

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

Corifolitropina alfa versus menotropina na estimulação ovariana controlada para fertilização *in vitro*: impacto no *follicular output rate* (FORT)

Rafaela Colle Donato

Porto Alegre, 2018

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

Corifolitropina alfa versus menotropina na estimulação ovariana controlada para fertilização *in vitro*: impacto no *follicular output rate* (FORT)

Rafaela Colle Donato

Orientador: Prof. Dr. João Sabino Lahorgue Cunha-Filho

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 2018

*“Foi o tempo que dedicaste a tua rosa
que a fez tão importante”
(Antoine de Saint-Exupéry)*

AGRADECIMENTOS

A presente dissertação de mestrado não poderia estar aqui sem o apoio de algumas pessoas.

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer ao meu orientador, Professor Doutor João Sabino Lahorgue da Cunha-Filho, por todo o tempo e paciência que dedicou à minha formação e, acima de tudo, a motivação diária de que podemos ser cada vez melhores e nos desafiar a cada tentativa.

Também desejo igualmente agradecer a todos envolvidos no desenvolvimento desse trabalho, Dra. Vanessa Krebs Genro, Dra. Rita Chapon, Dra. Tatiane Souza e toda equipe do Centro de Reprodução Insemine pelo apoio ao projeto e dedicação imensurável às pacientes. Especial agradecimento à minha colega de Pós-Graduação e amiga, Dra. Camila Karsburg Bessow.

Agradeço também a todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Ginecologia e Obstetrícia.

Por último, e mais importante, quero agradecer aos meus pais, Salete e Gilmar pelo suporte durante a minha formação; às minhas irmãs, Cristiane e Débora, pela compreensão da minha ausência; e ao meu namorado, Douglas, pela paciência e carinho.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS DO CORPO DA DISSERTAÇÃO	8
LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO.....	8
LISTA DE TABELAS DO CORPO DA DISSERTAÇÃO.....	9
LISTA DE TABELAS DO ARTIGO	9
ABSTRACT.....	12
INTRODUÇÃO	14
REVISÃO DA LITERATURA	17
1. Estratégia para localizar e selecionar informações.....	17
2. Mapa conceitual	17
3. Estimulação ovariana controlada	18
4. Resposta ovariana	22
5. Corifolitropina alfa	24
JUSTIFICATIVA.....	30
HIPÓTESES.....	31
OBJETIVOS.....	32
REFERÊNCIAS.....	33
CONSIDERAÇÕES FINAIS	62
PERSPECTIVAS.....	64
ANEXOS	66

LISTA DE ABREVIATURAS

AFC - Contagem de Folículos Antrais

AMH – Hormônio Antimulleriano

CTP – “*carboxy-terminal-peptide*”

DP – Desvio padrão

EOC – Estimulação Ovariana Controlada

FIV – Fertilização *in vitro*

FORT – “*Follicular Output Rate*”

FSH – Hormônio Folículo Estimulante

GnRH – Hormônio Liberador de Gonadotrofinas

HCG - Gonadotrofina Coriônica Humana

IMC – Índice de massa corporal

HMG - Menotropina (ou “*humam menopausal gonadotropin*”)

LH – Hormônio Luteinizante

MII – Oócitos em metáfase II

SHO - Síndrome do Hiperestímulo Ovariano

rFSH - FSH recombinante

TRA – Técnicas de Reprodução Assistida

TSH - Hormônio Tireoestimulante

UI – Unidades internacionais

uFSH – FSH urinário purificado

LISTA DE FIGURAS DO CORPO DA DISSERTAÇÃO

FIGURA 1 - Mapa conceitual esquemático

FIGURA 2 - Esquematização do FORT

FIGURA 3 – Demonstração da ação farmacocinética das drogas no ciclo ovariano

LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO

Figure 1 – Patients' Enrollment

LISTA DE TABELAS DO CORPO DA DISSERTAÇÃO

TABELA 1 – Resultados estratégia de localização e seleção de artigos

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO

Table 1 – Patients' characteristics per treatment group

Table 2 - Reproductive outcomes

RESUMO

Introdução: O objetivo da estimulação ovariana controlada (EOC) é obter o maior número de oócitos maduros para fertilização *in vitro* (FIV), com mínimos eventos adversos às pacientes. O uso de gonadotrofinas para estimulação tem por objetivo aumentar a eficácia da FIV, pois um maior número de oócitos recuperados se relaciona diretamente com desfechos reprodutivos. A corifolitropina alfa é um hormônio folículo estimulante (FSH) recombinante relativamente novo, com ação prolongada de até sete dias após uma única aplicação. Trata-se de uma droga com farmacodinâmica diferente das demais gonadotrofinas disponíveis, porém o seu efeito na responsividade folicular ainda não foi avaliado. O *follicular output rate* (FORT), o qual avalia a proporção de folículos antrais que responderam às gonadotrofinas, é uma excelente ferramenta para avaliação da resposta folicular e também está relacionado com desfechos reprodutivos. **Objetivo:** Avaliar se a administração de corifolitropina alfa modifica a coorte folicular, medida pelo FORT, comparada à menotropina (HMG) na estimulação ovariana controlada para a FIV. **Métodos:** Estudo prospectivo realizado com 306 pacientes inférteis submetidas à FIV juntamente com o Centro de Reprodução Humana Insemine, no período de janeiro de 2017 a julho de 2018. As pacientes foram alocadas por conveniência em dois grupos: para receber corifolitropina alfa (Grupo 1) ou HMG (Grupo 2). O desfecho primário foi o FORT. Desfechos secundários incluíram número de oócitos recuperados, número de oócitos em metáfase II (MII), duração da estimulação, número de embriões, qualidade embrionária e taxa de gestação. **Resultados:** Trezentas e seis pacientes inférteis submetidas à FIV, com média de idade de 35,80 (desvio padrão [DP] $\pm 4,44$) anos, foram

incluídas neste estudo (grupo 1 n = 152; grupo 2 n = 154). Comparando a estimulação ovariana entre corifolitropina alfa e HMG, não foram encontradas diferenças em termos de FORT (40,0% [Intervalo interquartil (IQR) 25,0 – 66,66] para o grupo 1 versus 40,83% [IQR 22,22 – 66,66] para o grupo 2; p = 0,930). As pacientes que fizeram uso de corifolitropina alfa tiveram um número maior de embriões quando comparadas com aquelas do grupo do HMG (3,0 [IQR 1,0 – 5,0] para o grupo 1 versus 2,0 [IQR 1,0 – 4,0] para o grupo 2; p = 0,04). Outros desfechos secundários pré-definidos foram semelhantes entre os grupos. **Conclusão:** O uso de corifolitropina alfa para estimulação ovariana para FIV não foi prejudicial à responsividade folicular quando avaliada através do FORT, comparando com uso de menotropina, demonstrando que a aplicação em bolus de FSH é uma excelente alternativa para EOC.

Palavras - chave: infertilidade, fertilização in vitro, corifolitropina alfa, resposta ovariana, follicular output rate.

ABSTRACT

Introduction: Controlled ovarian hyperstimulation goal is to achieve the highest number of mature oocyte suitable for in vitro fertilization without adverse events to patients. Administration of gonadotropin during stimulation aims to increase the efficacy of in vitro fertilization (IVF) since a higher number of oocytes retrieved have been directly related to reproductive outcomes. Corifollitropin alfa is a relatively new recombinant FSH with a long action, up to seven days after only one injection. This drug has pharmacokinetics different from other available gonadotropins and its effect on follicular responsiveness has not yet been evaluated. FORT is an excellent tool for assessing follicular response since it is not influenced by the size of the pre-existing follicular cohort and it has previously been related to reproductive outcomes. **Objective:** To assess whether an administration of corifollitropin alfa modifies the follicular cohort, measured by FORT, compared to HMG in controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization. **Methods:** Prospective study was conducted including 306 infertile patients undergoing to IVF in partnership with the Insemine Human Reproduction Center in Porto Alegre, Brazil, from January 2017 to July 2018. Patients were allocated for convenience into two groups: to receive corifollitropin alfa (Group 1) or HMG (Group 2). Primary outcome measure was FORT. Secondary outcome measures included number of oocytes retrieved, MII, duration of stimulation, number of embryos, embryo quality and clinical pregnancy rate. **Results:** Three hundred-six infertile patients undergoing to in vitro fertilization, with mean age of 35.80 (SD +-4.44) years-old, were enrolled in this study (group 1 n = 152; group 2 n = 154). Comparing ovarian stimulation between corifollitropin alfa and HMG, no differences regarding FORT were

found (40.0% [Interquartile range (IQR) 25.0 – 66.66] for group 1 versus 40.83% [IQR 22.22 – 66.66] for group 2; $p = 0.930$). Patients treated with corifollitropin alfa had a higher number of embryos when compared with those from HMG group (3.0 [IQR 1.0 – 5.0] for group 1 versus 2.0 [IQR 1.0 – 4.0] for group 2; $p = 0.04$). Other secondary outcomes preset for this study were similar between groups. **Conclusion:** Corifollitropin alfa administration during COH for IVF was not detrimental to follicular ovarian responsiveness measured by FORT, compared to menotropin, demonstrating that the bolus effect of this drug is a great alternative for COH

Keywords: infertility, in vitro fertilization, corifollitropin alfa, ovarian response, follicular output rate.

INTRODUÇÃO

Define-se infertilidade como a incapacidade de conceber após 12 meses de relações sexuais desprotegidas (Zegers-Hochschild et al. 2009). Estima-se que mais de 400 mil recém-nascidos sejam resultado de técnicas de reprodução assistida (TRA) em todo o mundo por ano (Sadeghi 2018). Devido às mudanças no estilo de vida nas diferentes sociedades, como maior inserção da mulher no mercado de trabalho e primeira gravidez após os 40 anos, a busca por TRA está aumentando.

Os desfechos relacionados às TRA dependem da efetividade da EOC, que consiste em utilizar gonadotrofinas exógenas para recrutamento e desenvolvimento folicular com o objetivo de obter o maior número de oócitos maduros, dentro de um limite de segurança, que possam ser utilizados para FIV (Zegers-Hochschild et al. 2009; Sunkara et al. 2016). Protocolos para EOC tem resposta variável à administração de gonadotrofinas, desde uma má resposta até a ocorrência da síndrome de hiperestímulo ovariano (SHO) (Macklon et al. 2006).

Com a evolução do arsenal de drogas disponíveis para estimulação ovariana, tratamentos individualizados de acordo com o perfil das pacientes têm se tornado uma ferramenta para maximizar os resultados das TRA minimizando os eventos adversos (La Marca and Sunkara 2014).

A corifolitropina alfa é uma nova forma de hormônio folículo estimulante (FSH) recombinante com atividade estendida de ação de até sete dias após uma única aplicação. Compõe-se de uma subunidade alfa idêntica a do FSH humano e uma subunidade beta híbrida, que consiste em uma fusão da subunidade beta do FSH com uma fração da subunidade beta da gonadotrofina

coriônica humana (HCG) conhecida como *carboxy-terminal-peptide* (CTP) (Fauser et al. 2009; Devroey et al. 2009; Duijkers et al. 2002).

Uma única aplicação de corifolitropina alfa substitui os primeiros sete dias de administração das demais formas de FSH disponíveis. Após, lança-se mão de aplicação diária de rFSH ou HMG até atingir critério para maturação oocitária final. No caminho de um tratamento mais simples e amigável as pacientes, reduzindo o estresse físico de injeções diárias, os estudos envolvendo corifolitropina alfa foram desenvolvidos em protocolos de antagonista do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) (Fauser et al. 2009).

Diversos estudos vêm sendo publicados para mostrar a efetividade e segurança da corifolitropina alfa na estimulação ovariana controlada. Entre os desfechos reprodutivos das TRA, os mais utilizados são a taxa de nascidos vivos e a resposta ovariana, usualmente designada como o número de oócitos recuperados. Porém a responsividade folicular avaliada apenas pelo número de oócitos não é necessariamente condizente com o número de folículos antrais que responderam à estimulação, não refletindo, portanto, o potencial biológico da paciente. O FORT é uma ferramenta que mede direta e objetivamente a resposta folicular às gonadotrofinas devido não ser influenciado pelo tamanho da coorte de folículos antrais pré-existentes, mas sim por mostrar a proporção de folículos que responderam durante a EOC. Além disso, o FORT já foi relacionado a desfechos reprodutivos previamente (Genro et al. 2011; Gallot et al. 2012).

Nesse contexto, esse trabalho objetiva avaliar se a administração de corifolitropina alfa, que apresenta uma farmacocinética diferente das demais

preparações de gonadotrofinas (Fauser et al. 2009), modifica a coorte folicular, mensurada pelo FORT, comparado a menotropina, na estimulação ovariana controlada para FIV.

REVISÃO DA LITERATURA

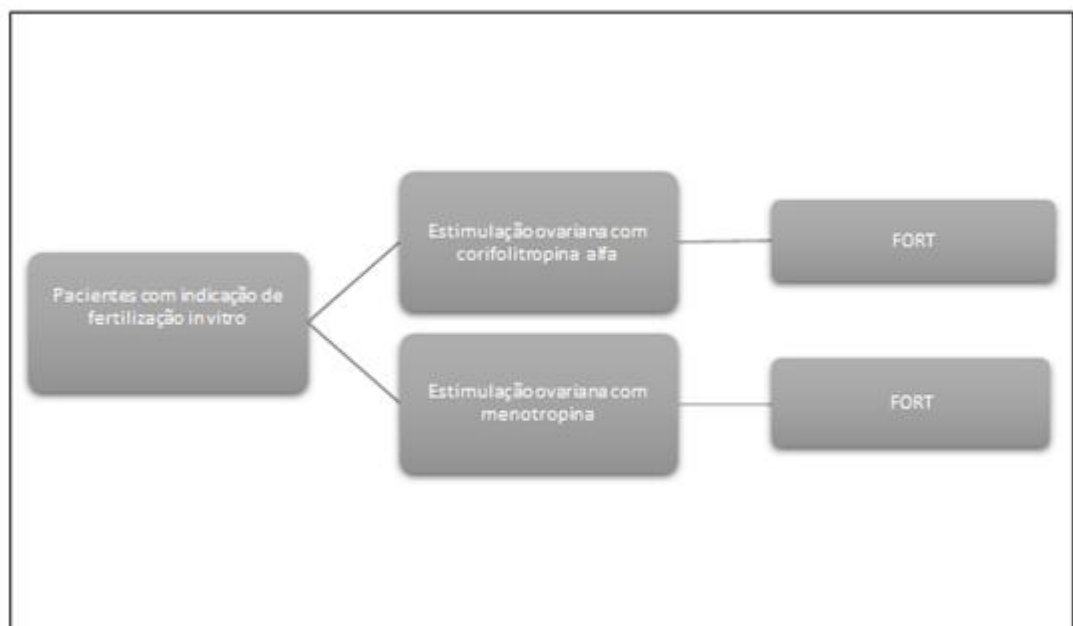
1. Estratégia para localizar e selecionar informações

A revisão da literatura realizou-se nas bases de dado PubMed e Cochrane, utilizando as palavras-chave: (1)infertility, (2)in vitro fertilization, (3)ovarian response, (4)follicular output rate, (5)corifollitropin alfa OR long-acting FSH e associações destas utilizando operados booleanos. Os resultados estão sumarizados na tabela 1.

Inicialmente foram selecionados os artigos com as palavras-chaves e os demais foram selecionados a partir das referências dos artigos da primeira busca e por serem considerados relevantes sobre o tema em estudo, totalizando um referencial teórico de 25 artigos.

2. Mapa conceitual

Figura 1. Mapa conceitual esquemático



FORT: follicular output rate

Tabela 1. Resultados estratégia de localização e seleção de artigos

Palavras-chave	Base de dados	
	PUBMED	COCHRANE
Infertility	61332	5620
In vitro fertilization	32830	3820
Ovarian response	23337	2501
Follicular output rate	7	9
Corifollitropin alfa OR long-acting FSH	104	95
Corifollitropin alfa OR long-acting FSH AND menotropin OR human menopausal gonadotropin	7	2
Corifollitropin alfa OR long-acting FSH AND ovarian response	38	39
Corifollitropin alfa OR long-acting FSH AND follicular output rate	0	0
Corifollitropin alfa OR long-acting FSH AND ovarian response AND in vitro fertilization	18	13
Corifollitropin alfa OR long-acting FSH AND menotropin OR human menopausal gonadotropin AND in vitro fertilization	3	1

3. Estimulação ovariana controlada

O uso de medicamentos para estimular o desenvolvimento folicular e a ovulação, com o intuito de coletar oócitos para FIV, é chamado de EOC

(Zegers-Hochschild et al. 2009). A EOC é o componente-chave das TRA que mudou a prática clínica de ciclos naturais monofoliculares para ciclos estimulados com desenvolvimento multifolicular (Lensen et al. 2018). O uso de gonadotrofinas tem por objetivo aumentar a eficácia da FIV, pois um maior número de oócitos recuperados se relaciona com o principal desfecho reprodutivo, a taxa de nascidos vivos (Sunkara et al. 2011; Sunkara et al. 2016; Drakopoulos et al. 2016). A quantidade de oócitos para fertilização não se relaciona com maiores taxas de gestação somente por aumentar o número de embriões disponíveis para transferência, mas também pela possibilidade de cultura estendida de embriões, permitindo a seleção dos com melhor qualidade para transferência (Fauser, Devroey, and Macklon 2005).

A magnitude da resposta ovariana está relacionada com o protocolo de estimulação utilizado, tipo e dose de gonadotrofina, e características da paciente (Arce et al. 2014). Diversos regimes de uso são relatados na literatura, com divergências entre doses, esquema “*step-up*” ou “*down-up*”, protocolos com agonista ou antagonista do GnRH, entre outras. Cabe avaliação individual do perfil de efeitos adversos inerentes a cada regime adotado, baseada no desfecho desejado (Arslan et al. 2005; Macklon et al. 2006; Fauser et al. 2008; Grisendi and La Marca 2017).

Dentre as gonadotrofinas, há disponibilidade de preparações com HMG (Menopur®, Ferring, Brasil), obtido da urina de mulheres pós-menopáusicas – contém FSH e hormônio luteinizante (LH); FSH urinário purificado (uFSH) e FSH recombinante (rFSH) – formas de aplicação diária – e mais recentemente de uma forma de FSH recombinante de longa ação, a corifolitropina alfa (Elonva®, Schering-Plough, Brasil), que vem sendo comercializada no mercado

européu e brasileiro, porém ainda não foi aprovada pelo Food and Drug Administration nos Estados Unidos (Fauser et al. 2009).

No protocolo com uso das gonadotrofinas de aplicação diária, usualmente inicia-se entre o primeiro e terceiro dia da menstruação (classificado como primeiro dia do ciclo), com doses entre 150 e 300 unidades internacionais (UI) de FSH por dia, sendo alteradas conforme a resposta ovariana da paciente. Devido ao risco de luteinização precoce dos folículos (aproximadamente 20-25% dos ciclos podem ter um pico de LH durante a metade da fase folicular devido ao feedback positivo da alta concentração de estrogênio) e conseqüente cancelamento do ciclo. Para prevenção deste fenômeno é necessária a supressão da adeno-hipófise com uso de agonistas ou antagonistas do GnRH (Macklon et al. 2006).

Em protocolos com agonistas do GnRH, devido ao efeito “*flare*” (hiperestimulação inicial dos receptores por aproximadamente 2 semanas) desse medicamento, deve-se introduzir seu uso na fase lútea do ciclo anterior e manter até a administração do HCG, chamado de “protocolo longo” (Siristatidis et al. 2015). Protocolos com antagonista do GnRH suprimem imediatamente a adeno-hipófise, podendo ser iniciado apenas no meio da fase folicular (protocolo fixo – inicia no dia 6; protocolo flexível – baseado em níveis altos de estradiol e tamanho folicular) (Macklon et al. 2006).

Uma metanálise publicada em 2014 comparando efetividade e segurança do uso de agonistas ou antagonistas do GnRH em pacientes submetidas à FIV, mostrou que protocolos com antagonistas do GnRH tiveram menor período de estimulação, com menores doses de gonadotrofinas, menor número de oócitos retirados e menor nível de estradiol no dia da administração

do HCG, o que culmina com menor risco de desenvolvimento da SHO, e que não houve diferença nas taxas de gestação e nascidos vivos entre os dois grupos (Xiao, Su, and Zeng 2014).

No ciclo ovariano natural, a ovulação é induzida pelo pico de LH devido ao feedback central positivo dos altos níveis de estradiol no final da fase folicular. Como explicado previamente, no ciclo induzido esses níveis encontram-se altos durante o meio da fase folicular, e a adeno-hipófise necessita ser bloqueada para não ocorrer luteinização precoce. Portanto, lança-se uso de HCG exógeno para este fim, por HCG e LH compartilharem o mesmo receptor. Também pode ser feito uso de LH recombinante e agonistas do GnRH (em casos de protocolos com antagonistas do GnRH). A administração de 5000 a 10000 UI de HCG é realizada após descontinuação do uso de gonadotrofinas, quando há iminência de maturidade oocitária, sendo baseado em critérios ultrassonográficos (rápido crescimento folicular e tamanho folicular) ou níveis de estradiol (dobro do nível sérico prévio ou platô por 24 horas). Procede-se a punção ovariana 36 horas após administração do HCG (Macklon et al. 2006).

A quantidade máxima de embriões a serem transferidos depende da lei vigente em cada país. A Resolução do CFM 2.168/2017 estipula que em mulheres até 35 anos é permitida transferência de até dois embriões, entre 36 e 39 anos até três, e para aquelas com mais de 40 anos o limite é de quatro embriões. Embriões não transferidos podem ser criopreservados para tentativas subsequentes, sem necessidade de repetir a EOC.

4. Resposta ovariana

A reserva ovariana é a base da resposta do ovário à indução da ovulação. Diversos testes para avaliação de reserva ovariana já foram estudados, como hormônio antimulleriano (AMH), FSH basal, inibina B e contagem de folículos antrais (AFC) (Fanchin et al. 1994; Hall, Welt, and Cramer 1999; La Marca et al. 2010), e esforços para relacioná-los como preditores de desfechos reprodutivos seguem sendo publicados (Broekmans et al. 2006; Lensen et al. 2018; van Tilborg et al. 2017; Oudshoorn et al. 2017; Grisendi and La Marca 2017). Atualmente, idade, AMH e AFC são considerados os melhores preditores da resposta ovariana (La Marca and Sunkara 2014; Broekmans et al. 2006).

A resposta ovariana pode ser avaliada por diversos critérios, sendo os Critérios de Bolonha um dos mais utilizados. Porém o FORT é uma medida objetiva da responsividade folicular que nos fornece uma melhor avaliação da resposta biológica individual das pacientes, e que já se relacionou a desfechos reprodutivos em estudos anteriores (Genro et al. 2011; Gallot et al. 2012; Zhang et al. 2013; Hassan et al. 2017).

4.1 Critérios de Bolonha

Os critérios de Bolonha (2010) foram desenvolvidos com o objetivo de obter um consenso na definição e diagnóstico de más respondedoras à estimulação controlada ovariana.

Pelo menos duas das seguintes três características têm de estar presentes:

1. Idade materna avançada (≥ 40 anos) ou qualquer outro fator de risco para má resposta ovariana;
2. Uma má resposta ovariana prévia (\leq três oócitos com protocolo convencional de estimulação);
3. Um teste de reserva ovariana anormal (AFC $< 5-7$ folículos ou AMH $< 0,5-1,1$ ng/ml).

Dois episódios de má resposta após estimulação máxima são suficientes para definir uma paciente como má respondedora na ausência de idade materna avançada ou alteração em um teste de reserva ovariana (Ferraretti et al. 2011).

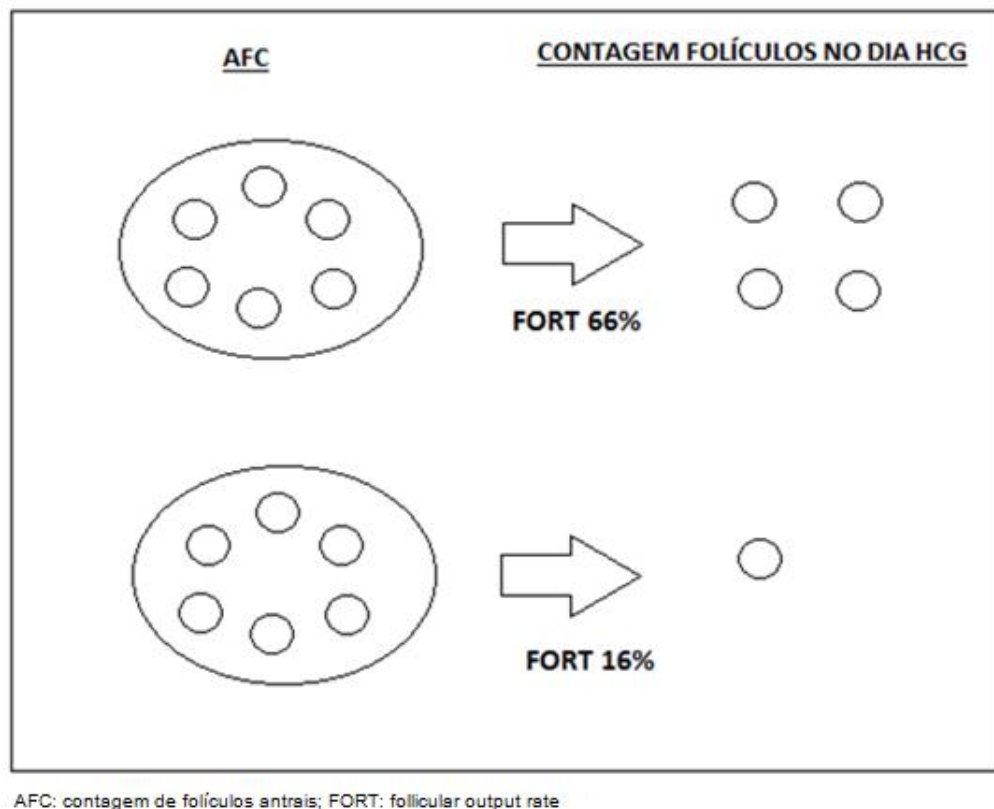
4.2 Follicular Output Rate (FORT)

O FORT avalia a quantidade (em percentual) de folículos antrais que responderam à estimulação ovariana (Figura 2). É calculado como a relação de folículos pré-ovulatórios (16 – 22 mm de diâmetro) contados no dia de administração do indutor da ovulação $\times 100 /$ pequenos folículos antrais (3 – 8 mm de diâmetro) em ecografia de base.

Ao analisar este cálculo se observa que a resposta será uma proporção dos folículos antrais que responderam ao estímulo exógeno de gonadotrofinas, levando em conta, primordialmente, o potencial biológico da paciente. Por exemplo, uma paciente de 40 anos, com cinco folículos antrais contados na ecografia de base, e dois folículos > 16 mm no dia da aplicação do HCG resultando em dois oócitos, se avaliada pelos critérios de Bolonha, será classificada como má respondedora. Todavia, se a responsividade da coorte

folicular pré-existente for avaliada, a paciente teria um FORT normal. Utilizando o FORT, os ciclos de EOC podem ser individualizados, baseando-se no potencial de cada paciente. Assim, em ciclos subsequentes, pacientes com FORT normal/alto podem aplicar a mesma dose de gonadotrofinas, enquanto pacientes com FORT baixo devem ter o protocolo de estimulação reavaliado e outras estratégias, para maximizar a efetividade, implementadas (Hassan et al. 2017).

Figura 2. Esquemática do FORT



5. Corifolitropina alfa

FSH, LH, HCG e hormônio tireoestimulante (TSH) compõe uma família de glicoproteínas que são heterodímeros com duas unidades: uma alfa e uma

beta. A subunidade alfa é a mesma para todos esses hormônios, diferindo entre eles a subunidade beta. A subunidade beta do HCG e do LH são muito semelhantes, com exceção da fração final do HCG, conhecida como CTP, que lhe confere meia vida mais longa em relação ao LH (Fares et al. 1992; Duijkers et al. 2002).

As preparações clássicas de FSH disponíveis no mercado, HMG, uFSH, rFSH são estruturalmente, biologicamente e bioquimicamente idênticas ao FSH humano endógeno, sendo necessário, portanto, sua administração diária para EOC.

A corifolitropina alfa é uma forma de FSH recombinante com atividade estendida de ação sete dias após uma única aplicação. Compõe-se de uma subunidade alfa idêntica ao FSH humano e uma subunidade beta híbrida, que consiste em uma fusão da subunidade beta do FSH com a do HCG (Fauser et al. 2009; Devroey et al. 2009)

A dose ideal de corifolitropina alfa foi definida através de um modelo farmacocinético-farmacodinâmico envolvendo parâmetros que refletissem a resposta ovariana (De Greef et al. 2010), sendo definida a dose de 150 µg para pacientes com peso corporal maior que 60 kg e 100 µg até 60 kg. Segurança de uso em pacientes obesas ainda não foi estabelecida.

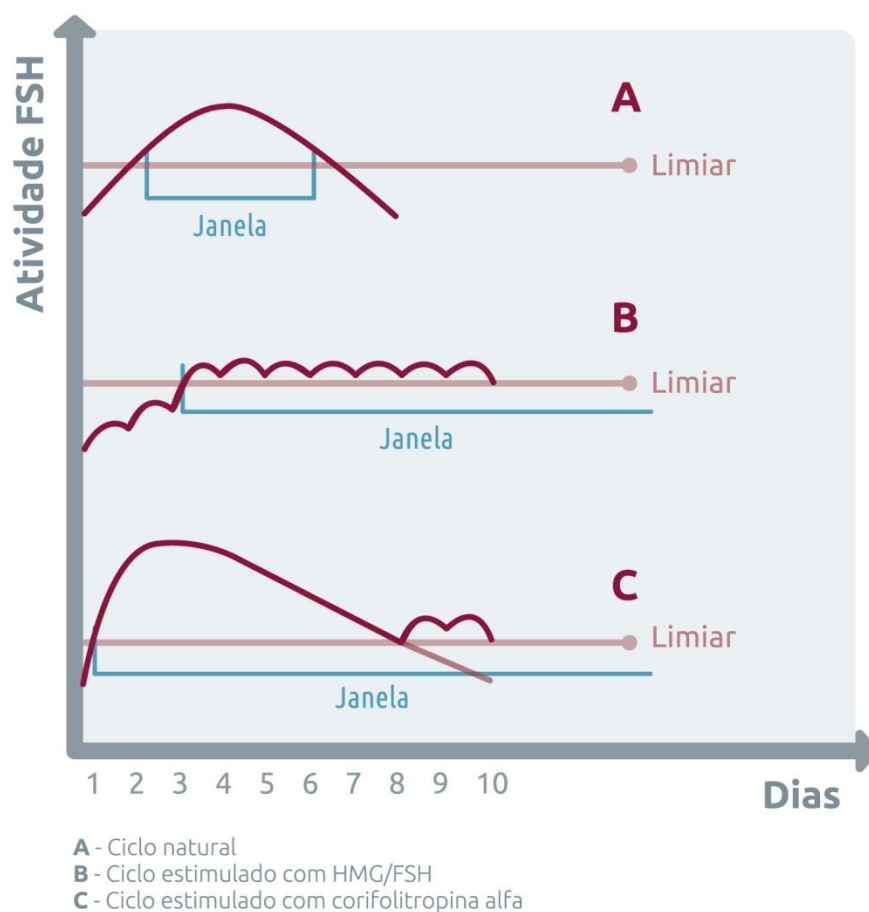
Em ciclos induzidos com corifolitropina alfa, lança-se mão do uso de doses suplementares de HMG ou rFSH a partir do dia 8 do ciclo, caso necessário para alcançar o tamanho folicular para indução da maturação oocitária e subsequente punção ovariana (Fauser et al. 2009).

5.1 Farmacocinética

Durante a fase folicular do ciclo menstrual normal, o FSH eleva-se gradualmente com objetivo de estimular as células da granulosa, que conseqüentemente irão produzir estradiol e inibina B. Esta última irá realizar o feedback negativo em relação ao FSH, que terá sua secreção diminuída após alguns dias. Esse é um dos mecanismos que garante o desenvolvimento monofolicular em ciclos espontâneos (Fauser and Van Heusden 1997). Entretanto, existe também o conceito de limiar de FSH para induzir a ovulação, que consiste em um determinado platô em que se ultrapassado existiria a conseqüente estimulação folicular. O período que o FSH permanece acima desse limiar é chamado de “janela do FSH”, onde ocorre a seleção folicular (Macklon et al. 2006). Na EOC, as doses administradas de FSH objetivam manter a sua concentração acima desse limiar, para garantir o crescimento multifolicular. O rFSH e o HMG apresentam uma meia-vida relativamente curta, de aproximadamente 30 horas e pico de ação dentro de 10 – 12 horas após aplicação. Assim, são necessárias injeções diárias para evitar que o nível sérico caia abaixo do limiar e conseqüentemente bloqueie o crescimento folicular. Além disso, níveis sérios são alcançados apenas após três a cinco dias (Macklon et al. 2006).

Na corifolitropina alfa, a adição do CTP à subunidade beta do FSH aumentou a sua meia-vida para aproximadamente 65 horas e pico de ação em 25 – 45 horas após aplicação (Duijkers et al. 2002). Desse modo, há maior atividade do FSH nos dois primeiros dias, seguidos por queda gradual até o 8^a dia, quando é necessário iniciar aplicação suplementar diária de FSH. A figura 3 representa o padrão farmacocinético das duas drogas em relação ao ciclo ovariano.

Figura 3. Demonstração da ação farmacocinética das drogas no ciclo ovariano



5.2 Corifolitropina alfa e desfechos na estimulação ovariana controlada

O primeiro relato de caso de um nascimento após EOC com corifolitropina alfa foi publicado em 2003 na Holanda (Beckers et al. 2003). Devido ser um medicamento relativamente novo no arsenal farmacêutico para EOC, diversos estudos vêm tentando mostrar sua eficácia semelhante aos medicamentos padrão e perfil de segurança.

O estudo ENGAGE (Devroey et al. 2009) foi um ensaio duplo cego, randomizado e multicêntrico envolvendo 1509 pacientes submetidas à EOC

para FIV comparando 150 µg de corifolitropina alfa em aplicação única e 200UI diárias de rFSH, em protocolo com antagonista do GnRH. Esse ensaio mostrou não haver diferença estatisticamente significativa entre taxas de gestação, número de oócitos retirados e MII, dias de duração da EOC e qualidade embrionária.

O estudo ENSURE (Corifollitropin Alfa Ensure Study Group 2010) teve desenho semelhante ao ENGAGE, porém envolvendo apenas 396 pacientes com peso corporal menor que 60 kg e comparando a dose de 100 µg de corifolitropina alfa em aplicação única e 200UI diárias de rFSH. Esse ensaio também não encontrou diferença entre taxas de gestação, número de oócitos retirados e MII, dias de duração da EOC e qualidade embrionária.

Uma revisão sistemática da Cochrane de 2012 envolvendo quatro ensaios clínicos randomizados com um total de 2335 pacientes, comparando EOC com rFSH e corifolitropina alfa também não encontrou diferenças nas taxas de gestação, número de oócitos retirados e MII, dias de duração da EOC e qualidade embrionária (Pouwer, Farquhar, and Kremer 2012).

Entretanto, corifolitropina alfa se mostrou superior em número de oócitos retirados e teve maior taxa de SHO em comparação à rFSH em uma revisão sistemática (Youssef et al. 2012), apesar de não haver diferença entre as taxas de gestação. A partir disso, estudos subsequentes avaliaram a resposta de pacientes classificadas como más respondedoras à corifolitropina alfa.

Em um ensaio clínico randomizado conduzido apenas com pacientes classificadas como má respondedoras comparando 150 µg corifolitropina alfa e 450UI rFSH para EOC não se encontrou diferença entre o número de oócitos recuperados e qualidade embrionária (Kolibianakis et al. 2014). Outro estudo

publicado em 2015 (Boostanfar et al. 2015) envolvendo 1390 pacientes com idade entre 35 e 42 anos, mostrou não haver diferença em relação a taxa de nascidos vivos, taxas de gestação, número de oócitos retirados e efeitos adversos, incluindo SHO, entre 150 µg de corifolitropina alfa em aplicação única e 300UI de rFSH aplicação diária por 7 dias.

Em 2017 um ensaio clínico multicêntrico avaliando pacientes má respondedoras pelos critérios de Bolonha comparando 150 µg de corifolitropina alfa seguido de 300UI de HMG a partir do 8º dia até o dia do HCG e 300UI de rFSH também não encontrou diferença em relação a taxa de gestações e número de oócitos retirados. Porém o grupo de pacientes que fez uso de corifolitropina alfa teve maior de número de embriões criopreservados (Drakopoulos et al. 2017).

Apesar de ter sido comprovada a ação da corifolitropina alfa no crescimento folicular através do aumento dos níveis sérios de inibina B (Duijkers et al. 2002), ainda não existem estudos bem delineados para determinar o impacto do uso desta medicação na dinâmica do desenvolvimento folicular. Após melhor elucidação desse processo, análises para individualização do tratamento baseado na resposta biológica de cada paciente podem ser aventadas.

JUSTIFICATIVA

Casais inférteis que necessitam recorrer a técnicas de reprodução assistida são submetidos a um grande estresse emocional e financeiro durante este processo. Além da frustração inerente ao risco de não obter sucesso ao final da jornada, há o estresse associado ao fato do casal se enxergar como “doente” e a exigência de diversas “consultas médicas”, envolvendo a necessidade de aplicação de medicamentos, gerando estresse físico e mental nesses pacientes. Devido a isso, vários casais desistem do tratamento antes de obter uma gestação (Rajkhowa, Mcconnell, and Thomas 2006).

Sendo assim, o desenvolvimento de ciclos de reprodução assistida mais “amigáveis” e ao mesmo tempo efetivos é uma demanda necessária. E nesse contexto, a possibilidade de o casal não necessitar aplicar medicamentos diariamente pode contribuir para diminuir tanto o estresse físico como emocional, como também a chance de erro de uso de medicamentos.

Diversos estudos vêm sendo publicados para mostrar a efetividade e segurança da corifolitropina alfa na estimulação ovariana controlada. Porém, essa droga apresenta uma farmacocinética diferente das demais disponíveis, devido à aplicação em bolus de FSH (Fauser et al. 2009). Até o momento, o efeito dessa aplicação na responsividade folicular ainda não foi avaliado. O FORT é uma medida direta e objetiva da resposta folicular às gonadotrofinas e já foi relacionado a desfechos reprodutivos previamente, sendo a ferramenta de escolha para essa avaliação, devido a fácil aplicação na prática clínica e facilidade para comparações de resultados entre estudos subsequentes.

HIPÓTESES

1. Hipótese nula

Corifolitropina alfa e menotropina não diferem na resposta da coorte folicular medida pelo FORT de pacientes com ciclos menstruais regulares submetidas a FIV.

2. Hipótese alternativa

Corifolitropina alfa e menotropina diferem na resposta da coorte folicular medida pelo FORT de pacientes com ciclos menstruais regulares submetidas a FIV.

OBJETIVOS

1. Objetivo principal

Avaliar se a administração de corifolitropina alfa modifica a resposta da coorte folicular, mensurada pelo FORT, comparado a menotropina, na estimulação ovariana controlada para FIV.

2. Objetivos secundários

Avaliar se há diferença entre corifolitropina alfa e menotropina em relação a:

- Número de oócitos recuperados;
- Número de MII recuperados;
- Número de embriões;
- Qualidade embrionária;
- Duração da estimulação ovariana controlada;
- Taxas de gestação.

REFERÊNCIAS

- Arce, JC, AN Andersen, M Fernández-Sánchez, H Visnova, E Bosch, JA García-Velasco, P Barri, P de Sutter, BM Klein, and BC Fauser. 2014. "Ovarian Response to Recombinant Human Follicle-Stimulating Hormone: A Randomized, Antimüllerian Hormone–stratified, Dose–response Trial in Women Undergoing in Vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection." *Fertility and Sterility* 102 (6): 1633–1640.e5. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.08.013>.
- Arslan, M, S Bocca, S Mirkin, G Barroso, L Stadtmauer, and S Oehninger. 2005. "Controlled Ovarian Hyperstimulation Protocols for in Vitro Fertilization: Two Decades of Experience after the Birth of Elizabeth Carr." *Fertility and Sterility* 84 (3): 555–69. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.02.053>.
- Beckers, NGM, NS Macklon, P Devroey, P Platteau, PJ Boerrigter, and BCJM Fauser. 2003. "First Live Birth after Ovarian Stimulation Using a Chimeric Long-Acting Human Recombinant Follicle-Stimulating Hormone (FSH) Agonist (RecFSH-CTP) for in Vitro Fertilization." *Fertility and Sterility* 79 (3): 621–23. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)04804-5](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)04804-5).
- Boostanfar, R, B Shapiro, M Levy, Z Rosenwaks, H Witjes, BJ Stegmann, J Elbers, K Gordon, and B Mannaerts. 2015. "Large, Comparative, Randomized Double-Blind Trial Confirming Noninferiority of Pregnancy Rates for Corifollitropin Alfa Compared with Recombinant Follicle-Stimulating Hormone in a Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist Controlled Ovarian Stimulation Pr." *Fertility and Sterility* 104 (1): 94–

103.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.04.018>.

Broekmans, F. J., J. Kwee, D. J. Hendriks, B. W. Mol, and C. B. Lambalk. 2006.

“A Systematic Review of Tests Predicting Ovarian Reserve and IVF Outcome.” *Human Reproduction Update*.

<https://doi.org/10.1093/humupd/dml034>.

Corifollitropin Alfa Ensure Study Group. 2010. “Corifollitropin Alfa for Ovarian

Stimulation in IVF: A Randomized Trial in Lower-Body-Weight Women.”

Reproductive BioMedicine Online 21 (1): 66–76.

<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2010.03.019>.

Devroey, P, R Boostanfar, NP Koper, BMJL Mannaerts, PC Ijzerman-Boon, and

BCJM Fauser. 2009. “A Double-Blind, Non-Inferiority RCT Comparing

Corifollitropin Alfa and Recombinant FSH during the First Seven Days of

Ovarian Stimulation Using a GnRH Antagonist Protocol.” *Human*

Reproduction 24 (12): 3063–72. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep291>.

Drakopoulos, P, C Blockeel, D Stoop, M Camus, M De Vos, H Tournaye, and

NP Polyzos. 2016. “Conventional Ovarian Stimulation and Single Embryo

Transfer for IVF/ICSI. How Many Oocytes Do We Need to Maximize

Cumulative Live Birth Rates after Utilization of All Fresh and Frozen

Embryos?” *Human Reproduction* 31 (2): 370–76.

<https://doi.org/10.1093/humrep/dev316>.

Drakopoulos, P, TNL Vuong, NAV Ho, A Vaiarelli, MT Ho, C Blockeel, M

Camus, et al. 2017. “Corifollitropin Alfa Followed by Highly Purified HMG

versus Recombinant FSH in Young Poor Ovarian Responders: A

Multicentre Randomized Controlled Clinical Trial.” *Human Reproduction* 32 (11): 2225–33. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex296>.

Duijkers, IJM, C Klipping, PJ Boerrigter, CSM Machielsen, JJ De Bie, and G Voortman. 2002. “Single Dose Pharmacokinetics and Effects on Follicular Growth and Serum Hormones of a Long-Acting Recombinant FSH Preparation (FSH-CTP) in Healthy Pituitary-Suppressed Females.” *Human Reproduction (Oxford, England)* 17 (8): 1987–93. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.8.1987>.

Fanchin, R, D De Ziegler, F Olivennes, J Taieb, A Dzik, and R Frydman. 1994. “Endocrinology: Exogenous Follicle Stimulating Hormone Ovarian Reserve Test (EFORT): A Simple and Reliable Screening Test for Detecting ‘poor Responders’ in in-Vitro Fertilization.” *Human Reproduction* 9 (9): 1607–11. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a138760>.

Fares, FA, N Suganuma, K Nishimori, PS LaPolt, AJ Hsueh, and I Boime. 1992. “Design of a Long-Acting Follitropin Agonist by Fusing the C-Terminal Sequence of the Chorionic Gonadotropin Beta Subunit to the Follitropin Beta Subunit.” *Proceedings of the National Academy of Sciences* 89 (May): 4304–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.10.4304>.

Fausser, B C, K. Diedrich, P. Devroey, and Evian Annual Reproduction Workshop Group 2007. 2008. “Predictors of Ovarian Response: Progress towards Individualized Treatment in Ovulation Induction and Ovarian Stimulation.” *Human Reproduction Update* 14 (1): 1–14. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmm034>.

- Fauser, BC, P Devroey, and NS Macklon. 2005. "Multiple Birth Resulting from Ovarian Stimulation for Subfertility Treatment." *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66478-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66478-1).
- Fauser, BC, and AM Van Heusden. 1997. "Manipulation of Human Ovarian Function: Physiological Concepts and Clinical Consequences." *Endocrine Reviews* 18 (1): 71–106. <https://doi.org/10.1210/er.18.1.71>.
- Fauser, BCJM, MJL Mannaerts, P Devroey, A Leader, I Boime, and DT Baird. 2009. "Advances in Recombinant DNA Technology: Corifollitropin Alfa, a Hybrid Molecule with Sustained Follicle-Stimulating Activity and Reduced Injection Frequency." *Human Reproduction Update* 15 (3): 309–21. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmn065>.
- Ferraretti, AP, A La Marca, BCJM Fauser, B Tarlatzis, G Nargund, and L Gianaroli. 2011. "ESHRE Consensus on the Definition of 'poor Response to Ovarian Stimulation for in Vitro Fertilization: The Bologna Criteria.'" *Human Reproduction* 26 (7): 1616–24. <https://doi.org/10.1093/humrep/der092>.
- Gallot, V, AL Berwanger Da Silva, V Genro, M Grynberg, N Frydman, and R Fanchin. 2012. "Antral Follicle Responsiveness to Follicle-Stimulating Hormone Administration Assessed by the Follicular Output RaTe (FORT) May Predict in Vitro Fertilization-Embryo Transfer Outcome." *Human Reproduction* 27 (4): 1066–72. <https://doi.org/10.1093/humrep/der479>.
- Genro, VK, M Grynberg, JB Scheffer, I Roux, R Frydman, and R Fanchin. 2011. "Serum Anti-Müllerian Hormone Levels Are Negatively Related to Follicular Output RaTe (FORT) in Normo-Cycling Women Undergoing Controlled

Ovarian Hyperstimulation.” *Human Reproduction* 26 (3): 671–77.
<https://doi.org/10.1093/humrep/deq361>.

Greef, R De, AS Zandvliet, AFJ De Haan, PC Ijzerman-Boon, M Marintcheva-Petrova, and BMJL Mannaerts. 2010. “Dose Selection of Corifollitropin Alfa by Modeling and Simulation in Controlled Ovarian Stimulation.” *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 88 (1): 79–87.
<https://doi.org/10.1038/clpt.2010.54>.

Grisendi, V, and A La Marca. 2017. “Individualization of Controlled Ovarian Stimulation in Vitro Fertilization Using Ovarian Reserve Markers.” *Minerva Ginecologica*. <https://doi.org/10.23736/S0026-4784.17.04044-8>.

Hall, JE, CK Welt, and DW Cramer. 1999. “Inhibin A and Inhibin B Reflect Ovarian Function in Assisted Reproduction but Are Less Useful at Predicting Outcome.” *Human Reproduction* 14 (2): 409–15.
<https://doi.org/10.1093/humrep/14.2.409>.

Hassan, A, M Kotb, A AwadAllah, A Wahba, and N Shehata. 2017. “Follicular Output Rate Can Predict Clinical Pregnancy in Women with Unexplained Infertility Undergoing IVF/ ICSI: A Prospective Cohort Study.” *Reproductive BioMedicine Online* 34: 598–604.
<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.03.004>.

Kolibianakis, EM, CA Venetis, JK Bosdou, L Zepiridis, K Chatzimeletiou, A Makedos, S Masouridou, S Triantafillidis, A Mitsoli, and BC Tarlatzis. 2014. “Corifollitropin Alfa Compared with Follitropin Beta in Poor Responders Undergoing ICSI: A Randomized Controlled Trial.” *Human Reproduction* 0

(0). Oxford University Press: 1–9. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu301>.

La Marca, A, G Sighinolfi, D Radi, C Argento, E Baraldi, A Carducci Arsenio, G Stabile, and A Volpe. 2009. “Anti-Müllerian Hormone (AMH) as a Predictive Marker in Assisted Reproductive Technology (ART).” *Human Reproduction Update*. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp036>.

La Marca, A, and SK Sunkara. 2014. “Individualization of Controlled Ovarian Stimulation in IVF Using Ovarian Reserve Markers: From Theory to Practice.” *Human Reproduction Update* 20 (1): 124–40. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt037>.

Lensen, SF, J Wilkinson, JA Leijdekkers, A La Marca, BWJ Mol, J Marjoribanks, H Torrance, and FJ Broekmans. 2018. “Individualised Gonadotropin Dose Selection Using Markers of Ovarian Reserve for Women Undergoing in Vitro Fertilisation plus Intracytoplasmic Sperm Injection (IVF/ICSI).” *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012693.pub2>.

Macklon, NS, RL Stouffer, LC Giudice, and BCJM Fauser. 2006. “The Science behind 25 Years of Ovarian Stimulation for in Vitro Fertilization.” *Endocrine Reviews*. <https://doi.org/10.1210/er.2005-0015>.

Oudshoorn, SC, TC van Tilborg, MJC Eijkemans, GJE Oosterhuis, J Friederich, MHA van Hooff, EJP van Santbrink, et al. 2017. “Individualized versus Standard FSH Dosing in Women Starting IVF/ICSI: An RCT. Part 2: The Predicted Hyper Responder.” *Human Reproduction* 32 (12): 2506–14. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex319>.

- Pouwer, AW, C Farquhar, and JAM Kremer. 2012. "Long-Acting FSH versus Daily FSH for Women Undergoing Assisted Reproduction." *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 6. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009577.pub2>. Copyright.
- Rajkhowa, M, A McConnell, and GE Thomas. 2006. "Reasons for Discontinuation of IVF Treatment: A Questionnaire Study." *Human Reproduction* 21 (2): 358–63. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei355>.
- Sadeghi, MR. 2018. "The 40th Anniversary of IVF: Has ART's Success Reached Its Peak?" *Journal of Reproduction and Infertility*, 2018. <http://www.abc.net.au/radionational/>.
- Siristatidis, CS, A Gibreel, G Basios, A Maheshwari, and S Bhattacharya. 2015. "Gonadotrophin-Releasing Hormone Agonist Protocols for Pituitary Suppression in Assisted Reproduction - Siristatidis - 2015 - Cochrane Database of Systematic Reviews - Wiley Online Library." *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 11. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006919.pub4>.
- Sunkara, SK, A La Marca, NP Polyzos, PT Seed, and Y Khalaf. 2016. "Live Birth and Perinatal Outcomes Following Stimulated and Unstimulated IVF: Analysis of over Two Decades of a Nationwide Data." *Human Reproduction* 31 (10): 2261–67. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew184>.
- Sunkara, SK, V Rittenberg, N Raine-Fenning, S Bhattacharya, J Zamora, and A Coomarasamy. 2011. "Association between the Number of Eggs and Live Birth in IVF Treatment: An Analysis of 400 135 Treatment Cycles." *Human*

Reproduction 26 (7): 1768–74. <https://doi.org/10.1093/humrep/der106>.

Tilborg, TC van, SC Oudshoorn, MJC Eijkemans, MH Mochtar, RJT van Golde, A Hoek, WKH Kuchenbecker, et al. 2017. “Individualized FSH Dosing Based on Ovarian Reserve Testing in Women Starting IVF/ICSI: A Multicentre Trial and Cost-Effectiveness Analysis.” *Human Reproduction* 32 (12): 2485–95. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex321>.

Xiao, J, C Su, and X Zeng. 2014. “Comparisons of GnRH Antagonist versus GnRH Agonist Protocol in Supposed Normal Ovarian Responders Undergoing IVF: A Systematic Review and Meta-Analysis.” Edited by Xiuchun Tian. *PloS One* 9 (9): e106854. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106854>.

Youssef, MAM, M Van Wely, I Aboufoutouh, W El-Khyat, F van der Veen, and H Al-Inany. 2012. “Is There a Place for Corifollitropin Alfa in IVF/ICSI Cycles? A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Fertility and Sterility* 97 (4). Elsevier Inc.: 876–85. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.01.092>.

Zegers-Hochschild, F, G D Adamson, J De Mouzon, O Ishihara, R Mansour, K Nygren, E Sullivan, and S Van Der Poel. 2009. “The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology, 2009.” *Human Reproduction* 24 (11): 2683–87. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep343>.

Zhang, N, CF Hao, LL Zhuang, XY Liu, HF Gu, S Liu, and ZJ Chen. 2013. “Prediction of IVF/ICSI Outcome Based on the Follicular Output Rate.”

Reproductive BioMedicine Online 27: 147–53.

<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.04.012>.

ARTIGO

CORIFOLLITROPIN ALFA WAS NOT DETRIMENTAL TO FOLLICULAR OVARIAN RESPONSIVENESS MEASURED BY FOLLICULAR OUTPUT RATE (FORT)

ABSTRACT

STUDY QUESTION: does a single injection of corifollitropin alfa detrimental to follicular ovarian responsiveness measured by follicular output rate (FORT) when compared to human menopausal gonadotropin (HMG)?

SUMMARY ANSWER: A single dose of corifollitropin alfa applied on the first day of controlled ovarian hyperstimulation (COH), followed by HMG if necessary was not detrimental to follicular cohort when compared to daily doses of HMG. There were no differences between groups regarding FORT.

WHAT IS KNOWN ALREADY: Corifollitropin alfa has been demonstrated to be non-inferior to others gonadotropins in reproductive outcomes. However, corifollitropin alfa impact on follicular ovarian responsiveness has never been evaluated. FORT is an excellent option to assess objectively the follicular response to exogenous gonadotropins, which has already been related to reproductive outcomes in previous studies.

STUDY DESIGN, SIZE, DURATION: Three hundred-six infertile patients undergoing in vitro fertilization (IVF) were enrolled in this prospective study, from January 2017 to July 2018 in a human reproduction center.

PARTICIPANTS/ MATERIALS, SETTING, METHODS: Women aged 18 – 42 years old, with regular menstrual cycles and body mass index (BMI) <33 kg/m² were included in this study. Ovarian stimulation protocol was performed with a single dose of 100 µg (<60 kg) or 150 µg (≥60 kg) of corifollitropin alfa in group 1 (n = 147), which could be followed by daily administration of HMG beginning on day 8 if necessary, and 150-300 IU/day HMG in group 2 (n = 150), starting on cycle day 3, according to age, AMH level and AFC, in a gonadotropin-releasing hormone antagonist flexible protocol. Triggering of final oocyte maturation was performed by 5000UI of human chorionic gonadotropin (HCG). FORT was calculated as the ratio of pre-ovulatory follicle (16–22 mm in diameter) count on day of HCG × 100/small antral follicle (3 –8 mm in diameter) count at baseline. Nine patients were not able to the final analysis, due to cycle canceled before oocyte retrieved.

MAIN RESULTS AND THE ROLE OF CHANCE: Comparing ovarian stimulation between corifollitropin alfa and HMG, no differences regarding FORT were found (40.0% [Interquartile range (IQR) 25.0 – 66.66] for group 1 versus 40.83% [IQR 22.22 – 66.66] for group 2; p = 0.930). Patients treated with corifollitropin alfa had a higher number of embryos when compared with those from HMG group (3.0 [IQR 1.0 – 4.0] for group 1 versus 2.0 [IQR 1.0 – 4.0] for group 2; p = 0.04). Other secondary outcomes preset for this study were similar between groups.

LIMITATIONS, REASONS FOR CAUTION: This is not a randomized trial. Patients with diagnosis of polycystic ovarian syndrome (PCOS) or obese were excluded.

WIDER IMPLICATIONS OF THE FINDINGS: Corifollitropin alfa can be an excellent option to simplify IVF treatment due to a “patient-friendly” protocol.

STUDY FUNDING/ COMPETING INTEREST(S): No external funding was used for this study. No conflicts of interest are declared.

TRIAL REGISTRATION NUMBER: Not applicable.

Keywords: infertility, in vitro fertilization, corifollitropin alfa, ovarian response, follicular output rate.

INTRODUCTION

Controlled ovarian hyperstimulation goal is to achieve the highest number of mature oocyte suitable for IVF without adverse events to patients. Gonadotropin therapy has been used to increase the effectiveness of IVF by stimulating multiple follicle development (Sunkara et al. 2016). The efficiency of this approach is dependent on maintenance of adequate daily levels of FSH during COH (Fauser et al. 2009). Standard preparations of follicle stimulating hormone (FSH), as recombinant FSH (rFSH) and human menopausal gonadotropin (HMG) are widely used and these need to be applied by daily injections (Fares et al. 1992; Macklon et al. 2006; Fauser et al. 2009).

Corifollitropin alfa is a relatively new option to COH. Throughout recombinant DNA technology, a new recombinant FSH has been developed, which has an extended action of seven days after a single injection. This drug is composed of an alfa-subunit identical to that of FSH, in addition to a hybrid beta-subunit, consisting of FSH and human chorionic gonadotropin (HCG) beta-subunit (Fares et al. 1992; Duijkers et al. 2002). Several studies have been published showing the efficacy and safety about this drug in COH (Devroey et al. 2004, 2009; Youssef et al. 2012; Kolibianakis et al. 2014; Corifollitropin Alfa Ensure Study Group 2010; Drakopoulos et al. 2017). However, there are no published studies evaluating the results of this bolus to follicular ovarian responsiveness. Whereas in standard protocols with conventional gonadotropins, FSH activity increases daily up to stimulation day 5, when steady-state levels are reached (Fauser et al. 2009), in cycles using corifollitropin alfa the FSH activity declines during seven days of stimulation, hence this different pharmacokinetic could affect the follicular cohort response.

Taking into account only the number of oocyte retrieved, follicular responsiveness to exogenous gonadotropins is not necessarily assessed, due to the number of antral follicles that responded to stimulation is not considered, not reflecting the individual biological potential. Follicular output rate (FORT) is an excellent option to evaluate the follicular response objectively, owing to it is not influenced by the size of the pre-existing cohort of antral follicles, but rather by showing the proportion of follicles which has responded during COH. Besides that, FORT has already been related to reproductive outcomes in previous studies (Genro et al. 2011; Gallot et al. 2012; Zhang et al. 2013; Rehman et al. 2015; Hassan et al. 2017). Moreover, follicular responsiveness to

exogenous FSH is a measure of oocyte competence. Good quality follicles are expected to have a more significant development during COH, hence resulting in a higher FORT, number of oocyte retrieved and embryos to transfer (Gallot et al. 2012).

Therefore, this data aimed to assess whether an administration of corifollitropin alfa modifies the follicular cohort, measured by FORT, compared to HMG in COH for IVF. Also, number of oocytes retrieved, number of metaphase II oocytes (MII), duration of stimulation, number of embryos, embryo quality and clinical pregnancy rates were compared.

MATERIAL AND METHODS

Design:

Prospective study was conducted including 306 infertile patients undergoing to IVF. The study was conducted together with the Insemine Human Reproduction Center in Porto Alegre, Brazil, from January 2017 to July 2018. Written informed consent was obtained from all eligible women who agreed to participate. The study was approved by the local ethic committee.

Patients were allocated for convenience into two groups: to receive corifollitropin alfa (Group 1) or HMG (Group 2). Figure 1 shows patients' enrollment.

Population:

Women aged 18 – 42 years old, with regular menstrual cycles and body mass index (BMI) <33.0 kg/m² were eligible for enrolling the study. Patients with previous ovarian surgery, current diagnosis of polycystic ovarian syndrome (PCOS) or other endocrinopathies, history of autoimmune or metabolic disorders were excluded.

Ovarian stimulation protocol:

Ovarian stimulation protocol was performed with a single dose of 100 µg (<60 kg) or 150 µg (≥60 kg) of corifollitropin alfa (Elonva, Schering-Plough, Brazil) in group 1, which could be followed by daily administration of HMG beginning on day 8 if necessary, and 150-300 IU/day HMG (menotropin, Menopur, Ferring, Brazil) in group 2, starting on cycle day 3, according to age, AMH level and AFC, plus gonadotropin-releasing hormone antagonist co-treatment (ganirelix 25mcg/day, Orgalutran, Schering-Plough, Brazil) in a flexible protocol (at least 1 follicle >14mm or 3 or more follicles >12mm). Doses were adjusted as needed by the patient according to the ultrasound, performing with a 6 MHz multifrequency transvaginal probe (Toshiba, Japan). The criteria for HCG administration (5.000 IU Choriomon, Biopharma, Brazil) was at least three follicles greater than 17 mm. Then, 36 hours later transvaginal oocyte retrieval was performed. After 3 or 5 days, one or two good-quality embryos were transferred. Remaining embryos were cryopreserved.

Outcomes measures:

Primary outcome measure was FORT. Secondary outcome measures included number of oocyte retrieved, MII, duration of stimulation, number of

embryos, embryo quality and clinical pregnancy rate. Adverse events, as ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) or drug-related complications were also monitored.

FORT was calculated as the ratio of pre-ovulatory follicle (16–22 mm in diameter) count on day of HCG \times 100/small antral follicle (3 –8 mm in diameter) count at baseline (Genro et al. 2011).

Embryo quality was assessed according to morphological criteria based on the overall blastomere number, size, appearance, and degree of fragmentation (Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology 2011).

Statistical Analysis:

Only patients that reached oocyte retrieval were analyzed. Normality of the distributions was assessed with the Shapiro-Wilk test. Parametric (independent sample Student T-test) and non-parametric (Mann–Whitney test) tests were used for comparison of continuous variables and Fisher's exact test for comparison of binary variables. Values are expressed as mean (\pm SD) and median (IQR). Differences were considered statistically significant if $P \leq 0.05$. A linear regression analysis was conducted to determine whether the groups' effect on FORT was independent of other confounding factors. All tests were performed with the SPSS version 18.0 (SPSS Inc., released 2009, PASW Statistics for Windows, version 18.0, Chicago).

Sample size:

Sample size calculation was performed based on a previous study (Genro et al. 2011), which found an average FORT in patients with regular menstrual cycles of 47.5%.

Considering the two drugs had a similar performance profile and assuming that a 14.5% difference in FORT between groups would be significant (based on the fact a FORT below of the 33rd percentile is considered low), 294 patients (147 in each group) would be necessary in order to have a power of 80%, using a Mann-Whitney test with a significance level of 0.05.

RESULTS

Three hundred-six infertile patients undergoing to in vitro fertilization, with mean age of 35.80 (SD \pm 4.44) years-old, were enrolled in this study (group 1 n = 152; group 2 n = 154). Of these study participants, 5/152 (1.6%) women in group 1 and 4/154 (1.3%) women in group 2 had canceled treatment before oocyte retrieval. FORT was calculated only in patients who had oocyte retrieval. Patients' characteristics per treatment group are shown in table 1.

Primary outcome:

Comparing ovarian stimulation between corifollitropin alfa and HMG, no differences in terms of FORT were found (40.0% [IQR 25.0 – 66.66] for group 1 versus 40.83% [IQR 22.22 – 66.66] for group 2; p = 0.930). A FORT below 33rd percentile was found in 36.36% (108/297) of patients, being classified as poor responders. However, even patients with a low AFC (<5 – 7) but resulting in a

FORT above 33rd percentile were considered normal responders. Poor responders were not different between two treatments groups (56 patients in group 1 versus 52 patients in group 2; $p = 0.598$).

Secondary outcomes:

Patients treated with corifollitropin alfa had a higher number of embryos when compared with those from HMG group (3.0 [IQR 1.0 – 5.0] for group 1 versus 2.0 [IQR 1.0 – 4.0] for group 2; $p = 0.04$). Other secondary outcomes preset for this study were similar between groups, including number of oocyte retrieved (5.0 [IQR 3.0 – 8.0] for group 1 versus 4.0 [IQR 2.0 – 7.0] for group 2; $p = 0.262$), MII (4.0 [IQR 2.0 – 7.0] for group 1 versus 3.0 [IQR 1.0 – 6.0] for group 2; $p = 0.248$), duration of stimulation (12 days [IQR 11.0 – 13.0] for group 1 versus 11 days [IQR 10.75 – 13.0] for group 2; $p = 0.383$), good quality embryos (91/147 for group 1 versus 93/150 for group 2; $p = 0.541$) and clinical pregnancy rate (34.87% for group 1 versus 33.12% for group 2; $p = 0.825$).

Trying to explain the difference in number of embryos, a separate analysis regarding fertilization rate was conducted, splitting patients into two groups: fertilization rate $\leq 50\%$ and $> 50\%$. No differences were found between treatment groups in number of patients with fertilization rate $> 50\%$ (91 patients in group 1 and 92 patients in group 2; $p = 0.830$).

Secondary outcomes and other efficacy endpoints results are presented in table 2.

No drug-related complications were related and severe OHSS.

A linear regression analysis was conducted to determine whether the groups' effect on FORT was independent of other confounding factors, as age, BMI, FSH, AMH, etiology of infertility and treatment protocol and any difference was found ($p > 0.05$).

DISCUSSION

The current study is the first evaluating the follicular ovarian responsiveness after administration of corifollitropin alfa, and it has shown that corifollitropin alfa for the initial seven days of ovarian stimulation, followed by HMG if necessary, was not inferior to daily HMG, when judged by FORT.

Whether COH with corifollitropin alfa or daily gonadotropins are equivalent regarding effectiveness and safety, the possibility of patients do not need to apply injections daily can contribute to reducing physical and emotional stress, as the chance of inappropriate use of medications (Rajkhowa, McConnell, and Thomas 2006). Besides, it undoubtedly simplifies IVF treatment due to it is employed in a GnRH antagonist protocol. Concerning duration of stimulation, this study has shown a median of 12 days and no significant differences were observed between the groups.

Cumulative live birth rate has been suggested to be a better outcome in IVF (Drakopoulos et al. 2016). Then, despite similar oocyte retrieved in both groups, a higher number of embryos were found in the corifollitropin alfa group, which could improve cryopreservation to following attempts.

According to some studies, corifollitropin alfa could result in a higher number of oocytes retrieved and OHSS (Youssef et al. 2012), [and](#) it has promising results in terms of pregnancy rates in patients fulfilling the Bologna criteria (Youssef et al. 2012; Polyzos et al. 2013). Hence, several papers have been published showing similar results in patients classified as poor responders (Kolibianakis et al. 2014; Drakopoulos et al. 2017). In the present study, patients were not classified as poor responders using Bologna criteria, yet a FORT below 33rd percentile was considered a poor response. In the same way of other studies, poor responders were not different between the two treatments groups.

Moreover, Bologna criteria have been criticized, due to might include heterogeneous subpopulations with different clinical prognosis. Hence, reduced ovarian reserve and age could be overlapping, even though age is the most important criteria which affects oocyte quality and quantity (Papathanasiou 2014). FORT tries to analyze the individual biological potential. For example, a 40-years patient with two follicles on HCG day was supposed to be classified as a poor responder (Ferraretti et al. 2011; Humaidan et al. 2016) and cycle may be canceled. Although, if the follicular responsiveness to FSH were analyzed, oocyte retrieval could be considered due to a standard or high FORT. Employing FORT, cycles could be tailored. Patients with high FORT may apply same FSH doses in subsequent cycles, whereas women with low FORT, in addition to higher FSH doses, other strategies to improve ovarian response could be attempted (Hassan et al. 2017).

Some limitations should be taken over. First, this is not a randomized trial (RCT). Nevertheless, the current study intended to test the drug effect on follicular cohort, which is appropriately evaluated with this design. FORT is a hard outcome, and it can be measured using an associative design instead of cause-effect (RCT). Moreover, a study conducted by only one clinic reduces the bias of data. Second, patients with PCOS were not included, neither obese patients ($\text{BMI} \geq 33 \text{ kg/m}^2$). Also, FORT limitations should take into account. FORT could not be assessed in patients having discontinued FSH treatment before HCG administration since their pre-ovulatory follicles could not be counted; FORT assumed that only 3–8 mm follicles respond coordinately to FSH, which could explain outliers values of FORT. Only 16–22 mm follicles effectively responded to FSH on HCG day by FORT. Trying to overcome this limitation, a strict follicle monitoring and ovulation triggering policies were respected. Wherefore, all patients received HCG as early as when ≥ 3 follicles reached pre-ovulatory maturation. Further studies should be performed to evaluate the impact of corifollitropin alfa on follicular cohort, highlighting PCOS and obese women.

In conclusion, corifollitropin alfa administration during COH for IVF was not detrimental to follicular ovarian responsiveness measured by FORT. This is the first report evaluating ovarian follicular response after corifollitropin alfa measured by FORT; demonstrating that the bolus effect of this drug is an excellent alternative for COH.

REFERENCES

- Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology. 2011. "Istanbul Consensus Workshop on Embryo Assessment: Proceedings of an Expert Meeting Q." *Reproductive BioMedicine Online* 22. Oozoa Biomedical Inc: 632–46. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2011.02.001>.
- Corifollitropin Alfa Ensure Study Group. 2010. "Corifollitropin Alfa for Ovarian Stimulation in IVF: A Randomized Trial in Lower-Body-Weight Women." *Reproductive BioMedicine Online* 21 (1): 66–76. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2010.03.019>.
- Devroey, P, R Boostanfar, NP Koper, BMJL Mannaerts, PC Ijzerman-Boon, and BCJM Fauser. 2009. "A Double-Blind, Non-Inferiority RCT Comparing Corifollitropin Alfa and Recombinant FSH during the First Seven Days of Ovarian Stimulation Using a GnRH Antagonist Protocol." *Human Reproduction* 24 (12): 3063–72. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep291>.
- Devroey, P, BC Fauser, P Platteau, NG Beckers, M Dhont, and BM Mannaerts. 2004. "Induction of Multiple Follicular Development by a Single Dose of Long-Acting Recombinant Follicle-Stimulating Hormone (FSH-CTP, Corifollitropin Alfa) for Controlled Ovarian Stimulation before in Vitro Fertilization." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89 (5): 2062–70. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031766>.
- Drakopoulos, P, C Blockeel, D Stoop, M Camus, M De Vos, H Tournaye, and NP Polyzos. 2016. "Conventional Ovarian Stimulation and Single Embryo Transfer for IVF/ICSI. How Many Oocytes Do We Need to Maximize

Cumulative Live Birth Rates after Utilization of All Fresh and Frozen Embryos?" *Human Reproduction* 31 (2): 370–76. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev316>.

Drakopoulos, P, TNL Vuong, NAV Ho, A Vaiarelli, MT Ho, C Blockeel, M Camus, et al. 2017. "Corifollitropin Alfa Followed by Highly Purified HMG versus Recombinant FSH in Young Poor Ovarian Responders: A Multicentre Randomized Controlled Clinical Trial." *Human Reproduction* 32 (11): 2225–33. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex296>.

Duijkers, IJM, C Klipping, PJ Boerrigter, CSM Machielsen, JJ De Bie, and G Voortman. 2002. "Single Dose Pharmacokinetics and Effects on Follicular Growth and Serum Hormones of a Long-Acting Recombinant FSH Preparation (FSH-CTP) in Healthy Pituitary-Suppressed Females." *Human Reproduction (Oxford, England)* 17 (8): 1987–93. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.8.1987>.

Fares, FA, N Suganuma, K Nishimori, PS LaPolt, AJ Hsueh, and I Boime. 1992. "Design of a Long-Acting Follitropin Agonist by Fusing the C-Terminal Sequence of the Chorionic Gonadotropin Beta Subunit to the Follitropin Beta Subunit." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 89 (May): 4304–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.10.4304>.

Fauser, BCJM, MJL Mannaerts, P Devroey, A Leader, I Boime, and DT Baird. 2009. "Advances in Recombinant DNA Technology: Corifollitropin Alfa, a Hybrid Molecule with Sustained Follicle-Stimulating Activity and Reduced Injection Frequency." *Human Reproduction Update* 15 (3): 309–21. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmn065>.

- Ferraretti, AP, A La Marca, BCJM Fauser, B Tarlatzis, G Nargund, and L Gianaroli. 2011. "ESHRE Consensus on the Definition of 'poor Response to Ovarian Stimulation for in Vitro Fertilization: The Bologna Criteria." *Human Reproduction* 26 (7): 1616–24. <https://doi.org/10.1093/humrep/der092>.
- Gallot, V, AL Berwanger Da Silva, V Genro, M Grynberg, N Frydman, and R Fanchin. 2012. "Antral Follicle Responsiveness to Follicle-Stimulating Hormone Administration Assessed by the Follicular Output RaTe (FORT) May Predict in Vitro Fertilization-Embryo Transfer Outcome." *Human Reproduction* 27 (4): 1066–72. <https://doi.org/10.1093/humrep/der479>.
- Genro, VK, M Grynberg, JB Scheffer, I Roux, R Frydman, and R Fanchin. 2011. "Serum Anti-Müllerian Hormone Levels Are Negatively Related to Follicular Output RaTe (FORT) in Normo-Cycling Women Undergoing Controlled Ovarian Hyperstimulation." *Human Reproduction* 26 (3): 671–77. <https://doi.org/10.1093/humrep/deq361>.
- Hassan, A, M Kotb, A AwadAllah, A Wahba, and N Shehata. 2017. "Follicular Output Rate Can Predict Clinical Pregnancy in Women with Unexplained Infertility Undergoing IVF/ ICSI: A Prospective Cohort Study." *Reproductive BioMedicine Online* 34: 598–604. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.03.004>.
- Humaidan, P, C Alviggi, R Fischer, and SC Esteves. 2016. "The Novel POSEIDON Stratification of 'Low Prognosis Patients in Assisted Reproductive Technology' and Its Proposed Marker of Successful Outcome." *F1000Research* 5: 2911. <https://doi.org/10.12688/f1000research.10382.1>.

- Kolibianakis, EM, CA Venetis, JK Bosdou, L Zepiridis, K Chatzimeletiou, A Makedos, S Masouridou, S Triantafillidis, A Mitsoli, and BC Tarlatzis. 2014. "Corifollitropin Alfa Compared with Follitropin Beta in Poor Responders Undergoing ICSI: A Randomized Controlled Trial." *Human Reproduction* 0 (0). Oxford University Press: 1–9. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu301>.
- Macklon, NS, RL Stouffer, LC Giudice, and BCJM Fauser. 2006. "The Science behind 25 Years of Ovarian Stimulation for in Vitro Fertilization." *Endocrine Reviews*. <https://doi.org/10.1210/er.2005-0015>.
- Papathanasiou, A. 2014. "Implementing the ESHRE 'poor Responder' Criteria in Research Studies: Methodological Implications." *Human Reproduction* 29 (9): 1835–38. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu135>.
- Polyzos, NP, M De Vos, R Corona, V Vloeberghs, C Ortega-Hrepich, D Stoop, and H Tournaye. 2013. "Addition of Highly Purified HMG after Corifollitropin Alfa in Antagonist-Treated Poor Ovarian Responders: A Pilot Study." *Human Reproduction* 28 (5): 1254–60. <https://doi.org/10.1093/humrep/det045>.
- Rajkhowa, M, A Mcconnell, and GE Thomas. 2006. "Reasons for Discontinuation of IVF Treatment: A Questionnaire Study." *Human Reproduction* 21 (2): 358–63. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei355>.
- Rehman, R, R Mustafa, T Hoor, R Khan, and H Gul. 2015. "Importance of Estimation of Follicular Output Rate (FORT) in Females Assisted by Intracytoplasmic Sperm Injection." *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology* 4 (1): 131–39. <https://doi.org/10.5455/2320-1770.ijrcog20150224>.

- Sunkara, SK, A La Marca, NP Polyzos, PT Seed, and Y Khalaf. 2016. "Live Birth and Perinatal Outcomes Following Stimulated and Unstimulated IVF: Analysis of over Two Decades of a Nationwide Data." *Human Reproduction* 31 (10): 2261–67. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew184>.
- Youssef, MAM, M Van Wely, I Aboufoutouh, W El-Khyat, F van der Veen, and H Al-Inany. 2012. "Is There a Place for Corifollitropin Alfa in IVF/ICSI Cycles? A Systematic Review and Meta-Analysis." *Fertility and Sterility* 97 (4). Elsevier Inc.: 876–85. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.01.092>.
- Zhang, N, CF Hao, LL Zhuang, XY Liu, HF Gu, S Liu, and ZJ Chen. 2013. "Prediction of IVF/ICSI Outcome Based on the Follicular Output Rate." *Reproductive BioMedicine Online* 27: 147–53. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.04.012>.

Figure 1. Patients' Enrollment

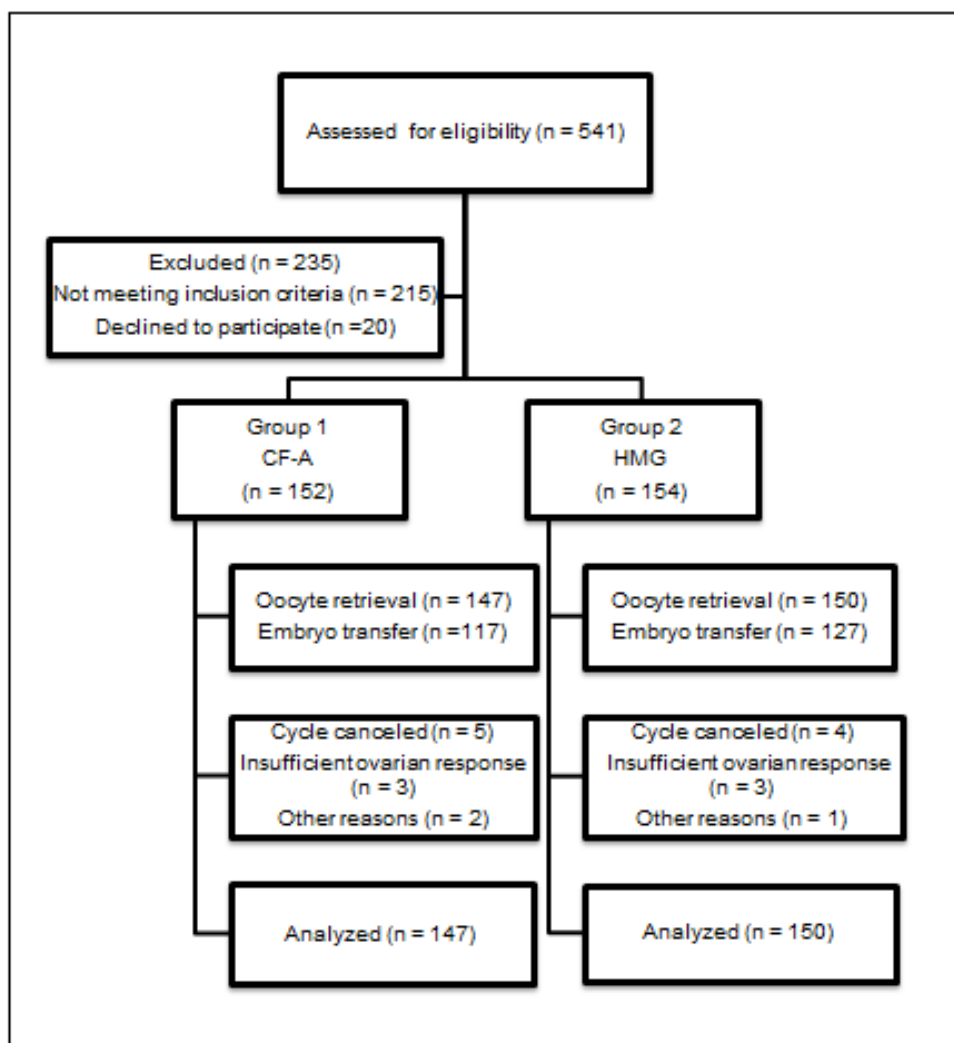


Figure 1. Patients' enrollment. CF-A: corifollitropin alfa; HMG: human menopausal gonadotropin

Table 1. Patients' characteristics per treatment group

	Group 1 – CF-A (n = 147)	Group 2 – HMG (n = 150)	P value
Age (y) mean [±SD]	36.22 [4.06]	35.34 [4.76]	*0.072
BMI (kg/m ²) median [IQR]	22.77 [20.76 – 25.35]	23.29 [19.94 – 25.39]	**0,645
AMH (ng/mL) median [IQR]	1.69 [0.7 – 2.7]	1.95 [0.6 – 3.7]	**0,737
FSH (mUI/mL) median [IQR]	7.36 [6.0 – 9.0]	7.18 [6.5 – 12.3]	**0,748
AFC median [IQR]	8.0 [5.0 – 10.0]	9.0 [6.0 – 10.0]	**0,424
Infertility cause n(%)			
Male	54 (35.50)	36 (23.40)	
Tubal	30 (19.70)	47 (30.50)	***0.377
Ovarian	19 (12.50)	32 (20.80)	
Idiopathic	16 (10.50)	13 (8.40)	
Endometriosis	33 (21.70)	26 (16.90)	

AFC = antral follicle count; AMH = antimullerian hormone; BMI = body mass index; IQR = interquartile range; n = number; P = statistical index; y = years; *Independent Student t test; ** Two-sample Mann–Whitney test; *** Pearson's qui-square test.

Table 2. Reproductive outcomes (continuous values are expressed as median [IQR])

	Group 1 – CF-A (n =147)	Group 2 – HMG (n = 150)	P value
FORT	40.0 [25.0 – 66.66]	40.83 [22.22 – 66.66]	0.930*
Days of stimulation median	12.0 [11.0 – 13.0]	11.5 [10.75 – 13.0]	0.383*
Number of oocyte retrieved	5.0 [3.0 – 8.0]	4.0 [2.0 – 7.0]	0.262*
Number of MII	4.0 [2.0 – 7.0]	3.0 [1.0 – 6.0]	0.248*
Fertilization rate (%)	70.0	68.0	0.638**
Number of embryos	3.0 [1.0 – 5.0]	2.0 [1.0 – 4.0]	0.040*
Good quality embryos			
Yes n(%)	91 (61.90%)	93 (62%)	0.541**
No n(%)	56 (38.10%)	57 (38.0%)	
OHSS n(%)	3 (2.04%)	3 (2.0%)	0.987***
Clinical pregnancy rate**** (%)	34.87	33.12	0.825**

FORT = follicular output rate; MII = metaphase II oocytes; OHSS = ovarian hyperstimulation syndrome; IQR = interquartile range; n = number; P = statistical index; *Two-sample Mann–Whitney test; **Fisher's exact test; ***Pearson chi-square; ****Clinical pregnancy rate was analyzed by cycle started (CF-A n = 152 e HMG n = 154).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desfecho final almejado por um casal que passa por um processo de reprodução assistida é um recém-nascido em casa. Porém, esse é um processo longo, que se inicia ainda na investigação da causa da infertilidade, custoso, estressante e embasado em diferentes etapas, com fatores determinantes em cada uma delas. Hoje sabemos que o sucesso de um ciclo de FIV depende da efetividade da estimulação ovariana controlada. Pacientes têm respostas variáveis a protocolos de administração de gonadotrofinas, desde uma má resposta até a ocorrência da síndrome do hiperestímulo ovariano. Pacientes rotuladas como iguais tem resposta diferente a um mesmo tratamento, o que nos leva a necessidade de individualizar o tratamento. Quando falamos de individualizar em termos de reprodução assistida, estamos falando do potencial biológico de cada paciente.

Somado a máxima de individualizar, está a de tornar o tratamento cada vez mais “amigável” ao paciente. Na medicina moderna, medicamentos de ação prolongada vêm sendo introduzidos no arsenal farmacêutico. Além de diminuir o estresse físico do paciente, também diminui a chance de erro de uso de medicações, importante fator relacionado às complicações de tratamentos médicos. Na reprodução assistida não seria diferente e a corifolitropina alfa é uma forma relativamente nova de hormônio folículo estimulante recombinante com atividade estendida de ação sete dias após uma única aplicação.

Diversos estudos mostraram que essa nova droga não é inferior às demais gonadotrofinas disponíveis no mercado em termos de número de óocitos recuperados e taxas de gestação. Porém, a análise do impacto dessa droga no potencial biológico de cada paciente foi avaliada pela primeira vez

nesse trabalho, através do FORT. Pacientes alocadas para receber corifolitropina alfa ou menotropina não tiveram diferença estatística em termos de FORT, número de oócitos recuperados, MII, duração da estimulação e taxas de gestação. Entretanto, pacientes que fizeram uso de corifolitropina alfa tiveram um maior número de embriões, apesar de taxas de fertilização e qualidade embrionária semelhantes. Isso suscita trabalhos subsequentes a avaliar melhor o impacto dessa droga no desenvolvimento embrionário.

PERSPECTIVAS

A demanda por técnicas para preservação da fertilidade é crescente, não apenas em mulheres que desejam postergar uma gestação, mas também em pacientes oncológicas, e uma nova perspectiva para o uso da corifolitropina alfa é em ciclos de estimulação ovariana para congelamento de oócitos.

Novos protocolos para congelamento de oócitos vêm sendo publicados utilizando progesterona via oral como forma de bloqueio do eixo central para prevenção de luteinização precoce, substituindo as aplicações diárias de antagonista do GnRH. Nesse caminho, poder substituir as primeiras sete injeções de gonadotrofina por uma única aplicação no primeiro dia de tratamento é uma alternativa vantajosa.

Desse modo, estudos subsequentes são necessários para ratificar os nossos achados relacionados ao impacto da corifolitropina alfa na responsividade folicular e avaliação do seu impacto no desenvolvimento embrionário. Também, populações diferentes como as pacientes com diagnóstico de síndrome dos ovários policísticos devem entrar nos grupos de análise.

Além disso, quando abordamos o tema de individualização do tratamento, há outras perspectivas a serem seguidas. Hoje utilizamos dados demográficos ou exames como a contagem de folículos antrais e o hormônio antimulleriano para individualizar o tratamento, porém esses respondem por em torno de um terço da resposta ovariana a estimulação. Tem sido demonstrado que diferenças encontradas entre subpopulações de pacientes podem ser relacionadas à farmacogenômica. Essa área estuda a influência genética na

resposta ao uso de fármacos, correlacionado variações na expressão gênica, através da pesquisa de “*single nucleotide polymorphism*”, com a eficácia e/ou toxicidade de uma substância. Uma análise que possa nos levar a escolha da gonadotrofina e de doses individualizadas para cada paciente poderá se tornar uma ferramenta útil para realização de tratamentos mais custo-efetivos e com menor taxa de efeitos adversos.

ANEXOS

ANEXO 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: CORIFOLITROPINA ALFA VERSUS MENOTROPINA NA ESTIMULAÇÃO OVARIANA CONTROLADA: IMPACTO NO *FOLLICULAR OUTPUT RATE* (FORT)

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar a resposta à estimulação ovariana controlada para fertilização in vitro entre duas drogas: corifolitropina alfa (Elonva®) e menotropina (Menopur®). A escolha da droga usada durante o seu ciclo foi baseada em avaliação do seu médico assistente.

Esta pesquisa está sendo realizada pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Se você aceitar participar da pesquisa, não será realizado nenhum procedimento envolvendo sua participação, apenas acesso aos dados de seu prontuário no Centro de Reprodução Humana Insemine.

Mesmo não tendo benefícios diretos em participar, indiretamente você estará contribuindo para a compreensão do fenômeno estudado e para a produção de conhecimento científico. Não são conhecidos riscos pela participação nessa pesquisa.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos, cujos custos serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável, João Sabino Lahorgue da Cunha Filho, pelo e-mail jfilho@hcpa.edu.br ou telefone (51) 999762821, ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____

ANEXO 2 – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Nº da ficha	
Data da coleta dos dados	____/____/____

Variável	Dados paciente
Idade	
Data de nascimento	____/____/____
Etnia	()Branco ()Não-branco
Peso	
Estatura	
IMC	
Comorbidades	()DM ()HAS ()Hipotireoidismo ()Outras: _____
Motivo FIV	()Fator tubário () Fator ovariano ()Fator masculino ()Endometriose ()ESCA ()Outro:_____
AFC	____ / <6mm:____ / >6mm:____
AMH	
Estradiol	

FSH	
TSH	
Gonadotrofina para estimulação	()hmG ()rFSH ()alfacorifolitropina ()outra: _
Dias de indução	
Nº oócitos 16-22mm (no dia hcg)	
OHSS	()Sim ()Não
FORT	_____ %
Nº oócitos em MII	
Nº oócitos fertilizados	
Nº embriões	
Nº embriões transferidos	
Escore embrionário	
HCG	()Positivo ()Negativo