

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Clínica de Infertilidade ProSer

Projeto de Pesquisa e desenvolvimento

Clomifeno versus Progesterona em Protocolo de Estimulação Ovariana em Pacientes com
Baixa Resposta Ovariana: Ensaio Clínico Randomizado Aberto
Projeto CloPro

Porto Alegre, 05 de agosto de 2025
versão 2

Equipe:

<i>Nome</i>	<i>Formação</i>	<i>Vinculação</i>	<i>Função</i>
Ricardo Francalacci Savaris CPF:54400147053	Médico graduado, MD e PhD	Professor do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia e do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da UFRGS	Pesquisador responsável. Criador do projeto Realizar a análise estatística
Rafaela Amaro Link	Graduada em Medicina	Residente do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do HCPA	Analisar dados coletados Cadastrar e atualizar projeto Organizar material do Estudo
Carlos Alberto Link	Médico ginecologista, Mestre em Medicina: Ciências Cirúrgicas	Diretor Técnico Clínica PROSER, Porto Alegre	Aplicar Instrumentos De Coleta De Dados Conduzir Processo De Consentimento Gerenciar Estudo Organizar Material Do Estudo Realizar Consultas De Pesquisa Realizar Entrevistas De Pesquisa

INSTITUIÇÃO PROPONENTE E LISTA DE CENTROS

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Centro Participante: Clínica Proser, Porto Alegre, RS

RESUMO

Este estudo é um ensaio clínico randomizado de não-inferioridade aberto que visa comparar a eficácia do uso oral de progesterona micronizada versus clomifeno como adjuvantes ao protocolo de estimulação como bloqueadores da ovulação espontânea e no número de oócitos captados em pacientes com baixa resposta ovariana. Serão incluídas 200 pacientes classificadas como POSEIDON grupos 3 e 4, randomizadas para receber progesterona (200 mg via oral) ou clomifeno 100mg/dia, iniciando no segundo ou terceiro dia do ciclo menstrual até o dia da indução da ovulação (trigger). O desfecho primário será a taxa de inibição da ovulação nos ciclos com CC versus Progesterona. Os desfechos secundários incluem a taxa de nascidos vivos cumulativa por ciclo de aspiração folicular, o número de oócitos recuperados, taxa de fertilização, número de embriões disponíveis e taxa de gravidez clínica. O estudo será conduzido na Clínica Proser em Porto Alegre, com seguimento de 24 meses por paciente.

PALAVRAS-CHAVE

Baixa resposta ovariana; Progesterona; Clomifeno; Estimulação ovariana; Fertilização in vitro; POSEIDON.

Introdução

A baixa resposta ovariana (BRO) afeta de 9 a 24% das pacientes submetidas à FIV, caracterizando-se por recrutamento folicular insuficiente, maiores doses de gonadotrofina e menores taxas de gravidez e nascidos vivos (Papathanasiou and Mawal 2021; Ubaldi et al. 2014). A BRO impacta significativamente os resultados reprodutivos pela redução no número de folículos recrutados, necessidade de doses elevadas de gonadotrofinas, altas taxas de cancelamento de ciclos e menores taxas de gravidez e nascidos vivos (Ubaldi et al. 2014). A classificação POSEIDON estratifica pacientes com base em idade, reserva ovariana - contagem de folículos antrais (CFA), hormônio anti-Mülleriano (AMH) - e resposta prévia, sendo os grupos 3 (<35 anos) e 4 ($\geq$ 35 anos) definidos por CFA<5 e AMH<1,2 ng/mL (Humaidan et al. 2016).

Para pacientes com BRO, a obtenção de oócitos suficientes através de protocolos de estimulação ovariana personalizados é essencial para alcançar maior número de embriões transferíveis e de alta qualidade. O protocolo alternativo conhecido como estimulação ovariana primed com progestina (PPOS), proposto em 2015, tem sido gradualmente aplicado em pacientes com BRO, demonstrando eficácia na supressão do pico prematuro de hormônio luteinizante (LH) e aumento do número de oócitos recuperados através do uso de progesterona exógena, além de ser mais flexível e acessível (Guan et al. 2021). O protocolo PPOS (*progestin-primed ovarian stimulation*) oferece vantagens como administração oral e menor custo, mas exige congelamento de todos os embriões (Ata and Kalafat 2024). Diversas revisões sistemáticas e estudos demonstram que o uso de progesterona (ou progestinas) durante a estimulação ovariana em ciclos de fertilização in vitro (FIV) inibe de forma eficaz a ovulação espontânea, principalmente por bloquear o pico de LH endógeno. O mecanismo central envolve a supressão da secreção de LH pela hipófise, prevenindo assim a ovulação prematura durante a estimulação ovariana controlada (Ata et al. 2021; Giles, Cruz, and Garcia-Velasco 2024; Massin 2017; La Marca and Capuzzo 2019). Dados da literatura mostram que protocolos de estimulação ovariana com progestinas são equivalentes aos protocolos convencionais com análogos de GnRH na prevenção do pico de LH, sem impacto negativo sobre o número de oócitos recuperados ou a qualidade embrionária. (Ata et al. 2021;

Giles, Cruz, and Garcia-Velasco 2024; Massin 2017; La Marca and Capuzzo 2019), O uso de progestinas permite administração oral, menor custo e controle eficaz do LH, sendo especialmente útil em estratégias de “freeze-all”, onde todos os embriões são criopreservados para transferência posterior, já que a exposição precoce do endométrio à progesterona inviabiliza a transferência a fresco.

Outro método para bloquear o pico prematuro de LH é através do uso contínuo do citrato de clomifeno (CC) (Bhandari et al. 2016). O CC é amplamente utilizado em protocolos de estimulação leve, mas pode ter impacto negativo na qualidade endometrial (Reed et al. 2018). O clomifeno, um modulador seletivo do receptor de estrogênio, atua bloqueando os receptores de estrogênio no hipotálamo, resultando em aumento da secreção de FSH e LH, estimulando assim o desenvolvimento folicular (Qin et al. 2016; Shi et al. 2018; Alexandru et al. 2020). Bhandari et al demonstraram que o pico do LH poderia ser inibido (definido como níveis inferiores a 10 mUI/ml) em 91,4% (IC95%: 77,6% a 97%) (Bhandari et al. 2016). Estudos mais recentes demonstram que o uso contínuo de CC pode inibir o pico do LH: somente 11% dos ciclos apresentavam níveis de LH > 15 ng/ml. Esses achados indicam que o CC bloqueia efetivamente os picos prematuros do LH durante a hiperestimulação controlada em ciclos de FIV. A taxa acumulada de nascidos vivos de 49,5% apoia ainda mais o seu uso como alternativa para os antagonistas do GnRH (Bielak, Gingold, and Myers 2023).

O estudo de Gambhir et al demonstrou num ensaio clínico randomizado que a progesterona (acetato de medroxiprogesterona 10 mg/dia do dia 2 do ciclo até o *trigger*; n=44) e o CC (150mg/dia dividido em 2 doses, do 8º dia até o dia do *trigger*; n=42) poderiam suprimir o pico prematuro de LH em altas respondedoras (2,3% vs. 2.5%). A taxa de blastocistos e de implantação não foi diferente entre os grupos (57% vs. 56%; 44% vs. 49%, respectivamente) (Gambhir, Gedela, and Mantravadi 2022).

Uma busca no PubMed utilizando a seguinte estratégia de busca (*("Clomiphene"[Mesh] OR "clomiphene citrate" OR clomifene OR CC) AND ("Progesterone"[Mesh] OR progesterone OR progestin* OR "progestin-primed ovarian stimulation" OR PPOS) AND ("Luteinizing Hormone"[Mesh] OR "LH surge" OR "premature LH surge" OR "ovulation inhibition" OR*

"ovulation suppression") AND ("Gonadotropins"[Mesh] OR gonadotropin OR FSH OR "controlled ovarian stimulation" OR "ovarian stimulation") AND (Poseidon OR "poor ovarian response" OR "low ovarian reserve" OR "diminished ovarian reserve" OR "advanced maternal age" OR "POSEIDON group 3" OR "POSEIDON group 4"))* , realizada em 11 de junho de 2025, resultou em 7 artigos (G. Lin et al. 2023; X. Tu et al. 2021; Y. Lin et al. 2021; Zhao and Wang 2023; Yu et al. 2019; Hofmann et al. 1995) . Nenhum deles comparou diretamente o uso de citrato de clomifeno versus progesterona para a prevenção do pico prematuro de LH em mulheres classificadas como Poseidon grupos 3 e 4 (baixa reserva ovariana) em ciclos de estimulação ovariana com gonadotrofinas.

A necessidade de realizar um ensaio clínico randomizado torna-se evidente pela escassez de estudos nessa população e pela importância de estabelecer evidências robustas sobre a eficácia comparativa de diferentes adjuvantes farmacológicos em protocolos de estimulação ovariana para pacientes com BRO.

O objetivo desse estudo é conduzir um ensaio clínico randomizado aberto e pragmático para comparar o uso de progesterona por via oral versus CC , iniciando no dia 2 ou 3 do ciclo menstrual, até o dia do *trigger*, para impedir o pico de LH e como adjuvantes ao protocolo PPOS em pacientes com baixa resposta ovariana, tendo como desfecho primário a taxa de nascido vivos.

Hipótese

O CC não é inferior a 7% à progesterona via oral como adjuvante ao protocolo PPOS em pacientes com baixa resposta ovariana, na inibição da ovulação nos ciclos com CC versus Progesterona..

$H_0: \pi_{\text{progesterona}} \geq \pi_{\text{clomifeno}} + 7$

$H_1: \pi_{\text{progesterona}} - 7 < \pi_{\text{clomifeno}}$

Justificativa

A realização deste estudo proporcionará evidências de alta qualidade para orientar a prática clínica na escolha do adjuvante farmacológico mais eficaz para otimizar os resultados reprodutivos em pacientes com BRO.

Objetivos

Objetivo Primário

Comparar a taxa de inibição da ovulação nos ciclos com CC versus Progesterona.

Objetivos Secundários

- Comparar o perfil das pacientes
- Comparar o número de oócitos recuperados entre os grupos
- Avaliar a taxa de maturação oocitária (oócitos MII)
- Comparar o número de embriões disponíveis para criopreservação
- Analisar a taxa de fertilização e desenvolvimento embrionário
- Comparar as taxas de gravidez clínica e bioquímica
- Comparar as taxas de cancelamento de ciclos
- Comparar a taxa de nascido vivo cumulativa por ciclo de aspiração folicular entre progesterona e clomifeno como adjuvantes ao protocolo PPOS em pacientes com baixa resposta ovariana.

Metodologia

Local de Realização

O estudo será conduzido na Clínica Proser, localizada na R. Vitória, nº 30 - Santana, Porto Alegre - RS, 90620-180, Brasil.

Delineamento

Ensaio clínico randomizado aberto de não-inferioridade, seguindo as diretrizes CONSORT para ensaios clínicos randomizados.

Critérios de Inclusão

- Pacientes submetidas ao primeiro protocolo PPOS que preencham os critérios dos grupos POSEIDON 3 e 4:
 - **Grupo POSEIDON 3:** mulheres com idade <35 anos com baixa reserva ovariana (CFA<5)
 - **Grupo POSEIDON 4:** mulheres com idade ≥35 anos com baixa reserva ovariana (CFA<5)
- Indicação para fertilização in vitro ou injeção intracitoplasmática de espermatozoides
 - Ciclo de estimulação ovariana com protocolo PPOS
 - Consentimento livre e esclarecido assinado

Critérios de Exclusão

- Anormalidades cromossômicas em qualquer dos cônjuges
- Criopreservação de oócitos, doação de oócitos ou espermatozoides

- Endometrioma (≥ 3 cm por exame de imagem)
- Transferência combinada de embriões de diferentes ciclos de estimulação
- Contraindicação ao uso de progesterona ou clomifeno

Seleção da Amostra e Recrutamento

As pacientes elegíveis serão identificadas durante consultas de rotina na Clínica Proser. O recrutamento será realizado de forma consecutiva, com abordagem das pacientes que preenchem os critérios de inclusão. O convite para participação será feito pelo médico assistente, com explicação detalhada sobre o estudo e seus procedimentos.

Cálculo do Tamanho da Amostra

O cálculo do tamanho da amostra foi baseado na literatura (Blackwelder 1982). Espera-se que haja um bloqueio de 97% do pico do LH em ambos os grupos (Gambhir, Gedela, and Mantravadi 2022). Considerando um poder estatístico de 90%, um nível de significância de 5%, e uma diferença não superior de 7% entre os grupos, é necessário ter uma amostra de 100 pacientes por grupo, totalizando 200 pacientes.

Randomização

A randomização será realizada através de sistema computadorizado com blocos de tamanho variável (4, 6 e 8), estratificada por grupo POSEIDON (3 e 4), usando código de programação em Python. A sequência de randomização será gerada por estatístico independente e mantida em central telefônica.

Intervenções

Grupo Progesterona:

- progesterona micronizada 200 mg/dia por via oral à noite entre os dias 2 e 3 do ciclo menstrual até o trigger ([máximo de 14 dias](#)).

Grupo Clomifeno:

- Clomifeno 100 mg/dia por via oral por via oral à noite entre os dias 2 e 3 do ciclo menstrual até o trigger ([máximo de 14 dias](#)).

Protocolo de Estimulação

Ambos os grupos receberão protocolo de estimulação conforme rotina da clínica ProSER. Esse protocolo não faz parte da pesquisa. Resumidamente, as pacientes receberão gonadotrofinas diariamente na dose de 150-300 UI/dia por via SC, sendo que o crescimento folicular será acompanhado por ultrassonografia. Durante o processo de estimulação, as

doses de gonadotrofinas serão ajustadas conforme o desenvolvimento folicular identificado por ultrassonografia transvaginal seriada e níveis hormonais séricos de estradiol. Quando dois ou mais folículos dominantes chegarem a 18 mm de diâmetro, 250 µg de hCG recombinante ou 10.000 UI de hCG por via SC serão administrados para induzir a ovulação, associado o uso de 2 ampolas de análogos do GnRh 0.1 mg no mesmo horário (duplo-trigger)(B. Tu et al. 2024).

A aspiração folicular ocorrerá cerca de 36 horas após a injeção IM.

Transferência de embriões

A transferência dos embriões ocorrerá após a próxima menstruação no ciclo natural modificado, conforme rotina da clínica. Depois do primeiro dia da menstruação, será feito o acompanhamento do crescimento folicular no ovário por ultrassonografia até atingir 16-18 mm de diâmetro. Nesse dia, nova indução da ovulação será feita com hCG, conforme ciclo anterior.

A progesterona micronizada por via vaginal (400 mg) será administrada 40 h após a administração do hCG e será mantida até 12 semanas de uma gestação normal intrauterina.

A transferência do embrião (mórula ou blastocisto) ocorrerá entre o dia 5 e 6 após a ovulação.

Coleta das variáveis

Os dados serão coletados em formulário eletrônico padronizado (Anexo 1), incluindo:

- Características demográficas e clínicas basais
- Parâmetros de estimulação ovariana
- Resultados laboratoriais (número de oócitos, taxa de fertilização, desenvolvimento embrionário)
- Desfechos de gravidez e nascimento
- Eventos adversos

Seguimento

As pacientes serão acompanhadas por 24 meses após a aspiração folicular ou até o nascimento do primeiro filho vivo, o que ocorrer primeiro. O seguimento incluirá todos os ciclos de transferência de embriões congelados provenientes do ciclo de estimulação do estudo.

Análise Estatística

A análise será realizada por intenção de tratar. Variáveis categóricas serão apresentadas como frequências e percentuais, comparadas pelo teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Variáveis contínuas serão apresentadas como média $\pm$ desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil), comparadas pelo teste t de Student ou teste de Mann-Whitney, conforme apropriado.

Para o desfecho primário, será calculado o risco relativo com intervalo de confiança de 95%. Análise de regressão logística multivariada será realizada para ajustar por possíveis fatores confundidores.

Aspectos Éticos

Os pesquisadores se comprometem a conduzir o projeto e zelar pela confidencialidade dos dados e privacidade dos participantes, de acordo com a Lei nº 14.874/2024 e as Resoluções CNS 466/2012 e CNS 510/2016, bem como as demais normativas e legislações vigentes e aplicáveis.

Os pesquisadores declaram conhecer e cumprir os requisitos da Lei Geral de Proteção de Dados (Lei nº 13.709/2018) quanto ao tratamento de dados pessoais e dados pessoais sensíveis que serão utilizados para a execução do presente projeto de pesquisa

Riscos Potenciais

O presente projeto não acrescenta riscos adicionais aos procedimentos de fertilização assistida que já são feitos na Clínica Proser.

Os riscos associados à participação no estudo incluem:

- Possíveis efeitos adversos dos medicamentos (progesterona: cansaço, inchaço, dor de cabeça, alterações no peso, alterações no apetite, inchaço abdominal e sonolência - 1 a 3 horas após tomada da medicação; clomifeno: ondas de calor, distúrbios visuais, desconforto abdominal).

Benefícios

Benefícios diretos: acesso a protocolo de estimulação ovariana potencialmente mais eficaz, com monitoramento rigoroso e acompanhamento especializado.

Benefícios indiretos: contribuição para geração de conhecimento científico que pode beneficiar futuras pacientes com baixa resposta ovariana.

Processo de Consentimento

O processo de consentimento será realizado pelo médico responsável (CAL), com explicação detalhada sobre todos os aspectos do estudo. Será utilizado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido específico para este estudo. As pacientes terão tempo necessário para reflexão e esclarecimento de dúvidas antes da assinatura. O local será em uma sala reservada para a paciente, onde haverá a possibilidade de paciente ir para casa para pensar e responder sobre a sua participação voluntária.

Haverá retorno dos resultados do estudo de forma coletiva através de publicação científica, sem identificação individual dos participantes.

Orçamento

A progesterona micronizada e o citrato de clomifeno serão obtidos através de verbas junto ao FIPE ou outra agência de fomento.

Progesterona micronizada 100mg: valor FIPE: R\$ 0,98, 2 comprimidos por dia por 14 dias para 100 pessoas = 2800 comprimidos = R\$ 2744,00

Citrato de clomifeno 50mg: Valor FIPE: R\$ 0,95 , 2 comprimidos por dia por 14 dias para 100 pessoas = 2800 comprimidos = R\$ 2660,00

Cronograma

Atividade	Início	Fim
Aprovação ética e regulatória	01/Set/2025	30/Set/2025
Recrutamento e randomização	01/Outubro/25	30/maio/ 27
Seguimento de pacientes	01/Novembro/ 25	25/fevereiro de 2028
Análise de dados	01/dezembro/2 5	25/fevereiro/2028
Redação artigo	30/março/ 2028	30/abril de 2028

Bibliografia

Alexandru, Polexa, Sebile Guler Cekic, Sule Yildiz, Engin Turkgeldi, and Baris Ata. 2020. "Progestins versus GnRH Analogues for Pituitary Suppression during Ovarian Stimulation for Assisted Reproductive Technology: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Reproductive Biomedicine Online* 40 (6): 894–903.

- Ata, Baris, Martina Capuzzo, Engin Turkgeldi, Sule Yildiz, and Antonio La Marca. 2021. "Progestins for Pituitary Suppression during Ovarian Stimulation for ART: A Comprehensive and Systematic Review Including Meta-Analyses." *Human Reproduction Update* 27 (1): 48–66.
- Ata, Baris, and Erkan Kalafat. 2024. "Progestin-Primed Ovarian Stimulation: For Whom, When and How?" *Reproductive Biomedicine Online* 48 (2): 103639.
- Bhandari, Shilpa, Ishita Ganguly, Priya Chittawar, Pallavi Agarwal, Aparna Singh, and Nitika Gupta. 2016. "Use of Clomiphene to Prevent Premature Luteinizing Hormone Surge during Controlled Ovarian Hyper Stimulation." *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, 1944–48.
- Bielak, Kendall, Julian A. Gingold, and Ellen Myers. 2023. "Continuous Clomiphene Reliably Blocks Luteinizing Hormone Surge in Patients Undergoing in Vitro Fertilization: A Retrospective, Cross-Sectional Study." *Fertility and Sterility* 120 (4): e295–96.
- Blackwelder, W. C. 1982. "Proving the Null Hypothesis' in Clinical Trials." *Controlled Clinical Trials* 3 (4): 345–53.
- Gambhir, I., D. R. Gedela, and K. C. Mantravadi. 2022. "O-131 Progesterone Primed Ovarian Stimulation (PPOS) Vs Clomiphene Primed Ovarian Stimulation (CPOS) in High Responder (HR) Patients Undergoing Controlled Ovarian Stimulation - A Randomized Control Trial." *Human Reproduction (Oxford, England)* 37 (Supplement_1). <https://doi.org/10.1093/humrep/deac105.031>.
- Giles, Juan, Fabio Cruz, and Juan A. Garcia-Velasco. 2024. "Progestin-Primed Ovarian Stimulation." *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology* 36 (3): 165–72.
- Guan, Shaogen, Yuezhi Feng, Yonghan Huang, and Jia Huang. 2021. "Progestin-Primed Ovarian Stimulation Protocol for Patients in Assisted Reproductive Technology: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials." *Frontiers in Endocrinology* 12 (August):702558.
- Hofmann, G. E., R. T. Scott Jr, G. M. Horowitz, J. Thie, and D. Navot. 1995. "Evaluation of the Reproductive Performance of Women with Elevated Day 10 Progesterone Levels during Ovarian Reserve Screening." *Fertility and Sterility* 63 (5): 979–83.
- Humaidan, Peter, Carlo Alviggi, Robert Fischer, and Sandro C. Esteves. 2016. "The Novel POSEIDON Stratification of 'Low Prognosis Patients in Assisted Reproductive Technology' and Its Proposed Marker of Successful Outcome." *F1000Research* 5 (December):2911.
- La Marca, Antonio, and Martina Capuzzo. 2019. "Use of Progestins to Inhibit Spontaneous Ovulation during Ovarian Stimulation: The Beginning of a New Era?" *Reproductive Biomedicine Online* 39 (2): 321–31.
- Lin, Guangyao, Xiufang Zhong, Shengnan Li, Xiyu Liu, and Lianwei Xu. 2023. "The Clinical Value of Progestin-Primed Ovarian Stimulation Protocol for Women with Diminished Ovarian Reserve Undergoing IVF/ICSI: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Frontiers in Endocrinology* 14 (August):1232935.
- Lin, Yue, Qianqian Chen, Jing Zhu, Yili Teng, Xuefeng Huang, and Xia Chen. 2021. "Progestin-Primed Ovarian Stimulation with Clomiphene Citrate Supplementation May Be More Feasible for Young Women with Diminished Ovarian Reserve Compared with Standard Progestin-Primed Ovarian Stimulation: A Retrospective Study." *Drug Design, Development and Therapy* 15 (December):5087–97.
- Massin, Nathalie. 2017. "New Stimulation Regimens: Endogenous and Exogenous

- Progesterone Use to Block the LH Surge during Ovarian Stimulation for IVF." *Human Reproduction Update* 23 (2): 211–20.
- Papathanasiou, Athanasios, and Nausheen Mawal. 2021. "The Risk of Poor Ovarian Response during Repeat IVF." *Reproductive Biomedicine Online* 42 (4): 742–47.
- Qin, Ningxin, Qiuju Chen, Qingqing Hong, Renfei Cai, Hongyuan Gao, Yun Wang, Lihua Sun, et al. 2016. "Flexibility in Starting Ovarian Stimulation at Different Phases of the Menstrual Cycle for Treatment of Infertile Women with the Use of in Vitro Fertilization or Intracytoplasmic Sperm Injection." *Fertility and Sterility* 106 (2): 334–41.e1.
- Reed, Beverly G., John L. Wu, Laurice Bou Nemer, Bruce R. Carr, and Orhan Bukulmez. 2018. "Use of Clomiphene Citrate in Minimal Stimulation in Vitro Fertilization Negatively Impacts Endometrial Thickness: An Argument for a Freeze-All Approach." *JBRA Assisted Reproduction* 22 (4): 355–62.
- Shi, Yuhua, Yun Sun, Cuifang Hao, Heping Zhang, Daimin Wei, Yunshan Zhang, Yimin Zhu, et al. 2018. "Transfer of Fresh versus Frozen Embryos in Ovulatory Women." *The New England Journal of Medicine* 378 (2): 126–36.
- Tu, Binbin, Hua Zhang, Lixue Chen, Rui Yang, Ping Liu, Rong Li, and Jie Qiao. 2024. "Co-Administration of GnRH-Agonist and hCG (double Trigger) for Final Oocyte Maturation Increases the Number of Top-Quality Embryos in Patients Undergoing IVF/ICSI Cycles." *Journal of Ovarian Research* 17 (1): 137.
- Tu, Xiaoyu, Bingbing You, Miaomiao Jing, Chenxi Lin, and Runju Zhang. 2021. "Progesterin-Primed Ovarian Stimulation versus Mild Stimulation Protocol in Advanced Age Women with Diminished Ovarian Reserve Undergoing Their First in Vitro Fertilization Cycle: A Retrospective Cohort Study." *Frontiers in Endocrinology* 12:801026.
- Ubaldi, Filippo, Alberto Vaiarelli, Rosario D'Anna, and Laura Rienzi. 2014. "Management of Poor Responders in IVF: Is There Anything New?" *BioMed Research International* 2014 (July):352098.
- Yu, Chun-Mei, Xiu-Liang Dai, Yu-Feng Wang, Ting-Ting Gao, Fang Cao, Xi-Yang Xia, and Li Chen. 2019. "Progesterin-Primed Ovarian Stimulation Improves the Outcomes of IVF/ICSI Cycles in Infertile Women with Diminished Ovarian Reserve." *Journal of the Chinese Medical Association: JCMA* 82 (11): 845–48.
- Zhao, Shibin, and Congmin Wang. 2023. "Efficacy of Progesterin-Primed Ovarian Stimulation (PPOS) versus Minimal Stimulation in Women of Advanced Maternal Age with Poor Ovarian Response under the Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number (POSEIDON) Criteria." *Annals of Palliative Medicine* 12 (1): 133–40.

PROTOCOLO PROJETO CloPro

Prontuário PROSER: _____ Idade: _____ Data: _____

Cor: Branca () Parda () Negra () Amarela () Indígena () Peso: _____ kg Altura: _____ cm

Critérios de inclusão	Sim	Não
Idade entre 18-45 anos		
Indicação para FIV/ICSI		
Primeiro ciclo PPOS		
Classificação POSEIDON grupo 3 () ou 4 () Contagem de folículos antrais (dia ciclo: ____)		
	OD	OE
Critérios de Exclusão		
Anormalidades cromossômicas		
Criopreservação de oócitos/doação		
Endometrioma (≥ 3 cm em exame de imagem)		
Contraindicações aos medicamentos		
Transferência combinada de embriões de diferentes ciclos de estimulação		
Recusa a participar		

Se tiver critérios de inclusão, ler TCLE , assinar e randomizar

RANDOMIZAÇÃO Número: _____

() progesterona 200mg (D2 ou 3 até o trigger) () Clomifeno 100 mg (D2 ou 3 até o trigger)

Ciclo número: _____

Desfecho

ciclo cancelado () sim () não

No. Oócitos recuperados: _____

N. oócitos maduros (MII): _____

número de embriões disponíveis para criopreservação: _____

Número de oócitos fertilizados: _____

() Sem gestação

() Aborto bioquímico

() Gestação bioquímica (hCG positivo e Aborto clínico precoce (<12 semanas)

() Aborto clínico

tardio (≥ 12 semanas)

() Gravidez ectópica

Nascido vivo com mais de > 37 semanas () sim

() não

EVENTOS ADVERSOS

Data: _____ Descrição: _____

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: Progesterona versus Clomifeno em Protocolo de Estimulação Ovariana em Pacientes com Baixa Resposta Ovariana: Ensaio Clínico Randomizado Aberto | CAAE: 91577925.0.0000.5327

Nome do Pesquisador Responsável	Contato do Pesquisador Responsável
Ricardo Francalacci Savaris	E-mail: rsavaris@hcpa.edu.br, Telefone: (51) 3359-6042
Comitê de Ética	Contato do CEP-HCPA
Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CEP-HCPA)	E-mail: cep@hcpa.edu.br, Telefone (51) 33596246 Endereço: Av. Protásio Alves, 211 - sala 5068, Portão 4-5º andar do Bloco C Rio Branco - Porto Alegre/RS. Segunda à sexta, das 8h às 17h

Você está sendo convidada a participar de uma pesquisa cujo objetivo é comparar dois medicamentos (progesterona- P e clomifeno - CC) que são comumente utilizados na assistência para impedir a ovulação espontânea, ao invés do inibidor do GnRH (uma medicação mais cara). A P e o CC são normalmente utilizados no tratamento de fertilização in vitro em mulheres com baixa resposta ovariana. **O benefício indireto dessa pesquisa é para aumentar o conhecimento científico sobre esse assunto. Esta pesquisa está sendo realizada pela Clínica Proser, e a análise ética foi realizada pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).** Se você aceitar o convite, sua participação na pesquisa envolverá:

- Uso de um dos medicamentos do estudo (progesterona ou clomifeno - definido por sorteio) a partir do 2º dia do ciclo menstrual até o dia da injeção para ovular (trigger)
- Realização do protocolo padrão de fertilização in vitro com estimulação ovariana
- Exames de sangue e ultrassons para acompanhamento do tratamento
- Acessar o seu prontuário na Clínica ProSer e acompanhá-la por até 24 meses, após o início do tratamento ou até o nascimento do bebê.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são aqueles já associados ao tratamento de fertilização in vitro, incluindo desconforto durante os exames, possíveis efeitos colaterais dos medicamentos (progesterona: cansaço, inchaço, dor de cabeça, alterações no peso, alterações no apetite, inchaço abdominal e sonolência - 1 a 3 horas após tomada da medicação; clomifeno: ondas de calor, distúrbios visuais, desconforto abdominal. Esses medicamentos já são normalmente utilizados em clínicas de infertilidade. **Além disso, pode haver o risco mínimo de quebra de privacidade, mas manteremos os seus dados criptografados e com senha na nuvem do HCPA**

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa **é impedir que haja a ovulação espontânea e se consiga o número de oócitos para a Fertilização in Vitro. são o acesso ao tratamento de fertilização in vitro com acompanhamento rigoroso e a contribuição para o avanço do conhecimento científico que poderá beneficiar outras mulheres com condição similar no futuro. O**

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição. Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo adicional com respeito aos procedimentos envolvidos no estudo.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação do seu nome na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável ou com o CEP-HCPA.

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

Nome do participante da pesquisa Assinatura _____

Nome do pesquisador que aplicou o Termo Assinatura _____

Porto Alegre, ____/____/____

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: Progesterona versus Clomifeno em Protocolo de Estimulação Ovariana em Pacientes com Baixa Resposta Ovariana: Ensaio Clínico Randomizado Aberto | CAAE: 91577925.0.0000.5327

Nome do Pesquisador Responsável	Contato do Pesquisador Responsável
Ricardo Francalacci Savaris	E-mail: rsavaris@hcpa.edu.br, Telefone: (51) 3359-6042
Comitê de Ética	Contato do CEP-HCPA
Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CEP-HCPA)	E-mail: cep@hcpa.edu.br, Telefone (51) 33596246 Endereço: Av. Protásio Alves, 211 - sala 5068, Portão 4-5º andar do Bloco C Rio Branco - Porto Alegre/RS. Segunda à sexta, das 8h às 17h

Você está sendo convidada a participar de uma pesquisa cujo objetivo é comparar dois medicamentos (progesterona- P e clomifeno - CC) que são comumente utilizados na assistência para impedir a ovulação espontânea, ao invés do inibidor do GnRH (uma medicação mais cara). A P e o CC são normalmente utilizados no tratamento de fertilização in vitro em mulheres com baixa resposta ovariana. **O benefício indireto dessa pesquisa é para aumentar o conhecimento científico sobre esse assunto. Esta pesquisa está sendo realizada pela Clínica Proser, e a análise ética foi realizada pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).**

Se você aceitar o convite, sua participação na pesquisa envolverá:

- Uso de um dos medicamentos do estudo (progesterona ou clomifeno - definido por sorteio) a partir do 2º dia do ciclo menstrual até o dia da injeção para ovular (trigger)
- Realização do protocolo padrão de fertilização in vitro com estimulação ovariana
- Exames de sangue e ultrassons para acompanhamento do tratamento
- Acessar o seu prontuário na Clínica ProSer e acompanhá-la por até 24 meses, após o início do tratamento ou até o nascimento do bebê.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são aqueles já associados ao tratamento de fertilização in vitro, incluindo desconforto durante os exames, possíveis efeitos colaterais dos medicamentos (progesterona: cansaço, inchaço, dor de cabeça, alterações no peso, alterações no apetite, inchaço abdominal e sonolência - 1 a 3 horas após tomada da medicação; clomifeno: ondas de calor, distúrbios visuais, desconforto abdominal. Esses medicamentos já são normalmente utilizados em clínicas de infertilidade. Além disso, pode haver o risco mínimo de quebra de privacidade, mas manteremos os seus dados criptografados e com senha na nuvem do HCPA

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa é impedir que haja a ovulação espontânea e se consiga o número de óocitos para a Fertilização in Vitro. São o acesso ao tratamento de fertilização in vitro com acompanhamento rigoroso e a contribuição para o avanço do conhecimento científico que poderá beneficiar outras mulheres com condição similar no futuro. O

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição. Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo adicional com respeito aos procedimentos envolvidos no estudo.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação do seu nome na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável ou com o CEP-HCPA.

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

Nome do participante da pesquisa Assinatura _____

Nome do pesquisador que aplicou o Termo Assinatura _____

Porto Alegre, ____/____/____

[illegible]

[illegible]

Trigger da Ovulação

- Data:
- Critério: ≥ 2 folículos $\geq 18\text{mm}$ () outro (): _____
- Medicação: () hCG 250 μg () hCG 10.000UI
- Horário: ____h____min

ASPIRAÇÃO FOLICULAR

- Data: _____ Horário: ____h____min
- Anestesia: () Sedação () Local () Geral
- Número de folículos aspirados:
 - Ovário direito: ____
 - Ovário esquerdo: ____
 - Total: ____

Método de Fertilização

- () FIV convencional
- () ICSI
- () FIV + ICSI (split)

Resultados D1 (Fertilização)

- Oócitos inseminados/injetados: ____
- Embriões 2PN: ____
- Taxa de fertilização: ____%
- Falha de fertilização: ____
- Poliespermia: ____

Desenvolvimento Embrionário

Dia	Número de Embriões	Qualidade A	Qualidade B	Qualidade C	Qualidade D	Observações
D2						
D3						
D5						

D6						
----	--	--	--	--	--	--

TRANSFERÊNCIA EMBRIONÁRIA

Complicações

- Nenhuma
- Sangramento
- Dor
- Outras: _____

Transferência a Fresco

- Realizada () Não realizada
- Motivo da não realização: _____

Se realizada:

- Data: _____
- Número de embriões transferidos: _____
- Qualidade dos embriões: _____
- Tipo de cateter: _____
- Dificuldade: () Fácil () Moderada () Difícil

Criopreservação

- Embriões criopreservados: _____
- Estágio: () Clivagem () Blastocisto
- Data: _____

SUPORTE DA FASE LÚTEA

- Progesterona: () Vaginal () Intramuscular () Oral
- Dose: _____ mg/dia
- Início: _____

CICLOS SUBSEQUENTES (EMBRIÕES CONGELADOS)

Ciclo 1 - TEC

- Data da transferência: _____
- Embriões transferidos: _____
- β -hCG: _____ (Data: _____)
- Desfecho: _____

Ciclo 2 - TEC

- Data da transferência: _____
- Embriões transferidos: _____
- β -hCG: _____ (Data: _____)
- Desfecho: _____

Ciclo 3 - TEC

- Data da transferência: _____
- Embriões transferidos: _____
- β -hCG: _____ (Data: _____)
- Desfecho: _____