protocolos com antagonista de GnRH, embora possa reduzir a incidência de SHO em protocolos com agonista.

Em relação ao hormônio do crescimento (GH), não se observou benefício em respondedoras normais nem em mulheres com SOP, e, embora algumas metanálises sugiram possível melhora em baixas respondedoras, a heterogeneidade dos estudos, o baixo poder amostral e a ausência de dados robustos de segurança a longo prazo impedem sua recomendação clínica de rotina.

De forma semelhante, a testosterona e a deidroepiandrosterona (DHEA), avaliadas principalmente em baixas respondedoras, apresentam resultados conflitantes ou sem ganho claro em nascidos vivos ou número de oócitos maduros, o que sustenta posição cautelosa e desfavorável ao uso rotineiro dessas intervenções.

Outros adjuvantes também não demonstram evidência suficiente para incorporação rotineira na prática clínica. A aspirina, apesar de ter sido estudada em diferentes perfis de pacientes e em doses variadas, não mostrou melhora relevante em nascidos vivos, gravidez em curso ou número de oócitos recuperados, inclusive em mulheres com SOP e em baixas respondedoras.

A indometacina praticamente não dispõe de evidência controlada, enquanto o sildenafil, além de não mostrar benefício reprodutivo consistente, suscita preocupação de segurança em razão de achados adversos em outros contextos clínicos.

Quanto ao mio-inositol, os resultados permanecem incertos: alguns estudos pequenos sugerem benefício pontual, mas revisões sistemáticas e ensaios clínicos mais amplos não confirmam melhora consistente em nascidos vivos ou resposta ovariana tanto em mulheres com SOP quanto em não portadoras de SOP e em baixas respondedoras. Para mulheres sem SOP não há nenhuma justificativa biológica para o uso de mio-inositol.

Em síntese, o conjunto de evidências indica que os adjuvantes testados na estimulação ovariana não apresentam suporte científico robusto para uso rotineiro, reforçando a necessidade de novos ensaios clínicos bem delineados, com critérios homogêneos e avaliação de segurança materna e neonatal em longo prazo.

### ***Início não convencional da estimulação ovariana.***

A estimulação ovariana com início não convencional (*random-start*), incluindo fases folicular tardia e lútea, tem demonstrado eficácia semelhante à abordagem convencional em mulheres com resposta ovariana normal, especialmente no número de oócitos recuperados e nas taxas de gestação. Esses achados sustentam a viabilidade desses protocolos, sendo obrigatória a estratégia de congelamento de oócitos ou embriões. Apesar da baixa probabilidade, deve-se discutir com a paciente o risco de SHO em caso de concepção espontânea concomitante.

Além disso, permanecem incertezas quanto ao custo (maior consumo de gonadotrofinas) e aos possíveis efeitos a longo prazo na saúde da prole.

O início das gonadotrofinas na fase lútea tardia (como pré-tratamento), com intenção de transferência a fresco, provavelmente não é recomendado para pacientes com baixa resposta, pois os resultados disponíveis são inconclusivos e baseados em poucos estudos com amostras muito pequenas.

A dupla estimulação (duostim) surge como alternativa em contextos específicos, como baixa resposta ovariana ou preservação urgente da fertilidade (por exemplo, em pacientes oncológicas). A evidência disponível, embora limitada e heterogênea, sugere que a qualidade dos oócitos não é comprometida pela origem na fase lútea. A dupla estimulação permite recuperar mais oócitos em menor tempo, porém sem benefício consistente em taxas cumulativas de sucesso e com potencial para intervenções desnecessárias. Assim, essas estratégias devem ser individualizadas, preferencialmente em cenários onde não há possibilidade de transferência fresca e quando há necessidade de otimizar o tempo de tratamento.

### ESHRE Ovarian Stimulation Guideline – Parte C

Recomendação	Força da recomendação	Qualidade da evidência
<b>Supressão hipofisária e estimulação ovariana</b>		
<b>Previsão da resposta ovariana</b>		
Provavelmente, a estimulação ovariana com início tardio não é recomendada rotineiramente em pacientes com alta resposta prevista para diminuir o risco de SHO.	Condicional	⊕⊗⊗⊗⊗
Não há evidências que justifiquem realizar ciclo natural ou ciclo natural modificado em pacientes com alta resposta.	-	-
Uma dose reduzida de gonadotrofina (100 a <150 UI) provavelmente é recomendada para diminuir o risco de SHO em pacientes com alta resposta prevista.	Condicional	⊕⊗⊗⊗⊗
O protocolo com antagonista de GnRH é recomendado para pacientes com previsão de alta resposta.	Forte	⊕⊗⊗⊗⊗
A estimulação ovariana com início tardio provavelmente não é recomendada em comparação com uma dose convencional de gonadotrofinas para pacientes com previsão de resposta normal.	Condicional	⊕⊗⊗⊗⊗

Para pacientes com previsão de resposta normal, provavelmente não é recomendada uma dose reduzida nem aumentada de gonadotrofinas em comparação com uma dose convencional (equivalente a 150-225 UI).	Condicional	⊕ ❌ ❌ ❌
O início tardio da estimulação ovariana provavelmente não é recomendado para pacientes com previsão de baixa resposta.	Condicional	⊕ ❌ ❌ ❌
O uso do ciclo natural modificado provavelmente não é recomendado rotineiramente em detrimento da estimulação convencional para pacientes com baixa resposta.	Condicional	⊕ ❌ ❌ ❌
O grupo responsável pelas diretrizes reconhece que as pacientes com baixa resposta ovariana formam um grupo heterogêneo e que, em mulheres com reserva ovariana muito baixa, os médicos podem optar por utilizar um ciclo natural modificado.	Ponto de boa prática	
Uma dose de gonadotrofina superior a 300 UI não é recomendada para pacientes com baixa resposta prevista.	Forte	⊕ ❌ ❌ ❌
<b>Regimes de supressão hipofisária</b>		
. Caso sejam utilizados agonistas de GnRH, o protocolo longo é recomendado em detrimento do protocolo curto ou ultracurto.	Forte	⊕ ⊕ ❌ ❌
. O protocolo com antagonista de GnRH é recomendado em detrimento dos protocolos com agonista de GnRH, dada a eficácia comparável e maior segurança na população geral de pacientes submetidas à FIV/ICSI.	Forte	⊕ ⊕ ⊕ ❌
. O protocolo com antagonista de GnRH fixo é provavelmente recomendado em vez do protocolo com antagonista de GnRH flexível.	Condicional	⊕ ⊕ ❌ ❌
. Se o plano for congelar todos os embriões, o uso de progesterona para supressão hipofisária provavelmente é tão recomendado quanto os análogos de GnRH.	Condicional	⊕ ❌ ❌ ❌
<b>Tipos de gonadotrofinas e outros medicamentos</b>		
. O uso de FSH recombinante (r-hFSH) e gonadotrofina menopáusic humana (hMG) para estimulação ovariana é igualmente recomendado.	Forte	⊕ ⊕ ⊕ ❌
. O uso de FSH recombinante (r-hFSH) e de FSH purificado (p-FSH) para estimulação ovariana em protocolo com agonista de GnRH é igualmente recomendado.	Forte	⊕ ⊕ ❌ ❌

. O uso de FSH recombinante (r-hFSH) e de FSH altamente purificado (hp-FSH) para estimulação ovariana em protocolo com agonista de GnRH é igualmente recomendado.	Forte	⊕⊕☒☒
. A combinação de r-hFSH com r-hLH e o r-hFSH isoladamente são provavelmente igualmente recomendados para a população geral de pacientes submetidas à fertilização in vitro (FIV).	Condicional	⊕⊕☒☒
. A combinação de r-hFSH com r-hLH e o r-hFSH isoladamente são provavelmente igualmente recomendados para pacientes com baixa resposta ovariana	Condicional	⊕⊕☒☒
. A combinação de r-hFSH com r-hLH e o r-hFSH isoladamente são provavelmente igualmente recomendados para mulheres de idade avançada (≥35 anos).	Condicional	⊕⊕☒☒
. O uso combinado de r-hFSH com hMG, seja desde o início ou na fase intermediária da estimulação ovariana, provavelmente não é recomendado em comparação ao uso isolado de r-hFSH ou hMG em pacientes com resposta ovariana normal ou baixa.	Condicional	⊕⊕☒☒
. O uso de r-hFSH de ação prolongada e administração diária é igualmente recomendado em ciclos com antagonistas de GnRH para pacientes com resposta normal.	Forte	⊕☒☒☒
. A folitropina delta e a folitropina alfa/beta são igualmente recomendadas para a estimulação ovariana.	Forte	⊕☒☒☒
. O uso de hp-FSH e hMG para estimulação ovariana em protocolos com agonistas de GnRH é igualmente recomendado.	Condicional	⊕⊕☒☒
. O uso de r-hFSH+r-hLH para estimulação ovariana provavelmente não é recomendado em relação ao hMG em protocolos com agonistas de GnRH no que diz respeito à segurança.	Condicional	⊕☒☒☒
. Adicionar baixas doses de hCG à estimulação com FSH provavelmente não é recomendado	Condicional	⊕☒☒☒
. A adição de letrozol às gonadotrofinas em protocolos de estimulação para pacientes com alta resposta ovariana prevista provavelmente não é recomendada.	Condicional	⊕☒☒☒
. A adição de letrozol às gonadotrofinas em protocolos de estimulação provavelmente não é recomendada para pacientes com previsão de resposta normal.	Condicional	⊕☒☒☒

. A adição de letrozol às gonadotrofinas em protocolos de estimulação provavelmente não é recomendada para pacientes com baixa resposta prevista.	Condicional	⊕⊕✖✖
. Não há evidências disponíveis para recomendar a substituição do FSH pelo citrato de clomifeno na estimulação ovariana.	-	-
. A adição de citrato de clomifeno às gonadotrofinas em protocolos de estimulação provavelmente não é recomendada para pacientes com previsão de alta resposta.	Condicional	⊕⊕✖✖
. A adição de citrato de clomifeno às gonadotrofinas em protocolos de estimulação provavelmente não é recomendada para pacientes com previsão de resposta normal.	Condicional	⊕⊕⊕✖
. O citrato de clomifeno, isoladamente ou em combinação com gonadotrofinas, e a estimulação com gonadotrofinas isoladamente são provavelmente igualmente recomendados para pacientes com previsão de baixa resposta.	Condicional	⊕⊕✖✖
<b>Ajuste da dose de gonadotrofina</b>		
. O ajuste (aumento ou diminuição) da dose de gonadotrofina na fase intermediária da estimulação ovariana provavelmente não é recomendado.	Condicional	⊕✖✖✖
. Considerando a falta de evidências sobre o valor dos ajustes de dose durante a estimulação ovariana, é importante que a dose inicial de gonadotrofina seja adequada com base nas características da paciente e no resultado desejado.	Ponto de boa prática	
<b>Terapias adjuvantes</b>		
. O uso rotineiro de metformina como adjuvante antes e/ou durante a estimulação ovariana provavelmente não é recomendado quando se utiliza o protocolo com antagonista de GnRH para mulheres com SOP.	Condicional	⊕⊕✖✖
. O uso de hormônio do crescimento (GH) como adjuvante antes e/ou durante a estimulação ovariana não é recomendado para pacientes com resposta ovariana normal.	Forte	⊕✖✖✖
. O uso de GH como adjuvante antes e/ou durante a estimulação ovariana provavelmente não é recomendado para pacientes com baixa resposta ovariana.	Condicional	⊕✖✖✖

. O uso de GH adjuvante antes e/ou durante a estimulação ovariana não é recomendado para mulheres com SOP.	Forte	⊕⊕✗✗
. O uso de testosterona antes da estimulação ovariana provavelmente não é recomendado para pacientes com baixa resposta.	Condicional	⊕⊕⊕✗
. O uso de DHEA antes e/ou durante a estimulação ovariana não é recomendado para pacientes com baixa resposta ovariana.	Forte	⊕⊕✗✗
. O uso de DHEA antes e/ou durante a estimulação ovariana não é recomendado para pacientes com resposta ovariana normal.	Forte	⊕⊕✗✗
. O uso de aspirina antes e/ou durante a estimulação ovariana não é recomendado para a população geral submetida à FIV/ICSI, nem para pacientes com baixa resposta ovariana.	Forte	⊕⊕⊕✗
. O uso de sildenafila antes e/ou durante a estimulação ovariana não é recomendado para pacientes com baixa resposta.	Forte	⊕✗✗✗
. O uso de mio-inositol antes e/ou durante a estimulação ovariana provavelmente não é recomendado para mulheres com SOP submetidas à FIV.	Condicional	⊕✗✗✗
. O uso de mio-inositol antes e/ou durante a estimulação ovariana não é recomendado em pacientes com baixa resposta.	Forte	⊕⊕✗✗
. O uso de mio-inositol antes e/ou durante a estimulação ovariana não é recomendado em mulheres sem SOP submetidas à FIV.	Forte	⊕⊕✗✗
<b>. Início não convencional da estimulação ovariana</b>		
. A estimulação ovariana com início aleatório pode ser utilizada quando não se pretende uma transferência a fresco; contudo, o risco de SHO em caso de concepção espontânea concomitante deve sempre ser discutido com a paciente.	Ponto de boa prática	
. A estimulação ovariana na fase lútea pode ser utilizada quando não se pretende uma transferência de embriões frescos e não existe possibilidade de concepção natural.	Condicional	⊕✗✗✗
. Iniciar a administração de gonadotrofinas na fase lútea tardia, com transferência de gametas a fresco, provavelmente não é recomendado para pacientes com baixa resposta ovariana.	Condicional	⊕✗✗✗

. A dupla estimulação pode ser considerada em ciclos urgentes de preservação da fertilidade.	Ponto de boa prática	
. A dupla estimulação pode ser utilizada com o objetivo de acumular óvulos ou embriões quando não estiver planejada uma transferência a fresco.	Forte	⊕⊕☒☒

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.