



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

**BRUNO FERNANDO CARRIJO MONTEIRO**

USO DA INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL PARA GUIAR A DECISÃO DO PROTOCOLO  
DE ESTIMULAÇÃO OVARIANA MAIS ADEQUADO EM TRATAMENTOS DE  
REPRODUÇÃO ASSISTIDA

RIO DE JANEIRO

2024



BRUNO FERNANDO CARRIJO MONTEIRO

USO DA INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL PARA GUIAR A DECISÃO DO PROTOCOLO  
DE ESTIMULAÇÃO OVARIANA MAIS ADEQUADO EM TRATAMENTOS DE  
REPRODUÇÃO ASSISTIDA

Volume único

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Mestrado Profissional, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho (IBCCF), Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Formação para a Pesquisa Biomédica

Orientador: Prof. Dr. Marcel Frajblat

Co-orientador: Prof. Dr. Oberdan Santos da Costa

RIO DE JANEIRO

2024

## FICHA CATALOGRÁFICA

M775u Monteiro, Bruno Fernando Carrijo  
Uso da inteligência artificial para guiar a  
decisão do protocolo de estimulação ovariana mais  
adequado em tratamentos de reprodução assistida /  
Bruno Fernando Carrijo Monteiro. -- Rio de Janeiro,  
2024.  
91 f.

Orientador: Marcel Frajblat.  
Coorientador: Oberdan Santos da Costa.  
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do  
Rio de Janeiro, Instituto de Biofísica Carlos Chagas  
Filho, Programa de Mestrado Profissional em Formação  
para a Pesquisa Biomédica, 2024.

1. Tratamentos de reprodução assistida. 2.  
Estimulação ovariana. 3. Algoritmo. 4. Inteligência  
Artificial. 5. Aprendizagem de máquina . I.  
Frajblat, Marcel, orient. II. Santos da Costa,  
Oberdan , coorient. III. Título.

BRUNO FERNANDO CARRIJO MONTEIRO

USO DA INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL PARA GUIAR A DECISÃO DO PROTOCOLO  
DE ESTIMULAÇÃO OVARIANA MAIS ADEQUADO EM TRATAMENTOS DE  
REPRODUÇÃO ASSISTIDA

Volume único

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Mestrado Profissional, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho (IBCCF), Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Formação para a Pesquisa Biomédica

Aprovada em 27 de maio de 2024.

**“Uso da inteligência artificial para guiar a decisão do protocolo de estimulação ovariana mais adequado em tratamentos de reprodução assistida”**

## **BRUNO FERNANDO CARRIJO MONTEIRO**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO PROFISSIONAL DE FORMAÇÃO PARA A PESQUISA BIOMÉDICA SUBMETIDA À UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO VISANDO A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM FORMAÇÃO PARA A PESQUISA BIOMÉDICA.

APROVADA POR:

Rio de Janeiro, 27 de maio de 2024.



\_\_\_\_\_  
DRA. FLAVIA FONSECA BLOISE (DOCTORA – UFRJ)  
(COORDENADORA DO CURSO DE MESTRADO PROFISSIONAL DE FORMAÇÃO PARA PESQUISA BIOMÉDICA)



\_\_\_\_\_  
DR. MARCEL FRAJBLAT (DOCTOR – UFRJ) – ORIENTADOR

### **VÍDEOCONFERÊNCIA**

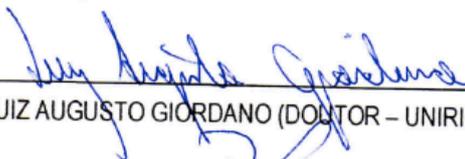
\_\_\_\_\_  
DRA. GLENDA DE FIGUEIREDO SANCHES (DOCTORA – UERJ) – SEGUNDA ORIENTADORA

### **VÍDEOCONFERÊNCIA**

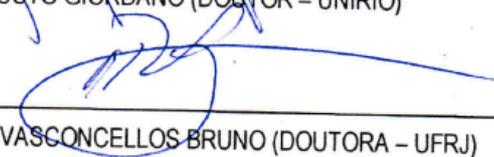
\_\_\_\_\_  
DR. OBERDAN SANTOS DA COSTA (DOCTOR – UFP) – COORIENTADOR



\_\_\_\_\_  
DR. DIEGO ALLONSO RODRIGUES DOS SANTOS DA SILVA (DOCTOR – UFRJ)



\_\_\_\_\_  
DR. LUIZ AUGUSTO GIORDANO (DOCTOR – UNIRIO)



\_\_\_\_\_  
DR. RICARDO VASCONCELLOS BRUNO (DOCTORA – UFRJ)

### **VÍDEOCONFERÊNCIA**

\_\_\_\_\_  
DRA. ISALIRA PEROBA REZENDE RAMOS (DOCTORA – UFRJ) - REVISORA

## DEDICATÓRIA

A Alice e Elisa, minhas tão amadas filhas.  
Que sigam sendo minha inesgotável fonte de inspiração.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço à meus pais Rosany e Fernando, que durante toda a vida, lutaram para me proporcionar toda base e sustentação para chegar até aqui. Agradeço a toda minha família pelos valores e ensinamentos, e em especial a Bárbara Marvilla, meu amor, minha luz e minha paz. Não posso esquecer dos meus fiéis amigos e amigas que me acompanharam nesta longa jornada, abrindo mão do convívio em momentos especiais para que eu pudesse concluir este trabalho. Teço um agradecimento especial a Dra. Sandra Fontenelle que através da psicanálise me manteve vivo e de pé durante os momentos mais difíceis da minha vida. Por fim, também agradeço os meus orientadores Prof. Dr. Marcel Frajblat e Prof. Dr. Oberdan Santos da Costa por terem sido fundamentais no desenvolvimento do projeto e me guiado como cientista e pesquisador.

*"Não se pode ensinar nada a um homem; só é possível ajudá-lo a encontrar a coisa dentro de si."*

**(Galileu Galilei)**

MONTEIRO, Bruno Fernando Carrijo. **Uso da inteligência artificial para guiar a decisão do protocolo de estimulação ovariana mais adequado em tratamentos de reprodução assistida**. Rio de Janeiro, 2024. Dissertação (Mestrado Profissional em Formação para a Pesquisa Biomédica). Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho (IBCCF). Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

## RESUMO

Cerca de 15% dos casais ao redor do mundo poderão enfrentar alguma dificuldade para engravidar e o recurso terapêutico poderá ser uma técnica de reprodução assistida como a fertilização in vitro. Nestes tratamentos, a decisão do protocolo de estimulação ovariana controlada é parte fundamental para o sucesso porém, conta com certo grau de subjetividade por parte dos especialistas. Através de uma análise retrospectiva de 120 ciclos de tratamento que utilizaram protocolos de estimulação ovariana em um centro de medicina reprodutiva, foi criado um algoritmo baseado em inteligência artificial e aprendizagem de máquina que utilizou como entrada quatro biomarcadores de reserva ovariana e a causa da infertilidade. Utilizando mineração e processamento dos dados, o algoritmo oferece como saída uma sugestão do melhor tipo de gonadotrofina para cada protocolo de estimulação ovariana. O objetivo da ferramenta é auxiliar os médicos especialistas na individualização da estimulação ovariana buscando atingir os melhores resultados individuais possíveis, assim como ajudar na capacitação de futuros profissionais.

Palavras-chave: Tratamentos de reprodução assistida. Estimulação ovariana. Biomarcadores ovarianos. Algoritmo. Inteligência Artificial. Aprendizagem de máquina.

MONTEIRO, Bruno Fernando Carrijo. **Use of artificial intelligence to guide the decision of the most appropriate ovarian stimulation protocol in assisted reproduction treatments.** Rio de Janeiro, 2024. Dissertação (Mestrado Profissional em Formação para a Pesquisa Biomédica). Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho (IBCCF). Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

#### ABSTRACT

Around 15% of couples around the world may face some difficulty getting pregnant and the therapeutic resource may be an assisted reproduction technique such as in vitro fertilization. In these treatments, the decision on the controlled ovarian stimulation protocol is a vital part of success however, it involves a certain degree of subjectivity by the specialists. Through a retrospective analysis of 120 treatment cycles that used ovarian stimulation protocols in a reproductive medicine center, an algorithm based on artificial intelligence and machine learning was created that used as input four biomarkers of ovarian reserve and the cause of infertility. Using data mining and processing, the algorithm offers as output a suggestion of the best type of gonadotropin for each ovarian stimulation protocol. The aim of the tool is to help specialists in individualizing ovarian stimulation, seeking to achieve the best possible individual results, as well as helping to train future professionals.

Keywords: Assisted reproductive techniques. Ovarian stimulation. Ovarian biomarkers. Algorithm. Artificial Intelligence. Machine learning.

## LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Figura 1 - Publicação do nascimento do primeiro bebê após fertilização in vitro	17
Figura 2 - Classificação de importância das variáveis com base nas previsões de gravidez clínica	19
Figura 3 - Número de ciclos de fertilização in vitro no Brasil	20
Figura 4 - Número anual de publicações científicas com o termo “inteligência artificial”	22
Figura 5 - Migração das células germinativas primordiais por volta de 5 semanas	23
Figura 6 - Desenvolvimento embrionário dos ovários e folículos	25
Figura 7 - Etapas do processo de ativação e desenvolvimento folicular	26
Figura 8 - Variação dos hormônios hipofisários e sexuais até a puberdade	27
Figura 9 - Relação entre hipotálamo e hipófise	28
Figura 10 - Grânulos de secreção acumulada para extrusão nos vasos sanguíneos	29
Figura 11 - Teoria das Duas Células - Duas Gonadotrofinas	31
Figura 12 - Diferentes estágios foliculares	33
Figura 13 - O ciclo menstrual	35
Figura 14 - Biomarcadores ovarianos como preditores de alta resposta folicular	36
Figura 15 - Biomarcadores ovarianos como preditores de baixa resposta folicular	37
Figura 16 - Modelo estratégico de estimulação ovariana baseada na dosagem sérica de AMH	39
Figura 17 - Contagem de folículos antrais através da ultrassonografia bidimensional	39
Figura 18 - Taxas de fecundidade conjugal por faixas etárias de 5 anos	40
Figura 19 - Idade média no parto entre 1901-2014 e do primeiro parto entre 1960-2014 na Dinamarca	45
Figura 20 - Nomograma para o cálculo da dose inicial do FSH com base na idade, CFA e dosagem sérica de FSH no 3o dia do ciclo	56
Figura 21 - Nomograma para o cálculo da dose inicial do FSH com base na idade, dosagem sérica de AMH e FSH	57
Figura 22 - Uma visão geral das etapas que compõem o processo KDD	64
Figura 23 - Diagrama modular da ferramenta proposta	69
Figura 24 - Mapa de calor mostrando as relações entre as VD e VI	71

Figura 25 - Métricas de desempenho do algoritmo por modelo de tratamento ..	72
Figura 26 - Página principal da ferramenta .....	73
Figura 27 - Imagem em destaque do menu da ferramenta .....	73
Figura 28 - Resultado de uma simulação de resultado de predição .....	74
Figura 29 - Imagem em destaque do resultado de uma simulação de resultado de predição .....	74
Quadro 1 - Variáveis na escolha do protocolo de estimulação ovariana .....	20
Quadro 2 - Causas de infertilidade masculina .....	46
Quadro 3 - Processo de seleção das amostras .....	65
Tabela 1 - Modelo comparando o custo-benefício do rhFSH versus uFSH .....	55
Tabela 2 - Regime de dosagem individualizada de folitropina delta .....	58
Tabela 3 - Distribuição variável demográfica .....	69
Tabela 4 - Resumo estatístico das variáveis independentes e dependentes .....	70

## LISTA DE SIGLAS

ADH - hormônio anti-diurético  
AFS - American Fertility Society  
AMH - hormônio anti-Mülleriano  
ASRM - American Society for Reproductive Medicine  
CB - Critérios de Bolonha  
CDIG - Cálculo da Dosagem Inicial de Gonadotrofinas  
CFA - contagem de folículos antrais  
CID-11 - Código Internacional de Doenças 11a Revisão  
DES - dietilestilbestrol  
DHEA - dehidroepiandrosterona  
DT - decision tree  
EOC - estimulação ovariana controlada  
ESHRE - European Society of Human Reproduction and Embriology  
FIV - fertilização *in vitro*  
FN - falso negativo  
FSH - hormônio folículo-estimulante  
FOI - *follicle-to-oocyte index*  
FORT - *follicle output rate*  
FP - falso positivo  
GnRH - hormônio liberador de gonadotrofinas  
hCG - gonadotrofina coriônica humana  
HFEA - Human Fertilisation and Embriology Authority  
IA - inteligência artificial  
IGF-2 - fator de crescimento derivado de insulina tipo 2  
IIU - inseminação intra-uterina  
ISCA - infertilidade sem causa aparente  
KDD - Knowledge Discovery in Database  
L - litro  
LDL - lipoproteínas de baixa densidade  
LH - hormônio luteinizante

mg - miligrama

mL - mililitro

ng - nanograma

NK - células *natural killer*

OMS - Organização Mundial da Saúde

pg - picograma

PGF<sub>2α</sub> - fator de crescimento derivado de prostaglandinas tipo 2α

pmol - partes por mol

RF - random forest

rhFSH - hormônio folículo-estimulante recombinante

rLH - hormônio luteinizante recombinante

SART - Society for Assisted Reproductive Technology

SDHEA - sulfato de dehidroepiandrosterona

SHO - síndrome da hiperestimulação ovariana

SOP - síndrome dos ovários policísticos

TGF-β - fator de crescimento transformador tipo β

uFSH - hormônio folículo-estimulante urinário

UI - Unidades Internacionais

VD - variáveis dependentes

VEGF - fator de crescimento vascular endotelial

VI - variáveis independentes

VP - verdadeiro positivo

WIPO - World Intellectual Property Organization

µg - micrograma

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>17</b>
1.1 INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL .....	21
<b>2 EMBRIOLOGIA OVARIANA</b> .....	<b>23</b>
<b>3 FISIOLOGIA DO CICLO MENSTRUAL</b> .....	<b>26</b>
3.1 EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-OVARIANO .....	27
3.1.1 Hipotálamo e GnRH .....	27
3.1.2 Hipófise e gonadotrofinas .....	28
3.1.3 Ovários e os hormônios esteróides sexuais .....	30
3.2 CICLO MENTRUAL .....	32
<b>4 MARCADORES DE RESERVA OVARIANA</b> .....	<b>34</b>
4.1 DOSAGEM DE FSH BASAL NO 3o DIA DO CICLO .....	36
4.2 DOSAGEM DO HORMÔNIO ANTI-MÜLLERIANO (AMH) .....	37
4.3 CONTAGEM DE FOLÍCULOS ANTRAIS (CFA) .....	38
4.4 IDADE .....	40
<b>5 INFERTILIDADE CONJUGAL</b> .....	<b>41</b>
5.1 CAUSAS DE INFERTILIDADE .....	41
5.1.1 Distúrbios ovulatórios .....	42
5.1.2 Fator tubário .....	42
5.1.3 Endometriose e Adenomiose .....	43
5.1.4 Fator uterino .....	44
5.1.5 Idade materna avançada .....	45
5.1.6 Fator masculino .....	46
5.1.7 Outras causas .....	47
5.1.8 Infertilidade sem causa aparente (ISCA) .....	48
5.2 PRINCIPAIS TRATAMENTOS .....	48
<b>6 FERTILIZAÇÃO IN VITRO</b> .....	<b>49</b>
6.1 ESTIMULAÇÃO OVARIANA CONTROLADA (EOC) .....	50
6.1.1 Gonadotrofinas .....	53
6.1.2 Bloqueio hipofisário e inibição do pico precoce de LH .....	60
6.1.3 Maturação oocitária final .....	60
6.2 DEMAIS ETAPAS DA FERTILIZAÇÃO IN VITRO .....	61
<b>7 OBJETIVO</b> .....	<b>61</b>
<b>8 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>61</b>

8.1	DEFINIÇÃO DOS INDICADORES.....	62
8.2	MODELO-BASE DE APOIO A CONSTRUÇÃO DA FERRAMENTA.....	63
8.3	DESCRIÇÃO DOS DADOS .....	64
8.4	METODOLOGIA PARA ESCOLHA DA FERRAMENTA.....	66
8.5	CONSTRUÇÃO DO ALGORITMO.....	68
<b>9</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>69</b>
9.1	RESULTADOS DO PRÉ-PROCESSAMENTO DOS DADOS.....	69
9.2	RESULTADOS DA ESCOLHA DA FERRAMENTA .....	71
9.3	RESULTADOS DA CONSTRUÇÃO DA FERRAMENTA INFORMATIZADA..	72
<b>10</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>75</b>
<b>11</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>79</b>
<b>12</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>80</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Em 1978, o mundo assistiu o nascimento de Louise Brown no Reino Unido, o primeiro caso bem sucedido de fertilização *in vitro* (FIV) da história. O feito foi publicado no mesmo ano na revista *The Lancet* pelos pesquisadores Robert Edwards e Patrick Steptoe, responsáveis pelo tratamento (Figura 1).

Figura 1 - Publicação do nascimento do primeiro bebê após fertilização *in vitro*.

<hr/> <p>Letters to the Editor</p> <hr/>	
<p><b>BIRTH AFTER THE REIMPLANTATION OF A HUMAN EMBRYO</b></p>	
<p>SIR,—We wish to report that one of our patients, a 30-year-old nulliparous married woman, was safely delivered by caesarean section on July 25, 1978, of a normal healthy infant girl weighing 2700 g. The patient had been referred to one of us (P.C.S.) in 1976 with a history of 9 years' infertility, tubal occlusions, and unsuccessful salpingostomies done in 1970 with excision of the ampullæ of both oviducts followed by persistent tubal blockages. Laparoscopy in February, 1977, revealed grossly distorted tubal remnants with occlusion and peritubal and ovarian adhesions. Laparotomy in August, 1977, was done with excision of the remains of both tubes, adhesolysis, and suspension of the ovaries in good position for oocyte recovery.</p>	
<p>Pregnancy was established after laparoscopic recovery of an oocyte on Nov. 10, 1977, in-vitro fertilisation and normal cleavage in culture media, and the reimplantation of the 8-cell embryo into the uterus 2½ days later. Amniocentesis at 16 weeks' pregnancy revealed normal <math>\alpha</math>-fetoprotein levels, with no chromosome abnormalities in a 46 XX fetus. On the day of delivery the mother was 38 weeks and 5 days by dates from her last menstrual period, and she had pre-eclamptic toxæmia. Blood-pressure was fluctuating around 140/95, œdema involved both legs up to knee level together with the abdomen, back, hands, and face; the blood-uric-acid was 390 <math>\mu</math>mol/l, and albumin 0.5 g/l of urine. Ultrasonic scanning and radiographic appearances showed that the fetus had grown slowly for several weeks from week 30. Blood-œstriols and human placental lactogen levels also dropped below the normal levels during this period. However, the fetus grew considerably during the last 10 days before delivery while placental function improved greatly. On the day of delivery the biparietal diameter had reached 9.6 cm, and 5 ml of amniotic fluid was removed safely under sonic control. The lecithin: sphingomyelin ratio was 3.9:1, indicative of maturity and a low risk of the respiratory-distress syndrome.</p>	
<p>We hope to publish further medical and scientific details in your columns at a later date.</p>	
<p>Department of Obstetrics and Gynæcology, General Hospital, Oldham OL1 2JH</p>	<p>P. C. STEPTOE</p>
<p>University Physiology Laboratory, Cambridge CB2 3EG</p>	<p>R. G. EDWARDS</p>
<p>Fonte: The Lancet. 1978</p>	

O caso começou em 1976, quando a paciente foi referenciada ao General Hospital em Oldham, após um período de 9 anos de infertilidade. Em 1977 ela foi submetida a laparoscopia para retirada das trompas. No mesmo ano, um óvulo foi recuperado após nova cirurgia de laparoscopia. Ele foi fertilizado *in vitro* e cultivado até o estágio de clivagem (8 células). Após 2 dias e meio de cultivo, o embrião foi reimplantado no útero materno e resultou na gravidez.<sup>1</sup>

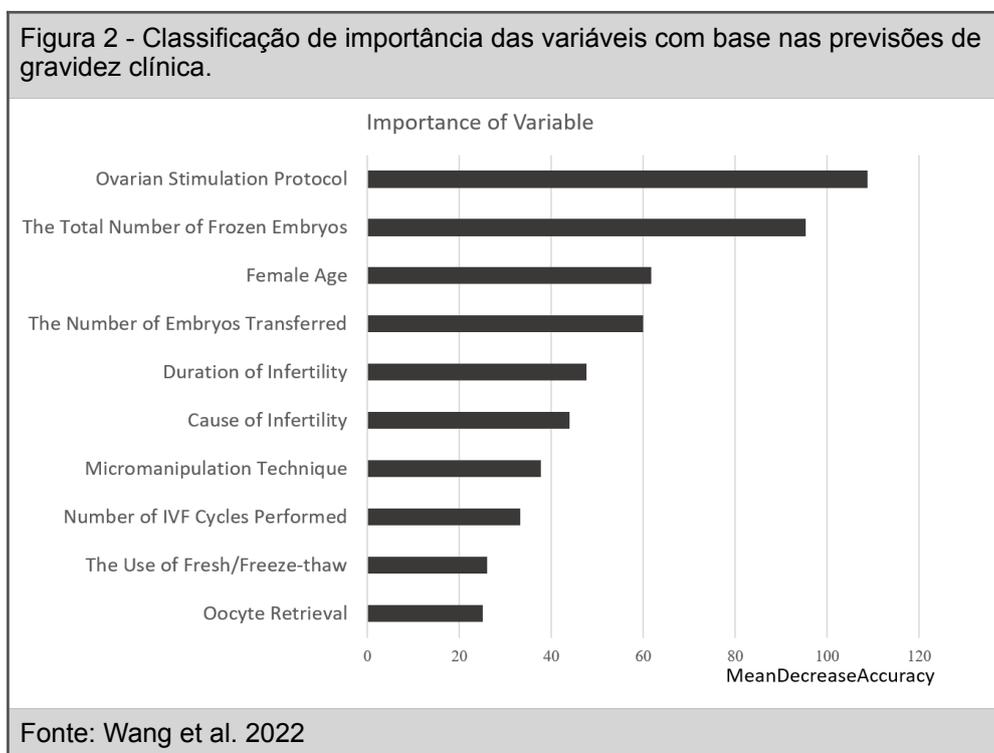
A partir do nascimento de Louise Brown, inúmeros centros de medicina reprodutiva e universidades ao redor do mundo se dedicaram a descoberta de novos conhecimentos e tecnologias que tinham como objetivo melhorar os resultados de tratamentos de fertilização *in vitro*. Por exemplo, embora o primeiro caso de sucesso tenha sido obtido em um ciclo natural sem medicamentos, rapidamente percebeu-se que a estimulação ovariana resultava na recuperação de um maior número de ovócitos, melhorando o resultado clínico<sup>2</sup>.

Em 1981, após o feito de Edwards e Steptoe, foram publicados resultados positivos de gravidez em quatro mulheres com infertilidade tubária por fertilização *in vitro*, cultura de embriões e transferência de embriões após estimulação do crescimento folicular com citrato de clomifeno<sup>3</sup>, medicamento utilizado desde a década de 60 para auxiliar pacientes que não ovulavam de forma espontânea.

Em 1982 foi publicada a primeira demonstração de que os agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) poderiam ser usados para eliminar a luteinização prematura e controlar a estimulação ovariana<sup>4</sup>.

Outros marcos importantes vieram como o primeiro relato sobre biópsia de embriões humanos em 1989<sup>5</sup>, o primeiro congelamento através da técnica de vitrificação bem-sucedida de embriões em estágio de clivagem humana seguida por um parto bem-sucedido em 1990<sup>6</sup>, a introdução de antagonista de GnRH em procedimentos de fertilização *in vitro* em 1991<sup>7</sup> e a primeira fertilização *in vitro* bem-sucedida e transferência de embriões após tratamento com FSH humano recombinante apresentados simultaneamente por dois grupos<sup>8,9</sup> dentre tantos outros.

Atualmente considera-se o protocolo de estimulação ovariana a variável mais importante na predição de gravidez clínica<sup>10</sup> (Figura 2).



Contudo, a cada novo conhecimento adquirido, maior se torna o número de variáveis na escolha do protocolo de tratamento ideal para cada indivíduo (Quadro 1), tornando essa tarefa ainda mais complexa. Antes do início do tratamento, o especialista precisa avaliar fatores individuais e ambientais que influenciam na estimulação, conhecer diferentes tipos de medicamentos e associações além de estratégias de variação do protocolo para decidir a estimulação ovariana ideal.

Apesar da qualificação dos Centros de Medicina Reprodutiva e dos médicos especialistas em Reprodução Assistida, a todo momento novos profissionais iniciam sua jornada profissional nesta área. No Brasil, algumas universidades e instituições privadas oferecem cursos de pós-graduação ou especialização na área da Reprodução Humana mas, apesar do rico conteúdo teórico, estes cursos ainda permanecem distantes da realidade da prática profissional. A pouca experiência no manejo das variáveis dos protocolos de estimulação ovariana pode inegavelmente comprometer os resultados dos tratamentos.

Quadro 1 - Variáveis na escolha do protocolo de estimulação ovariana.		
Fatores que determinam respostas individuais a estimulação ovariana	Tratamentos utilizados em protocolos de estimulação ovariana	Variações de protocolo
<p><b>Demográficos e antropométricos</b> (idade, IMC e raça)</p> <p><b>Perfil genético</b></p> <p><b>Condições de saúde</b></p> <p><b>Causa da infertilidade</b></p> <p><b>Duração da infertilidade</b></p> <p><b>Nutrição</b></p>	<p><b>Gonadotrofinas</b> r-FSH/LH/hCG u-FSH/LH/hCG</p> <p><b>Análogos do GnRH</b> Agonista Antagonista</p> <p><b>Hormônios esteróides</b> Progesterona Estradiol Testosterona DHEA</p> <p><b>Outros tratamentos</b> Inibidores de aromatase Hormônio do crescimento (GH) Citrato de clomifeno</p>	<p><b>Protocolos com agonista do GnRH</b> Longo Curto Micro-flare</p> <p><b>Protocolos com antagonista do GnRH</b> Padrão Estimulação moderada (mild) Ciclo natural modificado</p> <p><b>Protocolo com agonista e antagonista do GnRH</b>  Ciclos naturais</p>
Traduzido e adaptado de: Alvigi et. al. 2012 <sup>11</sup>		
IMC - índice de massa corporal; r-FSH - hormônio folículo-estimulante recombinante; u-FSH - FSH urinário; LH - hormônio luteinizante; hCG - gonadotrofina coriônica humana; DHEA - dehidroepiandrosterona.		

Alia-se aos novos profissionais o crescente número de ciclos de fertilização in vitro no Brasil. Segundo dados publicados no 13o Relatório do Sistema Nacional de Produção de Embriões - SISEMBRIO<sup>12</sup>, foram mais de 40.000 ciclos no país em 2019 (Figura 3). E os números demonstram tendência de elevação nos anos seguintes.

Figura 3 - Número de ciclos de fertilização in vitro no Brasil.



Fonte: 13o Relatório do Sistema Nacional de Produção de Embriões - SISEMBRIO 2020

De acordo com publicação da organização Future Market Insights (FMI), o tamanho do mercado global de fertilização in vitro (FIV) está projetado para crescer 9,0% durante o período de previsão entre 2022 e 2032, atingindo cerca de US\$ 1,6 bilhão até 2032<sup>13</sup>.

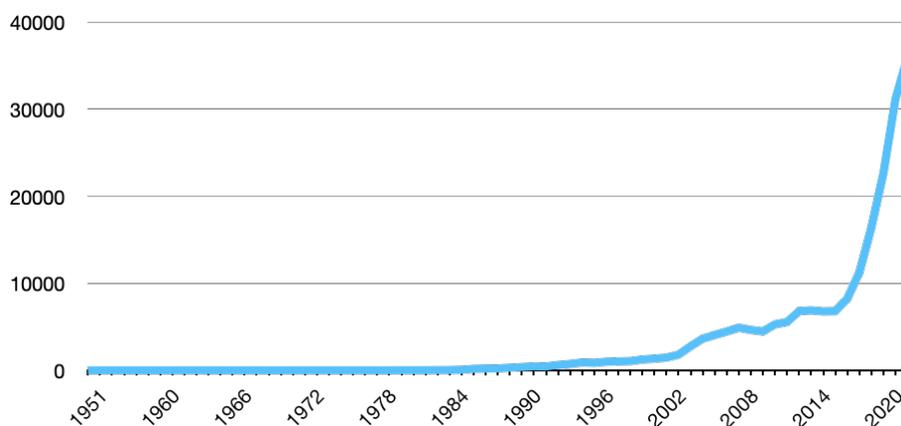
## 1.1 INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

A inteligência artificial (IA) é definida como “um campo da ciência e da engenharia preocupado com a compreensão computacional do que é comumente chamado de comportamento inteligente e com a criação de artefatos que exibem tal comportamento”<sup>15</sup>. Como já foi dito sobre a escolha do protocolo de estimulação ovariana, a medicina moderna enfrenta o desafio de adquirir, analisar e aplicar a grande quantidade de conhecimentos necessários para resolver problemas clínicos complexos. Nesse quesito, o desenvolvimento da inteligência artificial na área da Medicina tem sido relacionado ao desenvolvimento de programas de IA destinados a ajudar o médico na formulação de um diagnóstico, na tomada de decisões terapêuticas e na previsão do resultado<sup>16</sup>.

Desde 1951, os pesquisadores produzem evidências científicas sobre a IA. Contudo, somente a partir da década de 2010, a IA vivenciou uma explosão de publicações nos diferentes campos da ciência conforme observamos na Figura 4. Na atualidade, há evidências convincentes de que a IA pode desempenhar um papel fundamental em ajudar os médicos a fornecer cuidados de saúde com eficiência.

Na ciência da computação, o aprendizado de máquina, mais conhecido pelo seu termo em inglês *machine learning*, é uma forma de inteligência artificial que se preocupa com a implementação de um software de computador que pode aprender de forma autônoma<sup>17</sup>. Ele é mais comumente usado para a aplicação de algoritmos de indução, uma das etapas no processo de descoberta de conhecimento<sup>18</sup>. Tais algoritmos funcionam construindo um modelo a partir de entradas ou *inputs* amostrais. O processamento destes dados através do raciocínio indutivo - aquele que extrai regras e padrões de grandes conjuntos de dados - permite fazer previsões ou decisões guiadas.

Figura 4 - Número anual de publicações científicas com o termo "inteligência artificial".



Fonte: base de dados da National Library of Medicine - consulta realizada em abril de 2023<sup>14</sup>

Diante da enorme evolução da inteligência artificial em diversas áreas, os processos produtivos vem se tornando mais padronizados e eficientes, visando obter os melhores resultados. Então, o uso da inteligência artificial poderia auxiliar na individualização do protocolo de estimulação ovariana para fertilização *in vitro* visando aumentar a chance de conseguir um nascido vivo?

Alguns equipamentos utilizados em laboratórios de fertilização *in vitro* já utilizam esse conceito como as incubadoras *time-lapse*, onde um *software* avalia o padrão de desenvolvimento dos embriões em cultivo com base nos marcos temporais de cada divisão celular. É construído um gráfico para cada embrião e a análise comparativa permite classificá-los hierarquicamente quanto a possibilidade de implantação no útero materno<sup>19</sup>.

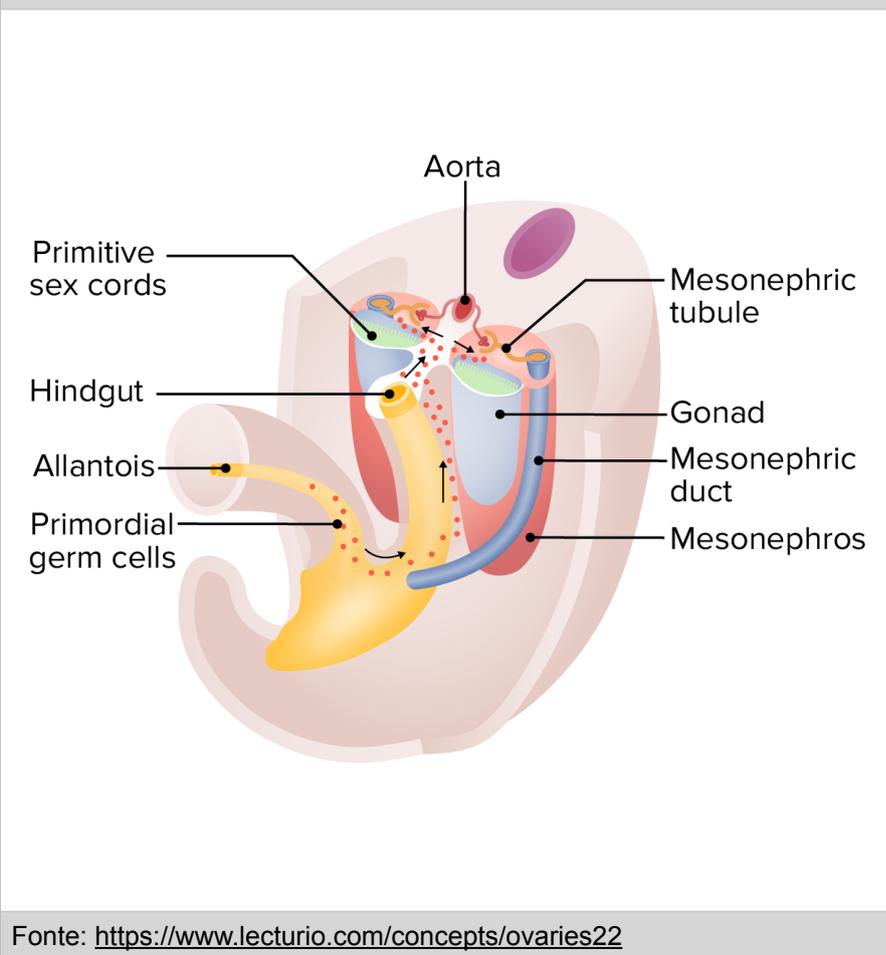
Apenas alguns poucos trabalhos científicos vem se dedicando a criação de ferramentas inteligentes para calcular parâmetros importantes na fase de estimulação ovariana controlada. Portanto, é de suma importância que algoritmos baseados em inteligência artificial sejam criados para auxiliar os médicos especialistas em suas decisões buscando otimizar os resultados dos tratamentos.

## 2 EMBRIOLOGIA OVARIANA

O desenvolvimento do sistema reprodutor feminino começa entre a 4ª e a 6ª semana da vida intra-uterina e deriva do mesoderma e endoderma primitivos<sup>20</sup>.

As células germinativas primordiais saem do saco vitelino e migram através do mesentério do intestino posterior para uma região específica na altura da décima vértebra torácica. A chegada destas células induz a proliferação de células do mesonefro e epitélio celômico dando origem à protuberâncias chamadas cristas gonadais (Figura 5). Estas correspondem aos locais dos futuros ovários<sup>21</sup>.

Figura 5 - Migração das células germinativas primordiais por volta de 5 semanas



De acordo com Taylor et. al, durante a vida embrionária e fetal, o desenvolvimento ovariano ocorre através de 4 estágios: gônada indiferenciada, diferenciação, multiplicação de oogônias e formação de folículos<sup>23</sup>.

Com aproximadamente 5 semanas de vida intra-uterina, as cristas gonadais são praticamente indistinguíveis como ovário ou testículo primordial. Este estágio de gônada indiferenciada dura aproximadamente 7-10 dias. Através de mitoses durante a migração de células primordiais e a permanência destas nas cristas gonadais, o número de células germinativas pode chegar a 10 mil neste estágio. Na superfície destas células encontram-se receptores à espera da sinalização para iniciar o processo de diferenciação<sup>24</sup>.

Segundo a mesma publicação, o estágio de diferenciação gonadal depende da presença do gene SRY localizado no cromossomo Y. Quando o embrião possui cariótipo masculino (46XY), o gene SRY começa sua transcrição e tradução por volta da 6ª semana de desenvolvimento. As proteínas derivadas deste gene sinalizam as células germinativas das cristas gonadais que iniciam o caminho de diferenciação em células de Sertoli. A partir da 7ª semana, estas células começam a produzir o hormônio anti-Mulleriano (AMH) responsável pela degeneração dos ductos paramesonéricos ou ductos de Muller, precursores embrionários das estruturas do sistema reprodutor feminino.

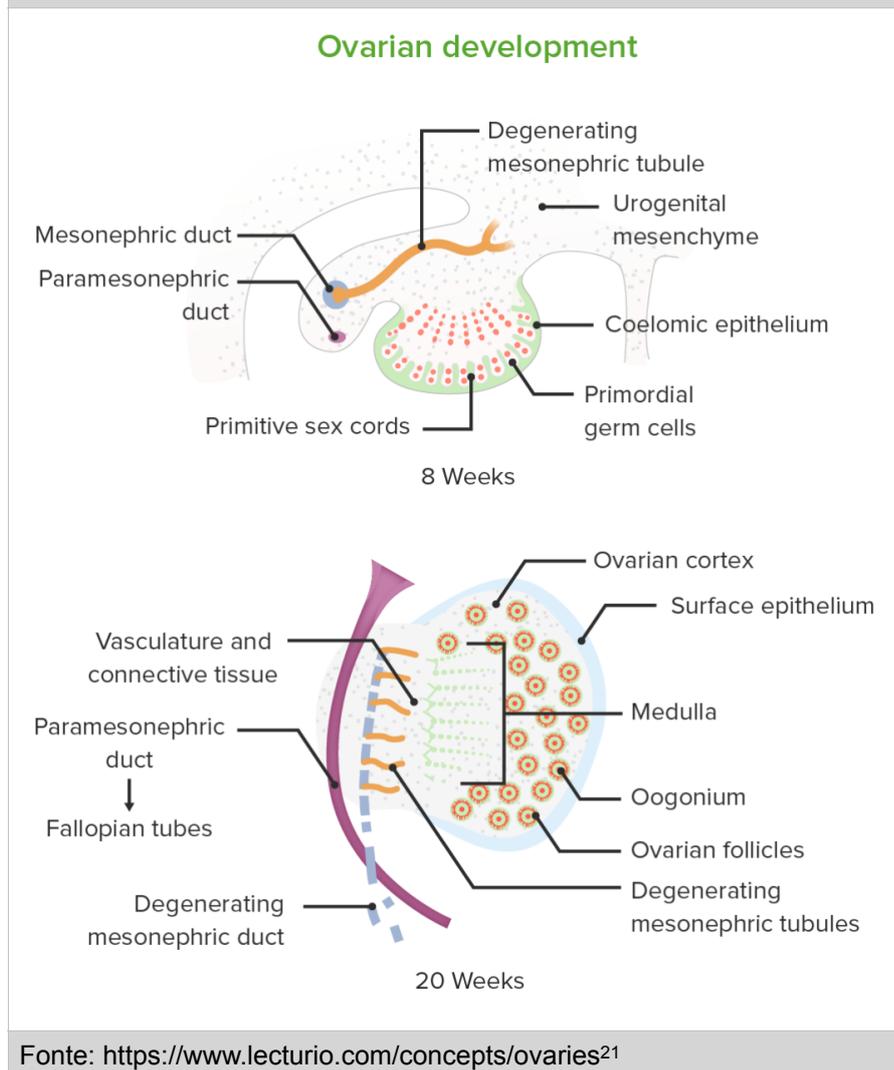
Na ausência da ação deste gene, o organismo reconhece a evidência implícita da existência de um ovário quiescente. Evidências científicas recentes contestam esta “passividade” no desenvolvimento da gônada feminina. A observação de diferentes classes de genes com base em seu padrão temporal e espacial de expressão é um passo importante para a caracterização dos vários precursores de células somáticas no ovário fetal. É provável que estudos adicionais revelem grupos de genes que são consistentemente co-expressos em subconjuntos específicos de células ovarianas, que podem ser usados como marcadores para rastrear as origens, movimentos, interações e destinos dessas células precursoras<sup>25</sup>.

Ainda segundo Kiran, o terceiro estágio do desenvolvimento ovariano é fundamental para o futuro reprodutivo da mulher. A partir dos primeiros sinais de diferenciação ovariana, ocorre uma rápida multiplicação de oogônias através de mitoses sucessivas levando ao impressionante número de 6 a 7 milhões de células por volta de 16 a 20 semanas de gestação. A partir da 11ª semana, as oogônias -

células ainda diplóides - começam progressivamente a primeira divisão meiótica transformando-se em ovócitos. Porém elas permanecerão estacionadas na fase de prófase até a vida adulta quando estímulos hormonais cíclicos poderão retomar seu desenvolvimento.

Entre 18 e 20 semanas de gestação, os vasos sanguíneos oriundos das regiões medulares mais profundas dos ovários começam a se projetar para dentro da região do córtex onde estão localizados os oócitos. Células perivasculares começam a se agrupar em torno dos oócitos configurando o que se chama de pré-granulosa. A unidade composta por oócito, pré-granulosa e a membrana basal no entorno passa a ser chamada de folículo primordial. A partir deste momento, estas estruturas passam a ficar suscetíveis a diferentes níveis de desenvolvimento sob a ação das gonadotrofinas hipofisárias<sup>26</sup> (Figura 6).

Figura 6 - Desenvolvimento embrionário dos ovários e folículos



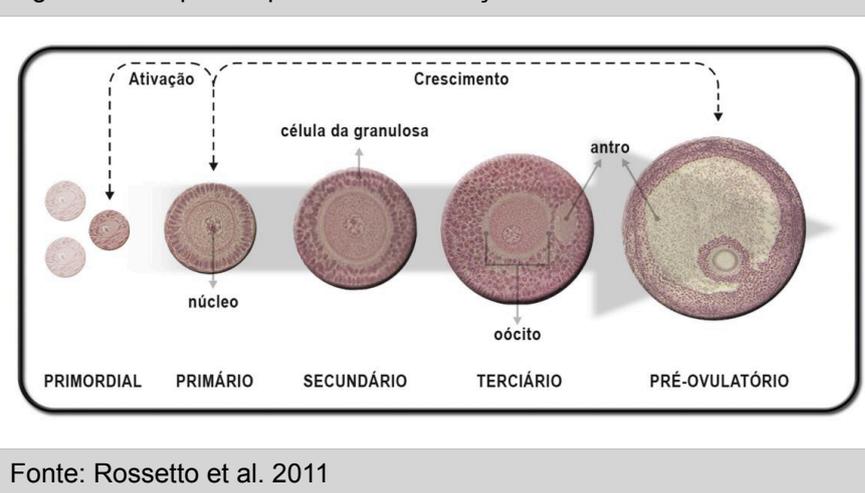
Ainda de acordo com Taylor et. al 2020, a migração insuficiente de células germinativas, degeneração mitótica e falha no envelopamento pela pré-granulosa levam a perda de cerca de 80% dos oócitos ainda na vida intra-uterina. Desta forma, ao nascimento, o número de folículos ovarianos encontra-se entre 500 mil e 2 milhões.

### 3 FISIOLOGIA DO CICLO MENSTRUAL

Logo após o nascimento, ocorre um aumento da secreção de gonadotrofinas o que reflete a perda do *feedback* negativo que foi exercido pelos altos níveis de esteróides placentários *in utero*. Assim, no primeiro ano de vida, há atividade folicular considerável nos ovários, em contraste com o que ocorre mais tarde na infância, quando a secreção de gonadotrofina é suprimida<sup>27</sup>.

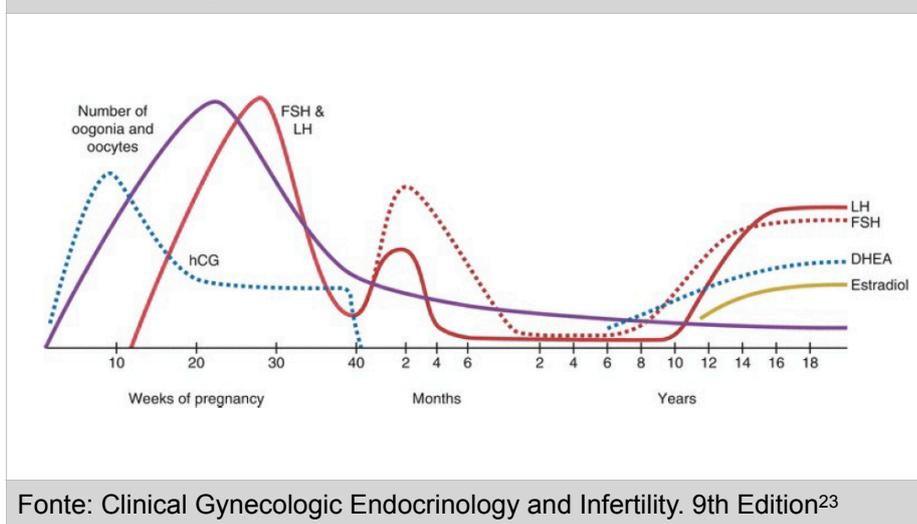
Durante a infância, especificamente entre 1 e 2 anos em meninas, os níveis circulantes de gonadotrofinas liberados pela hipófise são muito pequenos. Os primeiros esteróides detectáveis no sangue são dehidroepiandrosterona (DHEA) e seu sulfato (DHEAS) começando aos 6-8 anos de idade, pouco antes do FSH começar a aumentar. Já os níveis de estrogênio e LH, não começam a aumentar até os 9 a 12 anos de idade. Apesar disso, os ovários não estão totalmente em repouso. É durante esta fase que os folículos primordiais se desenvolvem e frequentemente atingem o estágio de folículos terciários ou antrais<sup>28</sup> (Figura 7).

Figura 7 - Etapas do processo de ativação e desenvolvimento folicular.



A variação das gonadotrofinas e esteróides sexuais ao longo da vida intra-uterina, infância e puberdade está representada na Figura 8.

Figura 8 - Variação dos hormônios hipofisários e sexuais até a puberdade



Fonte: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 9th Edition<sup>23</sup>

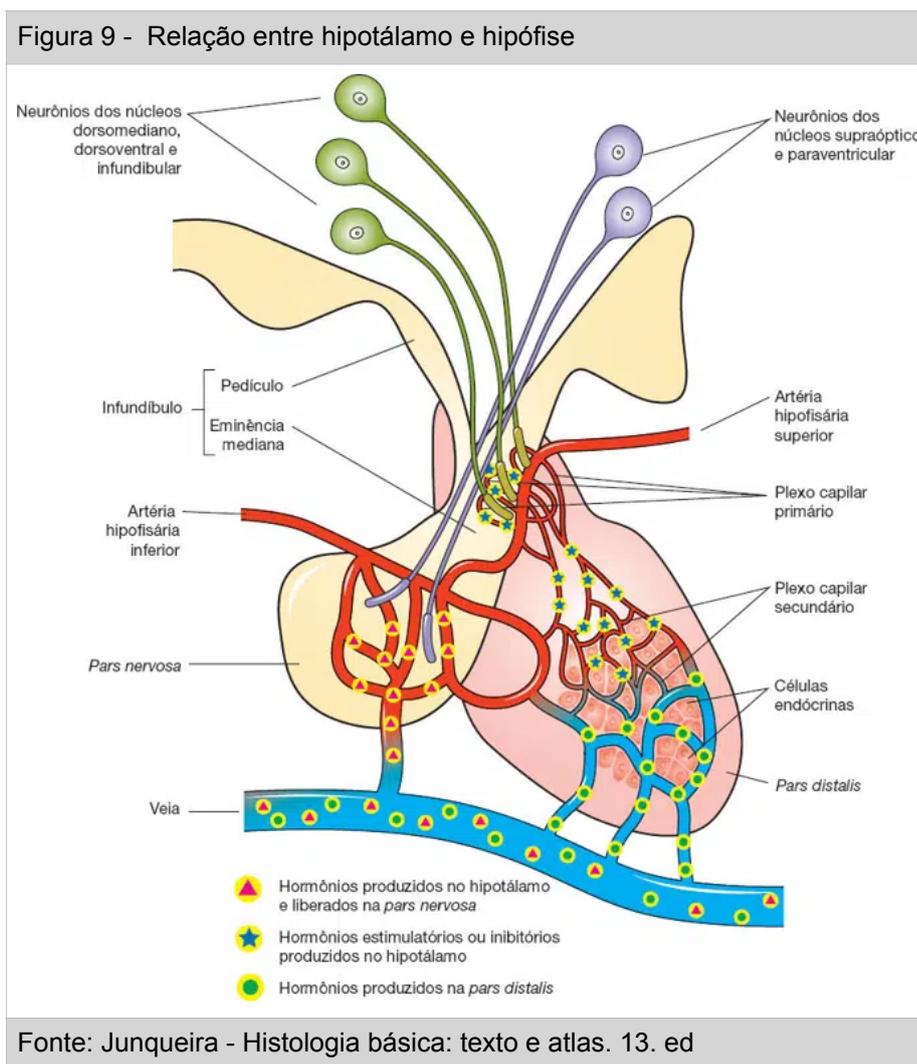
### 3.1 EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-OVARIANO

Durante a primeira e segunda infância, neurônios hipotalâmicos responsáveis pelo controle da fisiologia reprodutiva feminina permanecem então “adormecidos”. Não se sabe ao certo o mecanismo detalhado mas, sob o controle do sistema nervoso central em um determinado momento na puberdade, um sistema gerador de pulsos do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) é “desinibido”. Com o aumento progressivo da frequência e amplitude dos pulsos de GnRH, tem início uma sucessão de interações entre estruturas chamada de eixo hipotálamo-hipófise-ovariano. A partir daí as responsabilidades do ovário passam a ser a liberação periódica de gametas (óvulos) e a produção dos hormônios estradiol e progesterona<sup>29</sup>.

#### 3.1.1 Hipotálamo e GnRH

Ao nível do sistema nervoso central, a interação entre neurotransmissores como a dopamina, norepinefrina, serotonina, melatonina e outros menos conhecidos como o neuropeptídeo Y e as kisspeptinas, promove o controle da secreção do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH). Produzido nos corpos celulares de

neurônios localizados nos núcleos hipotalâmicos dorsomediano, dorsoventral e infundibular, o GnRH viaja através dos axônios até a rede vascular conhecida como sistema porta-hipofisário, localizada na eminência mediana. Uma vez secretado pelos terminais axonais, o GnRH entra na circulação porta-hipofisária e é transportado até os gonadotrofos, células endócrinas responsáveis pela síntese e liberação de gonadotrofinas. Estas células estão localizadas na hipófise anterior, adeno-hipófise ou *pars distalis*<sup>30</sup> (Figura 9).

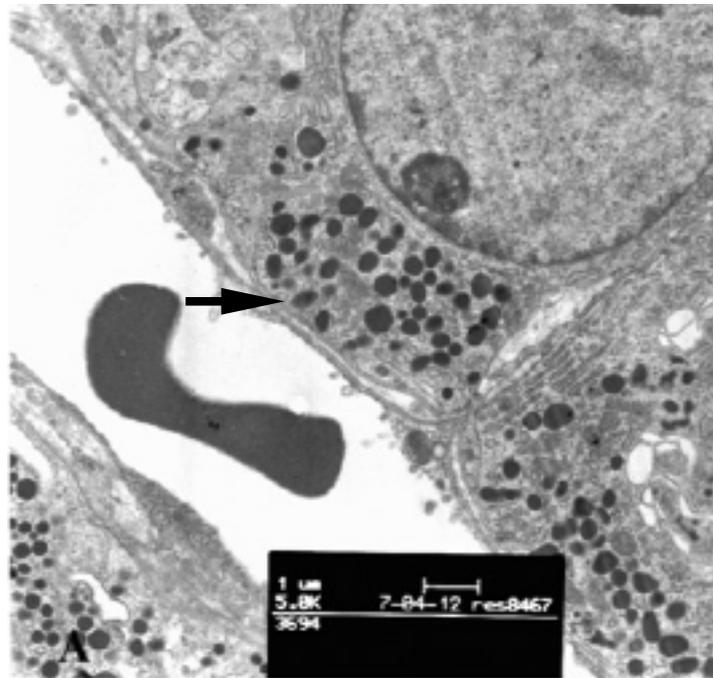


### 3.1.2 Hipófise e gonadotrofinas

Tanto o hormônio folículo estimulante (FSH) quanto o hormônio luteinizante (LH) são secretados pela mesma célula, o gonadotrofo, localizado principalmente nas porções laterais da glândula pituitária ou hipófise. O processo se inicia através

da ligação do GnRH ao seus receptores na hipófise, ativando mensageiros intracelulares. Uma vez ativadas, estas vias de sinalização levam a indução e modificação de fatores de transcrição estimuladores e inibitórios dentro dos gonadotrofos. A síntese de gonadotrofinas ocorre no retículo endoplasmático rugoso. Os hormônios são empacotados em grânulos secretores pelas cisternas do complexo de Golgi e, em seguida, armazenados como grânulos de secreção. Na Figura 10 podemos observar o acúmulo destes grânulos de secreção aproximando-se dos vasos sanguíneos<sup>31</sup>.

Figura 10 - Grânulos de secreção acumulada para extrusão nos vasos sanguíneos



Fonte: Modificado de Zhao et al. 2010.

A seta preta representa os grânulos contendo hormônios na célula hipofisária. No centro à esquerda observa-se uma hemácia dentro de um capilar sanguíneo adjacente.

Apesar da importância da ação do GnRH, citocinas intra-hipofisárias e fatores de crescimento fornecem um sistema autócrino-parácrino para regulação do desenvolvimento e replicação das células pituitárias, além da síntese e secreção de gonadotrofinas hipofisárias. Dentre estes reguladores, merecem destaque a ativina, inibina e folistatina<sup>32</sup>.

Segundo os mesmos autores, a ativina aumenta a resposta hipofisária ao GnRH ao estimular a formação de novos receptores na membrana celular dos gonadotrofos. Por sua vez, os efeitos da ativina são inibidos pela inibina e pela folistatina. Já a inibina além do efeito descrito, bloqueia seletivamente a secreção de FSH, mas não de LH. Por fim, a folistatina, também conhecida como proteína supressora de FSH, inibe a síntese e secreção de FSH assim como a resposta do FSH ao GnRH.

Em suma, de acordo com Wang et. al, a síntese e secreção seletiva do FSH pode ser explicada pela diminuição dos fatores inibidores, inibina e folistatina, permitindo que a ativina potencialize as ações do GnRH. Já a secreção de LH é primariamente regulado pelo GnRH, sem envolvimento do sistema inibina-ativina-folistatina.

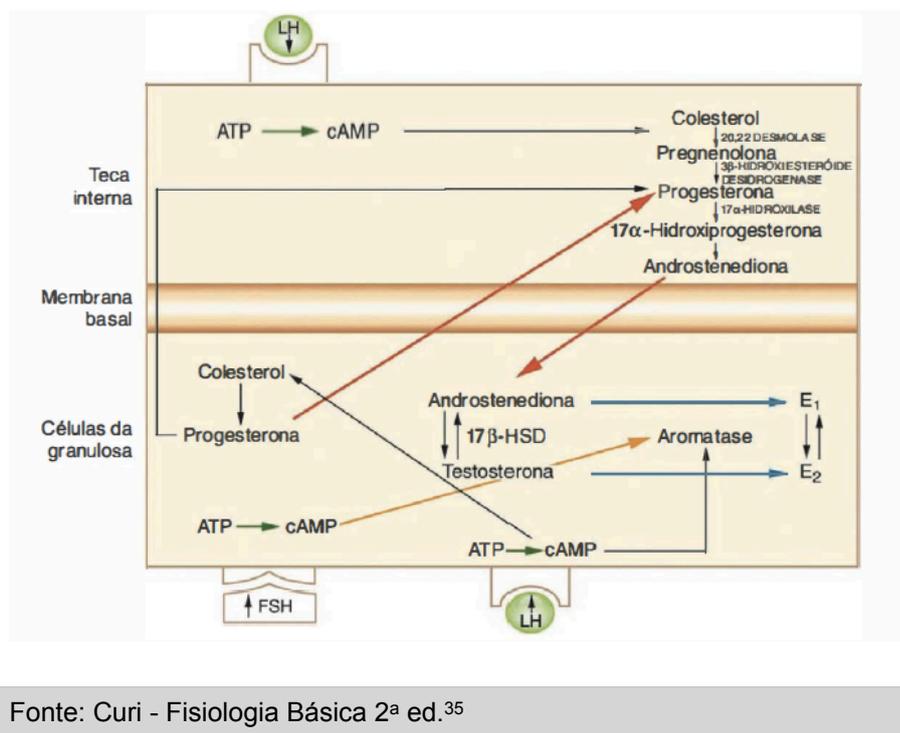
As gonadotrofinas produzidas e secretadas pela hipófise são o FSH e o LH. Ambas são glicoproteínas que possuem subunidades  $\alpha$  idênticas e diferem apenas nas subunidades  $\beta$ , justamente a região que confere especificidade aos seus receptores<sup>33</sup>.

### **3.1.3 Ovários e os hormônios esteróides sexuais**

Ao considerar as peculiaridades da ação dos diferentes esteróides sexuais no ciclo menstrual, podemos dividir a função ovariana em duas etapas: a etapa pré-ovulatória e a pós-ovulatória.

Logo após o recrutamento inicial de um determinado grupo de oócitos, o FSH assume o controle permitindo que um grupo de folículos continue no processo de diferenciação. A principal característica desta fase inicial é a proliferação mitótica de células da granulosa que cercam o oócito, assim como de células tecais no estroma adjacente. A ação sinérgica destes dois tipos de células é conhecida como Teoria das Duas Células - Duas Gonadotrofinas<sup>34</sup> (Figura 11).

Figura 11 - Teoria das Duas Células - Duas Gonadotrofinas



Fonte: Curi - Fisiologia Básica 2ª ed.<sup>35</sup>

A interação entre granulosa e teca, com conseqüente produção acelerada de estrogênio, não é totalmente funcional até a fase de folículo antral. A conversão de um microambiente androgênico a um microambiente de estrogênio (uma mudança que é essencial para um maior crescimento e desenvolvimento dos folículos) depende de uma sensibilidade crescente ao FSH<sup>35</sup>.

De acordo com os mesmos autores, esta interação entre células da teca e da granulosa ocorre em todo o grupo de folículos pré-selecionados. Contudo, enquanto o estrogênio exerce uma influência positiva na ação do FSH dentro do folículo em maturação, sua relação de feedback negativo com FSH no nível hipotálamo-hipofisário serve para retirar o suporte de gonadotrofina dos outros folículos menos desenvolvidos. Este fato é fundamental para a seleção do folículo dominante de forma que apenas um oócito esteja disponível para a ovulação. A queda do FSH leva a um declínio na atividade da aromatase dependente de FSH, limitando a produção de estrogênio nos folículos menos maduros levando a atresia.

A ovulação marca a transição para a etapa pós-ovulatória dos ovários, etapa cujas características principais são a formação do corpo lúteo e a transição para um ambiente rico em progesterona.

### 3.2 CICLO MENTRUAL

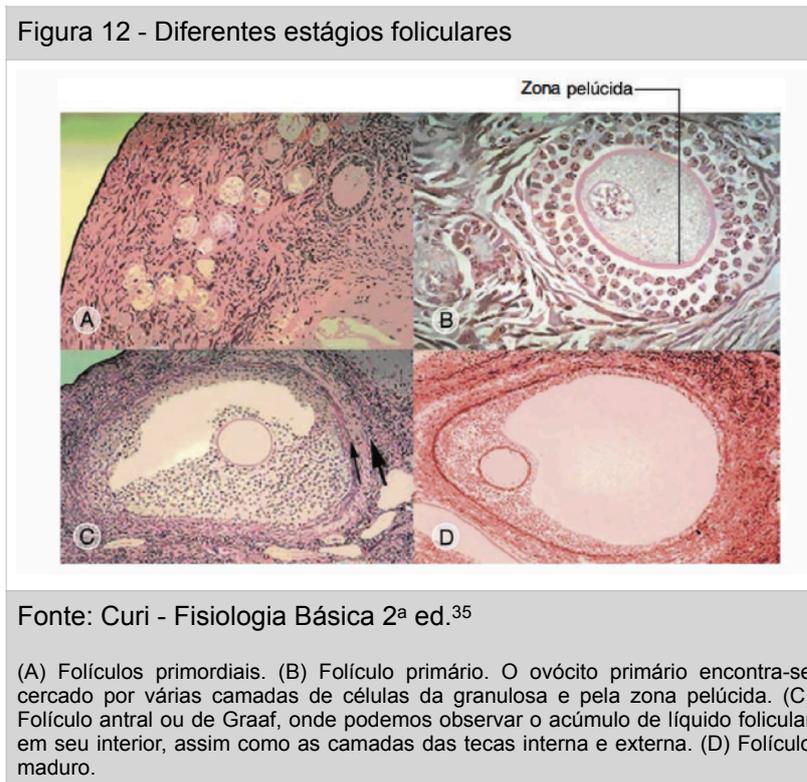
As mulheres têm uma longa vida reprodutiva (média de 36 anos) desde a menarca entre 8,5 a 13 anos até a menopausa por volta dos 51 anos. Durante esse período, o ciclo menstrual é rigidamente controlado por fatores endócrinos, autócrinos e parácrinos que regulam o desenvolvimento folicular ovariano, a ovulação, a luteinização, luteólise e remodelação do endométrio<sup>36</sup>.

Segundo o Tratado de Ginecologia da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, um ciclo menstrual normal tem duração média de 21 a 35 dias com dois a seis dias de fluxo menstrual. Ele pode ser dividido em dois segmentos: o ciclo ovariano e o ciclo uterino. Por sua vez, cada um ainda pode ser subdividido em 2 fases. O ciclo ovariano nas fases folicular e lútea, e o ciclo uterino nas fases proliferativa e secretora correspondentes<sup>37</sup>. Por não haver relação com o objetivo deste trabalho, o ciclo uterino não será abordado.

No que tange ao ciclo ovariano, depois de uma fase inicial proliferativa, que dura alguns dias, as células da granulosa começam a secretar um muco que forma um halo protetor que as separa do ovócito, originando a zona pelúcica (ou pelúcida). As células granulosas também produzem um líquido folicular rico em estrogênios. Sob a ação das gonadotrofinas, principalmente do FSH, e juntamente com a proliferação da zona granulosa, as células estromais adjacentes a lâmina basal se diferenciam em células da teca<sup>38</sup>.

Ainda segundo o autor, com o passar do tempo, forma-se uma cavidade dentro do folículo, o antro, que contém um líquido constituído de proteínas plasmáticas, nutrientes (principalmente glicogênio), eletrólitos, hormônios esteróides, gonadotrofinas, ativina, inibina e alguns fatores de crescimento, tais como fator de crescimento derivado de insulina tipo 2 (IGF-2) e fator de crescimento transformador tipo  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Com a crescente produção de líquido folicular e proliferação das

células granulosas, o ovócito é deslocado para o centro do antro, surgindo um pedúnculo com a função de lhe dar suporte. Neste momento, o ovócito é envolvido por camadas de células formando o *cumulus oophorus* e o conjunto passa a ser chamado de folículo antral ou folículo de Graaf (Figura 12).



O pico de LH no meio do ciclo, cerca de 14 dias após a menstruação, leva ao aumento das concentrações locais de prostaglandinas e enzimas proteolíticas. Estas substâncias enfraquecem gradualmente a parede do folículo até que se abra um orifício. Através desta delicada passagem, ocorre a extrusão lenta do oócito e portanto, a ovulação<sup>39</sup>.

Ainda segundo Homburg, a fase lútea ovariana tem início após a ovulação, dura de 12 a 16 dias, e tem como sua principal característica a intensa produção de progesterona pelas células luteinizadas do corpo amarelo ou corpo lúteo. Os níveis de progesterona e estrogênio na fase lútea produzem efeito *feedback* negativo central e diminuição da secreção de FSH e LH. Porém o principal efeito sistêmico da progesterona ocorre a nível endometrial.

Com a não ocorrência de gravidez, o corpo lúteo regride levando a degeneração da estrutura endometrial montada para receber o embrião, o miométrio se contrai, expelindo o tecido descamado e o sangue da cavidade uterina. Este fenômeno constitui a menstruação. A menstruação se encerra com a descamação total do endométrio, permanecendo apenas a sua camada basal (ou decídua basal), que contém os brotos glandulares, substratos para a reepitelização do endométrio<sup>40</sup>.

Todas as variações ovarianas, uterinas e hormonais podem ser visualizadas em conjunto na Figura 13 na página seguinte.

#### **4 MARCADORES DE RESERVA OVARIANA**

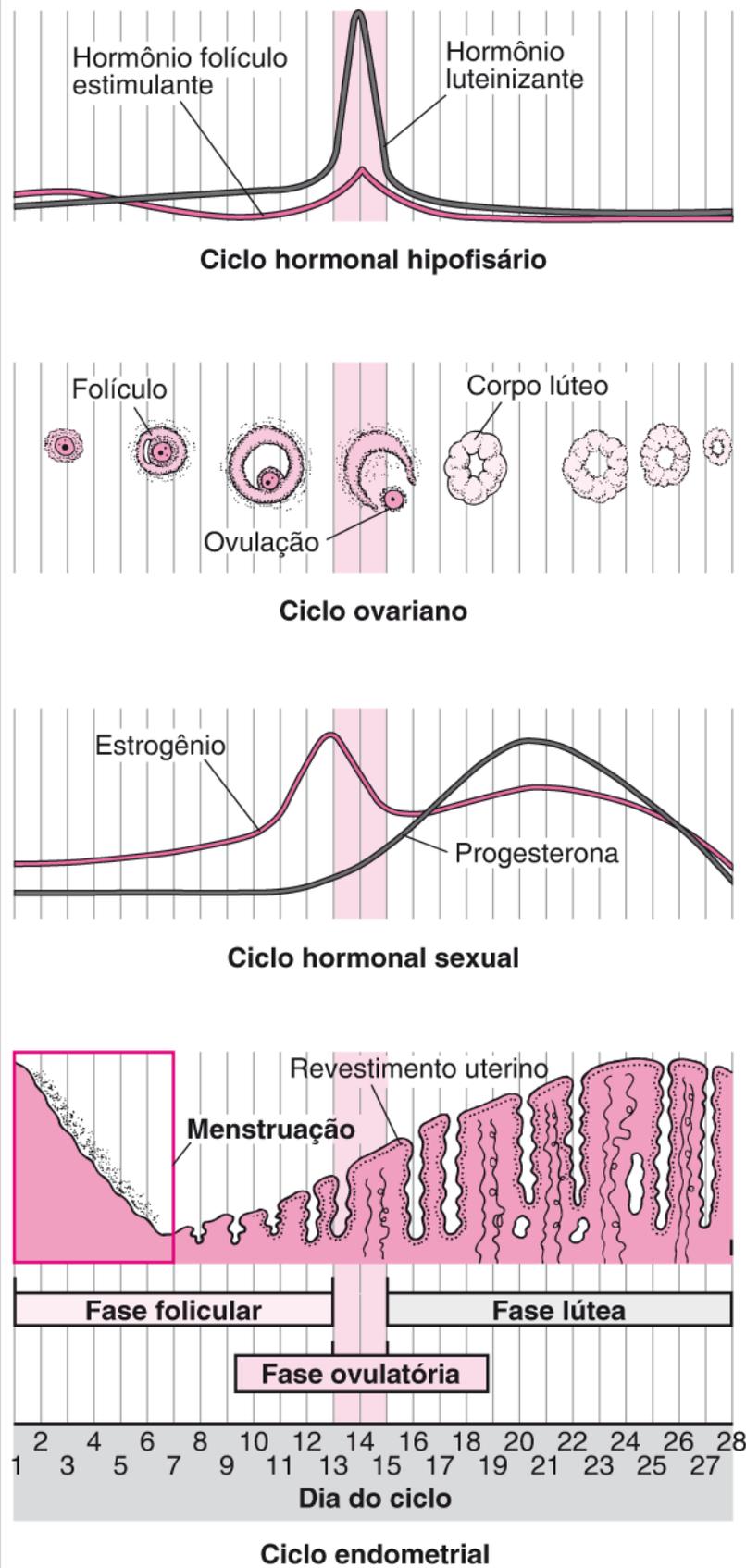
Um dos principais aspectos da investigação do casal infértil que influencia nas decisões do protocolo terapêutico, é a avaliação da reserva ovariana. Várias definições para reserva ovariana foram descritas na literatura. Algumas definições são: o número de oócitos com potencial para ovulação<sup>41</sup>, o número e qualidade dos folículos primordiais restantes em um determinado momento<sup>42</sup>, o conjunto total de folículos ovarianos (remanescentes ou primordiais + folículos em crescimento)<sup>43</sup> ou ainda o número e qualidade dos folículos restantes no ovário em um determinado momento<sup>44</sup>.

Dada a dificuldade em quantificar o “potencial reprodutivo”, uma variedade de marcadores substitutos tem sido usada para medir a reserva ovariana<sup>45</sup>.

Publicações de Muasher et al.1988<sup>46</sup> e Scott et al.1989<sup>47</sup> indicaram pela primeira vez uma relação entre a dosagem do FSH basal colhido no 3o dia do ciclo menstrual, com as taxas de gravidez em ciclos de fertilização in vitro. Desde então, os chamados biomarcadores ovarianos vem sendo objeto de inúmeros estudos científicos, correlacionando-os com os resultados dos tratamentos.

Na prática clínica, esses biomarcadores são importantes na definição do melhor protocolo de estimulação ovariana. Atualmente são considerados os marcadores mais relevantes a dosagem do FSH basal, a idade da paciente, a

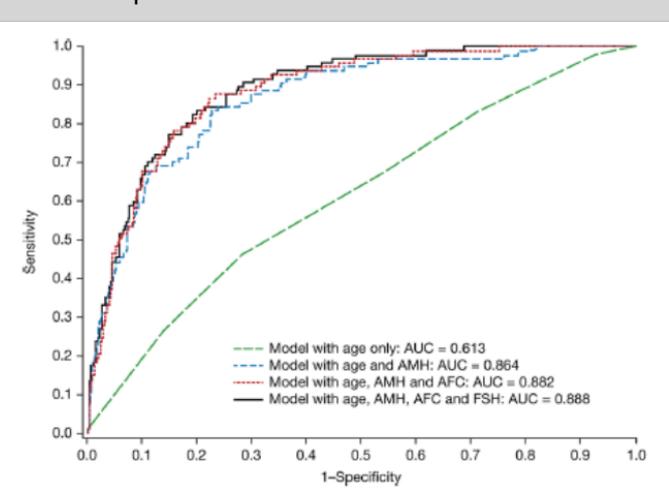
Figura 13 - Mudanças durante o ciclo menstrual



dosagem do hormônio anti-Mulleriano (AMH) e a contagem de folículos antrais (CFA) realizada por ultrassonografia na fase folicular precoce do ciclo menstrual<sup>49</sup>.

Estes quatro biomarcadores ovarianos foram avaliados em inúmeras publicações científicas e mostraram-se bons preditores tanto de alta resposta como de baixa resposta ovariana (Figuras 14 e 15), mostrando a importância destes parâmetros no auxílio a decisão do melhor protocolo de estimulação em diferentes perfis.

Figura 14 - Biomarcadores ovarianos como preditores de alta resposta folicular



Fonte: Oehninger et al. 2015<sup>50</sup>

Curvas ROC de idade e ORTs na predição de uma resposta excessiva. As curvas ROC de idade e idade combinadas com uma ou mais ORTs são representadas. As curvas ROC para Idade + AMH, Idade + CFA, Idade + AMH + CFA e Idade + AMH + CFA + FSH correm em direção ao canto superior esquerdo do espaço ROC, indicando uma boa capacidade de discriminar entre respondedores normais e excessivos em determinados níveis de corte.

#### 4.1 DOSAGEM DE FSH BASAL NO 3º DIA DO CICLO

A dosagem sérica do FSH basal no 3º dia do ciclo foi um dos primeiros parâmetros utilizados como fator preditivo da resposta ovariana<sup>51</sup>. Contudo, a dosagem de AMH e a contagem de folículos antrais (CFA) mostraram-se mais precisas na predição da resposta ovariana e, com isso, tornaram-se os biomarcadores mais utilizados nos centros de medicina reprodutiva<sup>52</sup>. Porém, o FSH basal ainda tem seu valor como preditor de alta resposta ovariana como também pode ser visto na Figura 14.

Figura 15 - Biomarcadores ovarianos como preditores de baixa resposta folicular

	Three-test study group				Total study group			
	AUC	95% CI	P-value	n	AUC	95% CI	P-value	n
Poor response prediction								
Univariable models								
Age	0.61	0.54–0.68	NA	617	0.60	0.57–0.64	NA	4034
FSH	0.68	0.61–0.74	0.051	617	0.66	0.62–0.69	0.004	3652
AFC	0.76	0.70–0.82	<0.001	617	0.73	0.69–0.77	<0.001	2118
AMH	0.78	0.72–0.84	<0.001	617	0.81	0.77–0.84	<0.001	1274
Multivariable models								
Age and FSH	0.71	0.65–0.78	<0.001	617	0.69	0.66–0.72	<0.001	3652
Age and AFC	0.79	0.73–0.85	<0.001	617	0.76	0.72–0.80	<0.001	2118
Age and AMH	0.77	0.70–0.83	<0.001	617	0.80	0.76–0.84	<0.001	1274
Age and AMH and AFC	0.80	0.74–0.86	<0.001	617	0.80	0.74–0.86	<0.001	618
Age and AMH and AFC and FSH	0.81	0.75–0.86	<0.001	617	0.81	0.75–0.86	<0.001	617
Ongoing pregnancy prediction								
Univariable models								
Age	0.57	0.47–0.66	NA	420	0.56	0.54–0.59	NA	5207
FSH	0.53	0.43–0.62	0.348	420	0.54	0.51–0.58	0.084	3521
AFC	0.50	0.40–0.59	0.100	420	0.52	0.48–0.57	0.612	1977
AMH	0.55	0.45–0.64	0.630	420	0.58	0.51–0.64	0.495	1008
Multivariable models								
Age and FSH	0.58	0.48–0.67	0.195	420	0.60	0.57–0.64	0.116	3521
Age and AFC	0.58	0.48–0.67	0.247	420	0.57	0.52–0.61	0.709	1977
Age and AMH	0.57	0.48–0.67	0.753	420	0.59	0.53–0.65	0.415	1008
Age and AMH and AFC	0.59	0.49–0.68	0.371	420	0.59	0.49–0.68	0.341	421
Age and AMH and AFC and FSH	0.58	0.49–0.68	0.414	420	0.58	0.49–0.68	0.414	420

Fonte: Broer et al. 2013<sup>53</sup>

Na análise univariável, mostra-se que tanto o AMH quanto a AFC têm alta precisão, enquanto o FSH tem apenas uma precisão moderada. Nos modelos multivariáveis, o valor agregado à AUC de uma ORT na idade feminina é mostrado; o valor *P* indica se esse valor agregado é significativo em comparação apenas com a idade. Todas as ORTs mostram um aumento significativo no AUC. Além disso, o valor agregado de adicionar vários ORTs à idade feminina é mostrado. O modelo incluindo idade, AFC e AMH atingiu o poder preditivo máximo. Na análise univariável, mostra-se que a idade é o preditor mais forte em comparação com as ORTs individuais. A análise multivariada mostra que nenhum ORT adiciona poder preditivo substancial apenas à idade. Isso é mostrado no grupo de estudo de três testes, bem como no grupo de estudo total.

Do mesmo modo, como visto na Figura 15, dosagens elevadas de FSH basal são indicativas de declínio da função ovariana e podem prever uma baixa resposta ovariana a estimulação ovariana.

#### 4.2 DOSAGEM DO HORMÔNIO ANTI-MÜLLERIANO (AMH)

O AMH (também chamado de substância inibidora de Müller, MIS) é um membro da superfamília do fator de crescimento transformador-beta (TGF- $\beta$ ) sendo fortemente expresso nas células de Sertoli desde a diferenciação testicular até a puberdade e, em um grau muito menor, nas células da granulosa desde o nascimento até a menopausa<sup>54</sup>.

Apesar do AMH refletir potencialmente o conjunto de folículos primordiais, ele não é expresso em folículos atresícos e células da teca então, seu grande valor, é indicar o número de folículos nas fases tardias do desenvolvimento e capazes de responder a gonadotrofinas exógenas<sup>55</sup>.

Concomitantemente com a diminuição da taxa de recrutamento folicular pelo avanço da idade em mulheres adultas, as concentrações séricas de AMH diminuem progressivamente, atingindo níveis indetectáveis anos antes da menopausa<sup>56</sup>.

Os primeiros trabalhos sobre a dosagem sérica de AMH foram publicados na década de 90. Atualmente, há um grande número de ensaios de diferentes fabricantes. Como não há uma padronização pela *International Federation of Clinical Chemistry*, estes testes ainda apresentam uma grande variabilidade inter-pessoal e intra-pessoal. Mesmo assim, nas publicações de Broer et al. em 2013, o AMH é reconhecido como um biomarcador de reserva ovariana altamente preditivo de baixa e alta resposta em ciclos de estimulação com gonadotrofinas<sup>53,57</sup>.

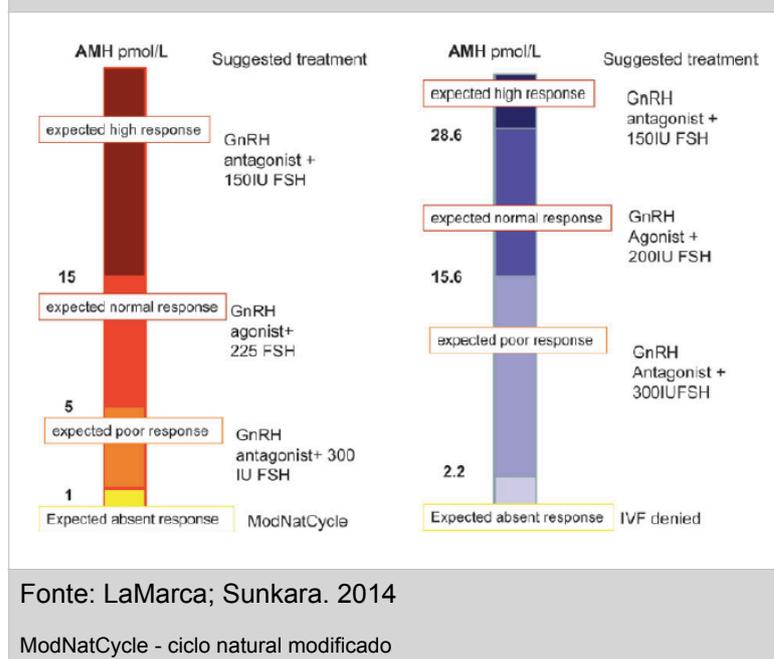
Por ser um bom preditor de resposta ovariana, o AMH é amplamente utilizado na definição dos protocolos de estímulo. As doses diárias iniciais recomendadas de gonadotrofina assim como o bloqueio hipofisário ideal variam conforme o perfil esperado de resposta ovariana<sup>58</sup> conforme observamos na Figura 16.

#### 4.3 CONTAGEM DE FOLÍCULOS ANTRAIS (CFA)

A avaliação ultrassonográfica do número de folículos antrais é uma medida quantitativa indireta da reserva ovariana. Assim como o AMH, a CFA tem correlação com a resposta a gonadotrofinas exógenas em ciclos de FIV<sup>59</sup>.

A CFA é realizada através de uma ultrassonografia transvaginal bidimensional convencional (7 MHz) no segundo ou terceiro dia do ciclo menstrual (Figura 17). São considerados folículos antrais aqueles entre 2 e 10 mm em ambos os ovários. A sensibilidade e especificidade da avaliação depende da experiência do operador e portanto, há grande variabilidade nos resultados<sup>60</sup>.

Figura 16 - Modelo estratégico de estimulação ovariana baseada na dosagem sérica de AMH.



Em relação ao número de oócitos recuperados após o estímulo ovariano, os pacientes podem ser estratificados como tendo uma resposta baixa (1-3 oócitos), resposta sub-ótima (4-9 oócitos), resposta normal (10-15 oócitos) e alta resposta, quando mais de 15 oócitos<sup>61</sup>. Essa estratificação pode ser extrapolada para a CFA, como uma forma de prever como será a resposta esperada ao estímulo ovariano<sup>62</sup>.

Figura 17 - Contagem de folículos antrais através da ultrassonografia bidimensional.

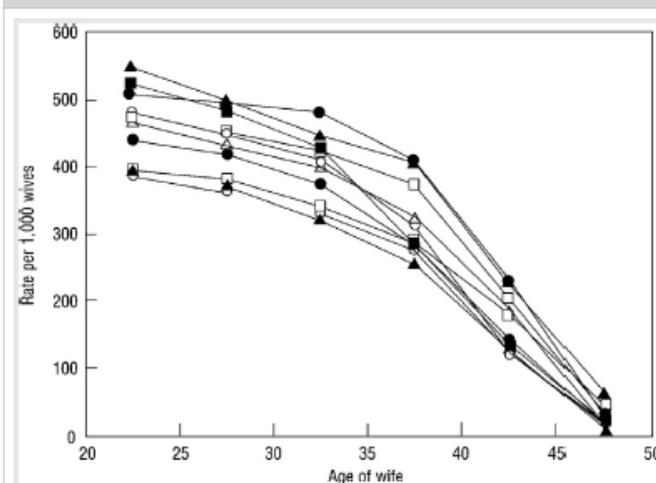


Fonte: Peres Fagundes et al. 2017

#### 4.4 IDADE

A idade por si só tem um efeito sobre a fertilidade. Dados sugerem que, entre as populações que não usam métodos contraceptivos, as taxas de fecundidade diminuem com o aumento da idade das mulheres<sup>63</sup> (Figura 18).

Figura 18 - Taxas de fecundidade conjugal por faixas etárias de 5 anos.



Fonte: American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee. 2014

As dez populações (em ordem decrescente na idade de 20–24 anos) são: Huteritas, casamentos em 1921-1930 (▲); Burguesia de Genebra, maridos nascidos em 1600-1649 (■); Canadá, casamentos em 1700-1730 (●); Casamentos na Normandia em 1760-1790 (◊); Huteritas, casamentos antes de 1921 (□); Túnis, casamentos de europeus 1840-1859 (△); Normandia, casamentos em 1674-1742 (●); Noruega, casamentos em 1874-1876 (□); Irã, casamentos na aldeia em 1940-1950 (▲); Burguesia de Genebra, maridos nascidos antes de 1600 (○).

De acordo com os dados publicados no relatório anual da Society for Assisted Reproductive Technology (SART) para o ano de 2021, a taxa de nascidos vivos foi respectivamente de 52,5% para pacientes com menos de 35 anos, 42% nas pacientes entre 35 e 37 anos, 28,4% entre 38 e 40 anos, 13,9% entre 41 e 42 anos e 4,5% nas pacientes com mais de 42 anos<sup>64</sup>.

Portanto, a fecundidade das mulheres diminui durante os anos reprodutivos principalmente por causa da atresia oocitária contínua e torna-se significativamente comprometida antes do início da irregularidade menstrual na perimenopausa<sup>65</sup>. Além

da redução da reserva ovariana, esse declínio também está acompanhado do aumento significativo de falhas na separação dos cromossomos durante a anáfase na meiose, resultando em aumento nas taxas de aneuploidia e aborto espontâneo<sup>66</sup>.

## **5 INFERTILIDADE CONJUGAL**

A infertilidade é definida como a incapacidade de atingir uma gravidez clínica após 12 meses ou mais de relações sexuais regulares desprotegidas<sup>67</sup>. Segundo a American Society for Reproductive Medicine (ASRM), a infertilidade é o resultado de uma doença (uma interrupção, cessação ou distúrbio das funções, sistemas ou órgãos do corpo) do trato reprodutivo masculino ou feminino que impede a concepção de uma criança ou a capacidade de levar uma gravidez até o parto. A prevalência de infertilidade entre casais em idade reprodutiva varia entre 12,6% e 17,5% em todo o mundo, com taxas de prevalência relativamente mais altas em algumas regiões, como as Américas, o Pacífico Ocidental, a África e algumas regiões européias<sup>68</sup>.

Existem 2 tipos de infertilidade: a infertilidade primária refere-se a casais que não engravidaram após pelo menos 1 ano de relações sexuais sem o uso de métodos anticoncepcionais e a infertilidade secundária refere-se a casais que já conseguiram engravidar pelo menos uma vez, mas não conseguem novamente<sup>69</sup>.

Em todo o mundo, mais de 186 milhões de pessoas sofrem de infertilidade, sendo a maioria residentes em países em desenvolvimento<sup>34</sup>. Embora o fator preditivo negativo mais poderoso da fertilidade seja o aumento da idade da mulher na concepção, acredita-se que outros fatores, incluindo estilo de vida e fatores ambientais, desempenhem um papel crescente<sup>70</sup>.

### **5.1 CAUSAS DE INFERTILIDADE**

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a infertilidade e suas principais causas são contempladas na 11ª revisão do Código Internacional de

Doenças<sup>71</sup> (CID-11) sob os códigos GA00 a GA33. Apesar de percentuais divergentes entre diferentes bases de dados consultadas, de acordo com Child et al. 35% das causas de infertilidade são por fatores femininos, outros 35% devem-se a fatores masculinos enquanto 30% não tem causa definida<sup>72</sup>. A seguir serão abordadas resumidamente algumas das principais causas de infertilidade conjugal.

### **5.1.1 Distúrbios ovulatórios**

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, os distúrbios ovulatórios são responsáveis por aproximadamente 25% dos diagnósticos de infertilidade. Deve-se suspeitar de ausência de ovulação quando os ciclos menstruais ocorrem irregularmente - em ciclos menores que 21 ou maiores que 35 dias - ou se a paciente relatar sangramento uterino anormal ou amenorréia em um determinado período de tempo<sup>73</sup>.

A OMS resumiu assim as causas: no Grupo I da OMS não há evidência de produção endógena de estrogênio, níveis normais ou baixos de FSH, níveis normais de prolactina e nenhuma evidência de lesão na região hipotálamo-hipófise; O grupo II da OMS está associado a evidências de produção de estrogênio e níveis normais de prolactina e FSH; e o grupo III da OMS envolve níveis séricos elevados de FSH, indicando insuficiência gonadal<sup>74</sup>. Dentre os distúrbios ovulatórios, o destaque vai para a Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), distúrbio ovulatório do Grupo II da OMS e conhecida como uma das doenças endócrinas mais frequentes em mulheres em todo o mundo<sup>75</sup>.

### **5.1.2 Fator tubário**

As tubas uterinas (trompas de Falópio) conduzem o oócito, que é liberado mensalmente de um ovário durante a vida fértil, da cavidade peritoneal periovariana para a cavidade uterina. Também são o local habitual de fertilização. As tubas estendem-se lateralmente a partir dos cornos uterinos e se abrem na cavidade peritoneal perto dos ovários<sup>76</sup>.

O fator tubário ou infertilidade tubária é definida como a obstrução das trompas ou incapacidade das trompas de captar um ovócito do ovário. Deve-se suspeitar de infertilidade tubária em mulheres com história de infecções sexualmente transmissíveis (a causa mais comum de doença tubária), aderências pélvicas e/ou peritoneais por cirurgias abdominais ou pélvicas anteriores, casos de gravidez ectópica tubária anterior ou na endometriose<sup>77</sup>.

Anomalias congênitas da trompa de Falópio são raras causas de fator tubário, mas podem incluir agenesia (falha na formação da trompa), hipoplasia, óstios acessórios, cistos paratubais, trompa acessória, ampola acessória, luminal múltiplo, divertículos congênitos, ausência unilateral de trompa de Falópio, duplicação total ou parcial da trompa de Falópio, luxação tubária e ausência completa e segmentar de uma porção das trompas de Falópio<sup>78,79</sup>.

### **5.1.3 Endometriose e Adenomiose**

Endometriose é a presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina provavelmente devido à menstruação retrógrada através das trompas de Falópio com subsequente implantação e crescimento de depósitos impulsionado pelo estrogênio. Estima-se que ela acometa 25% a 40% das mulheres com infertilidade<sup>80</sup>.

A infertilidade nestes casos está associada a distorção anatômica com presença de aderências bloqueando as trompas de Falópio ou prejudicando a permeabilidade tubária, presença de massas ovarianas (como por exemplo os endometriomas), e piora da qualidade e da recuperação de oócitos pela fímbria tubária<sup>81</sup>. A endometriose ainda pode afetar a receptividade endometrial<sup>82</sup>.

Já o líquido peritoneal de pacientes com endometriose contém concentrações significativamente mais altas de fatores inflamatórios do que as encontradas em mulheres normais, afetando negativamente a função espermática<sup>83</sup>.

A adenomiose é definida pelo Glossário Internacional de Infertilidade e Cuidados com a Fertilidade como uma forma de endometriose marcada pela

presença de epitélio semelhante ao endométrio e estroma fora do endométrio no miométrio<sup>67</sup>. A infertilidade em pacientes portadores de adenomiose pode ser causada por alguns mecanismos como falhas no transporte dos gametas e embriões pelas trompas e a piora na receptividade endometrial<sup>84</sup>.

#### **5.1.4 Fator uterino**

As anomalias da cavidade uterina estão associadas a infertilidade conjugal além de resultados adversos na gravidez, como aborto espontâneo e parto prematuro<sup>85</sup>.

Entre a 8ª e a 16ª semana de gestação, o útero se desenvolve a partir de dois ductos de Muller em um processo chamado organogênese. À medida que esses ductos se desenvolvem, eles se fundem para criar a parte superior da vagina, o colo do útero e o útero. Após a fusão dos ductos, o septo central é reabsorvido, permitindo um único colo do útero e cavidade uterina<sup>86</sup>. Uma falha em qualquer destas etapas levará a uma anomalia uterina congênita. De acordo com a classificação da American Fertility Society (AFS) de 1988, os principais tipos de malformações uterinas são: hipoplasia ou agenesia, unicorno, bicorno, didelfo, septado, arqueado e alterações relacionadas ao uso de dietilestilbestrol (DES)<sup>87</sup>. Em 2021, esta classificação foi revisada pela American Society of Reproductive Medicine (ASRM) tornando-a ainda mais complexa<sup>88</sup>.

Os pólipos endometriais são anomalias focais no crescimento endometrial compostos de glândulas, estroma e vasos sanguíneos com centro vascular e formato sésil ou pedunculado que se localizam na cavidade uterina. Embora tenham sido implicados na infertilidade, suas consequências reprodutivas permanecem um assunto de controvérsia e estudos científicos divergem sobre seu verdadeiro impacto<sup>89</sup>.

Os leiomiomas, também conhecidos como miomas uterinos, são tumores benignos do músculo liso originados do tecido miometrial classificados com base na sua localização anatômica. A prevalência destes tumores aumenta com a idade, o

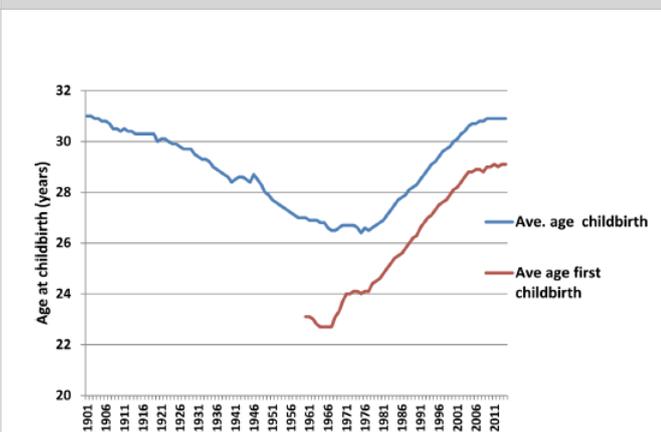
que se torna significativo à medida que mais mulheres atrasam a gravidez. Os miomas uterinos podem ser identificados em 20% a 40% de todas as mulheres em idade reprodutiva<sup>90</sup>.

As aderências intrauterinas com sintomas como hipomenorréia ou infertilidade são conhecidas como Síndrome de Asherman. As aderências intrauterinas podem se desenvolver a partir da lesão da camada basal do endométrio causada por uma curetagem do útero, após cirurgia histeroscópica, embolização da artéria uterina ou infecções como a tuberculose uterina por exemplo<sup>91</sup>.

### 5.1.5 Idade materna avançada

Um número crescente de mulheres nos países em desenvolvimento está adiando a gravidez. Jensen et al. mostraram um aumento constante da idade média do primeiro parto na Dinamarca desde a década de 1960<sup>92</sup> (Figura 19).

Figura 19 - Idade média no parto entre 1901-2014 e do primeiro parto entre 1960-2014 na Dinamarca.



Fonte: Blomberg Jensen M, Priskorn L, Jensen TK, Juul A, Skakkebaek NE. Temporal Trends in Fertility Rates: A Nationwide Registry Based Study from 1901 to 2014. PLoS One. 2015.

Este atraso na decisão de ter filhos foi proposto como sendo consequência de mudanças sociais nos países desenvolvidos tais como a implementação de contraceptivos orais, a prioridade das mulheres à educação e à carreira profissional,

e ao maior desenvolvimento e acesso à tecnologias de reprodução assistida<sup>93</sup>. Segundo os mesmo autores, a definição geralmente aceita de idade materna avançada é  $\geq 35$  anos.

### 5.1.6 Fator masculino

Alterações da fisiologia masculina, como baixas concentrações de testosterona ou baixa contagem de espermatozoides podem ocorrer em 35% dos casais inférteis<sup>94</sup>.

As causas e fatores de risco para a infertilidade masculina são numerosos e podem determinar um comprometimento pré-testicular (comprometimento hipotalâmico ou hipofisário, com níveis baixos de gonadotrofinas), testicular (caracterizado por níveis elevados de gonadotrofinas) e pós-testicular (com níveis de gonadotrofinas geralmente normais)<sup>95</sup>. No Quadro 2 podemos identificar as principais causas de infertilidade dentro de cada um destes grupos.

Quadro 2 - Causas de infertilidade masculina

#### **Pré-testicular**

- Endocrinopatias adquiridas
- Endocrinopatias genéticas
- Distúrbios de produção ou secreção de GnRH
- Distúrbios de função do LH, FSH ou androgênios

#### **Testicular**

- Varicocele
- Genética (microdeleções do cromossomo Y)
- Criptorquidia
- Exposição a gonadotoxinas

#### **Pós-testicular**

- Obstrução
- Infertilidade imunológica
- Distúrbios da ejaculação
- Disfunção erétil

Fonte: Ammar et al. 2012<sup>96</sup>

A oligozoospermia é definida como a diminuição do número de espermatozoides no ejaculado (abaixo de 15 milhões de espermatozoides/mL), sendo subdividida, dependendo da concentração de espermatozoides, em leve (10-15 milhões de espermatozoides/mL), moderada (5-10 milhões de espermatozoides/mL) e grave (abaixo de 5 milhões de espermatozoides/mL)<sup>97</sup>. A oligozoospermia pode ser considerada uma forma menos grave de azoospermia que, por sua vez, é definida como a ausência de espermatozoides no ejaculado<sup>98</sup>.

### 5.1.7 Outras causas

Outras condições menos frequentes podem também afetar a fertilidade do casal. Estas condições podem comprometer a produção de gametas, a fertilização do óvulo, a implantação do embrião no endométrio ou a viabilidade embrionária<sup>99</sup>.

Fatores relacionados com o estilo de vida, como o excesso de peso corporal, a obesidade, o tabagismo, a atividade desportiva de alta intensidade, o consumo de álcool, a toxicodependência ou o abuso de outras substâncias, têm uma influência adversa na fertilidade feminina<sup>100</sup>.

Já avanços no campo da genética e mais precisamente do sequenciamento, permitiram que os cientistas identificassem alguns genes envolvidos e necessários para uma reprodução bem-sucedida. Em alguns casos de infertilidade, a perda da função de um ou mais desses genes pode ser o principal motivo da dificuldade de engravidar<sup>101</sup>.

Embora fatores anatômicos e hormonais tenham sido citados como causas uterinas de falha na implantação embrionária, dados apoiam o papel do sistema imune na gravidez bem ou mal sucedida<sup>102</sup>, ou seja, na gravidez em evolução ou no abortamento. Um dos principais personagens do sistema imune intra-uterino, os linfócitos estão presentes na decídua humana desde a época da implantação do embrião<sup>103</sup>. Segundo King et. al, a maioria desta população de linfócitos consiste em células *natural killers* (NK) com o fenótipo específico CD56+/CD16-<sup>104</sup>.

Uma condição que não representa um quadro de infertilidade conjugal propriamente dito mas justifica a necessidade de um tratamento de reprodução assistida são as uniões homoafetivas. Nos casais homoafetivos masculinos, além da necessidade de uma doadora temporária de útero ou “barriga solidária”, há necessidade de uma doadora de óvulos. Já nos casais homoafetivos femininos, os tratamentos de inseminação intra-uterina ou fertilização in vitro são possíveis.

Por fim, algumas mulheres não desejam gestação imediata mas pretendem manter a fertilidade através da criopreservação de óvulos. Basicamente o tratamento é semelhante a estimulação ovariana para fertilização in vitro porém sem a fertilização dos óvulos e cultivo dos embriões. Imediatamente após a coleta os óvulos são congelados. Mesmo que também não seja uma causa de infertilidade conjugal, ela deverá ser considerada como um motivo para o tratamento.

#### **5.1.8 Infertilidade sem causa aparente (ISCA)**

Em muitos casos, a causa da infertilidade permanece desconhecida, mesmo após uma investigação detalhada e extensa. Estes casos são denominados infertilidade sem causa aparente (ISCA). Antes do diagnóstico de ISCA, todas as outras causas de infertilidade devem ser excluídas<sup>105</sup>.

## **5.2 PRINCIPAIS TRATAMENTOS**

Segundo Carson et al. os tratamentos de infertilidade mais comumente utilizados incluem a indução da ovulação, que se refere ao uso de tratamentos farmacológicos para induzir a ovulação, e a estimulação ovariana controlada, que é realizada com o objetivo de induzir múltiplos folículos ovarianos maduros<sup>73</sup>.

Na indução da ovulação, o uso de medicamentos tem por objetivo garantir o crescimento de apenas um folículo ovariano dominante, assim como ocorre no ciclo menstrual fisiológico e sem intervenção médica. Esta modalidade de tratamento

pode preceder tanto a relação sexual programada quanto a inseminação intra-uterina<sup>106</sup>.

Relação sexual programada é a prática de identificar prospectivamente a ovulação e, portanto, a janela fértil para aumentar a probabilidade de concepção<sup>107</sup>.

A inseminação intra-uterina (IIU) é realizada através de uma seringa e um cateter cujo objetivo é depositar espermatozóides dentro da cavidade uterina de 24 a 36 horas após um pico de LH endógeno ou um gatilho de ovulação exógeno. A IIU é uma estratégia terapêutica de primeira linha para um fator masculina leve, ou seja, alterações pouco significativas dos parâmetros seminais<sup>108</sup>.

A estimulação ovariana controlada com gonadotrofinas é uma parte essencial do tratamento de fertilização *in vitro* (FIV). O objetivo é produzir um número ideal de oócitos para maximizar o sucesso da maneira mais segura possível<sup>109</sup>.

A FIV é considerada um tratamento de alta complexidade e envolve diversas etapas. Contudo, apenas a estimulação ovariana, objeto central deste trabalho, será abordada em maiores detalhes.

## **6 FERTILIZAÇÃO *IN VITRO***

A fertilização *in vitro* (FIV) é um avanço notável na área da medicina reprodutiva que revolucionou a maneira como enfrentamos a infertilidade humana. Desde a sua primeira aplicação bem-sucedida em 1978, com o nascimento de Louise Brown, a primeira "bebê de proveta", a FIV tem evoluído significativamente e se estabelecido como um procedimento de sucesso na busca pela realização do desejo de muitos casais de ter filhos<sup>110</sup>.

O tratamento envolve uma sequência de etapas altamente coordenadas, começando com a estimulação ovariana com gonadotrofinas exógenas, seguida de recuperação de oócitos dos ovários sob orientação de ultrassonografia transvaginal,

fertilização e cultivo embrionário em laboratório e transferência transcervical de embriões para o útero<sup>111</sup>.

### 6.1 ESTIMULAÇÃO OVARIANA CONTROLADA (EOC)

Como dito na sessão 5.2, a estimulação ovariana controlada é definida como o tratamento farmacológico com a intenção de induzir o desenvolvimento simultâneo de múltiplos folículos ovarianos para obtenção de múltiplos oócitos na aspiração folicular.

O contexto endócrino da EOC é bastante simples. No ciclo menstrual, o nível de FSH sérico circulante promove o estímulo de um grupo de folículos antrais. Contudo, há expansão da massa de células da granulosa e do volume de fluido folicular de apenas um folículo dominante enquanto os demais entram no processo de atresia<sup>112</sup>. Na estimulação, estes níveis circulantes devem ficar muito elevados em relação aos níveis fisiológicos e por um período de tempo muito mais longo. Desta forma, mais de um folículo se tornará capaz de entrar neste estágio de desenvolvimento do folículo dominante<sup>113</sup>.

De acordo com a European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), a resposta a estimulação ovariana é geralmente classificada como baixa, normal e alta<sup>114</sup>.

Há falta de consenso na definição de uma alta resposta ovariana. Em geral, a alta resposta ovariana é uma resposta exagerada à estimulação ovariana convencional, caracterizado pela presença de mais folículos e/ou ovócitos do que o pretendido<sup>115</sup>. A maioria das definições de alta resposta foram criadas com o propósito de identificar aquelas pacientes que estão em risco de desenvolver síndrome da hiperestimulação ovariana (SHO) para um planejamento das intervenções apropriadas. Um estudo de coorte retrospectivo de 2014 baseado em registros da Society for Assisted Reproductive Technology (SART), que incluiu 256.381 ciclos de tratamento, concluiu que acima de um limite de 15 oócitos, há um risco aumentado de SHO e um platô na taxa de nascidos vivos<sup>116</sup>. A partir de então,

em muitos centros de reprodução humana convencionou-se que acima de 15 oócitos considera-se alta resposta ovariana.

Em 2011, uma revisão sistemática realizada por Polyzos e Devroey<sup>117</sup> relatou um número chocante de 41 definições diferentes de baixa resposta ovariana em 47 ensaios randomizados que funcionaram como sinais de alarme para a comunidade médica. Após esta publicação, no mesmo ano, a Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE) tentou reduzir esta vasta heterogeneidade introduzindo os Critérios de Bolonha (CB). Na definição de baixa resposta ovariana pelos CB, pelo menos duas das seguintes características devem estar presentes: idade materna avançada (maior ou igual a 40 anos), uma resposta ovariana prévia ruim com 3 ou menos oócitos recuperados após estimulação convencional e/ou um marcador de reserva ovariana anormal teste (ou seja, contagem de folículos antrais menor que 7 ou hormônio anti-Mülleriano (AMH) menor que 1,1ng/ml<sup>118</sup>.

Mesmo com a definição dos CB, a principal questão que preocupava os especialistas era a persistência de um grau significativo de heterogeneidade. Neste contexto, em mais uma tentativa de superar as deficiências dos CB, uma definição modificada de baixa resposta ovariana foi proposta em 2016 pelo Grupo Poseidon (Patient-Oriented Strategies Encompassing IndividualizeD Oocyte Number)<sup>119</sup>. O Poseidon Group propôs uma mudança conceitual para classificar a baixa resposta ovariana não utilizando somente os parâmetros biológicos, mas adotando critérios de predição de baixo prognóstico. De acordo com o Poseidon Group, passam a existir 4 grupos distintos<sup>120</sup>:

a) Grupo 1: Pacientes com menos de 35 anos e bons parâmetros de reserva ovariana antes da estimulação (CFA  $\geq 5$ , AMH  $\geq 1,2$  ng/mL), porém com resposta ovariana inesperadamente baixa ou sub-ótima (novo conceito definido como a recuperação de quatro a nove oócitos);

b) Grupo 2: Pacientes com 35 anos ou mais e bons parâmetros de reserva ovariana antes da estimulação (CFA  $\geq 5$ , AMH  $\geq 1,2$  ng/mL), porém com resposta ovariana

inesperadamente baixa ou subótima (novo conceito definido como a recuperação de quatro a nove oócitos);

c) Grupo 3: Pacientes com menos de 35 anos e parâmetros de reserva ovariana ruins antes da estimulação (CFA <5, AMH <1,2 ng/mL);

d) Grupo 4: Pacientes com 35 anos ou mais e parâmetros de reserva ovariana ruins antes da estimulação (CFA <5, AMH <1,2 ng/mL).

Verberg et al. 2009 demonstrou que o número ideal de oócitos após a estimulação convencional deveria ser aproximadamente 10, dado que um número menor de oócitos resultou num efeito prejudicial nas taxas de gravidez em curso, enquanto um maior rendimento de oócitos não resultou em qualquer aumento na gravidez<sup>121</sup>. Uma análise da Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA) incluindo dados coletados em todo Reino Unido em mais de 400.000 ciclos de fertilização in vitro, sugeriu o número ideal de 15 oócitos para maximizar as taxas de nascidos vivos em todas as faixas etárias<sup>122</sup>. Com base nestes dados, foi definido como resposta ovariana normal a recuperação de 10 a 15 oócitos após estimulação convencional<sup>123</sup>.

Os médicos geralmente escolhem os protocolos de acordo com critérios da anamnese como a causa da infertilidade por exemplo, critérios clínicos como o resultado dos biomarcadores de reserva ovariana e critérios de prognóstico como o perfil esperado de resposta ovariana. A escolha dos melhores protocolos depende da experiência do médico e do histórico de tratamentos de fertilização in vitro realizados previamente pelos pacientes.

Na EOC, todos os protocolos devem sempre contar com medicamentos que visam o estímulo ao crescimento folicular múltiplo como as gonadotrofinas, medicamentos para inibição da secreção hipofisária abrupta de LH no meio do ciclo - o que levaria a rotura prematura dos folículos em crescimento, e um medicamento para a maturação final dos oócitos deixando-os aptos a fertilização após a coleta<sup>124</sup>.

### 6.1.1 Gonadotrofinas

A primeira substância utilizada para estimulação ovariana foi a gonadotrofina coriônica humana (hCG) que foi liberada em 1932 para uso em animais e padronizada em 1939. Os primeiros estudos clínicos com hCG começaram ainda na década de 30. Mulheres que foram agendadas para cirurgia abdominal não ginecológica foram injetadas com hCG, e os ovários foram inspecionados durante a cirurgia. Porém, quando o hCG foi administrado na fase folicular do ciclo, os ovários não mostraram evidência de estimulação folicular. A conclusão dos trabalhos foi que na ausência do FSH, o hCG não exercia efeito algum<sup>125</sup>.

Na década de 1950, alguns autores começaram a utilizar extratos de gonadotrofinas hipofisárias de ovelhas sendo observado um aumento do tamanho dos ovários e da excreção urinária de estrogênios. Ainda nesta década, gonadotrofinas humanas foram purificadas e isoladas de extratos brutos de grandes volumes de urina de mulheres menopausas. Finalmente em 1958, Carl Gemzell extraiu gonadotrofinas da glândula pituitária humana<sup>126</sup>.

No início da década de 1970, os médicos começaram a perceber que diferentes grupos de pacientes e indivíduos poderiam necessitar de diferentes regimes de tratamento, com variações nos protocolos e nas dosagens de FSH e LH. Tais regimes de tratamento individualizados exigiriam preparações terapêuticas de gonadotrofina que continham FSH e LH puros ou quase puros. A produção de FSH urinário purificado foi essencialmente um processo “passivo”, no qual o LH foi separado do material bruto e o FSH, juntamente com algumas outras proteínas urinárias, foram recolhidos e liofilizados para utilização. Avanços tecnológicos permitiram que o processo produzisse FSH altamente purificado contendo menos de 0,1 UI de atividade de LH e menos 5% de proteínas urinárias não identificadas<sup>127,128</sup>.

A atividade específica do FSH nas preparações altamente purificadas foi aumentada de aproximadamente 100–150 UI/mg de proteína em preparações urinárias purificadas de urina para aproximadamente 9000 UI/mg de proteína no produto altamente purificado. A pureza também aumentou de 1–2% para 95%. Esta pureza aumentada significa que a quantidade total de proteína injetada é muito

pequena, tornando a preparação urinária de FSH altamente purificada adequada para administração subcutânea como ocorre nos dias atuais<sup>129</sup>.

As sequências de aminoácidos das subunidades  $\alpha$  e  $\beta$  do FSH foram descritas por Rathnam e Saxena em 1975 e 1976 respectivamente. Este conhecimento foi a base para o desenvolvimento das tecnologias capazes de produzir moléculas recombinantes de FSH<sup>130,131</sup>.

Conforme relatado por Lunenfeld et. al. 2004, a primeira preparação mundial de FSH humano recombinante (rhFSH; folitropina alfa) para uso clínico foi produzida pelos laboratórios Serono em 1988 e foi licenciada para comercialização na União Europeia como Gonal-F® em 1995. Um rhFSH semelhante (folitropina beta, Puregon®) o produto foi licenciado pelos laboratórios Organon em 1996.

O FSH recombinante resultante era mais homogêneo do que as preparações hipofisárias de FSH mais altamente purificadas, fornecendo uma base para uso clínico. Utilizando-se das mesmas tecnologias, clones celulares específicos foram utilizados para produção em larga escala de FSH, LH e hCG recombinantes. As preparações resultantes têm alta pureza e alta potência biológica (FSH >10 000, LH 9000 e hCG 20 000 IU/mg de proteína, respectivamente)<sup>132</sup>.

Daya et al. 2001 utilizou dados estatísticos para comparar o custo-benefício do FSH recombinante(rhFSH) versus FSH urinário (uFSH) no Reino Unido. Para análise foi utilizado modelo matemático com 5.000 simulações Monte Carlo utilizando 100.000 pacientes em cada grupo. O número total de gestações alcançadas foi significativamente maior no grupo rhFSH em comparação com o grupo uFSH (Tabela 1) . O custo por gravidez bem-sucedida foi significativamente menor para o rhFSH em comparação com o uFSH e, no geral, foram necessários menos ciclos de tratamento com rhFSH para conseguir uma gravidez contínua<sup>133</sup>. Por este motivo, o uFSH não será considerado uma opção de gonadotrofina na definição do melhor protocolo pelo algoritmo deste trabalho.

Tabela 1 - Modelo comparando o custo-benefício do rhFSH versus uFSH

Key findings	Gonadotrophin used for ovarian stimulation	
	uFSH	rFSH
Total costs	£225 969 395	£239 315 074
No. of ongoing pregnancies	37 358	40 575
Average cost per ongoing pregnancy (95% confidence limits)	£6060 <sup>a</sup> (± 547)	£5906 <sup>a</sup> (± 455)
Incremental cost-effectiveness rFSH versus uFSH		£4148
No. of cycles to achieve one pregnancy (fresh + frozen embryo transfer cycles)	4.80	4.49

<sup>a</sup>*P* < 0.0001.

rFSH = recombinant FSH; uFSH = urinary FSH.

Fonte: Daya et al. 2021

Muitos trabalhos como o descrito acima comparam a eficácia do rhFSH versus uFSH mas consideram todos os tipos de rhFSH dentro do mesmo grupo. Embora as preparações de folitrofina alfa e beta sejam sintetizadas pela mesma tecnologia recombinante, resultando em subunidades diméricas idênticas de  $\alpha$ -FSH e  $\beta$ -FSH, elas diferem nos procedimentos de glicosilação e purificação<sup>134</sup>.

Com base nisto, trabalho publicado por Orvieto et al. 2019 comparou o efeito da folitropina alfa versus folitropina beta. Foram avaliados 264 ciclos sendo, 198 em pacientes que usaram a folitropina alfa e 68 em pacientes em uso de folitropina beta. A gravidez clínica foi alcançada em 65 pacientes no grupo folitropina alfa (32,8% por ciclo) e 15 pacientes no grupo folitropina beta (22,1% por ciclo); esta diferença mostra uma tendência ao aumento da taxa de gravidez no grupo da folitropina alfa ( $P < 0,07$ )<sup>135</sup>. Por este motivo, a folitropina beta não será considerado uma opção de gonadotrofina na definição do melhor protocolo pelo algoritmo deste trabalho.

Embora seja consenso que a dose inicial de gonadotrofina deve ser personalizada com base nos marcadores individuais de reserva ovariana, poucos estudos sugerem como determinar essa dose. Alguns algoritmos preditivos foram desenvolvidos baseados em apenas 1 marcador (Nelson et al. 2009 e Yates et al. 2011) ou em múltiplos marcadores (La Marca et al. 2012).

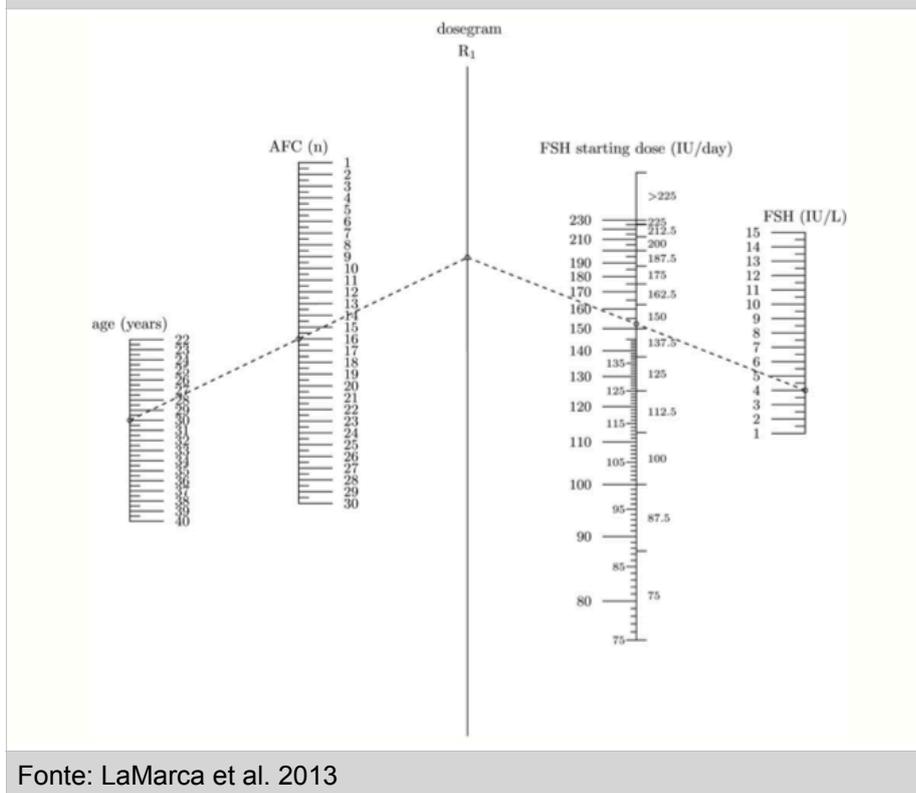
Embora os estudos baseados em apenas 1 marcador de reserva ovariana fossem conceitualmente semelhantes, eles apresentavam critérios diferentes para

os grupos de estudo. Para Nelson, mulheres com níveis séricos de AMH superiores a 15 pmol/l eram consideradas alta respondedoras<sup>136</sup>, enquanto para Yates, mulheres com níveis séricos de AMH superiores a 28,6 pmol/l<sup>137</sup>. Na conversão para a unidade de medida mais utilizada na dosagem do AMH nos laboratórios do Brasil, 1 ng/ml equivale a 7,143 pmol/l.

O conceito de usar modelos multivariados para identificar a dose inicial de gonadotrofina mais apropriada para cada indivíduo deriva das observações de que a resposta ovariana é um resultado complexo e diferentes variáveis podem contribuir independentemente para sua previsão<sup>138</sup>.

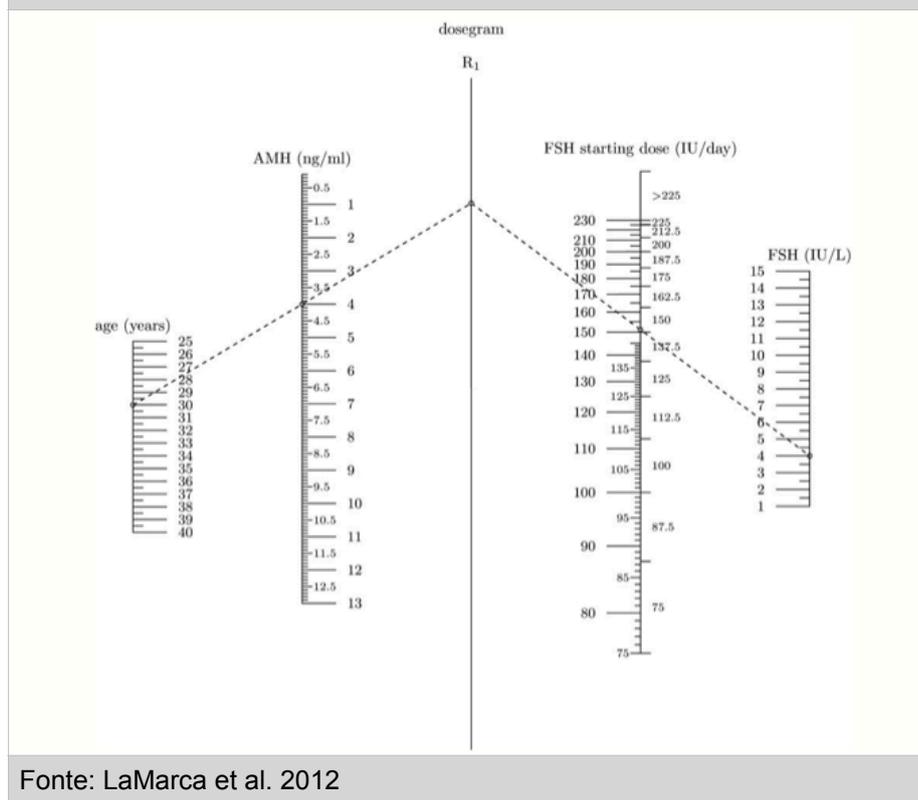
Em 2013, LaMarca et al. publicaram artigo baseado em uma análise retrospectiva apresentando um algoritmo para calcular a dose de gonadotrofina. A análise de regressão multivariada mostrou que preditores independentes de resposta ovariana expressos em termos de oócitos recuperados eram idade, CFA e FSH sérico do dia 3 do ciclo, sendo a CFA o preditor mais significativo<sup>139</sup> (Figura 20).

Figura 20 - Nomograma para o cálculo da dose inicial do FSH com base na idade, CFA e dosagem sérica de FSH no 3o dia do ciclo.



Um nomograma semelhante baseado no AMH ao invés da CFA havia sido desenvolvido anteriormente pelo mesmo grupo<sup>140</sup> (Figura 21). A escolha de desenvolver dois nomogramas diferentes com base no AMH ou na CFA reforça a importância da medição de diferentes marcadores de reserva ovariana pelos especialistas.

Figura 21 - Nomograma para o cálculo da dose inicial do FSH com base na idade, dosagem sérica de AMH e FSH.



A folitropina delta é um rhFSH relativamente novo expresso em uma linhagem celular específica da retina fetal humana, que devido a diferenças no perfil de glicosilação tem uma depuração inferior e induz uma resposta ovariana mais elevada em humanos do que as preparações de rhFSH existentes quando administradas em doses equivalentes de atividade biológica (UI)<sup>141</sup>. Segundo o estudo ESTHER-1 (Evidence-based Stimulation Trial with Human rFSH in Europe and Rest of World), ela é administrada de acordo com um algoritmo de dosagem específico, levando em consideração o peso corporal do paciente, bem como os níveis do AMH antes do tratamento<sup>142</sup> (Tabela 2).

Tabela 2 - Regime de dosagem individualizada de folitrofina delta.

Serum AMH concentration (pmol/L)	Daily dose <sup>a</sup> (fixed throughout stimulation)
<15	12 µg
15–16	0.19 µg/kg
17	0.18 µg/kg
18	0.17 µg/kg
19–20	0.16 µg/kg
21–22	0.15 µg/kg
23–24	0.14 µg/kg
25–27	0.13 µg/kg
28–32	0.12 µg/kg
33–39	0.11 µg/kg
≥40	0.10 µg/kg

<sup>a</sup> Maximum daily dose is 12 µg.

Fonte: Nyboe et al. 2017

O estudo ESTHER-1 comparou a estratégia de tratamento da dosagem individualizada de folitrofina delta com a da dosagem convencional de folitrofina alfa para fertilização in vitro, com o objetivo de manter a eficácia (não inferioridade) e melhorar a segurança. As mulheres randomizadas para a folitrofina delta receberam uma dose diária fixa de SC, determinada pelo algoritmo da Figura 22.

Já as mulheres randomizadas para a folitrofina alfa receberam uma dose padrão diária de 150 UI nos primeiros 5 dias. Depois disso, a dose pode ser ajustada para cima ou para baixo de acordo com a resposta folicular, com 450 UI como a dose diária máxima permitida. O estudo demonstrou que a folitrofina delta não é inferior à folitrofina alfa convencional em relação à taxa de gravidez em evolução, taxa de implantação embrionária e taxa de nascidos vivos.

Com base no algoritmo, a dose diária de folitrofina delta é declarada em microgramas. Uma dose diária de 10 µg de folitrofina delta fornecerá uma resposta ovariana comparável a 150 UI de folitrofina alfa. Aplicando o fator de equivalência descrito aqui é possível especular que doses como 75, 225 e 300 UI de folitrofina alfa iriam fornecer uma resposta ovariana comparável a 5, 15 ou 20 µg de folitrofina delta<sup>143</sup>.

Uma questão importante é se há ou não necessidade de co-administração de rLH com rFSH nos protocolos de estimulação ovariana nas pacientes em ciclo de FIV ou congelamento de óvulos.

Com a introdução de agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) no protocolo de estimulação ovariana, houve melhora da eficácia dos ciclos de FIV através da prevenção de picos prematuros de LH. Porém, a profunda supressão hipofisária com agonistas de GnRH levava ao bloqueio da produção de LH. O recrutamento folicular, no entanto, pareceu não ser afetado e o crescimento folicular adequado pôde ser alcançado, mesmo com preparações puras de FSH sem atividade de LH<sup>144</sup>.

No entanto, em uma meta-análise publicada em 2003, foi observado um efeito benéfico da atividade LH-símile em pacientes que realizaram tratamento com agonista de GnRH levando a taxas de gravidez significativamente mais altas do que o pacientes que utilizaram o rFSH<sup>145</sup>.

Já outra meta-análise publicada em 2011 mostrou que não houve evidências suficientes para tirar conclusões definitivas sobre a necessidade de atividade exógena de LH em ciclos antagonistas de GnRH. Porém, em pacientes com baixa resposta ovariana e pacientes com idade maior ou igual a 35 anos de idade poderia haver benefício do uso LH exógeno<sup>146</sup>.

Portanto, com base nas publicações acima sobre os diferentes tipos de gonadotrofinas e associações<sup>132,133,134,135,141,142,144,145,146</sup> serão consideradas para construção do algoritmo as opções de rhFSH combinado com rhLH ou rhFSH isolado nas formas de folitropina alfa e folitrofina delta. A escolha destes 3 tipos de gonadotrofina também ocorreu por tratar-se dos protocolos mais utilizados no centro de medicina reprodutiva que originou as informações do banco de dados deste trabalho. Outros tipos podem ser considerados futuramente porém, necessita-se maior número de amostras.

### **6.1.2 Bloqueio hipofisário e inibição do pico precoce de LH**

Ciclos de estimulação ovariana para FIV geralmente visam produzir mais de um oócito destinado à fertilização, para aumentar as chances de ter um número suficiente de embriões para escolher. Ao mesmo tempo, é crucial prevenir uma resposta excessiva dos ovários, resultando em hiperestimulação ovariana. Para produzir mais oócitos, os ovários são estimulados com altas doses de gonadotrofinas. No entanto, existe o risco de um aumento prematuro da hormônio luteinizante (LH), que pode perturbar o desenvolvimento normal do folículo e do oócito, resultando na não recuperação dos oócitos. A incorporação de agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRHa) em protocolos de estimulação ovariana controlada tem sido usada para bloquear reversivelmente a função hipofisária e prevenir esse aumento prematuro de LH. O uso de GnRHa resultou em melhorias significativas no tratamento, incluindo diminuição do cancelamento dos ciclos de tratamento iniciados antes da recuperação dos oócitos e taxas de gravidez mais altas<sup>147</sup>. Contudo, estes componentes do estímulo ovariano não serão contemplados neste momento, nos resultados do algoritmo.

### **6.1.3 Maturação oocitária final**

A ovulação espontânea é precedida por picos de hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH), que induzem eventual maturação do oócito. Da mesma forma, a maturação final do óvulo é extremamente importante na estimulação ovariana para fertilização *in vitro* (FIV). A escolha de um gatilho individualizado é crucial para melhores resultados da gravidez. No método de disparo tradicional, a gonadotrofina coriônica humana (hCG) é aplicado para imitar o pico fisiológico de LH para promover a maturação final dos oócitos e a formação lútea<sup>148</sup>. Existem diferentes protocolos de gatilho para maturação final dos óvulos. Contudo, também não serão contemplados detalhes desta etapa do estímulo neste trabalho.

## 6.2 DEMAIS ETAPAS DA FERTILIZAÇÃO IN VITRO

As etapas seguintes do tratamento de fertilização in vitro como a punção ovariana para aspiração e obtenção dos gametas, a fertilização in vitro dos óvulos ou injeção intra-citoplasmática de espermatozóides, o cultivo embrionário e a transferência de embriões não serão abordados nesta dissertação.

## 7 OBJETIVO

Criar um algoritmo utilizando como entrada os valores individuais de quatro biomarcadores de reserva ovariana (idade, AMH, CFA e FSH basal) e a causa da infertilidade que, através de inteligência artificial e aprendizagem de máquina, será capaz de oferecer ao usuário como saída, uma sugestão do tipo de gonadotrofina mais adequado dentro do protocolo de estimulação ovariana para cada indivíduo, em ciclos de fertilização in vitro.

Essa ferramenta utilizará inteligência artificial para uma análise multifatorial de biomarcadores e parâmetros que interferem na resposta ovariana ao estímulo, buscando padronizar a decisão médica e otimizar desta forma os resultados dos tratamentos. Inicialmente a ferramenta será compatível com computadores que utilizam o programa operacional Windows e, futuramente, poderá ser aperfeiçoada para compatibilidade com outros sistemas. É importante salientar que a ferramenta não terá a intenção de substituir o raciocínio clínico do profissional mas, auxiliá-lo nas decisões.

## 8 MATERIAIS E MÉTODOS

O trabalho proposto é de natureza aplicada, pois tem por objetivo gerar conhecimento para aplicação prática e dirigido à solução de um problema específico. A abordagem adotada ao problema é predominantemente qualitativa.

Foi realizada pesquisa na literatura nas seguintes bases de dados: Medline(PubMed), PLOS, SciELO e Cochrane Library. Foi realizada uma busca

sistemática utilizando principalmente combinações das seguintes palavras-chave e suas abreviaturas: *in vitro fertilization, ovarian biomarkers, ovarian reserve test, stimulation protocol, age, follicle stimulation hormone, antral follicle count, anti-Mullerian hormone, ovarian response, low ovarian reserve, high ovarian reserve, urinary gonadotrophin, recombinant gonadotrophin, infertility causes, artificial intelligence*. Não houve limitação linguística ou de qualquer ordem nos resultados da busca. Preferencialmente, foram inclusos trabalhos que utilizaram o desfecho primário “número de óvulos aspirados”. Como há uma relação positiva entre número de oócitos recuperados e taxa de gravidez, concluímos que a melhor estimulação ovariana levaria ao melhor número possível de óvulos aspirados e portanto, a melhor taxa de gravidez.

Também foi realizada consulta no banco de dados da World Intellectual Property Organization (WIPO) através da plataforma Patentscope para verificação de patentes relacionadas ao objetivo desta dissertação. Foram utilizadas as palavras *algorithm IVF stimulation protocol* e nenhum resultado foi encontrado<sup>149</sup>.

## 8.1 DEFINIÇÃO DOS INDICADORES

As publicações científicas elegíveis foram separadas por grupos, de acordo com os parâmetros de entrada ou de saída no sistema. Foram considerados indicadores de entrada os seguintes parâmetros: idade, dosagem de FSH basal no 3o dia do ciclo, contagem de folículos antrais (CFA), dosagem de hormônio anti-Mulleriano (AMH) e fator de infertilidade.

Já no caso do indicador de saída foi considerado o tipo de gonadotrofina a ser utilizada. Futuramente, com o algoritmo já funcional, outros parâmetros de saída poderão ser incluídos como a dose inicial desta gonadotrofina, o tipo de bloqueio hipofisário e a opção de *trigger* para maturação final dos óvulos. A análise multifatorial realizada pelo algoritmo permitirá oferecer como resultado um protocolo ideal sugerido para cada indivíduo. O painel final apresentado pelo programa, com base nas variáveis de entrada, servirão como base para a decisão do médico ser a

mais individualizada possível. Caberá ao profissional analisar os resultados e, considerando também sua experiência, utilizar o protocolo sugerido ou alterá-lo.

## 8.2 MODELO-BASE DE APOIO A CONSTRUÇÃO DA FERRAMENTA

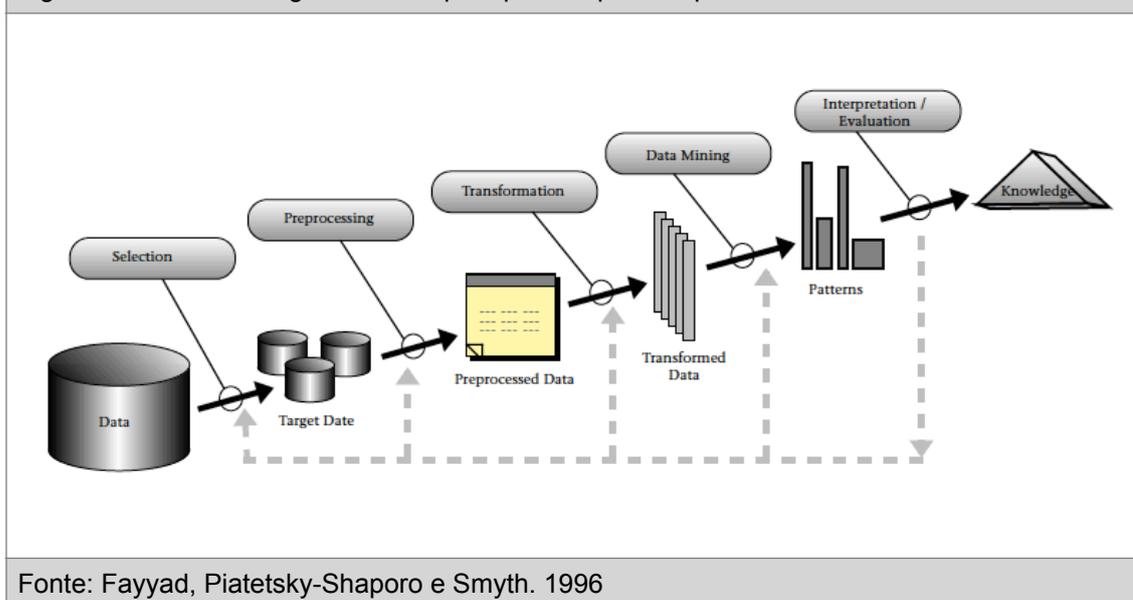
A estrutura de resultados da pesquisa utilizou como base o *framework* Knowledge Discovery in Database (KDD) publicado por Fayyad, Piatetsky-Shaporo e Smyth, 1996 . Num nível abstrato, o KDD está preocupado com o desenvolvimento de métodos e técnicas para dar sentido aos dados. O problema básico abordado pelo processo KDD é mapear dados de baixo nível (que normalmente são muito volumosos para serem compreendidos e digeridos facilmente) em outras formas que podem ser mais compactas (por exemplo, um relatório curto), mais abstrato (por exemplo, uma aproximação descritiva ou modelo do processo que gerou os dados), ou mais útil (por exemplo, um modelo preditivo para estimar o valor de casos futuros). Este último é o objetivo do algoritmo deste trabalho<sup>150</sup>.

Ainda segundo Fayyad et. al 1996, KDD refere-se a um processo global de descoberta de conhecimento útil a partir de dados. Ele consiste numa combinação ponta a ponta de mecanismos e ferramentas estatísticas, *machine learning*, banco de dados e visualização com capacidade para encontrar padrões válidos e que gerem conhecimento. O processo KDD envolve o uso do banco de dados juntamente com qualquer seleção, pré-processamento, sub-amostragem e transformações necessárias aplicando métodos de mineração de dados (algoritmos) para enumerar padrões dele (Figura 22).

Sua estrutura é formada basicamente por três blocos, incluindo: pré-processamento, mineração de dados e pós-processamento, com suas respectivas etapas de operação. A seguir vemos uma breve explicação de cada um destes blocos:

- Bloco 1 – Pré-processamento: diz respeito ao processo que vai da obtenção a transformação dos dados.
- Bloco 2 – Mineração de dados: é a etapa das técnicas de *machine learning* para extração de padrões por meios de seus classificadores (algoritmos).

Figura 22 - Uma visão geral das etapas que compõem o processo KDD.



- Bloco 3 – Pós-processamento: diz respeito a interpretação e avaliação, bem como, verificação da qualidade dos padrões que representam o conhecimento com base em métricas.

### 8.3 DESCRIÇÃO DOS DADOS

Da pesquisa a construção da ferramenta, o ponto de partida foram as consultas às referências bibliográficas. Concomitantemente, o projeto foi submetido na Plataforma Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário da Serra dos Órgãos (UNIFESO) sob o Parecer Nº 6.679.186 (Anexo I).

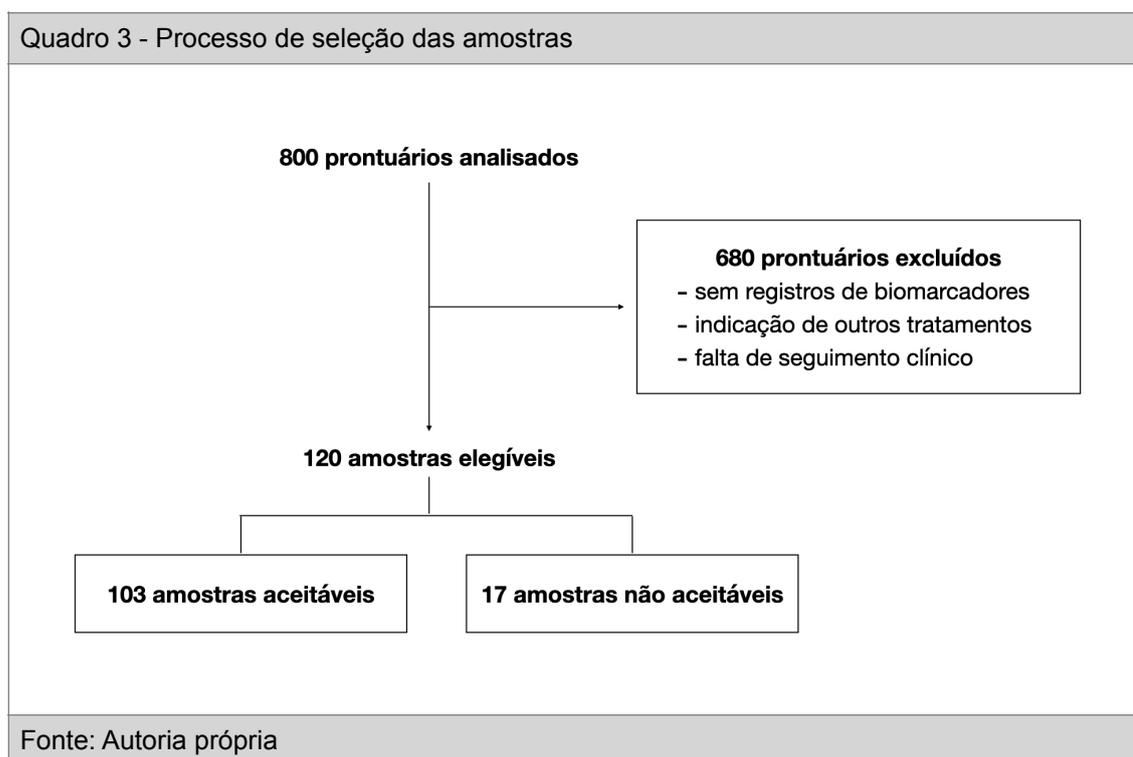
Foi disponibilizado um conjunto de dados brutos dos prontuários eletrônicos de saúde das amostras com linhas de dados não estruturados. Os dados foram submetidos a um pré-processamento e enquadramento para atender a estrutura da ferramenta. Um bom exemplo disso foi fazer a transformação dos dados categóricos "causas de infertilidade" em dados numéricos usando a técnica *label encoder*.

Abaixo vemos como cada uma das dez causas observadas nas amostras assumiu um valor numérico de 1 a 10, e suas respectivas incidências:

- 1 para aborto de repetição (5,0%);
- 2 para baixa reserva (14,3%);

- 3 para casal homoafetivo (3,4%);
- 4 para endometriose (7,7%);
- 5 para fator masculino (10,9%);
- 6 para fator tubário (8,4%);
- 7 para gestação independente (0,9%);
- 8 para idade avançada (22,6%);
- 9 para infertilidade sem causa (1,8%) e
- 10 para preservação da fertilidade (25,0%).

Os dados brutos foram obtidos através da análise de 800 prontuários na base de dados eletrônica EmbryoAll, de pacientes que realizaram estimulação ovariana controlada na Clínica Origen Rio - Centro de Medicina Reprodutiva, situada na cidade do Rio de Janeiro (Anexo II). A pesquisa teve como base pacientes cuja consulta de primeira vez foi realizada entre 01/02/2023 a 31/12/2023 (Quadro 3).



Destes prontuários, 680 foram excluídos pelos seguintes motivos: i. falta de registro de pelo menos um parâmetro de entrada dos 5 necessários a ferramenta; ii. indicação de outros tratamentos como inseminação intra-uterina, uso de óvulos doados ou relação sexual programada; iii. falta de seguimento clínico por abandono

do tratamento. Portanto, considerando o foco em pacientes do sexo feminino, com problemas relacionados a dificuldade de engravidar e com indicação de estimulação ovariana para fertilização in vitro ou congelamento de óvulos, somente 120 amostras de pacientes adultos foram elegíveis para validação desta ferramenta.

De acordo com cálculos estatísticos, para validação da fase de treinamento do algoritmo seriam necessárias 20 amostras para cada parâmetro de entrada. Foi decidido aumentar o número de amostras para 120 para tornar a ferramenta mais assertiva na predição. Destas, 96 foram utilizadas para o treinamento do algoritmo (80%) enquanto outras 24 foram utilizadas para a etapa de testes (20%).

Neste trabalho consideramos resultados de tratamentos aceitáveis aqueles com resultados de corte superior a 60% de óvulos maduros ao final do estímulo em relação a contagem de folículos antrais (CFA) antes do estímulo. Assim, 103 amostras foram consideradas aceitáveis e 17 não. Ou seja, 103 tratamentos obtiveram resultado satisfatório (boa escolha do tipo de gonadotrofina) e 17 obtiveram resultado insatisfatório (sugerindo que outra gonadotrofina poderia trazer melhores resultados).

#### 8.4 METODOLOGIA PARA ESCOLHA DA FERRAMENTA

Como base na estrutura do *framework* KDD, destacamos que o Bloco 1 (pré-processamento) fornece estrutura com dados supervisionados, ou seja, dados rotulados, aqui representadas pelas variáveis independentes ou preditoras e dependentes ou de tratamento.

Entende-se como variáveis independentes ou preditoras aquelas relacionadas aos resultados prévios dos biomarcadores e a causa da infertilidade ou seja, aquelas que não dependem do algoritmo. Neste trabalho, utilizamos cinco variáveis independentes preditoras significativas, incluindo idade (V1), AMH (V2), FSH (V3), CFA (V4) e Causas\_infertilidade (V5).

Entende-se como variáveis dependentes ou de tratamento aquelas relacionadas aos resultados esperados pelo algoritmo, com base nos resultados dos biomarcadores individuais. Portanto, são variáveis que dependem do algoritmo. Neste trabalho utilizamos três variáveis dependentes ou de tratamento, incluindo FSHr + LHr (T1), alfafolitropina (T2) e deltafolitropina (T3). As variáveis independentes e dependentes têm relações diretas entre si.

No Bloco 2 (mineração de dados) utilizamos aprendizagem de máquina, através de métodos classificadores. Estes são recursos inovadores, que fornecem uma solução potencial para o desafio de transformar os dados brutos em novo conhecimento. Cada amostra no conjunto de dados, ou seja, conjunto de variáveis independentes preditoras, devem estar associadas a um rótulo de uma variável dependente. Este método tem estado bem próximo da realidade clínica. Após comparação-teste dos classificadores, o melhor será aplicado e checado as métricas de desempenho de generalização deste classificador.

Os classificadores *Random Forest* (RF) e *Decision Tree* (DT) formam nossa base de trabalho. De acordo com Costa e Gouveia 2022, RF é um método que se baseia na construção de vários classificadores independentes de árvores de decisão em diferentes subconjuntos do conjunto de dados. Eles destacam ainda, que DT vêm sendo constantemente usadas em pesquisas operacionais, particularmente em análise de decisão para identificar estratégias com maior probabilidade de atingir um objetivo<sup>151</sup>.

Como forma de quantificar a qualidade das previsões dos classificadores RF e DT utilizaremos as métricas *precision*, *recall* e *F1-score*. Eles estão relacionados à obtenção de uma ideia mais detalhada do desempenho de um classificador, em vez de apenas observar a precisão geral. A base do *precision*, *recall* e *F1-score* vem dos conceitos de Verdadeiro Positivo, Verdadeiro Negativo, Falso Positivo e Falso Negativo<sup>152</sup>.

De acordo com o autor, *precision* é uma medida de quantas das previsões positivas feitas estão corretas (verdadeiros positivos) portanto, é na verdade a proporção de Verdadeiros Positivos (VP) pela soma de Verdadeiros Positivos (VP) e Falsos Positivos (FP).

*Recall* é uma medida de quantos casos positivos o classificador previu corretamente, sobre todos os casos positivos nos dados. Às vezes também é chamado de sensibilidade. Na verdade é a proporção de Verdadeiros Positivos (VP) pela soma de Verdadeiros Positivos (VP) e Falsos Negativos (FN).

*F1-score* é uma medida que combina *precision* e *recall*. Geralmente é descrito como a média harmônica dos dois. A média harmônica é apenas outra maneira de calcular uma “média” de valores, geralmente descrita como mais adequada para proporções (como precisão e recuperação) do que a média aritmética tradicional.

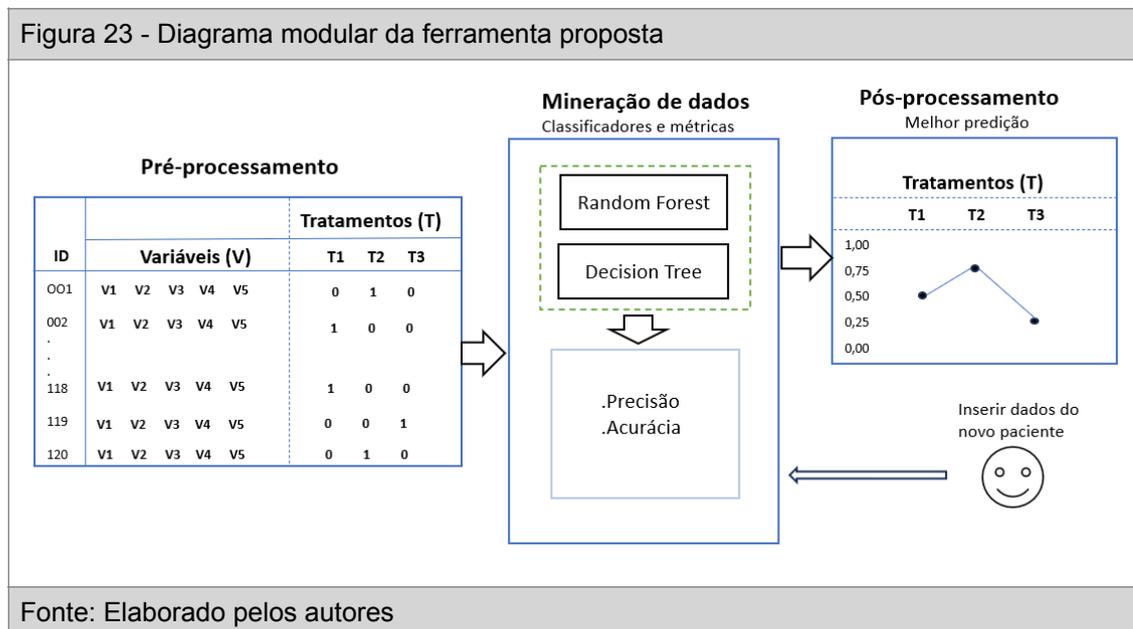
Por fim, o Bloco 3, avalia os padrões dos dados, ou seja, consistência útil e apresentação dos conhecimentos descobertos pelo usuário. Para operacionalização dos blocos do *framework* KDD, utilizou-se a linguagem de programação Python versão 3.11.5 conjuntamente com as bibliotecas de software, *Scikit-learn versão 1.1*, *Pandas versão 1.5.2*, *Numpy versão 1.24.0*, e *Altair versão 4.2.0* para demonstração dos dados.

## 8.5 CONSTRUÇÃO DO ALGORITMO

O primeiro passo foi a construção e análise do banco de dados. Inclusive com a transformação dos dados categóricos "causas de infertilidade" em dados numéricos usando a técnica *label encoder* conforme descrito acima. Esta primeira etapa incluiu os resultados da análise da relação entre variáveis independentes e dependentes. Usamos as classes 0 e 1 para representar duas categorias diferentes em cada um dos três rótulos: (0) tratamentos não aceitáveis e (1) tratamentos aceitáveis. O conjunto de dados disponibilizado foi dividido aleatoriamente em dois subconjuntos: conjunto de dados de treinamento (80%) e conjunto de dados de teste (20%).

Uma vez concluída esta primeira fase, iniciamos a mineração de dados através dos classificadores Random Forest e Decision Tree. A precisão e acurácia das previsões realizadas por cada classificador foi verificada através das métricas *precision*, *recall* e *F1-score*.

Por fim, o pós-processamento consistiu na reconstituição gráfica e numérica dos resultados encontrados pelo algoritmo. O esquema gráfico do processo de construção do algoritmo está representado na Figura 23.



## 9 RESULTADOS

### 9.1 RESULTADOS DO PRÉ-PROCESSAMENTO DOS DADOS

As variáveis demográficas por tipo de tratamento das amostras aceitáveis estão resumidas na Tabela 3.

Tabela 3 - Distribuição variável demográfica.

	rFSH + rLH	Alfafolitropina	Deltafolitropina
Total	69	21	13
<b>Idade (anos)</b>			
18-24	0	0	1
25-34	11	9	8
35-44	57	11	4
45-54	1	1	0

Fonte: Elaborado pelos autores

FSHr - Hormônio foliculo-estimulante recombinante  
LHr - Hormônio luteinizante recombinante

A Tabela 3 traz uma visão clara de como os dados dos rótulos, ou seja, das variáveis dependentes estão desequilibrados. Exatamente com objetivo de minimizar impactos desse desequilíbrio no desempenho dos algoritmos, utilizaremos as métricas *precision*, *recall* e *F1-score* conforme descrito adiante.

Já a Tabela 4 mostra os valores encontrados nas variáveis independentes (VI) e a relação estatística destes valores com as variáveis dependentes (VD). Podemos observar nas colunas idade, AMH, FSH, CFA e Causas\_infertilidade os valores mínimos, máximos, média e desvio-padrão das VI além dos percentis 25, 50 e 75% destas VI. Nas colunas FSHr\_LHr, alfafolitropina e deltafolitropina vemos os resultados das relações entre as VI e VD.

Tabela 4 - Resumo estatístico das variáveis independentes e dependentes.								
	Idade	AMH	FSH	CFA	Causas_infertilidade	FSHr_LHr	alfafolitropina	deltafolitropina
count	120	120	120	120	120	120	120	120
mean	37.35	1.8027	9.4884	13.875	6.7917	0.575	0.175	0.1083
std	3.9421	1.5309	5.9956	8.5755	2.8132	0.4964	0.3816	0.3121
min	24	0.11	1.4	2	1	0	0	0
25%	34	0.66	5.8	8	5	0	0	0
50%	37	1.235	7.85	11.5	8	1	0	0
75%	41	2.685	11.225	18	9.25	1	0	0
max	45	7.15	35	44	10	1	1	1

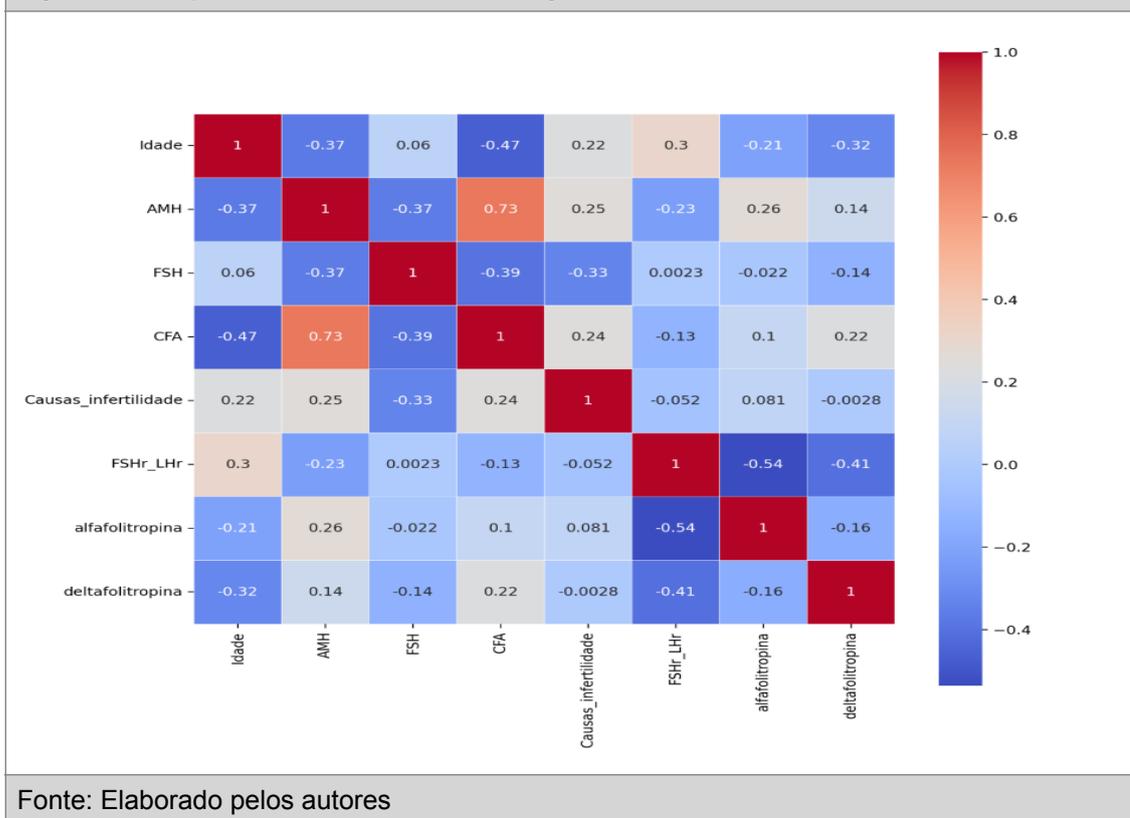
Fonte: Elaborado pelos autores

count - número total de amostras  
 mean - Média  
 std - desvio-padrão  
 min - valor mínimo  
 max - valor máximo

Na Tabela 4, vemos um breve resumo do conjunto de dados das VI e VD. A exceção da variável independente causas de infertilidade que é uma do tipo categórica, todas as demais são numéricas.

Para tornar ainda mais acurada a força da relação entre cada VI e VD, foi calculada e relação entre elas e expressa numérica e visualmente através do mapa de calor da Figura 24. Quanto mais próximo do valor 1, maior e mais significativa é a força da relação entres as variáveis.

Figura 24 - Mapa de calor mostrando as relações entre as VD e VI

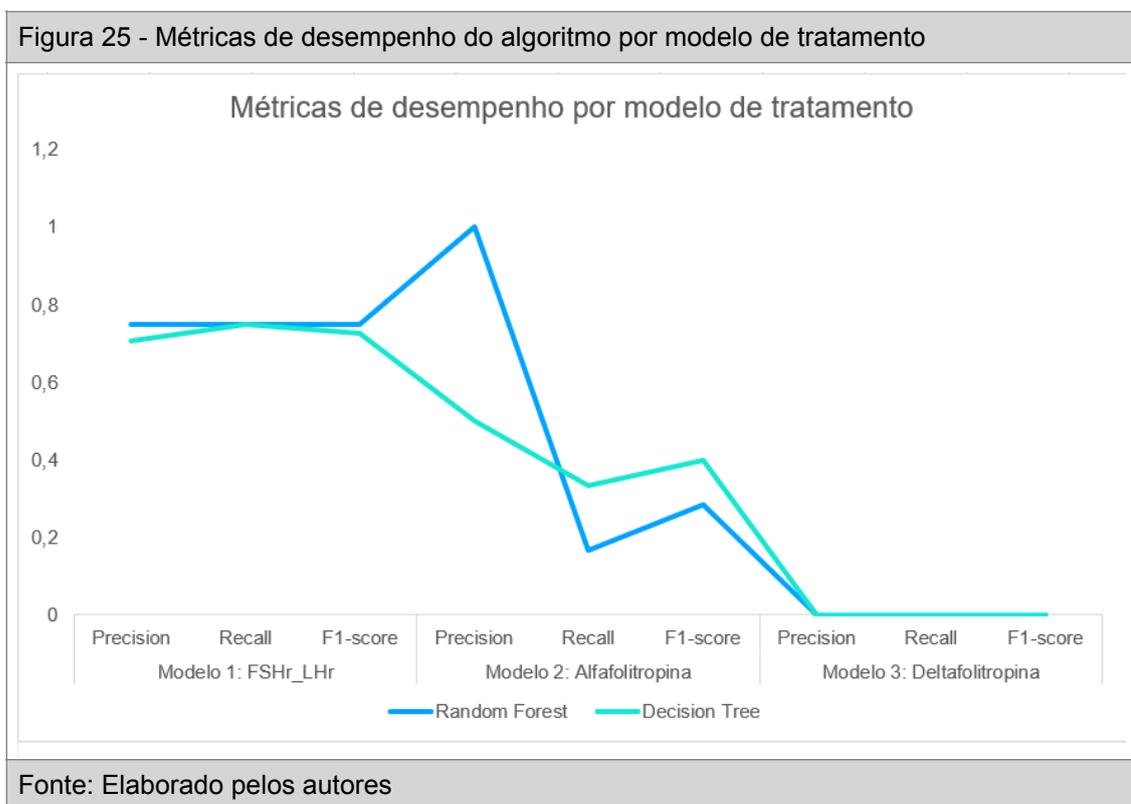


## 9.2 RESULTADOS DA ESCOLHA DA FERRAMENTA

No primeiro passo, realizamos experimentos comparativos para avaliar a proporção de previsões corretas introduzidas pelos classificadores. Após comparação entre os classificadores, o modelo base com melhor desempenho foi adotado como modelo principal para conduzir a classificação de tarefa. Os resultados das previsões corretas, usando as métricas *precision*, *recall* e *F1-score* são mostrados na Figura 25. Entre os dois modelos, o classificador *Random Forest* (RF) apresentou o melhor desempenho.

A avaliação de desempenho de generalização dos algoritmos RF e DT de forma global por modelo de tratamento, tem representação zero de desempenho para o modelo 3 (folitropina delta ou deltafolitropina). Isso decorre da baixa quantidade de dados nesse modelo. É possível destacar também que o algoritmo RF deve bom desempenho para os modelos de tratamento 1 e 2, especificamente

na métrica *precision*. Diante desses resultados adotaremos o algoritmo RF como base para operacionalização da predição na aplicação.

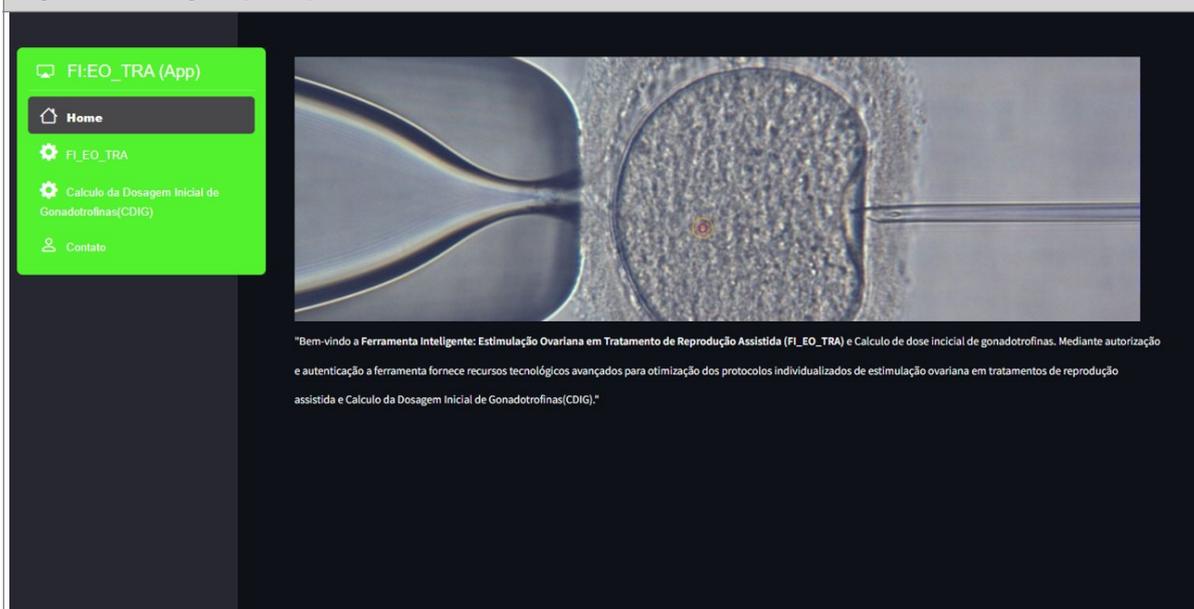


### 9.3 RESULTADOS DA CONSTRUÇÃO DA FERRAMENTA INFORMATIZADA

Do ponto de vista operacional da ferramenta, o acesso aos recursos tecnológicos avançados para otimização dos protocolos individualizados de estimulação ovariana em tratamentos de reprodução assistida será mediante autorização e autenticação do usuário. A página principal de acesso aos recursos é apresentada na Figura 26 na página seguinte.

No menu à esquerda em destaque na Figura 27, é possível verificar os links dos recursos para as páginas de apresentação: Home, Ferramenta Inteligente de Estimulação Ovariana em Tratamento de Reprodução Assistida (FI\_EO\_TRA), Cálculo da Dosagem Inicial de Gonadotrofinas (CDIG) – estudo em andamento – e Contato.

Figura 26 - Página principal da ferramenta



Fonte: Elaborado pelos autores

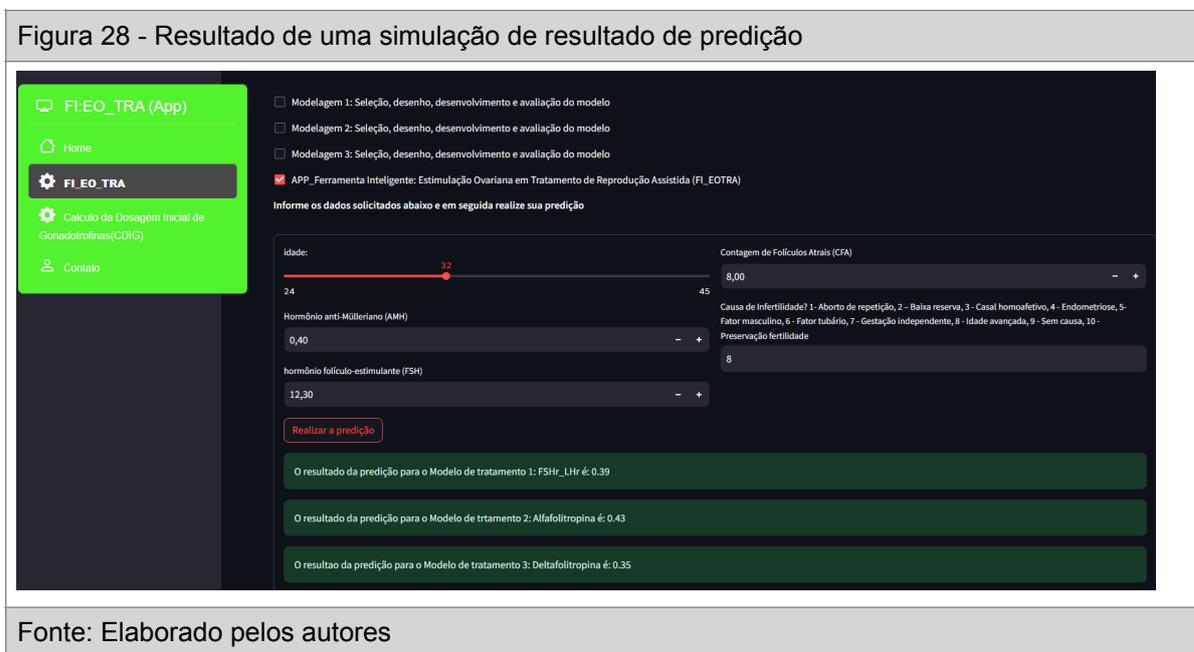
Ao clicarmos no link FI\_EO\_TRA e seguidamente na caixa de ativação do recurso, é solicitada a inserção de dados individualizados correspondentes a uma determinada paciente. Ao final da inserção, devemos clicar na caixa nomeada “realizar predição”.

Figura 27 - Imagem em destaque do menu da ferramenta

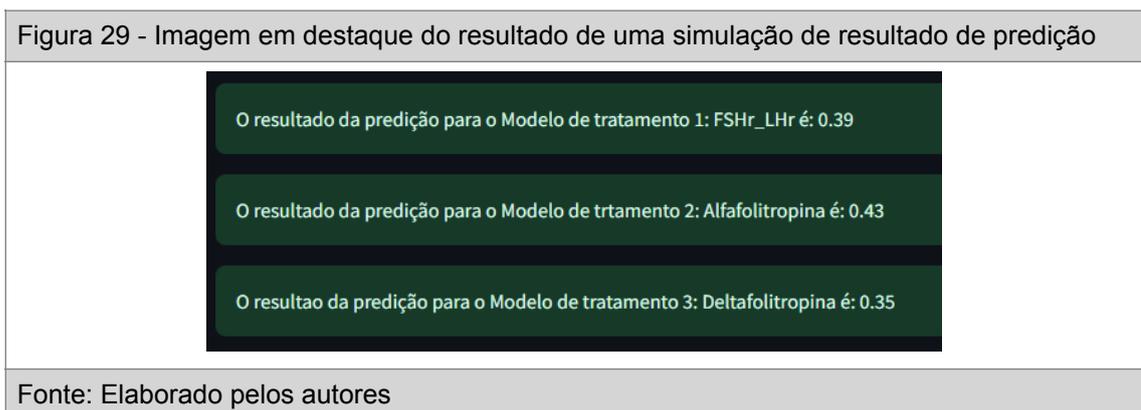


Ao clicar nessa caixa é apresentado o resultado da predição para os três tipos de variáveis dependentes (VD) neste caso, as gonadotrofinas consideradas pelo

algoritmo. O resultado está representado de forma numérica e individual para cada gonadotrofina sendo estatisticamente o que podemos chamar de “área sob a curva”, conforme mostrado nas barras verde-escuro da Figura 28.



Com base nos dados inseridos é possível verificar que para essa paciente, o resultado foi de 0,39 para o modelo de tratamento 1 ou FSH + LH recombinantes, foi de 0,43 para o modelo de tratamento 2 ou alfafolitropina e finalmente, foi de 0,35 para o modelo de tratamento 3 ou deltafolitropina. Será considerado o melhor aquele cujo valor esteja mais próximo de 1. Portanto, a melhor solução sugerida pelo algoritmo foi a alfafolitropina, cujo valor obtido foi de 0,43, maior que os outros resultados. Portanto, segundo a inteligência artificial, o tipo de gonadotrofina com potencial de maior número de óvulos neste tratamento seria a alfafolitropina. Para melhor visualização o resultado está demonstrado em destaque na Figura 29.



## 10 DISCUSSÃO

Inteligência artificial (IA) é um termo que descreve as tecnologias construídas para mimetizar a inteligência humana para tarefas como por exemplo, o reconhecimento de imagem ou tomada de decisão. Já o aprendizado de máquina ou *machine learning* (ML) é um subconjunto de IA que usa modelagem estatística para analisar padrões de dados e gerar saídas preditivas. Modelos como o objeto deste trabalho estão sendo desenvolvidos cada vez mais para ajudar a tomada de decisão clínica no âmbito da saúde<sup>153</sup>.

Ainda segundo os autores, a IA pode analisar grandes conjuntos de dados para identificar padrões e tendências para prever os resultados do paciente ou a progressão de uma determinada doença por exemplo. Isso pode ajudar os prestadores de serviços de saúde a individualizar o planejamento do tratamento e gerenciar recursos com mais eficácia.

Em 2020, Letterie e Mac Donald descreveram um sistema que emprega algoritmos baseados no *machine learning* para analisar dados do paciente, incluindo idade, peso, níveis de hormônios e reserva ovariana, para adaptar os protocolos de estimulação às necessidades exclusivas de cada paciente<sup>94</sup>. As variáveis de entrada incluíram concentrações de estradiol em picogramas por mililitro; medições dos diâmetros foliculares em duas dimensões em milímetros através da ultrassonografia; dia do ciclo durante a estimulação e a dose de hormônio rhFSH durante a estimulação ovariana para FIV. Apesar da semelhança com a ferramenta deste trabalho, o objetivo final da ferramenta não era uma sugestão de protocolo de estimulação ovariana. O algoritmo previu quatro decisões clínicas críticas durante a estimulação ovariana para FIV: [1] parar ou continuar a estimulação. Se a decisão foi parar, a próxima decisão automatizada foi [2] administrar o *trigger* para maturação final dos óvulos ou cancelar. Se a decisão foi continuar, as próximas decisões importantes foram [3] número de dias para acompanhar e [4] se houve necessidade de algum ajuste de dose<sup>154</sup>.

Letterie referiu seu próprio trabalho em outro estudo publicado no ano seguinte. Segundo o autor, o algoritmo desenvolvido com Mac Donald foi uma

grande prova do poder que tais plataformas tem em fornecer auxílio na Medicina Reprodutiva, fornecendo ferramentas para os médicos melhorarem as decisões do tratamento através da formação de uma tríade entre experiência, evidência e análise de dados algorítmicos<sup>155</sup>.

McLernon et. al 2022 desenvolveram modelos de regressão logística para estimar as chances de nascido vivo para os pacientes que passam pelo seu primeiro ciclo e para pacientes com um primeiro ciclo malsucedido que estão tentando um segundo ciclo de FIV. Esses modelos foram desenvolvidos a partir de dados reportados à Society for Assisted Reproductive Technology (SART), que coleta dados e resultados de tratamento de fertilização de mais de 90% dos ciclos de FIV nos Estados Unidos<sup>156</sup>.

O modelo *Consolidated Standards of Reporting Trials* foi uma das primeiras abordagens para o uso de ML para a escolha da dosagem inicial de gonadotrofina, na qual um modelo de regressão não linear foi treinado utilizando como parâmetros a idade do paciente, índice de massa corporal (IMC), FSH basal e CFA para prever a dose de FSH necessário para recuperar 11 oócitos<sup>157</sup>. No entanto, foi demonstrado em um estudo controlado randomizado que esse modelo resultou em um número menor de oócitos recuperados quando comparados à escolha da dose pelo médico<sup>158</sup>.

Antes de serem usados na prática clínica, os algoritmos de IA precisam passar por um processo de validação completo para garantir sua eficácia e segurança antes da integração clínica. A validação do modelo é o processo de avaliação do desempenho do algoritmo na previsão do resultado desejado. O termo "validação" pode se referir à validação interna feita quando o primeiro treinamento e teste dos algoritmos e a validação externa feita após a implantação, os quais são essenciais para desenvolver um algoritmo clinicamente útil que possa ser integrado à prática diária. Conforme visto na Figura 23 na página 67, a validação interna do modelo já foi realizada.

No entanto, o bom desempenho na validação interna não garante que o modelo seja executado com precisão semelhante ou poder preditivo quando utilizarmos um novo conjunto de dados, referido como “generalização”. Por isso a necessidade da validação externa, onde o modelo é testado em um conjunto de dados independente que não foi usado no treinamento. Criar modelos de IA que podem generalizar é um desafio significativo na criação de modelos clinicamente úteis.

Até o presente momento, poucos estudos abordaram a segurança ou a eficácia dos algoritmos desenvolvidos fora de seu próprio cenário clínico. Contudo, para melhorar a generalização entre os algoritmos, os modelos devem ser treinados em conjuntos de dados de populações diversificadas de pacientes de vários locais geográficos. Por isso, muitos grupos de pesquisadores de IA estão buscando recrutamento para estudos prospectivos e ensaios controlados randomizados de preferência multicêntricos.

Na grande maioria dos centros de medicina reprodutiva, os médicos utilizam apenas dados da anamnese e critérios clínicos na escolha do melhor protocolo terapêutico. Desta forma, essa escolha passa a ser empírica com base nas preferências do médico ou até do próprio centro. A medicina baseada em evidências ajuda alguns destes profissionais visto que diversos trabalhos científicos de grande impacto como meta-análises e ensaios clínicos randomizados já mostraram benefícios de determinadas variáveis em grupos populacionais específicos. Mas a decisão ainda conta com alguma subjetividade.

Para profissionais com grande experiência, a margem de erro na decisão do melhor protocolo de estímulo ovariano é menor. Todavia, naqueles profissionais em formação na área da medicina reprodutiva ou com pouca experiência, uma ferramenta de sugestão do melhor protocolo de estímulo pode auxiliar na decisão terapêutica, impactando diretamente nos resultados de tratamento.

A força da resposta ovariana à estimulação ovariana foi analisada em diversos trabalhos considerando o número de folículos pré-ovulatórios obtidos no

final do estímulo ovariano controlado. No entanto, o número de folículos pré-ovulatórios obtidos não reflete de forma confiável a resposta do folículo antral ao FSH, uma vez que é muito dependente do número de pequenos folículos antrais pré-tratamento<sup>159</sup>.

Genro et. al 2011 foram os primeiros a introduzir o conceito *follicular output rate* ou taxa de produção folicular (FORT) em um estudo prospectivo com 162 pacientes. FORT foi definido como a proporção da contagem de folículos pré-ovulatórios (medindo de 16 a 22 mm de diâmetro) no dia do gatilho para maturação oocitária  $\times 100 /$  contagem de folículos antrais pequenos (medindo de 3 a 8 mm de diâmetro) no início do tratamento<sup>160</sup>.

Embora o conceito FORT pareça ser útil na avaliação da resposta ovariana, algumas desvantagens devem ser consideradas. Segundo estudo publicado em 2018, o FORT não avalia o número real de oócitos recuperados na coleta, que é o parâmetro mais estritamente associado às taxas de nascidos vivos<sup>161</sup>. Neste trabalho de Alviggi et. al, foi proposta uma abordagem alternativa para avaliar a resistência ovariana à estimulação de gonadotrofinas (ou hiporesponsividade) baseada no conceito de FORT, ou seja, a razão entre o número total de oócitos coletados no final da estimulação ovariana controlada, e o número de folículos antrais disponíveis no início da estimulação. Este novo conceito foi chamado de índice folículo-oócito ou *follicle-to-oocyte index* (FOI).

Uma potencial consequência do uso deste algoritmo é minimizar o impacto da má decisão do protocolo de estimulação ovariana e redução destes conceitos de FORT e FOI nos tratamento de FIV e congelamento de óvulos.

No que tange à estimulação ovariana controlada em si, uma fragilidade deste trabalho é a falta de informações sobre outros fatores relevantes para o sucesso desta etapa como a dose inicial inadequada da gonadotrofina, fatores genéticos como os polimorfismos de receptores de FSH e a assincronia dos folículos na primeira ultrassonografia do tratamento.

Ao analisar os resultados propostos pelo algoritmo, não é capaz de afirmar se haveria diferença significativa entre os resultados ou seja, se faria diferença para o número final de óvulos caso fosse utilizado outro tipo de gonadotrofina.

Visando a validação e melhora dos resultados da ferramenta em si, faz-se necessário um trabalho com número maior de amostras com o objetivo de aperfeiçoar o *machine learning*, tornando seus resultados ainda mais confiáveis. Este trabalho abre precedente para o desenvolvimento de novas pesquisas e publicações relacionadas ao tema, nas quais será possível a utilização de outras variáveis de entrada, além dos biomarcadores utilizados no algoritmo. Finalmente, outras pesquisas poderão fornecer resultados de predição que contemplem os demais componentes do estímulo ovariano controlado como, por exemplo, a dose inicial da gonadotrofina, os medicamentos para bloqueio hipofisário e para maturação oocitária. Com estes três componentes adicionais além do tipo de gonadotrofina já contemplado na ferramenta apresentada nesta dissertação, conseguiremos oferecer aos especialistas em Reprodução Assistida uma predição bem detalhada e personalizada do melhor protocolo de estimulação ovariana para cada indivíduo.

Não podemos deixar de registrar que tanto a fertilização *in vitro* quanto o congelamento de óvulos são tratamentos com grande envolvimento financeiro, físico e emocional das pacientes. Resultados adversos ou insuficientes podem gerar prejuízos tanto financeiros quanto psíquicos.

## **11 CONCLUSÃO**

Por meio de uma análise retrospectiva de dados de 120 ciclos de estimulação ovariana para FIV ou congelamento de óvulos, foi possível a construção de um algoritmo utilizando inteligência artificial na forma de *machine learning*, capaz de prever o tipo de gonadotrofina mais adequado a cada indivíduo, com base em quatro biomarcadores de reserva ovariana (idade, AMH, FSH basal e CFA) e a causa da infertilidade.

O algoritmo auxilia a decisão do profissional de saúde a respeito do tipo de gonadotrofina com potencial de disponibilizar o maior número de óvulos aspirados em relação a expectativa inicial baseada nestes marcadores.

Este algoritmo é a primeira ferramenta desenvolvida para auxiliar na decisão do protocolo de estímulo ovariano cuja predição envolve apenas a sugestão do medicamento a ser usado. Dado a grande quantidade de variáveis e o tempo para o *machine learning*, podemos considerar que este trabalho é potencialmente um primeiro passo para otimizar os resultados de tratamento.

## 12 REFERÊNCIAS

1. STEPTOE PC, Edwards RG. **Birth after the reimplantation of a human embryo**. Lancet. 1978
2. SALLAM HN, Gelbaya TA, Maldonado Rosas I, Anagnostopoulou C, Sallam N, Agarwal A. **Clinical aspects of oocyte retrieval and embryo transfer: tips and tricks for the novice and the expert**. Panminerva Med. 2022
3. TROUNSON AO, Leeton JF, Wood C, Webb J, Wood J. **Pregnancies in humans by fertilization in vitro and embryo transfer in the controlled ovulatory cycle**. Science. 1981
4. FLEMING R, Adam AH, Barlow DH, Black WP, MacNaughton MC, Coutts JR. **A new systematic treatment for infertile women with abnormal hormone profiles**. Br J Obstet Gynaecol. 1982
5. HANDYSIDE AH, Pattinson JK, Penketh RJ, Delhanty JD, Winston RM, Tuddenham EG. **Biopsy of human preimplantation embryos and sexing by DNA amplification**. Lancet. 1989
6. GORDTS S, Roziars P, Campo R, Noto V. **Survival and pregnancy outcome after ultrarapid freezing of human embryos**. Fertil Steril 1990
7. FRYDMAN R, Cornel C, de Ziegler D, Taieb J, Spitz IM, Bouchard P. **Prevention of premature luteinizing hormone and progesterone rise with a gonadotropin-releasing hormone antagonist, Nal-Glu, in controlled ovarian hyperstimulation**. Fertil Steril. 1991
8. GERMOND M, Dessole S, Senn A, Loumaye E, Howles C, Beltrami V. **Successful in-vitro fertilisation and embryo transfer after treatment with recombinant human FSH**. Lancet, 1992

9. DEVROEY P, van Steirteghem A, Mannaerts B, Bennink HC. **Successful in-vitro fertilisation and embryo transfer after treatment with recombinant human FSH.** Lancet. 1992
10. WANG CW, Kuo CY, Chen CH, Hsieh YH, Su EC. **Predicting clinical pregnancy using clinical features and machine learning algorithms in in vitro fertilization.** PLoS One. 2022
11. ALVIGGI C, Humaidan P, Ezcurra D. **Hormonal, functional and genetic biomarkers in controlled ovarian stimulation: tools for matching patients and protocols.** Reprod Biol Endocrinol. 2012
12. 13º RELATÓRIO NACIONAL DE PRODUÇÃO DE EMBRIÕES, Brasília, 2020 - <https://sbra.com.br/legislacao-e-dados/>. Acesso em 13 mai. 2022
13. IN VITRO Fertilization Market by Product, Cycle, End User, Type & Region - Forecast 2022 to 2032. Disponível em: <https://www.futuremarketinsights.com/reports/in-vitro-fertilization-market>. Acesso em 07 ago. 2021
14. NÚMERO DE ARTIGOS PUBLICADOS SOBRE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL POR ANO. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=artificial%20intelligence>. Acesso em 03 ago. 2023
15. SHAPIRO SC. **Artificial intelligence.** In: Shapiro SC. (ed) Encyclopedia of Artificial Intelligence, vol. 1, 2. ed. New York: Wiley, 1992
16. RAMESH AN, Kambhampati C, Monson JR, Drew PJ. **Artificial intelligence in medicine.** Ann R Coll Surg Engl. 2004
17. HOSCH WL. **Machine learning.** Encyclopedia Britannica. Disponível em: <https://www.britannica.com/technology/machine-learning>. Acesso em 25 mar. 2024
18. KOHAVI R, Provost F. **Glossary of terms.** Machine Learning. 1998. cap. 30, p. 271–274
19. FEYEUX M, Reignier A, Mocaer M, Lammers J, Meistermann D, Barrière P, Paul-Gilloteaux P, David L, Fréour T. **Development of automated annotation software for human embryo morphokinetics.** Hum Reprod. 2020
20. MOORE KL. Moore. **The Developing Human Clinically Oriented Embryology.** 11a ed. Elsevier, 2020
21. BEREK & Novak's Gynecology. 16. ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2012. cap. 5, p. 148
22. MIGRAÇÃO DAS CÉLULAS GERMINATIVAS PRIMORDIAIS POR VOLTA DE 5 SEMANAS. <https://www.lecturio.com/concepts/ovaries>. Acesso em 12 fev. 2024
23. TAYLOR HS, Fritz MA, Pal L, Seli E. **Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.** 9. ed. Wolters Kluwer. 2020. cap. 2, p. 59

24. CHEN H, Palmer JS, Thiagarajan RD, Dinger ME, Lesieur E, Chiu H, et al. **Identification of Novel Markers of Mouse Fetal Ovary Development.** PLoS ONE. 2012
25. KIRAN Z. Subfertility. Chapter 4 - Ovarian reserve. Elsevier, 2021, p 77-95
26. CAVALCANTI GS, Carvalho KC, Ferreira CDS, Alvarez PAC, Monteleone PAA, Baracat EC, Soares Júnior JM. **Granulosa cells and follicular development: a brief review.** Rev Assoc Med Bras. 1992
27. RENAULT CH, Aksglaede L, Wøjdemann D, Hansen AB, Jensen RB, Juul A. **Minipuberty of human infancy - A window of opportunity to evaluate hypogonadism and differences of sex development?** Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2020
28. ROSSETTO R, Lima IMT, Saraiva MVA, Lima-Verde IB, Sales ET, Figueiredo JR. **Advances in isolation and culture systems of preantral follicles.** Acta Veterinaria Brasilica. 2011. v.5, n.1, p.15-23
29. VOLIOTIS M, Li XF, De Burgh R, Lass G, Lightman SL, O'Byrne KT, and Tsaneva-Atanasova K. **The Origin of GnRH Pulse Generation: An Integrative Mathematical-Experimental Approach.** J. Neurosci. 2019
30. JUNQUEIRA LC, Carneiro, J, Abrahamsohn, P. **Histologia básica: texto e atlas.** 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2017
31. ZHAO W, Shi Z, Yuan F, Li G, Sun Y, Zhang Y, Wang Z. **Melatonin modulates the effects of diethylstilbestrol (DES) on the anterior pituitary of the female Wistar rat.** Folia Histochem Cytobiol. 2010
32. WANG Y, Fortin J, Lamba P, Bonomi M, Persani L, Roberson MS, Bernard DJ. **Activator protein-1 and Smad proteins synergistically regulate human follicle-stimulating hormone b-promoter activity.** Endocrinology. 2008
33. NELSON DL. Cox, M. M.; Lehninger, A. L. **Lehninger Principles of Biochemistry.** WH Freeman: New York, 2021
34. HALL J. **Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology.** 14a ed. Elsevier, 2021
35. CURI R, Araújo Filho, JP. **Fisiologia básica.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017
36. MIHM M, Gangooly S, Muttukrishna S. **The normal menstrual cycle in women.** Anim Reprod Sci. 2011
37. FERNANDES CE. **Tratado de Ginecologia Febrasgo.** 1ª Ed. Elsevier, 2019

38. SILVERTHORN DU. **Human Physiology: an Integrated Approach**. 8th ed. New York: Pearson Education, 2019
39. HOMBURG R. **Ovulation Induction and Controlled Ovarian Stimulation: A Practical Guide**. 1st ed. CRC Press, 2005
40. MAYBIN JA, Critchley HO. **Menstrual physiology: implications for endometrial pathology and beyond**. Hum Reprod Update. 2015
41. DING Y, Yuan Y, Ding J, Chen Y, Zhang X, Hua K. **Comprehensive assessment of the impact of laparoscopic ovarian cystectomy on ovarian reserve**. J Minim Invasive Gynecol. 2015
42. LEDGER WL. **Measurement of antimüllerian hormone: not as straightforward as it seems**. Fertil Steril. 2014
43. CHANG HJ, Han SH, Lee JR, et al. **Impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve: serial changes of serum anti-Mullerian hormone levels**. Fertil Steril. 2010
44. RAFFI F, Metwally M, Amer S. **The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis**. J Clin Endocrinol Metab. 2012
45. ALAMMARI R, Lightfoot M, Hur HC. **Impact of Cystectomy on Ovarian Reserve: Review of the Literature**. J Minim Invasive Gynecol. 2017
46. MUASHER SJ, Oehninger S, Simonetti S, Matta J, Ellis LM, Liu HC, Jones GS, Rosenwaks Z. **The value of basal and/or stimulated serum gonadotropin levels in prediction of stimulation response and in vitro fertilization outcome**. Fertil Steril. 1988
47. SCOTT RT, Toner JP, Muasher SJ, Oehninger S, Robinson S, Rosenwaks Z. **Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome**. Fertil Steril. 1989
48. MUDANÇAS DURANTE O CICLO MENSTRUAL. <https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/problemas-de-saude-feminina/biologia-do-sistema-reprodutor-feminino/ciclo-menstrual>. Acesso em 11 out. 2023
49. NELSON SM. **Biomarkers of ovarian response: current and future applications**. Fertil Steril. 2013
50. OEHNINGER S, Nelson SM, Verweij P, Stegmann BJ. **Predictive factors for ovarian response in a corifollitropin alfa/GnRH antagonist protocol for controlled ovarian stimulation in IVF/ICSI cycles**. Reprod Biol Endocrinol. 2015
51. TAL R, Seifer DB. **Ovarian reserve testing: a user's guide**. Am J Obstet Gynecol. 2017

52. LA MARCA A, Ferraretti AP, Palermo R, Ubaldi FM. **The use of ovarian reserve markers in IVF clinical practice: a national consensus.** Gynecol Endocrinol. 2016
53. BROER SL, van Disseldorp J, Broeze KA, Dolleman M, Opmeer BC, Bossuyt P, Eijkemans MJ, Mol BW, Broekmans FJ; IMPORT study group. **Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach.** Hum Reprod Update. 2013
54. LA MARCA A, Volpe A. **Anti-Müllerian hormone (AMH) in female reproduction: is measurement of circulating AMH a useful tool?** Clin Endocrinol (Oxf). 2006
55. ILIODROMITI S, Anderson RA, Nelson SM. **Technical and performance characteristics of anti-Müllerian hormone and antral follicle count as biomarkers of ovarian response.** Hum Reprod Update. 2015
56. FREEMAN EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR. **Anti-mullerian hormone as a predictor of time to menopause in late reproductive age women.** J Clin Endocrinol Metab. 2012
57. BROER SL, Dólleman M, van Disseldorp J, Broeze KA, Opmeer BC, Bossuyt PM, Eijkemans MJ, Mol BW, Broekmans FJ; IPD-EXPORT Study Group. **Prediction of an excessive response in in vitro fertilization from patient characteristics and ovarian reserve tests and comparison in subgroups: an individual patient data meta-analysis.** Fertil Steril. 2013
58. LA MARCA A, Sunkara SK. **Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice.** Hum Reprod Update. 2014
59. LIU Y, Pan Z, Wu Y, Song J, Chen J. **Comparison of anti-Müllerian hormone and antral follicle count in the prediction of ovarian response: a systematic review and meta-analysis.** J Ovarian Res. 2023
60. PERES FAGUNDES PA, Chapon R, Olsen PR, Schuster AK, Mattia MMC, Cunha Filho JS. **Evaluation of three-dimensional SonoAVC ultrasound for antral follicle count in infertile women: its agreement with conventional two-dimensional ultrasound and serum levels of anti-Müllerian hormone.** Reprod Biol Endocrinol. 2017
61. POLYZOS NP, Sunkara SK. **Sub-optimal responders following controlled ovarian stimulation: an overlooked group?** Hum Reprod. 2015
62. SUN X, Xiong W, Liu L, Xiong J, Liao C, Lan Y, Li F, Tao S, Meng M, Sun C, Mao X. **Comparison of the predictive capability of antral follicle count vs. the anti-Müllerian hormone for ovarian response in infertile women.** Front Endocrinol (Lausanne). 2022

63. AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS COMMITTEE on Gynecologic Practice and Practice Committee. **Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589.** Fertil Steril. 2014
64. FINAL NATIONAL SUMMARY REPORT FOR 2021 - Society for Assisted Reproductive Technology (SART). Disponível em: <https://sartcorsonline.com/CSR/PublicSnapshotReport?ClinicPKID=0&reportingYear=2021>. Acesso em 18 ago. 2023
65. BROEKMANS FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. **A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome.** Hum Reprod Update. 2006
66. IRANI M, Zaninovic N, Rosenwaks Z, Xu K. **Does maternal age at retrieval influence the implantation potential of euploid blastocysts?** Am J Obstet Gynecol. 2019
67. ZEGERS-HOCHSCHILD F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, Rienzi L, Sunde A, Schmidt L, Cooke ID et al. **The international glossary on infertility and fertility care.** Fertil Steril. 2017
68. COX CM, Thoma ME, Tchangalova N, Mburu G, Bornstein MJ, Johnson CL, Kiarie J. **Infertility prevalence and the methods of estimation from 1990 to 2021: a systematic review and meta-analysis.** Hum Reprod Open. 2022
69. BORGHT MV, Wyns C, **Fertility and infertility: Definition and epidemiology.** Clinical Biochemistry. 2018. vol. 62, p. 2-10.
70. OMBELET W, Cooke I, Dyer S, Serour G, Devroey P. **Infertility and the provision of infertility medical services in developing countries.** Hum Reprod Update. 2008
71. HARRISON JE, Weber S, Jakob R. et al. **ICD-11: an international classification of diseases for the twenty-first century.** BMC Med Inform Decis Mak. 2021. suppl. 6, p. 206.
72. CHILD T. **Causes and investigations of male and female infertility.** In K. Coward & D. Wells (Eds.), Textbook of Clinical Embryology. 2013. p. 152-160.
73. CARSON SA, Kallen AN. **Diagnosis and Management of Infertility: A Review.** JAMA. 2021
74. ASRM Practice Committee. **Amenorrhea.** 2008. vol. 90, suppl 3.
75. BELENKAIA LV, Lazareva LM, Walker W, Lizneva DV, Suturina LV. **Criteria, phenotypes and prevalence of polycystic ovary syndrome.** Minerva Ginecol. 2019
76. MOORE, KL, Dalley, AF, Agur, AMR. **Anatomia orientada para a clínica.** 7. ed. Rio de Janeiro. Koogan, 2014

77. PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. **Role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology: a committee opinion.** Fertil Steril. 2015
78. BEYTH Y, Kopolovic J. **Accessory tubes: a possible contributing factor in infertility.** Fertil Steril. 1982
79. DAW E. **Duplication of the uterine tube.** Obstet Gynecol. 1973
80. OZKAN S, Murk W, Arici A. **Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence-based treatments.** Ann N Y Acad Sci. 2008
81. PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. **Endometriosis and infertility: a committee opinion.** Fertil Steril. 2012
82. PIRTEA P, de Ziegler D, Ayoubi JM. **Endometrial receptivity in adenomyosis and/or endometriosis.** Fertil Steril. 2023
83. Broi MGD, Ferriani RA, Navarro PA. **Etiopathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility.** JBRA Assist Reprod. 2019
84. HARADA T., Khine Y.M., Kaponis A., Nikellis T., Decavalas G., Taniguchi F. **The Impact of Adenomyosis on Women's Fertility.** Obstet. Gynecol. Surv. 2016
85. VENETIS CA, Papadopoulos SP, Campo R, Gordts S, Tarlatzis BC, Grimbizis GF. **Clinical implications of congenital uterine anomalies: a meta-analysis of comparative studies.** Reprod Biomed Online. 2014
86. SARAVELLOS SH, Cocksedge KA, Li TC. **Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal.** Hum Reprod Update. 2008
87. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, müllerian anomalies and intrauterine adhesions. Fertil Steril. 1988
88. PFEIFER SM, Attaran M, Goldstein J, Lindheim SR, Petrozza JC, Rackow BW, Siegelman E, Troiano R, Winter T, Zuckerman A, Ramaiah SD. **ASRM müllerian anomalies classification 2021.** Fertil Steril. 2021
89. RAZ N, Feinmesser L, Moore O, Haimovich S. **Endometrial polyps: diagnosis and treatment options - a review of literature.** Minim Invasive Ther Allied Technol. 2021
90. BAIRD DD, Dunson DB, Hill MC, et al. **High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence.** Am J Obstet Gynecol. 2003

91. DREISLER E, Kjer JJ. **Asherman's syndrome: current perspectives on diagnosis and management.** *Int J Womens Health.* 2019
92. BLOMBERG JM, Priskorn L, Jensen TK, Juul A, Skakkebaek NE. **Temporal Trends in Fertility Rates: A Nationwide Registry Based Study from 1901 to 2014.** *PLoS One.* 2015
93. ATTALI E, Yogev Y. **The impact of advanced maternal age on pregnancy outcome.** *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* 2020
94. ODISHO AY, Nangia AK, Katz PP, Smith JF. **Temporal and geospatial trends in male factor infertility with assisted reproductive technology in the United States from 1999–2010.** *Fertil Steril.* 2014
95. TOURNAYE H, Krausz C, Oates RD. **Concepts in diagnosis and therapy for male reproductive impairment.** *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017
96. AMMAR T, Sidhu P, Wilkins C. **Male infertility: The role of imaging in diagnosis and management.** *The British Journal of Radiology.* 2012
97. NJAGI P, Groot W, Arsenijevic J, Dyer S, Mburu G, Kiarie J. **Financial costs of assisted reproductive technology for patients in low and middle-income countries: a systematic review.** *Human Reprod Open.* 2023
98. BJÖRNDAHL L, Kirkman Brown J; other Editorial Board Members of the WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. **The sixth edition of the WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen: ensuring quality and standardization in basic examination of human ejaculates.** *Fertil Steril.* 2022
99. MATZUK MM, Lamb DJ. **The biology of infertility: research advances and clinical challenges.** *Nat Med.* 2008
100. SILVESTRIS E, Lovero D, Palmirotta R. **Nutrition and Female Fertility: An Interdependent Correlation.** *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019
101. JIAO SY, Yang YH, Chen SR. **Molecular genetics of infertility: loss-of-function mutations in humans and corresponding knockout/mutated mice.** *Hum Reprod Update.* 2021
102. COULAM CB, Roussev RG. **Correlation of NK cell activation and inhibition markers with NK cytotoxicity among women experiencing immunologic implantation failure after in vitro fertilization and embryo transfer.** *J Assist Reprod Genet.* 2003
103. LACHAPELLE MH, Miron P, Hemmings R, Roy DC. **Endometrial T, B, and NK cells in patients with recurrent spontaneous abortion. Altered profile and pregnancy outcome.** *J Immunol.* 1996

- 104.KING A, Hiby SE, Verma S, Burrows T, Gardner L, Loke YW. **Uterine NK cells and trophoblast HLA class I molecules.** Am J Reprod Immunol. 1997
- 105.MOL BW, Hart RJ. **Unexplained Infertility.** Semin Reprod Med. 2020
- 106.LINDHEIM SR, Glenn TL, Smith MC, Gagneux P. **Ovulation Induction for the General Gynecologist.** J Obstet Gynaecol India. 2018
- 107.GIBBONS T, Reavey J, Georgiou EX, Becker CM. **Timed intercourse for couples trying to conceive.** Cochrane Database Syst Rev. 2023
- 108.BHATTACHARYA S, Harrild K, Mollison J, et al. **Clomifene citrate or unstimulated intrauterine insemination compared with expectant management for unexplained infertility: pragmatic randomised controlled trial.** BMJ. 2008
- 109.HOWIE R, Kay V. **Controlled ovarian stimulation for in-vitro fertilization.** Br J Hosp Med (Lond). 2018
- 110.ESKEW AM, Jungheim ES. **A History of Developments to Improve *in vitro* Fertilization.** Mo Med. 2017
- 111.TAYLOR HS, Fritz MA, Pal L, Seli E. **Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.** 9. ed. Wolters Kluwer. 2020. cap 28. p. 1104.
- 112.ZELEZNIK AJ. **The physiology of follicle selection.** Reprod Biol Endocrinol. 2004
- 113.SMACKLON N, Fauser BC. **Regulation of follicle development and novel approaches to ovarian stimulation for IVF.** Hum Reprod Update. 2000
- 114.BOSCH E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, Kolibianakis E, Kunicki M, La Marca A, Lainas G, Le Clef N, Massin N, Mastenbroek S, Polyzos N, Sunkara SK, Timeva T, Töyli M, Urbancsek J, Vermeulen N, Broekmans F. **ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI.** Hum Reprod Open. 2020. Erratum in: Hum Reprod Open. 2020 Dec 29;2020
- 115.GRIESINGER G, Verweij PJ, Gates D, Devroey P, Gordon K, Stegmann BJ, Tarlatzis BC. **Prediction of Ovarian Hyperstimulation Syndrome in Patients Treated with Corifollitropin alfa or rFSH in a GnRH Antagonist Protocol.** PloS One. 2016
- 116.STEWARD RG, Lan L, Shah, AA, Yeh, JS, Price, TM, Goldfarb, JM, Muasher, SJ. **Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth: an analysis of 256,381 in vitro fertilization cycles.** Fertil Steril. 2014
- 117.POLYZOS NP, Devroey P. **A systematic review of randomized trials for the treatment of poor ovarian responders: is there any light at the end of the tunnel.** Fertil Steril. 2011

- 118.FERRARETTI AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. **ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria.** Human Reprod. 2011
- 119.DRAKOPOULOS P, Bardhi E, Boudry L, Vaiarelli A, Makrigiannakis A, Esteves SC, Tournaye H, Blockeel C. **Update on the management of poor ovarian response in IVF: the shift from Bologna criteria to the Poseidon concept.** Ther Adv Reprod Health. 2020
- 120.POSEIDON GROUP (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number); Alviggi C, Andersen CY, Buehler K, Conforti A, De Placido G, Esteves SC, Fischer R, Galliano D, Polyzos NP, Sunkara SK, Ubaldi FM, Humaidan P. **A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept.** Fertil Steril. 2016
- 121.VERBERG MF, Eijkemans MJ, Macklon NS, Heijnen EM, Baart EB, Hohmann FP, Fauser BC, Broekmans FJ. **The clinical significance of the retrieval of a low number of oocytes following mild ovarian stimulation for IVF: a meta-analysis.** Hum Reprod Update. 2009
- 122.SUNKARA SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A. **Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400.135 treatment cycles.** Hum Reprod. 2011
- 123.POLYZOS NP, Sunkara SK. **Sub-optimal responders following controlled ovarian stimulation: an overlooked group?** Hum Reprod. 2015
- 124.RACCA A, Drakopoulos P, Neves AR, Polyzos NP. **Current Therapeutic Options for Controlled Ovarian Stimulation in Assisted Reproductive Technology.** Drugs. 2020
- 125.LUNENFELD B. **Historical perspectives in gonadotrophin therapy.** Human Reprod Update. 2004
- 126.BEALL SA, DeCherney A. **History and challenges surrounding ovarian stimulation in the treatment of infertility.** Fertil Steril. 2012
- 127.LEÃO RdeB, Esteves SC. **Gonadotropin therapy in assisted reproduction: an evolutionary perspective from biologics to biotech.** Clinics (Sao Paulo). 2014
- 128.GIUDICE E, Crisci C, Eshkol A, Papoian R. **Composition of commercial gonadotrophin preparations extracted from human post-menopausal urine: characterization of non-gonadotrophin proteins.** Hum Reprod. 1994
- 129.PRACTICE COMMITTEE OF AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. **Gonadotropin preparations: past, present, and future perspectives.** Fertil Steril. 2008

130. RATHNAM P, Saxena BB. **Primary amino acid sequence of follicle-stimulating hormone from human pituitary glands. I. alpha subunit.** J Biol Chem. 1975
131. SAXENA BB, Rathnam P. **Amino acid sequence of the beta subunit of follicle-stimulating hormone from human pituitary glands.** J Biol Chem. 1976
132. LUNENFELD B. **Gonadotropin stimulation: past, present and future.** Reprod Med Biol. 2011
133. DAYA S, Ledger W, Auray JP, Duru G, Silverberg K, Wikland M, Bouzayen R, Howles CM, Beresniak A. **Cost-effectiveness modelling of recombinant FSH versus urinary FSH in assisted reproduction techniques in the UK.** Hum Reprod. 2001
134. ARATO I, Grande G, Barrachina F, Bellucci C, Lilli C, Jodar M, Aglietti MC, Mancini F, Vincenzoni F, Pontecorvi A, Calafiore R, Oliva R, Luca G, Mancuso F, Milardi D. **"In vitro" Effect of Different Follicle-Stimulating Hormone Preparations on Sertoli Cells: Toward a Personalized Treatment for Male Infertility.** Front Endocrinol (Lausanne). 2020
135. ORVIETO R, Nahum R, Rabinson J, Ashkenazi J, EY, Meltzer S. **Follitropin-alpha (Gonal-F) versus follitropin-beta (Puregon) in controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization: is there any difference?** Fertil Steril. 2009
136. NELSON SM, Yates RW, Lyall H, Jamieson M, Traynor I, Gaudoin M, Mitchell P, Ambrose P, Fleming R. **Anti-Müllerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception.** Hum Reprod. 2009
137. YATES AP, Rustamov O, Roberts SA, Lim HY, Pemberton PW, Smith A, Nardo LG. **Anti-Müllerian hormone-tailored stimulation protocols improve outcomes whilst reducing adverse effects and costs of IVF.** Hum Reprod. 2011
138. AL-AZEMI M, Killick SR, Duffy S, Pye C, Refaat B, Hill N, Ledger W. **Multi-marker assessment of ovarian reserve predicts oocyte yield after ovulation induction.** Hum Reprod. 2011
139. LA MARCA A, Grisendi V, Giulini S, Argento C, Tirelli A, Dondi G, Papaleo E, Volpe A. **Individualization of the FSH starting dose in IVF/ICSI cycles using the antral follicle count.** J Ovarian Res. 2013
140. LA MARCA A, Papaleo E, Grisendi V, Argento C, Giulini S, Volpe A. **Development of a nomogram based on markers of ovarian reserve for the individualisation of the follicle-stimulating hormone starting dose in in vitro fertilisation cycles.** BJOG. 2012
141. PALOMBA S, Caserta D, Levi-Setti PE, Busnelli A. **Efficacy and safety of follitropin delta for ovarian stimulation in vitro fertilization/ intracytoplasmic**

- sperm injection cycles: a systematic review with meta-analysis.** J Ovarian Res. 2024
142. NYBOE Andersen A, Nelson SM, Fauser BC, García-Velasco JA, Klein BM, Arce JC; ESTHER-1 study group. **Individualized versus conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization: a multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 noninferiority trial.** Fertil Steril. 2017
143. ARCE JC, Larsson P, García-Velasco JA. **Establishing the follitropin delta dose that provides a comparable ovarian response to 150 IU/day follitropin alfa.** Reprod Biomed Online. 2020
144. DAYA S. **Updated meta-analysis of recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) versus urinary FSH for ovarian stimulation in assisted reproduction.** Fertil Steril. 2002
145. VAN WELY M, Westergaard LG, Bossuyt PM, Van der Veen F. **Human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle stimulation hormone for ovarian stimulation in assisted reproductive cycles.** Cochrane Database Syst Rev. 2003
146. HILL MJ, Levy G, Levens ED. **Does exogenous LH in ovarian stimulation improve assisted reproduction success? An appraisal of the literature.** Reprod Biomed Online. 2012
147. FIELDS E, Chard J, James D, Treasure T. **Guideline Development Group. Fertility (update): summary of NICE guidance.** BMJ 2013
148. HE FF, Hu W, Yong L, Li YM. **Triggering of ovulation for GnRH-antagonist cycles in normal and low ovarian responders undergoing IVF/ICSI: A systematic review and meta-analysis of randomized trials.** Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2023
149. PATENTSCOPE Simple Search. Disponível em: [https://patentscope.wipo.int/search/en/result.jsf?\\_vid=P10-LV759A-90445](https://patentscope.wipo.int/search/en/result.jsf?_vid=P10-LV759A-90445). Acesso em 15 abr. 2024.
150. FAYYAD U, Piatetsky-Shapiro G, Smyth P. **From Data Mining to Knowledge Discovery in Databases.** AI Magazine. 1996
151. COSTA O, Gouveia, L. **Uma proposta para um Sistema Inteligente de Previsão do Risco de Doenças Crônicas. Estudos de demonstração, relatos de experiências e revisões de literatura.** XIX Congresso Brasileiro de Informática em Saúde (CBIS). 2022. Disponível nos Anais do CBIS (ISBN: 2178-2857).
152. KANSTRÉN T. <https://towardsdatascience.com/a-look-at-precision-recall-and-f1-score-36b5fd0dd3ec>. Acesso em 01 fev. 2024

- 153.HARITON E, Pavlovic Z, Fanton M, Jiang VS. **Applications of artificial intelligence in ovarian stimulation: a tool for improving efficiency and outcomes.** Fertil Steril. 2023
- 154.LETTERIE G, Mac Donald A. **Artificial intelligence in in vitro fertilization: a computer decision support system for day-to-day management of ovarian stimulation during in vitro fertilization.** Fertil Steril. 2020
- 155.LETTERIE G. **Three ways of knowing: the integration of clinical expertise, evidence-based medicine, and artificial intelligence in assisted reproductive technologies.** J Assist Reprod Genet. 2021
- 156.MCLERNON DJ, Raja EA, Toner JP, Baker VL, Doody KJ, Seifer DB, Sparks AE, Wantman E, Lin PC, Bhattacharya S, Van Voorhis BJ. **Predicting personalized cumulative live birth following in vitro fertilization.** Fertil Steril. 2022
- 157.HOWLES CM, Saunders H, Alam V, Engrand P. **FSH Treatment Guidelines Clinical Panel. Predictive factors and a corresponding treatment algorithm for controlled ovarian stimulation in patients treated with recombinant human follicle stimulating hormone (follitropin alfa) during assisted reproduction technology (ART) procedures. An analysis of 1378 patients.** Curr Med Res Opin. 2006
- 158.OLIVENNES F, Trew G, Borini A, Broekmans F, Arriagada P, Warne DW, et al. **Randomized, controlled, open-label, non-inferiority study of the CONSORT algorithm for individualized dosing of follitropin alfa.** Reprod Biomed Online. 2015
- 159.GRYNBERG M, Labrosse J. **Understanding Follicular Output Rate (FORT) and its Implications for POSEIDON Criteria.** Front Endocrinol (Lausanne). 2019
- 160.GENRO VK, Grynberg M, Scheffer JB, Roux I, Frydman R, Fanchin R. **Serum anti-Müllerian hormone levels are negatively related to Follicular Output RaTe (FORT) in normo-cycling women undergoing controlled ovarian hyperstimulation.** Hum Reprod. 2011
- 161.ALVIGGI C, Conforti A, Esteves SC, Vallone R, Venturella R, Staiano S, Castaldo E, Andersen CY, De Placido G. **Understanding Ovarian Hypo-Response to Exogenous Gonadotropin in Ovarian Stimulation and Its New Proposed Marker-The Follicle-To-Oocyte (FOI) Index.** Front Endocrinol (Lausanne). 2018