

# Uso da Bromocriptina Associado a Hiperestimulação Ovariana Controlada em Pacientes Más Responderas

Bromocriptine Method Associated with Ovarian Stimulation in Poor Responder Patients

Rodrigo Coelho Franco, Maria Matheus de Sala

## RESUMO

**Objetivo:** *avaliar a resposta ovariana de pacientes más responderas submetidas ao método da bromocriptina.*

**Métodos:** *foi realizado estudo prospectivo com 10 pacientes más responderas em programa de fertilização in vitro. Pacientes endocrinologicamente normais com menos de 38 anos de idade, que apresentaram ciclos anteriores de má resposta a hiperestimulação ovariana controlada, foram submetidas a 12 ciclos com o método da bromocriptina. O referido método utilizou a bromocriptina, um agonista dopaminérgico, no ciclo precedente com a finalidade de bloquear a produção da prolactina. Ao interromper a medicação no início do ciclo de hiperestimulação ovariana conseguiu-se um efeito rebote da prolactina que otimizou a sua concentração sérica, melhorando a qualidade dos oócitos e embriões. Foram analisadas as concentrações séricas de prolactina e estradiol, o número de folículos produzidos, o número e a qualidade dos oócitos captados e embriões clivados e as taxas de fertilização e gravidez. Resultados: foi observada redução na quantidade de ampolas de gonadotrofinas utilizadas, nos dias de indução, melhora no recrutamento folicular, na captação de oócitos, na morfologia dos embriões e nas taxas de fertilização e gravidez. A taxa de fertilização foi de 77,7%, a taxa de gravidez 44,4% e a taxa de bebê em casa de 25%.*

**Conclusão:** *este estudo sugere que o método da bromocriptina melhora o recrutamento folicular e o desenvolvimento embrionário, resultando em aumento da taxa de fertilização e gravidez em pacientes más responderas quando comparado com o esquema tradicional de hiperestimulação ovariana. Estudos com maior casuística controlada são necessários para se confirmarem os dados aqui encontrados.*

**PALAVRAS-CHAVE:** *Fertilização in vitro. Prolactina. Hiperestimulação ovariana. Má respondera.*

## Introdução

Uma das dificuldades encontradas entre as pacientes submetidas a ciclos de hiperestimulação ovariana para fertilização *in vitro* (FIV) é a má

Setor de Reprodução Humana do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Correspondência:

Rodrigo Coelho Franco

Rua Manoel Ache, 920, apto 2002

14020-590 - Ribeirão Preto - SP

resposta à indução controlada da ovulação. Foi descrita pela primeira vez em 1983 por Garcia et al.<sup>1</sup>, em pacientes que apresentavam níveis séricos de estradiol inferiores a 300 pg/mL após hiperestimulação ovariana com gonadotrofina humana menopausal (hMG). Não existe consenso em relação à definição de má respondera à hiperestimulação. Entretanto, a maioria dos autores concorda que são pacientes que apresentam pequena produção de folículos e conseqüentemente de oócitos, com níveis séricos baixos de estradiol após serem submetidas a um ciclo de

hiperestimulação ovariana controlada com gonadotrofinas.

A prolactina (PRL) parece exercer importante papel na fisiologia da reprodução humana. Aumento da concentração sérica e folicular de PRL no meio do ciclo foi demonstrado em humanos<sup>2</sup>, sugerindo que a PRL tenha importante participação na fisiologia ovariana. Em humanos submetidos a FIV, altas concentrações de PRL no líquido folicular foram associadas com a maturação do complexo cumulus-oócito, fertilização bem sucedida e gravidez<sup>3</sup>. Avaliando-se a maturidade dos oócitos imediatamente após a captação e correlacionando-a com as concentrações hormonais no líquido folicular, Mendoza et al.<sup>4</sup> concluíram que os oócitos fertilizados provinham de folículos em cujo líquido existiam altas concentrações de PRL, hormônio de crescimento (GH) e interleucina 1 (IL-1). Os autores sugeriram que a presença de tais substâncias no líquido folicular seria de importância para a maturação oocitária e a fertilização.

Com a finalidade de estabelecer nível adequado de PRL na fase folicular a fim de melhorar o recrutamento folicular, Jinno et al.<sup>5</sup> utilizaram esquema diferente de hiperestimulação ovariana controlada, que denominaram de “método de rebote da bromocriptina”. Neste método, a concentração sérica de PRL durante a hiperestimulação com gonadotrofinas estaria aumentada por um fenômeno “rebote” após interrupção da administração da bromocriptina. Os autores concluíram que este método melhora a qualidade dos embriões, resultando em significativo aumento da taxa de gravidez na FIV.

Com base nos dados acima se pretendeu neste estudo avaliar a resposta ovariana de pacientes más respondedoras submetidas ao método da bromocriptina em ciclos de hiperestimulação ovariana controlada.

## Métodos

Foram incluídas neste estudo prospectivo dez pacientes selecionadas no Ambulatório de Infertilidade do Setor de Reprodução Humana do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, classificadas como más respondedoras, as quais foram submetidas a um total de 12 ciclos de hiperestimulação ovariana controlada com gonadotrofinas segundo o método da bromocriptina.

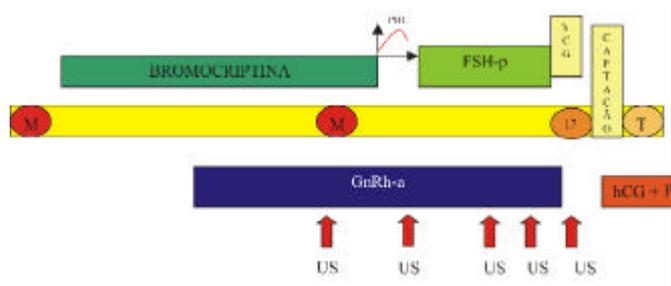
Os critérios de inclusão foram: idade inferior a 38 anos; pelo menos um ciclo anterior com

má resposta a hiperestimulação ovariana (produção de no máximo quatro folículos maiores de 12 mm que não se tornaram pré-ovulatórios, ou vários folículos menores de 12 mm) e a utilização de no mínimo 300 UI/dia de gonadotrofinas durante pelo menos cinco dias neste ciclo de má resposta.

Os critérios de exclusão foram: pacientes portadoras de um único ovário; pacientes que apresentaram um ciclo de má resposta precedido de ciclos com boa resposta a hiperestimulação ovariana para FIV e pacientes com maridos que apresentavam oligozoospermia.

Após o processo de seleção, as pacientes que apresentavam indicações para o tratamento da infertilidade por meio dos procedimentos de FIV e transferência de embriões foram hiperestimuladas sob controle, adicionando-se o método de “rebote da bromocriptina”.

A hiperestimulação ovariana controlada teve início com a administração oral da bromocriptina no 4º dia do ciclo precedente, na dosagem de 1,25 mg/dia por três dias e a seguir 2,5 mg/dia de uso contínuo até o 3º dia após a menstruação do ciclo seguinte. No 18º dia do ciclo precedente foi iniciado o uso do análogo do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRh-a), o acetato de leuprolida, na dosagem de 10 UI/dia, por via subcutânea, e mantido até a administração da gonadotrofina coriônica humana (hCG) - 10.000 UI (Figura 1).



**Figura 1** - Esquema utilizado para a hiperestimulação ovariana segundo o método da bromocriptina. A barra amarela representa o tempo e os círculos vermelhos os períodos de fluxo menstrual. A bromocriptina representada pela barra verde escuro foi iniciada no ciclo precedente ao da hiperestimulação ovariana e interrompida no 3º dia do ciclo controlado. O análogo do GnRh (GnRh-a) representado pela barra azul também foi iniciado no ciclo precedente e interrompido juntamente com a gonadotrofina. A barra verde claro representa a utilização do hormônio foliculo estimulante purificado (FSH-p), iniciada com um intervalo de 7 dias após a suspensão da bromocriptina. O gráfico entre as barras verde escuro e claro mostra a elevação da prolactina (PRL) neste intervalo de tempo. Durante todo o ciclo foi realizada monitorização ecográfica (US) e quando os folículos atingiram diâmetro médio de 17 mm, círculo laranja, foi introduzida a gonadotrofina coriônica humana (hCG) e após 34 horas realizada a punção folicular para captação dos oócitos, barra amarelo claro menor. A transferência de embriões (T) foi realizada 48 horas após a captação dos oócitos, barra amarelo claro maior. No mesmo dia foi introduzida a hCG juntamente com progesterona natural (P<sub>4</sub>, barra laranja).

Realizou-se a ultra-sonografia transvaginal (USTV) durante a menstruação do ciclo seguinte, dia denominado de Basal 1, e coletou-se sangue para dosagens séricas de prolactina e estradiol, com a finalidade de se confirmar o bloqueio da prolactina pela bromocriptina e a ausência de função folicular.

No terceiro dia deste ciclo foi suspensa a bromocriptina, e sete dias após sua interrupção, dia denominado Basal 2, realizou-se novamente USTV para avaliar o padrão endometrial e afastar a presença de cistos ovarianos que pudessem interferir na monitorização ultra-sonográfica do crescimento folicular. Concomitantemente, fez-se a coleta de sangue para as dosagens hormonais de estradiol e prolactina, para avaliar o efeito “rebote” da prolactina. A hiperestimulação ovariana controlada teve início após verificação dos critérios citados acima com a administração do hormônio foliculo-estimulante purificado (FSH-p) na dose de 300 UI (4 ampolas de 75 UI) por dia, via intramuscular (IM), nos primeiros 5 dias de indução. A partir do sexto dia, reajustou-se a dose de acordo com o crescimento folicular, monitorizado diariamente ou em dias alternados, pela USTV. Na presença de pelo menos 1 folículo maior que 17 mm em seu diâmetro médio, administrou-se o hCG na dose de 10.000 UI por via IM às 22 horas. Após intervalo de 34 a 36 horas, realizou-se a captação de oócitos, colhendo-se anteriormente a este procedimento, sangue para as dosagens hormonais de prolactina e estradiol. A Figura 1 ilustra o manuseio das medicações, bem como os procedimentos realizados.

Nos casos em que ocorreu a fertilização, a transferência dos embriões foi realizada após intervalo de 48 horas. Neste dia realizou-se também a coleta de sangue para as mesmas dosagens hormonais. Todas as amostras de sangue e líquido folicular coletadas citadas acima foram centrifugadas e congeladas a 80°C negativos para posteriores dosagens hormonais.

A suplementação da fase lútea foi realizada com hCG 2.000 UI IM nos dias 0, 3, 6, e 9, considerando-se como dia zero o dia da captação oocitária, e progesterona natural manipulada, 100 mg via vaginal a cada 12 horas, iniciada a partir da 3ª injeção do hCG.

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo e pela Comissão Nacional de Ética e Pesquisa - CONEP, com sede em Brasília.

Todas as pacientes foram esclarecidas sobre o caráter experimental deste esquema de hiperestimulação ovariana, as chances de suces-

so e de insucesso, efeitos colaterais das drogas utilizadas e seus riscos, e assinaram, juntamente com os esposos, o termo de consentimento pós-informação.

## Resultados

Dez pacientes foram submetidas a 12 ciclos de hiperestimulação ovariana controlada segundo o método da bromocriptina. A média de idade das pacientes que participaram foi de 33,8 ( $\pm$  3,3) anos, sendo a idade mínima de 28 anos e a máxima de 38 anos.

Dos 12 ciclos realizados, em apenas 1 ciclo não houve punção folicular para captação de oócitos, ciclo este cancelado por má resposta. Das 11 punções foliculares realizadas, em apenas um ciclo não houve a captação de oócitos. A Tabela 1 mostra os dados relativos a esses ciclos de hiperestimulação ovariana.

**Tabela 1** - Dados dos ciclos de hiperestimulação ovariana segundo o método da bromocriptina.

	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-padrão	Mediana
Ampolas (n)	23,0	47,0	33,7	8,7	33,0
Dias de indução	6,0	12,0	9,3	2,1	9,5
Folículos punccionados (n)	3,0	16,0	7,9	4,7	6,0
Oócitos captados (n)	0	8,0	4,1	2,5	4,0
Oócitos fertilizados (n)	0	8,0	3,2	2,7	2,0
Embriões transferidos (n)	0	5,0	2,4	1,7	2,0

A duração média da hiperestimulação ovariana no grupo de pacientes foi de 9,3 ( $\pm$  2,0) dias e a média de ampolas de FSH-p utilizadas foi de 33,6 $\pm$ 8,7. O número de oócitos captados foi em média de 4,0 $\pm$ 2,2. Foram produzidos um total de 33 embriões, sendo 10 embriões (30% do total) sem nenhum grau de fragmentação dos blastômeros e todos com tamanhos iguais (grau A tipo 1.0); 4 embriões (12%) sem nenhum grau de fragmentação dos blastômeros porém com blastômeros de tamanhos diferentes (grau A tipo 2.0); 12 embriões (37%) com menos de 10% de fragmentação dos blastômeros (grau B tipo 2.1); 6 embriões (18%) com fragmentação entre 10 e 20% dos blastômeros (grau B tipo 2.2) e 1 embrião (3%) com fragmentação entre 20 e 50% dos blastômeros (grau C tipo 3.1).

Os níveis de prolactina estão representados na Tabela 2. O pico máximo foi encontrado nas amostras colhidas no dia da punção folicular para

captação dos oócitos e posterior queda no dia da transferência dos embriões.

As dosagens do estradiol nas amostras dos soros coletadas mostraram curva ascendente a partir do momento em que se suspendeu o agonista dopaminérgico e se introduziu a gonadotrofina com conseqüente crescimento folicular, valores estes representados também na Tabela 2.

**Tabela 2** - Dosagens séricas da prolactina (PRL) e estradiol (E2) nos dias pré-determinados, em ng/mL.

	Basal 1		Basal 2		Captação		Transferência	
	PRL	E2	PRL	E2	PRL	E2	PRL	E2
Média	3,9	24,9	11,4	20,8	31,0	316,8	13,0	417,2
Desvio padrão	1,4	6,2	4,9	1,6	37,7	254,8	9,9	262,3
Mediana	3,9	21,9	11,9	20,0	19,7	207,0	10,3	409,0
Q <sub>1</sub>	2,6	20,0	7,5	20,0	13,3	171,5	7,1	187,5
Q <sub>3</sub>	4,7	28,3	15,6	21,1	39,3	551,5	13,9	649,0

Basal 1 - Paciente sob bloqueio hipofisário com a bromocriptina.

Basal 2 - Paciente no 7º dia após o término da bromocriptina.

Captação - Dia da realização da punção folicular.

Transferência - Dia da realização da transferência dos embriões para a paciente.

Os índices relativos aos resultados obtidos com o método da bromocriptina foram: taxa de captação: 51,7%; taxa de fertilização: 77,7%; taxa de clivagem: 94,2%; taxa de gravidez por transferência: 44,4%; taxa de gravidez por embrião transferido: 14,8%; taxa de abortamento: 25%.

## Discussão

Para comparar os resultados obtidos com o método da bromocriptina, realizou-se revisão de trabalhos dos autores que estudaram pacientes más respondedoras<sup>6-17</sup>. Estas publicações apresentaram informações de ciclos de hiperestimulação ovariana em pacientes más respondedoras que foram submetidas a esquemas tradicionais e modificados. A análise destes trabalhos tornou possível a comparação de dados referentes a médias e desvio padrão de algumas variáveis como a idade, a duração das induções, o número de ampolas de gonadotrofinas utilizadas, o número de oócitos captados, a taxa de fertilização, o número de embriões transferidos e a taxa de gravidez.

A duração das induções é outro fator que pode caracterizar um ciclo de má resposta e avaliar se um determinado esquema de hiperestimulação ovariana melhora ou não o recrutamento folicular. Em geral, pacientes más respondedoras demoram mais a responder ao estímulo

ovariano com gonadotrofinas em relação às pacientes com reserva ovariana adequada (boas respondedoras). Neste trabalho, utilizando-se o "método da bromocriptina", a duração média da indução foi de 9,3±2,0 dias, sendo a média referida por outros autores entre 8,8±0,5 dias e 13,2±1,2 dias<sup>6,7,9,11-17</sup>. Houve, comparativamente, uma redução no número de dias de utilização das gonadotrofinas, caracterizando possível melhora da resposta ovariana ao esquema proposto neste trabalho.

A média de ampolas de FSH-p de 75 UI utilizadas para a hiperestimulação ovariana no grupo de pacientes más respondedoras que foram selecionadas para o método da bromocriptina foi de 33,6±8,7, sendo que a média obtida dos trabalhos situa-se entre 26,7±2,7 e 57,7±9,4 ampolas<sup>6,7,9-11-14,17</sup>. Estas incluem outros tipos de gonadotrofinas, entre elas o hMG isolado e/ou combinado com o FSH-p. A média de ampolas encontrada neste estudo pode sugerir que houve redução da dose necessária para completar o ciclo de hiperestimulação ovariana, embora a comparação com as próprias pacientes do estudo em ciclo realizado anteriormente não seja possível pela interrupção precoce devido à má resposta.

Os níveis plasmáticos de estradiol mostraram neste trabalho uma curva ascendente, que se iniciou com o crescimento folicular a partir da suspensão do agonista dopaminérgico e a introdução das gonadotrofinas, mantendo sua elevação até o momento da transferência dos embriões. A produção de estradiol pelos folículos ovarianos é bem conhecida e tanto as células da teca como as da granulosa participam deste processo. As células da granulosa são a principal fonte de produção deste hormônio durante a fase folicular<sup>18</sup>. Durante a hiperestimulação ovariana com gonadotrofinas vários folículos são recrutados e estimulados e, portanto, espera-se produção mais elevada de estradiol em relação a um ciclo menstrual normal, observando-se que neste trabalho houve a elevação deste hormônio.

Neste estudo, a curva obtida pela PRL sérica mostra que existe elevação após a administração e retirada da bromocriptina, tendo como resultado um nível ótimo de PRL que otimizará o recrutamento folicular<sup>5,19</sup>. Mendes<sup>20</sup> relatou a elevação da PRL e estradiol durante os ciclos hiperinduzidos e suas respectivas quedas um dia antes da punção folicular para a captação dos oócitos e concluiu que a hiperprolactinemia transitória parece estar associada à elevação dos níveis de estradiol produzido pelos folículos recrutados, atingindo o pico máximo um dia antes da punção folicular e apresentando declínio após este dia.

O número médio de oócitos captados neste estudo foi de  $4,0 \pm 2,2$ , sendo a média referida na literatura entre  $1,6 \pm 0,5$  e  $7,7 \pm 1,0$  oócitos<sup>6,7,12-14,16,17</sup>. A média de embriões transferidos quando empregado o método da bromocriptina foi de  $2,4 \pm 1,7$  e a média dos outros autores apresentou valores entre  $0,8 \pm 0,6$  e  $4,0$  embriões<sup>6,7,12-14,16,17</sup>.

A taxa de fertilização dos oócitos das pacientes más respondedoras que participaram deste estudo foi de 77,7%, índice aceitável quando comparado aos da literatura internacional. Utilizando-se de diversos protocolos para pacientes más respondedoras, observou-se que os resultados são diferentes entre si, encontrando-se índices de fertilização entre 43,7 e 78%<sup>7,8,10,12,14,17</sup>.

Analisando-se a qualidade dos embriões obtidos segundo os critérios de classificação adotados, observa-se que 42% dos embriões não tiveram nenhum grau de fragmentação no dia da transferência e 37% deles apresentavam menos de 10% de fragmentação. No total, 79% dos embriões foram considerados de boa qualidade. Não foram encontrados, na literatura, trabalhos correlacionando a hiperestimulação ovariana em pacientes más respondedoras e a classificação dos embriões produzidos. A qualidade dos embriões está diretamente relacionada com o método de hiperestimulação ovariana utilizado, com a qualidade do oócito e com a qualidade do laboratório de reprodução assistida. A taxa de fertilização de 77,7%, a taxa de clivagem de 94,2% e a classificação dos embriões obtidos neste trabalho refletem, além da boa qualidade dos oócitos e embriões obtidos com o método da bromocriptina, também a boa qualidade do laboratório.

Os índices relativos aos resultados obtidos com o método da bromocriptina como a taxa de captação (51,7%), taxa de fertilização (77,7%), taxa de clivagem (94,2%), taxa de gravidez por transferência (44,4%) e taxa de gravidez por embrião transferido (14,8%) revelam que este método teve resultado satisfatório, principalmente considerando-se o grupo de pacientes que participaram deste estudo. Os valores da literatura mundial com taxa de gravidez por transferência entre 0 e 50%<sup>10-12,21</sup> e taxa de gravidez por embrião transferido entre 0 e 25,0%<sup>10,11,14,16,17,21</sup> em pacientes más respondedoras nos permitem a comparação destes dados.

Houve, portanto, com o método da bromocriptina, diminuição do número total de ampolas de gonadotrofinas utilizadas, diminuição nos dias de hiperestimulação ovariana, mantendo-se valores próximos a outras investigações quanto ao número de oócitos captados e embriões transferidos, e principalmente elevada taxa de gravidez por em-

brião transferido quando se compararam os resultados deste estudo com os dados obtidos das diversas publicações<sup>6-17,21</sup>.

A análise geral destes dados revelou que o método da bromocriptina apresentou resultado final positivo quando comparado com os esquemas utilizados em pacientes más respondedoras nos laboratórios de reprodução assistida de diversos centros, e resultado ainda mais satisfatório quando comparado ao esquema tradicional utilizado neste serviço, uma vez que nenhuma paciente chegou a sequer realizar a punção folicular no ciclo de má resposta. Entretanto estudos com uma maior casuística controlada são necessários para a confirmação dos dados aqui encontrados.

---

## ABSTRACT

*Objective: to assess the ovarian response of poor responsive patients, submitted to the bromocriptine method.*

*Patients and Methods: a prospective clinical trial for the in vitro fertilization (IVF) program was performed in 10 poor responsive patients. Endocrinologically normal ovulatory women under 38 years old, who had previously failed in IVF due to poor response to ovarian stimulation with the traditional protocol, were submitted to the bromocriptine method in 12 cycles. They were given bromocriptine, a dopaminergic agonist, in the preceding cycle in order to stop the prolactin production. When the medication was removed at the beginning of the stimulation cycle, an elevation of seric prolactin by a rebound phenomenon was found. This optimized its seric concentration, improving the quality of oocytes and embryos. Serum prolactin and estradiol concentrations, number of follicles, number and quality of oocytes and cleaved embryos, fertilization and pregnancy rates were analyzed.*

*Results: there was a reduction in the dose of gonadotropin administered and in the duration of ovarian stimulation and an improvement in follicular recruitment, oocyte retrieval, embryo morphology, fertilization, and ongoing pregnancy rates. Fertilization rate was 77.7%, pregnancy rate was 44.4% and live baby rate was 25%.*

*Conclusion: this study suggests that the bromocriptine method enhanced follicular recruitment and embryonic development, resulting in increased fertilization and pregnancy rates when compared with the traditional protocol for poor responsive patients. Studies with a large number of patients are necessary to confirm these results.*

**KEYWORDS:** *In vitro fertilization. Prolactin. Bromocriptine. Ovarian stimulation.*

---

## Referências

1. Garcia JE, Jones GS, Acosta AA, Wright G Jr. Human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin follicular maturation for oocyte aspiration: Phase II, 1981. *Fertil Steril* 1983; 39:174-9.
2. McNelly AS, Chard T. Circulating levels of prolactin during the menstrual cycle. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1974; 3:105-12.
3. Laufer N, Botero-Ruiz W, DeCherney AH, Haseltine F, Polan ML, Behrman HR. Gonadotropin and prolactin levels in follicular fluid of human ova successfully fertilized in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58:430-4.
4. Mendoza C, Cremades N, Ruiz-Requena E, et al. Relationship between fertilization results after intracytoplasmic sperm injection, and intrafollicular steroid, pituitary hormone and cytokine concentrations. *Hum Reprod* 1999; 14:628-35.
5. Jinno M, Yoshimura Y, Ubukata Y, Nakamura Y. A novel method of ovarian stimulation for in vitro fertilization: bromocriptine-rebound method. *Fertil Steril* 1996; 66:271-4.
6. Hugues JN, Torresani T, Herve F, Martin-Pont B, Tamboise A, Santarelli J. Interest of growth hormone-releasing hormone administration for improvement of ovarian responsiveness to gonadotropins in poor responder women. *Fertil Steril* 1991; 55:945-51.
7. Scott RT, Navot D. Enhancement of ovarian responsiveness with microdoses of gonadotropin-releasing hormone agonist during ovulation induction for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1994; 61:880-5.
8. Dor J, Seidman DS, Amudai E, Bider D, Levran D, Mashiach S. Adjuvant growth hormone therapy in poor responders to in-vitro fertilization: a prospective randomized placebo-controlled double-blind study. *Hum Reprod* 1995; 10:40-3.
9. Bider D, Blankstein J, Levron J, Tur-Kaspa I. Gonadotropins and glucocorticoid therapy for "low responders" – a controlled study. *J Assist Reprod Genet* 1997; 14:328-31.
10. Schoolcraft W, Schlenker T, Gee M, Steves J, Wagley L. Improved controlled ovarian hyperstimulation in poor responder in vitro fertilization patients with a microdose follicle-stimulating hormone flare, growth hormone protocol. *Fertil Steril* 1997; 67:93-7.
11. Faber BM, Mayer J, Cox B, et al. Cessation of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy combined with high-dose gonadotropin stimulation yields favorable pregnancy results in low responders. *Fertil Steril* 1998; 69:826-30.
12. Surrey ES, Bower J, Hill DM, Ramsey J, Surrey MW. Clinical and endocrine effects of a microdose GnRh agonist flare regimen administered to poor responders who are undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1998; 69:419-24.
13. Battaglia C, Salvatori M, Maxia N, Petraglia F, Facchinetti F, Volpe A. Adjuvant L-arginine treatment for in-vitro fertilization in poor responder patients. *Hum Reprod* 1999; 14:1690-7.
14. Dirnfeld M, Fruchter O, Yshai D, Lissak A, Ahdut A, Abramovici H. Cessation of gonadotropin-releasing hormone analogue (GnRh-a) upon down-regulation versus conventional long GnRh-a protocol in poor responders undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1999; 72:406-11.
15. Howles CM, Loumaye EL, Germond M, et al. Does growth hormone releasing factor assist follicular development in poor responder patients undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization? *Hum Reprod* 1999; 14:1939-43.
16. Raga F, Bonilla-Musoles F, Casañ EM, Bonilla F. Recombinant follicle stimulating hormone stimulation in poor responders with normal basal concentrations of follicle stimulating hormone and oestradiol: improved reproductive outcome. *Hum Reprod* 1999; 14:1431-4.
17. De Placido G, Alviggi C, Mollo A, Strina I, Varricchio MT, Molis M. Recombinant follicle stimulating hormone is effective in poor responders to highly purified follicle stimulating hormone. *Hum Reprod* 2000; 15:17-20.
18. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Regulação do ciclo menstrual. In: Speroff L, Glass RH, Kase NG, editores. *Endocrinologia Ginecológica, Clínica e Infertilidade*. 4ª ed. São Paulo: Manole; 1991. p.103.
19. Jinno M, Katsumata Y, Hoshiai T, Nakamura Y, Matsumoto K, Yoshimura Y. A therapeutic role of prolactin supplementation in ovarian stimulation for in vitro fertilization: the bromocriptine-rebound method. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3603-11.
20. Mendes MC. Modificações dos níveis plasmáticos da prolactina em ciclos hiper-induzidos [tese]. Ribeirão Preto: Univ. de São Paulo; 1996.
21. Feldberg D, Farhi J, Ashkenazi J, Dicker D, Shalev J, Ben-Rafael Z. Minidose gonadotropin-releasing hormone agonist is the treatment of choice in poor responders with high follicle-stimulating hormone levels. *Fertil Steril* 1994; 62:343-6.

*Recebido em: 22/3/2004  
Aceito com modificações em: 14/5/2004*