

## INFORMAÇÃO PARA O DOENTE

Estudo: “Hyperbaric Oxygen in “poor ovarian responders”

Num ciclo de *fertilização in vitro* (FIV), normalmente utiliza-se uma estimulação ovárica para se obter um desenvolvimento folicular múltiplo e, assim, conseguir uma quantidade mínima de óvulos que formem pelo menos um embrião de boa qualidade, de preferência blastocisto. Considerando que, mesmo com grande avanço da técnica, nem todos os óvulos são fertilizados, e entre os embriões formados, nem todos serão de boa qualidade, recomenda-se a obtenção de pelo menos 6-8 oócitos maduros. Entretanto, uma parcela das mulheres submetidas a um ciclo de FIV, mesmo com altas doses de medicação, recrutam um número pequeno de folículos, apresentando o que chamamos de uma má resposta, ou seja, quando são coletados três ou menos óvulos.

Muitos protocolos e terapêuticas adjuvantes já foram propostos para o tratamento de más respondedoras, com resultados controversos na literatura. Uma das grandes dificuldades de avaliação dos benefícios reais das diferentes condutas propostas é o facto dos estudos serem muito heterogêneos, dificultando meta-análises. Além disso, não existia uma unanimidade na definição do termo “má respondedora”, e cada autor usava a sua própria definição. Para uniformizar o termo, em 2011, foi *publicado o consenso de Bologna pela European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)*, na qual se definiu como “má respondedora” quem apresentar dois dos três critérios abaixo: idade materna avançada ( $\geq 40$  anos) ou fatores de risco para má resposta; má resposta em ciclo de estimulação convencional prévio ( $\leq 3$  oócitos) e provas de reserva ovárica alteradas: contagem de folículos antrais  $< 5-7$  ou hormona antimülleriana (AMH)  $< 0.5-1.1\text{ng/mL}$ ; ou apresentar dois episódios de má resposta em ciclos com estimulação máxima (300 UI de FSH). Na presença destes critérios existem protocolos específicos e terapêuticas adjuvantes que podem ser benéficas, no entanto, ainda assim, com resultados limitados. Por isso, ainda hoje, os casos de má resposta representam um desafio no tratamento de reprodução assistida.

A oxigenoterapia Hiperbárica (OTH) pode aumentar os níveis séricos de AMH, em 116%. A OTH consiste na administração de uma fração inspirada de oxigénio próxima de 1 (oxigénio puro ou a 100%) num ambiente com uma pressão superior (geralmente 2 a 3 vezes) à pressão atmosférica ao nível do mar. Este aumento de pressão irá resultar num aumento da pressão arterial e tecidual de oxigénio muito significativos (perto de 2000 mmHg e 400 mmHg respetivamente) o que estará na base da maioria dos efeitos fisiológicos e terapêuticos do oxigénio em meio hiperbárico.

**A sua participação no estudo é inteiramente voluntária. Se decidir não participar neste estudo isso não influenciará os seus cuidados médicos ou a sua relação com o(s) seu(s) Médico(s) Assistente(s).**

### Objectivo do estudo

O objetivo deste estudo é avaliar o impacto da terapêutica com Oxigenoterapia Hiperbárica em “má respondedoras” submetidas a fertilização in vitro observando a taxa de implantação uterina, aborto espontâneo, gravidez múltipla e gravidez evolutiva.

## **Quais os riscos/complicações da colocação de OTH?**

A OTH é uma modalidade segura e a ocorrência de efeitos secundários é muito rara. Algumas situações requerem planeamento cuidadoso e, como em todas as modalidades terapêuticas, avaliação da relação risco/benefício. A presença de um pneumotórax com mecanismo valvular, a existência de toracotomia, ou antecedente de pneumotórax espontâneo ou a susceptibilidade aos episódios convulsivos, assim como as doenças infecciosas das vias respiratórias altas, as dispepsias flatulentas e as sinopatias agudas ou crónicas obrigam a aumentar os cuidados.

As variações de pressão podem provocar lesões barotraumáticas.

A complicação mais frequente da OTH é a lesão timpânica. Podem também ocorrer lesões barotraumáticas nos seios perinasais, dentes, pulmões e cavidades ocas.

A exposição ao oxigénio hiperbárico promove o chamado stress oxidativo. No entanto, a hiperóxia transitória conduz a um aumento subsequente da formação de antioxidantes enzimáticos que tentam contrariar este aumento de radicais livres. O resultado final é um mecanismo protetor eficaz a novo stress oxidativo, pelo menos em voluntários saudáveis. Este efeito também demonstrou benefício em modelos de sépsis em animais, levando à discussão do possível papel da OTH neste contexto clínico.

Quando se alcança uma pressão parcial de oxigénio excessivamente elevada podem surgir sinais de irritação cortical que se manifestam em forma de crise convulsiva. Estes cedem ao retirar a máscara de oxigénio e passar a ar ambiente. Estima-se que a incidência desta complicação da OTH seja de aproximadamente 0,7 por 10000 tratamentos.

A toxicidade pulmonar do oxigénio pode manifestar-se após exposições muito prolongadas ao oxigénio hiperbárico (mais de 6 horas). Usando os protocolos habituais, não é observado este tipo de toxicidade em doentes tratados com OTH. Esta toxicidade manifesta-se inicialmente com sinais e sintomas de traqueobronquite (transitórios com o cessar da exposição) e que, com a exposição continuada, evolui para ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*) e, finalmente, fibrose pulmonar intersticial.

Alguns doentes podem sofrer um transtorno visual transitório conhecido como miopia hiperbárica. Trata-se de uma situação transitória que reverte ao fim de alguns a semanas após finalizar o tratamento. No caso de doentes portadores de cataratas, estas podem experimentar uma aceleração da sua evolução. É também conhecido o efeito nocivo do oxigénio em altas concentrações no recém-nascido prematuro, a chamada fibroplasia retrolenticular (retinopatia).

## **Plano do estudo e duração**

Se aceitar participar no estudo será agendada um ciclo curto de antagonista FIV com 300 UI de FSH recombinante. Metade dos participantes realizarão terapia com Oxigenoterapia Hiperbárica nos primeiros 5 dias de estimulação.

### **Qual é a vantagem de participar no estudo?**

Ter um papel ativo na sua saúde; acesso a novos tratamentos antes de estarem disponíveis comercialmente e rotineiramente; acompanhamento médico regular por uma equipa médica qualificada para exercer a atividade de investigação, contribuir para a investigação clínica.

### **Existem algumas desvantagens em participar neste estudo/ efeitos adversos?**

Os tratamentos têm sempre efeitos secundários possíveis. Existem possíveis complicações da colocação no ciclo FIV e da Oxigenoterapia Hiperbárica, eventual dificuldade técnica da intervenção cirúrgica. Todas estas complicações são raras e os autores admitem que as potenciais vantagens ultrapassam os riscos associados ao procedimento.

### **Compensações e Pagamentos**

Os cinco dias de oxigenoterapia Hiperbárica serão realizados sem qualquer custo para a participante.

### **Confidencialidade dos registos**

Como parte do estudo, a informação médica sobre o seu estado clínico será recolhida, analisada e reportada de forma anónima. Os dados pessoais recolhidos são os estritamente necessários para cumprir com os objetivos do estudo e serão processados exclusivamente para a finalidade descrita. Os resultados deste estudo poderão ser apresentados em reuniões ou publicações; no entanto, a sua identidade não será revelada. O seu nome nunca será utilizado em qualquer publicação relacionada com os resultados do estudo.

## FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Estudo: **“Hyperbaric Oxygen in “poor ovarian responders”**”.

1. Li o presente consentimento informado, relativo ao estudo **“Hyperbaric Oxygen in “poor ovarian responders”**”. Foi-me devidamente explicado o objectivo, a duração e possíveis riscos e benefícios do estudo, bem como aquilo que é suposto eu fazer. Todas as minhas dúvidas foram satisfatoriamente esclarecidas.
2. Concordo em participar no presente estudo.
3. O meu seguimento e tratamento não serão afetados pelo facto de participar ou não no estudo.
4. Compreendo que a minha participação no estudo é voluntária e que, em qualquer altura, posso retirar o meu consentimento sem que isso afecte os meus cuidados médicos ou os meus direitos legais.
5. Dou autorização para que os meus dados pessoais sejam utilizados, guardados e retidos para os fins do estudo descrito no presente documento.

### Participante no estudo:

Nome \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

### Médico que conduziu a discussão do Consentimento Informado

Confirmo que expliquei, pessoalmente ao indivíduo acima identificado, a natureza, o objectivo e a duração do estudo, assim como o procedimento médico proposto, benefícios e eventuais riscos e complicações.

Nome do médico: \_\_\_\_\_ Cédula profissional n.º \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Para qualquer esclarecimento adicional pode contactar o investigador principal Dr. Miguel Raimundo pelo telefone **917 365 234** entre as 8 e as 17h (dias úteis).