

# Procriação Medicamente Assistida em Ciclo Natural: Avaliação dos Resultados de um Departamento de Medicina da Reprodução



## Medically Assisted Reproduction in Natural Cycle: Outcome Evaluation of a Reproductive Medicine Department

Mariana Carlos ALVES<sup>1</sup>, Andreia Leitão MARQUES<sup>2,3</sup>, Helena Barros LEITE<sup>2,3</sup>, Ana Paula SOUSA<sup>4</sup>, Teresa ALMEIDA-SANTOS<sup>3,5</sup>

Acta Med Port 2019 Jan;32(1):25-29 • <https://doi.org/10.20344/amp.10195>

### RESUMO

**Introdução:** As técnicas de procriação medicamente assistida em ciclo natural têm sido investigadas, sobretudo em mulheres com má resposta à estimulação ovárica convencional, observando-se melhor recetividade endometrial, custo inferior e possibilidade de realização de ciclos sucessivos. Como desvantagens salientam-se: menor eficácia por ciclo de tratamento e maior taxa de cancelamento. O objetivo definido para este trabalho foi determinar a taxa de gravidez evolutiva em mulheres inférteis, submetidas a procriação medicamente assistida em ciclo natural.

**Material e Métodos:** Estudo retrospectivo de 149 ciclos de procriação medicamente assistida sem estimulação ovárica de 50 mulheres inférteis, entre janeiro de 2011 e outubro de 2014.

**Resultados:** As mulheres submetidas a procriação medicamente assistida em ciclo natural tinham, em média, 36,1 anos. Aproximadamente metade (46,0%) dos ciclos realizaram-se em más respondedoras. No dia do desencadeamento da ovulação o diâmetro médio do foliculo foi 17,5 mm. Cancelaram-se 23 ciclos (15,4%) previamente ao desencadeamento. Em 8 ciclos (5,3%) ocorreu ovulação entre o desencadeamento e a punção folicular. Na maioria dos ciclos (n = 118; 79,2%) efetuou-se punção folicular, realizando-se técnica de procriação medicamente assistida em 71 (47,6%), maioritariamente injeção intracitoplasmática. A taxa de fecundação global foi 63,8%. Em 40 ciclos (26,8%) houve transferência embrionária. A taxa de implantação e de gravidez evolutiva por transferência embrionária foram de 35,0% e 25,0%, respetivamente. A maioria das gestações ocorreu em más respondedoras, conforme critérios de Bolonha.

**Discussão:** Apesar de a taxa de gravidez por ciclo iniciado ser de 6,7%, a taxa de gravidez evolutiva por transferência embrionária é bastante satisfatória, sendo mulheres com respostas desfavoráveis em tratamentos prévios. As taxas relativamente elevadas de cancelamento do ciclo são atenuadas pela simplicidade e menor custo destes ciclos.

**Conclusão:** Os resultados obtidos neste trabalho demonstram que as técnicas de procriação medicamente assistida em ciclo natural podem ser uma alternativa de tratamento à estimulação ovárica em doentes com mau prognóstico, cuja alternativa seria o recurso à doação de ovócitos.

**Palavras-chave:** Ciclo Menstrual; Gravidez; Técnicas de Reprodução Assistida

### ABSTRACT

**Introduction:** Medically assisted reproduction in natural cycle has been investigated, especially in women with poor response to conventional ovarian stimulation, with endometrial receptivity improvement, lower cost and possibility of successive cycles. The disadvantages are: lower profitability per treatment cycle and higher cancellation rate. The aim of this study was to determine the rate of clinical pregnancy in infertile women subjected to medically assisted reproduction in natural cycle.

**Material and Methods:** Retrospective study of 149 medically assisted reproduction without ovarian stimulation of 50 infertile women, between January/2011 and October/2014.

**Results:** The mean age of women undergoing medically assisted reproduction in natural cycle was 36.1 years. Approximately half (46.0%) of the cycles were performed in poor responders. On the day of ovulation trigger, the mean diameter of the follicle was 17.5 mm. Twenty-three cycles (15.4%) were canceled prior to ovulation trigger. In 8 cycles (5.3%), ovulation occurred between ovulation trigger and oocyte retrieval. In the majority of cycles (n = 118; 79.2%) oocyte retrieval was executed, a medically assisted reproduction technique was performed in 71 (47.6%), mostly intracytoplasmic injection. The overall fertilization rate was 77.5%. In 40 cycles (26.8%) there was embryo transfer. The implantation rate and the clinical pregnancy rate by embryo transfer was 35.0% and 25.0%, respectively. Most pregnancies occurred in poor responders, according to Bologna criteria.

**Discussion:** Although the pregnancy rate per cycle started was 6.7%, the rate of clinical pregnancy per embryo transfer is quite satisfactory, being a group of women with unfavorable responses in previous treatments. The relatively high rates of cycle cancellation are mitigated by the greater simplicity and lower cost of these cycles.

**Conclusion:** The results obtained in this study demonstrate that Medically Assisted Reproduction in natural cycle may be an alternative treatment for ovarian stimulation in patients with poor prognosis, whose only alternative would be oocyte donation.

**Keywords:** Menstrual Cycle; Pregnancy; Reproductive Techniques, Assisted

1. Serviço de Ginecologia e Obstetrícia. Hospital de Santa Luzia. Unidade Local de Saúde do Alto Minho. Viana do Castelo. Portugal.

2. Serviço de Ginecologia. Maternidade Bissaya Barreto. Coimbra. Portugal.

3. Serviço de Reprodução Humana. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra. Portugal.

4. Laboratório de Procriação Medicamente Assistida. Serviço de Reprodução Humana. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra. Portugal.

5. Departamento de Ginecologia/Obstetrícia. Faculdade de Medicina. Universidade de Coimbra. Coimbra. Portugal.

✉ Autor correspondente: Mariana Carlos Alves. [mariana.fcarnosalves@gmail.com](mailto:mariana.fcarnosalves@gmail.com)

Recebido: 06 de janeiro de 2018 - Aceite: 26 de setembro de 2018 | Copyright © Ordem dos Médicos 2019



## INTRODUÇÃO

A estimulação ovárica controlada é um componente importante nos ciclos de procriação medicamente assistida (PMA), uma vez que condiciona o desenvolvimento multifolicular e a colheita de múltiplos ovócitos, aumentando a rentabilidade e as taxas de sucesso da PMA.<sup>1</sup> Os protocolos de estimulação ovárica mais frequentemente utilizados são aqueles que combinam agonistas ou antagonistas da hormona libertadora de gonadotropinas (GnRH) com hormona estimuladora dos folículos (FSH).<sup>2,3</sup> No entanto, podem associar-se a algumas complicações,<sup>4</sup> como a síndrome de hiperestimulação ovárica,<sup>5</sup> são dispendiosos<sup>6</sup> e condicionam um elevado nível de *stress* emocional.<sup>1,2,7-9</sup> Existem, ainda, algumas incertezas no que concerne aos riscos a longo prazo, nomeadamente, o risco de cancro do ovário.<sup>1,2,10</sup> Tem sido apontado ainda um potencial efeito negativo dos níveis suprafisiológicos de esteróides na recetividade endometrial, na qualidade embrionária e na maior incidência de complicações obstétricas.<sup>11-13</sup>

As técnicas de procriação medicamente assistida em ciclo natural consistem na monitorização de um ciclo espontâneo, prescindindo da estimulação ovárica convencional, de forma a colher um ovócito por punção folicular imediatamente após o pico de LH.<sup>2,5,14</sup> Nesse sentido, são menos dispendiosos, fisicamente menos exigentes e podem ser realizados em ciclos consecutivos.<sup>15-17</sup> Para além das vantagens enumeradas, não estão associados ao risco de síndrome de hiperestimulação ovárica e parece haver melhor recetividade endometrial.<sup>5,18-21</sup> Contudo, as taxas de cancelamento do ciclo são elevadas, maioritariamente por ovulação prévia à colheita do ovócito,<sup>20</sup> resultando em taxas de gravidez mais baixas.<sup>9</sup> Outra desvantagem apontada às técnicas de PMA em ciclo natural é o facto de se obter habitualmente apenas um embrião, diminuindo as taxas de gravidez por ciclo.<sup>2</sup> Não tem havido grandes progressos no que concerne ao aumento da eficácia das técnicas de PMA em mulheres más respondedoras. De acordo com os critérios de Bolonha (ESHRE),<sup>22</sup> a presença de pelo menos duas das três seguintes características será suficiente para classificar uma mulher como má respondedora: idade materna avançada (idade igual ou superior a 40 anos) ou um outro fator de risco para má resposta ovárica, uma má resposta ovárica (obtenção de três ou menos ovócitos com protocolo de estimulação convencional) e/ou teste de reserva ovárica anormal (contagem de folículos antrais inferior a 5 - 7 folículos ou doseamento da hormona anti-Mulleriana inferior a 0,5 - 1,1 ng/mL). Recentemente, foi proposta uma nova classificação, a estratificação POSEIDON (Humaidan *et al*),<sup>23</sup> que sugere a existência de quatro subgrupos de mulheres com mau prognóstico para as técnicas de PMA, baseando-se na quantidade e qualidade ovocitária, que engloba as doentes com má resposta ovárica, bem como aquelas com uma resposta sub-ótima.

Nos últimos anos não têm surgido alternativas terapêuticas para este grupo de doentes, que têm taxas de sucesso nos tratamentos de PMA bastante inferiores comparativamente a outros subgrupos de doentes.<sup>24</sup> As técnicas

de PMA em ciclo natural poderão ter um papel importante neste subgrupo de mulheres.<sup>6,25</sup>

O objetivo deste estudo consiste na determinação da taxa de gravidez em mulheres inférteis submetidas a técnicas de PMA em ciclo natural.

## MATERIAL E MÉTODOS

Estudo retrospectivo de 149 ciclos naturais em 50 mulheres inférteis, seguidas no Serviço de Reprodução Humana do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, no período compreendido entre janeiro de 2011 e outubro de 2014. As doentes em estudo tinham sido previamente submetidas a tratamentos de PMA sem sucesso e correspondem a mulheres más respondedoras, classificadas de acordo com os critérios de Bolonha, e a mulheres com mau prognóstico por realização prévia de pelo menos um ciclo de PMA com estimulação convencional em que houve sistematicamente má qualidade ovocitária ou cancelamento de transferência por má qualidade embrionária. As doentes em estudo representam todas as mulheres submetidas a PMA em ciclo natural no serviço durante esse período.

O protocolo de ciclo natural do Serviço inclui uma ecografia realizada entre o segundo e o terceiro dia do ciclo e no 9º - 10º dia do ciclo, bem como doseamento de LH e estradiol se for verificada ecograficamente dominância folicular (folículo  $\geq 10$  mm); idealmente todas as doentes realizam 5000 UI de hCG intramuscular, exceto se LH  $> 20$  UI/L; a punção folicular é realizada sem sedo-analgésia 24 - 36 horas após a administração de hCG e/ou pico de LH espontâneo, definido pelo doseamento de LH igual ou superior a 20 mUI/mL. Foi realizada suplementação lútea com progesterona vaginal a partir do dia da punção folicular (200 mg 3 x /dia). A classificação embrionária foi feita em três graus de acordo com critérios morfológicos (número, tamanho e regularidade dos blastómeros, grau de fragmentação, multinucleação e aparência do citoplasma), sendo os embriões de graus 1 e 2 considerados de boa qualidade.

Avaliaram-se os seguintes parâmetros: idade média das doentes, percentagem de mulheres más respondedoras, número de ciclos realizados, diâmetro médio do folículo no dia do desencadeamento da ovulação, número de ciclos com cancelamento prévio ao desencadeamento, número de ciclos submetidos a punção folicular (PF), número de ovócitos obtidos após PF, número de ciclos em que foi realizada técnica de PMA, taxa de fecundação global, número de ciclos com transferência embrionária (TE), grau e tipo dos embriões transferidos, taxa de implantação, taxa de gravidez evolutiva - definida como a presença de gravidez intrauterina com embrião com batimento cardíaco às 7 - 8 semanas e número de gestações em mulheres más respondedoras. A classificação das mulheres em estudo como más respondedoras foi feita de acordo com o estabelecido nos critérios de Bolonha.<sup>4</sup>

A colheita dos dados foi feita através da revisão do processo clínico e os dados foram tratados no programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS®, versão 21)

e analisados com recurso à estatística descritiva

## RESULTADOS

A idade média das mulheres submetidas a PMA com ciclo natural foi 36,7 anos (DP = 2,6). Foram classificadas como más respondedoras 30 mulheres (60%), tendo realizado 69 ciclos (46,3%). As restantes 20 mulheres (40,0%) foram classificadas como tendo mau prognóstico e realizaram 80 ciclos (53,7%).

A maioria das doentes (59,7%) realizou dois ou mais ciclos, sendo o número médio de ciclos por doente 2,96 (DP = 2,3).

No dia do desencadeamento da ovulação, o diâmetro médio do foliculo foi 17,5 mm (DP = 2,1). O cancelamento do ciclo previamente ao desencadeamento ocorreu por ausência de dominância folicular na ecografia realizada no 9º - 10º dia do ciclo (n = 4), presença de quisto funcional (n = 2) (se diâmetro superior a 22 mm), ou ovulação espontânea prévia à ecografia de monitorização (em dia a definir consoante dimensão do foliculo no 9º - 10º dia) (n = 17). Em oito ciclos (5,4%) ocorreu ovulação após a administração de hCG, mas antes da realização da punção folicular. Relativamente à punção folicular, não houve complicações em nenhuma doente e o procedimento foi bem tolerado, embora não tenha sido avaliado com recurso a uma escala de dor. Foi realizada uma técnica de PMA em 71 ciclos (47,6%): fertilização *in vitro* (FIV) em 17 casos (23,9%) e injeção intracitoplasmática (ICSI) em 54 casos (76,1%). A taxa de fecundação foi de 69,0%, tendo sido realizada transferência embrionária em 26,8% (n = 40), obtendo-se uma taxa de implantação por transferência embrionária

e por ciclo iniciado de 35,0% e 9,4% (n = 14), respetivamente. A taxa de gravidez evolutiva por ciclo iniciado foi de 6,7% (n = 10), sendo a taxa de gravidez por TE e por doente de 25,0% e 20,0%, respetivamente. 13,3% (n = 4) das mulheres más respondedoras engravidou, sendo que uma percentagem menor (10,0%; n = 3) teve uma gravidez evolutiva. Os resultados obtidos estão discriminados na Tabela 1. A qualidade dos embriões transferidos encontra-se descrita na Tabela 2.

## DISCUSSÃO

As técnicas de procriação medicamente assistida em mulheres más respondedoras não têm tido grandes progressos no que diz respeito ao aumento da eficácia. As técnicas de PMA em ciclo natural parecem ser uma alternativa à estimulação ovárica, uma vez que são mais simples para a doente, menos dispendiosas e estão isentas das complicações associadas à estimulação ovárica.<sup>15,16,28,29</sup> Acresce a vantagem de a punção folicular não necessitar de sedo-analgesia.<sup>30</sup> Além disso, é sabido que, de forma a melhorar a eficácia, as técnicas de PMA em ciclo natural podem ser realizadas em ciclos consecutivos, sem risco para as doentes.<sup>2,17,29</sup> Uma vez que raramente se obtém mais do que um embrião nestes protocolos, verifica-se uma dramática diminuição das taxas de gravidez múltipla,<sup>9</sup> o que constitui ainda um problema importante associado às técnicas de PMA com estimulação ovárica. Contudo, estão associados a taxas de cancelamento elevadas devido a picos de LH prematuros, com a consequente perda do único foliculo habitualmente em desenvolvimento em cada ciclo.<sup>20</sup> Por outro lado, tem sido sugerido que as doses elevadas de gonadotropinas utilizadas nos ciclos com estimulação ovárica podem recrutar ovócitos de pior qualidade que não seriam selecionados num ciclo natural, o que é particularmente importante no grupo de mulheres más respondedoras. Assim sendo, parece haver melhor qualidade ovocitária nos ciclos naturais, que é atribuída à seleção natural de um foliculo dominante.<sup>31</sup> Alguns autores apontam os ciclos naturais modificados com um antagonista da GnRH como uma alternativa aos ciclos naturais para as mulheres más respondedoras, uma vez que se associam a menor incidência de pico de LH prematuro e, consequentemente, a menor taxa de cancelamento do ciclo.<sup>24,32</sup> Estudos recentes sugerem, para os ciclos naturais em más respondedoras, a utilização de progesterona oral a partir do terceiro dia do ciclo de forma a evitar o pico de LH espontâneo e a ovulação prematura, não afetando a qualidade ovocitária.<sup>32</sup> A principal vantagem do *priming* com progestativo é diminuir a incidência do pico de LH e, consequentemente, diminuir a taxa de cancelamento. Contudo, implica a utilização de

Tabela 1 - Resultados obtidos com PMA em ciclos naturais

	n	%
<b>Cancelamento do ciclo</b>	31	20,8
previamente ao desencadeamento	23	15,4
após a administração de hCG	8	5,4
<b>Punção folicular</b>	118	79,2
<b>Colheita ovocitária/punção</b>		
1 ovócito	69	58,5
2 ovócitos	11	10,2
<b>Fecundação global</b>	54	69,0
<b>Fecundação por técnica</b>		
FIV	11/17	64,7
ICSI	40/54	74,1
<b>Transferência embrionária</b>	40	26,8
<b>Implantação (n = 14)</b>		%
Por ciclo iniciado		9,4
Por TE		35,0
<b>Gravidez evolutiva (n = 10)</b>		%
Por ciclo iniciado		6,7
Por TE		25,0
Por doente		20,0

Tabela 2 - Qualidade dos embriões transferidos

Qualidade embrionária	n	%
G1	23	57,5
G2	14	35,0
G3	3	7,5

doses baixas de gonadotrofinas exógenas no final da fase folicular bem como a vitrificação dos embriões e transferência em diferido, o que aumenta o custo por ciclo sem melhorar significativamente os resultados em termos de gravidez evolutiva e recém-nascido vivo.<sup>32</sup>

Neste trabalho determinou-se a taxa de gravidez em mulheres previamente submetidas a tratamentos de PMA convencionais sem sucesso recorrendo a técnicas de PMA em ciclo natural. Os resultados obtidos revelaram uma taxa de gravidez evolutiva por ciclo iniciado de 6,7%, por TE 25,0% e por doente 20,0%, o que está de acordo com o descrito na literatura.<sup>2,27</sup> Trata-se de um grupo de mulheres com respostas desfavoráveis em tratamentos prévios, cuja única alternativa seria a doação de ovócitos. A técnica de PMA mais utilizada neste trabalho foi a ICSI, o que está de acordo com a literatura, que refere que no contexto de protocolos de estimulação ovárica mínima associados a um número baixo de ovócitos, a ICSI está associada a maiores taxas de fecundação.<sup>26</sup>

Neste grupo de doentes a qualidade embrionária foi melhor do que se havia obtido nos ciclos com estimulação realizados anteriormente (tal como referido, trata-se de doentes com cancelamento de transferência por má qualidade ovocitária e/ou ausência de transferência por má qualidade embrionária). De acordo com a literatura, a estimulação convencional não parece prejudicar a qualidade ovocitária (nomeadamente no que diz respeito à taxa de aneuploidia). Contudo, os estudos mais relevantes apenas analisaram um grupo de dadoras de ovócitos (mulheres jovens e não inférteis)<sup>33</sup> ou compararam embriões criopreservados com embriões obtidos num ciclo natural modificado, num grupo de doentes inférteis,<sup>34</sup> sendo que nenhum destes estudos reflete a realidade deste grupo de doentes.

Estudos realizados para avaliar os *outcomes* durante a gravidez e perinatais verificaram um aumento do risco de baixo peso ao nascer associado às técnicas de PMA com estimulação ovárica.<sup>35-37</sup> Mak *et al* demonstraram melhores *outcomes* durante a gravidez e perinatais nas mulheres submetidas a PMA em ciclo natural do que naquelas com estimulação ovárica convencional, colocando a hipótese de que níveis mais fisiológicos de estradiol e progesterona durante a fase de crescimento folicular e no momento da implantação possam ter um papel importante.<sup>37</sup> Além disso,

os autores sugerem que os ovócitos supranumerários recrutados com estimulação ovárica podem ser de pior qualidade relativamente ao único folículo/ovócito selecionado num ciclo natural.<sup>37</sup> Assim, será interessante, num estudo futuro, avaliar estes resultados.

O presente estudo tem algumas limitações, sendo a principal a sua natureza retrospectiva. Além disso, trata-se de um grupo heterogéneo de doentes, possuindo em comum insucessos anteriores em ciclos de PMA convencionais mas com diferentes etiologias. Assim, serão necessários estudos prospetivos para controlar alguns vieses e comparar os resultados cumulativos destes ciclos com os diferentes protocolos de estimulação ovárica, de forma a definir, por população de doentes, o protocolo mais adequado.

## CONCLUSÃO

As técnicas de PMA em ciclo natural podem ser uma alternativa de tratamento razoável em doentes com mau prognóstico, com insucessos anteriores em ciclos com estimulação ovárica convencional, nomeadamente em más respondedoras. Os resultados obtidos neste trabalho mostram que mesmo neste grupo de doentes, cuja alternativa seria o recurso a doação de ovócitos, pode haver uma hipótese de gravidez.

## PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

## CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação de dados.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesse.

## FONTES DE FINANCIAMENTO

Os autores declaram não ter recebido subsídios ou bolsas para a elaboração do artigo.

## REFERÊNCIAS

- Papolu RD, Charulata C, Rajyalakshmi A, Navatha P, Farah A. A friendly IVF protocol. *J Obstet Gynaecol*. 2011;61:77-80.
- Verberg MG, Macklon NS, Nargund G, Frydman R, Devroey P, Broekmans FJ, et al. Mild ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod Update*. 2009;15:13-29.
- Fauser BC, Devroey P, Macklon NS. Multiple birth resulting from ovarian stimulation for subfertility treatment. *Lancet*. 2005;365:1807-16.
- Allersma T, Farquhar C, Cantineau AE. Natural cycle in vitro fertilisation (IVF) for subfertile couples. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;CD010550.
- Gordon JD, DiMattina M, Reh A, Botes A, Celia G, Payson M. Utilization and success rates of unstimulated in vitro fertilization in the United States: an analysis of the Society for Assisted Reproductive Technology database. *Fertil Steril*. 2013;100:392-5.
- Shahin AY. The problem of IVF cost in developing countries: has natural cycle IVF a place? *Reprod Biomed Online*. 2007;15:51-6.
- Fauser B, Nargund G, Andersen AN, Norman R, Tarlatzis B, Boivin J, et al. Mild ovarian stimulation for IVF: 10 years later. *Hum Reprod*. 2010;25:2678-84.
- Macklon NS, Stouffer RL, Giudice LC. The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Endocr Rev*. 2006;27:170-207.
- Pelinc MJ, Hoek A, Simons AH, Heineman MJ. Efficacy of natural cycle IVF: a review of the literature. *Hum Reprod*. 2002;8:129-39.
- Diergaard B, Kurta ML. Use of fertility drugs and risk of ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2014;26:125-9.
- Simon C, Cano F, Valbuena D, Remohi J, Pellicer A. Clinical evidence for a detrimental effect on uterine receptivity of high serum estradiol concentrations in high and normal responder patients. *Hum Reprod*. 1995;10:2432-7.



12. Fatemi HM, Popovic-Todorovic B. Implantation in assisted reproduction: a look at endometrial receptivity. *Reprod Biomed Online*. 2013;27:530-8.
13. Devroey P, Bourgain C, Macklon NS, Fauser BC. Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and endometrial receptivity. *Trends Endocrinol Metab*. 2004;15:84-90.
14. Gonda KJ, Domar AD, Gleicher N, Marrs RP. Insights from clinical experience in treating IVF poor responders. *Reprod Biomed Online*. 2012;36:12-9.
15. Polyzos NP, Blockeel C, Verpoest W, De Vos M, Stoop D, Vloeberghs V, et al. Live birth rates following natural cycle IVF in women with poor ovarian response according to the Bologna criteria. *Hum Reprod*. 2012;27:3481-6.
16. Revelli A, Casano S, Salvagno F, Delle Piane L. Milder is better? advantages and disadvantages of "mild" ovarian stimulation for human in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011;9:25.
17. Phillips SJ, Kadoch IJ, Lapensee L, Couturier B, Hemmings R, Bissonnette F. Controlled natural cycle IVF: experience in a world of stimulation. *Reprod Biomed Online*. 2007;14:356-9.
18. Morgia F, Sbracia M, Schimberni M, Giallonardo A, Piscitelli C, Giannini P, et al. A controlled trial of natural cycle versus microdose gonadotropin-releasing hormone analog flare cycles in poor responders undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2004;81:1542-7.
19. Aksoy S, Yakin K, Seyhan A, Oktem O, Alatas C, Ata B, et al. Does the use of gonadotropin-releasing hormone antagonists in natural IVF cycles for poor responder patients cause more harm than benefit? *Hum Fertil*. 2016;19:97-101.
20. Reyftmann L, Déchaud H, Loup V, Anahory T, Brunet-Joyeux C, Lacroix N, et al. Natural cycle in vitro fertilization cycle in poor responders. *Gynecol Obstet Fertil*. 2007;35:352-8.
21. Blumenfeld Z. Why more is less and less is more when it comes to ovarian stimulation. *J Assist Reprod Genet*. 2015;32:1713-19.
22. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L, et al. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*. 2011;26:1616-24.
23. Humaidan P, Alviggi C, Fischer R, Esteves SC. The novel POSEIDON stratification of "Low prognosis patients in Assisted Reproductive Technology" and its proposed marker of successful outcome. *F1000Res*. 2016;5:2911.
24. Lainas TG, Sfontouris IA, Venetis CA, Lainas GT, Zorzovilis IZ, Tarlatzis BC, et al. Live birth rates after modified natural cycle compared with high-dose FSH stimulation using GnRH antagonists in poor responders. *Hum Reprod*. 2015;30:2321-30.
25. Papaleo E, De Santis L, Fusi F, Doldi N, Brigante C, Marelli G, et al. Natural cycle as first approach in aged patients with elevated follicle-stimulating hormone undergoing intracytoplasmic sperm injection: a pilot study. *Gynecol Endocrinol*. 2006;22:351-4.
26. Kato K, Takehara Y, Segawa T, Kawachiya S, Okuno T, Kobayashi T, et al. Minimal ovarian stimulation combined with elective single embryo transfer policy: age-specific results of a large, single-centre, Japanese cohort. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012;10:35.
27. Son WY, Chung JT, Das M, Buckett W, Demirtas E, Holzer H. Fertilization, embryo development, and clinical outcome of immature oocytes obtained from natural cycle in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet*. 2013;30:43-7.
28. Kadoch IJ. Natural cycle IVF (nIVF) in women with implantation failure. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2004;33:S33-5.
29. Nargund G, Waterstone J, Bland J, Phillips Z, Parsons J, Campbell S. Cumulative conception and live birth rates in natural (unstimulated) IVF cycles. *Hum Reprod*. 2001;16:259-62.
30. Ramsewak SS, Kumar A, Welsby R, Mowforth A, Lenton EA, Cooke ID. Is analgesia required for transvaginal single-follicle aspiration in in vitro fertilization? A double-blind study. *J In Vitro Fert Embryo Transf*. 1990;7:103-6.
31. Ho JR, Paulson RJ. Modified natural cycle in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2017;108:572-6.
32. Chen Q, Wang Y, Sun L, Zhang S, Chai W, Hong Q, et al. Controlled ovulation of the dominant follicle using progestin in minimal stimulation in poor responders. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017;15:1-9.
33. Labarta E, Bosch E, Alamá P, Rubio C, Rodrigo L, Pellicer A. Moderate ovarian stimulation does not increase the incidence of human embryo chromosomal abnormalities in *in vitro* fertilization cycles. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:E1987-94.
34. Ziebe S, Bangsbøll S, Schmidt KL, Loft A, Lindhard A, Nyboe Andersen A. Embryo quality in natural versus stimulated IVF cycles. *Hum Reprod*. 2004;19:1457-60.
35. Pelinck MJ, Keizer MH, Hoek A, Simons AH, Schelling K, Middelburg K, et al. Perinatal outcome in singletons after modified natural cycle IVF and standard IVF with ovarian stimulation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;148:56-61.
36. Nakashima A, Araki R, Tani H, Ishihara O, Kuwahara A, Irahara M, et al. Implications of assisted reproductive technologies on term singleton birth weight: an analysis of 25,777 children in the national assisted reproduction registry of Japan. *Fertil Steril*. 2013;99:450-5.
37. Mak W, Kondapalli LA, Celia G, Gordon J, DiMattina M, Payson M. Natural cycle IVF reduces the risk of low birthweight infants compared with conventional stimulated IVF. *Hum Reprod*. 2016;31:789-94.