



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



Geisa Mara da Silva

**Análise multivariada da influência da contagem
de folículos antrais e da idade sobre a
probabilidade de sucesso da fertilização *in vitro***

Uberlândia-MG

Outubro/2013

Geisa Mara da Silva

**Análise multivariada da influência da contagem
de folículos antrais e da idade sobre a
probabilidade de sucesso da fertilização *in vitro***

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, para obtenção de título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Angélica Lemos Debs
Diniz.
(FAMED – UFU)

Uberlândia-MG

Outubro/2013

Dedico este trabalho ao meu querido filho Victor,
meu principal estímulo para viver e crescer,
na tentativa de realização de seus
sonhos futuros.

AGRADECIMENTOS

Sinto-me feliz em agradecer as pessoas que colaboraram para a conquista desta grande vitória!

Agradeço a Deus pela vida, pela saúde e pela capacidade de aprender.

Agradecimento especial à Prof.^a Dr.^a Angélica Lemos Debs Diniz, minha orientadora, pela paciência, dedicação e carinho. Pessoa tão especial e sempre disposta a ajudar, ensinar e orientar. Obrigada pela confiança e pelo incentivo e, principalmente, pelos ensinamentos de humildade e de humanidade. Sinto-me honrada pelo privilégio de ter trabalhado em seu grupo de pesquisa.

Agradeço também aos médicos diretores da Clínica de Reprodução Humana Fecunda (Prof. Dr. Túlio Marcolini, Dr. Luis Perillo, Dr. Sílvio Pessoa, Dra Waldely de Paula e Dr. Mário Cruvinel) pelo acolhimento e excelente receptividade.

Agradecimento especial ao Prof. Dr. Túlio Marcolini pela contribuição clínica e pelo compromisso com a pesquisa.

À Keila Araújo e às secretárias Wilma e Gabriela, da Clínica Fecunda, pela cordialidade, disposição e boa vontade em ajudar.

Aos professores Morun Bernardino e Rogério Melo pelos conhecimentos estatísticos.

Ao Prof.^o Dr.^o Sebastião Rodrigues Ferreira Filho pela dedicação frente à coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PGCS) da UFU.

Ao Prof.^o Dr.^o Carlos Henrique Martins e à Prof.^a Célia Regina Lopes pela seriedade e comprometimento das aulas inspiradoras da PGCS.

Aos docentes e preceptores do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal de Uberlândia pela colaboração e pela oportunidade de participar do Programa de Mestrado Profissional.

Às secretárias da PGCS, Gisele e Viviane, pela atenção e disposição.

Ao Prof.^o Dr.^o Francisco Cyro e à Prof.^a Dr.^a Maria Luiza Mendonça que participaram da banca de qualificação e muito contribuíram para a lapidação do trabalho final.

Aos meus irmãos, Gisele e Giliander, pela amizade, pela ajuda e pelo incentivo.

Ao meu esposo Rocine Junior e ao meu filho Victor, pelo carinho e pela compreensão dos momentos de ausência.

Finalmente, agradeço aos meus pais, João e Nair, pelo apoio de sempre. Obrigada pela confiança, pela torcida e pela força!

RESUMO

OBJETIVO: Analisar se a contagem de folículos antrais (CFA), avaliada por meio da ultrassonografia transvaginal no terceiro dia do ciclo, pode prever o número de oócitos capturados em pacientes submetidas a ciclos de hiperestimulação ovariana na fertilização *in vitro* (FIV) bem como correlacioná-la com a idade materna e a taxa de gestação. **MÉTODOS:** Estudo observacional retrospectivo baseado na revisão de prontuários de 193 pacientes submetidas a técnicas de reprodução assistida, entre setembro de 2010 e setembro de 2012, na Clínica de Reprodução Humana Fecunda em Uberlândia-MG. O estudo incluiu mulheres com indicação de FIV e com dosagem de hormônio folículo-estimulante (FSH) inferior a 10 mUI/ml no terceiro dia do ciclo. Foram excluídas as receptoras de oócitos. A CFA foi dividida em três grupos (até 10; de 11 a 22; maior ou igual a 23 folículos). Para a comparação entre os grupos da CFA e o grupo das pacientes que engravidaram, também foram excluídas as pacientes que não desenvolveram oócitos e as que não transferiram embriões. Todas as pacientes foram submetidas a tratamento de hiperestimulação ovariana e à avaliação ultrassonográfica por via transvaginal para a CFA. Posteriormente, realizou-se a captura de oócitos e a transferência dos embriões. Utilizou-se o coeficiente de correlação de Spearman para medir o grau de associação entre as variáveis numéricas e o teste do Qui-quadrado para comparar taxa de gravidez e CFA. Para avaliar a probabilidade de gravidez, tendo como variáveis independentes a CFA e a idade, utilizou-se a regressão logística multivariada. Foi adotado como nível de significância o valor de 5% ($p < 0,05$). **RESULTADOS:** Foram analisadas 179 pacientes com mediana da idade de 34 anos. Considerando a CFA como variável principal, observou-se correlação positiva com o número de oócitos aspirados ($cs=0,48$; $p < 0,05$) e negativa com a idade ($cs=-0,51$; $p < 0,05$). Não houve diferença significativa ($p=0,162$) na comparação entre os grupos da CFA e o grupo com teste de gravidez positivo, entretanto, através da análise multivariada, encontrou-se ponto de corte de 27 folículos antrais, a partir do qual as probabilidades de sucesso de gestação tenderam a ficar constantes. **CONCLUSÕES:** Quanto maior a contagem dos folículos antrais, maior o número de oócitos aspirados. Quanto mais idosa, menor o número de folículos e de oócitos. A contagem dos folículos antrais pode prever a probabilidade de sucesso da fertilização *in vitro*.

Palavras-chave: Folículo ovariano, Indução da ovulação, Oócitos, Fertilização *in vitro*, Gravidez, Ultrassonografia

ABSTRACT

OBJECTIVE: To determine whether the antral follicle count (AFC), assessed by transvaginal ultrasound on day 3 of the menstrual cycle, can predict the number of retrieved oocytes in patients undergoing ovarian hyperstimulation cycles for *in vitro* fertilization (IVF) and to correlate it with the maternal age and pregnancy rate. **METHODS:** This was a retrospective observational study based on a review of medical records from 193 patients who underwent assisted reproduction techniques between September 2010 and September 2012 at the Clinic for Human Reproduction Fecunda (Clínica de Reprodução Humana Fecunda) in Uberlandia, Minas Gerais State, Brazil. The study included women indicated for IVF who had follicle-stimulating hormone (FSH) levels below 10 mIU/ml on day 3 of the menstrual cycle. Oocyte recipients were excluded. The women were divided into 3 groups according to AFC (up to 10 follicles, 11–22 follicles, and 23 or more follicles). To compare the AFC groups with the group of patients who became pregnant, patients who had not developed oocytes and had not undergone *embryo transfer* were also excluded from the study. All patients were submitted to ovarian hyperstimulation treatments and transvaginal ultrasonographic evaluations for the AFC. Subsequently, oocyte retrievals and embryo transfers were performed. Spearman's correlation coefficient (sc) was used to measure the level of association between the numerical variables, and the chi-square test was used to compare pregnancy rates with the AFC. To assess the likelihood of pregnancy, we used a multivariate logistic regression that considered the AFC and age as independent variables; a 5% ($p < 0.05$) significance level was adopted. **RESULTS:** Overall, 179 patients with a median age of 34 years were analyzed. When AFC was considered as the main variable, a positive correlation with the number of retrieved oocytes ($sc = 0.48$; $p < 0.05$) and a negative correlation with age ($sc = -0.51$; $p < 0.05$) were observed. There was no significant difference ($p = 0.162$) when the AFC groups were compared with the positive pregnancy test group; however, in the multivariate analysis, a cutoff of 27 antral follicles was observed, after which the probability of successful gestation tended to remain constant. **CONCLUSIONS:** There were greater numbers of retrieved oocytes with a higher AFC and fewer numbers of follicles and oocytes with increased age. The AFC can predict the likelihood of successful IVF.

Keywords: Ovarian follicle, Ovulation induction, Oocytes, *In vitro* fertilization, Pregnancy, Ultrasonography

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Beta HCG	Gonadotrofina Coriônica Humana
CFA	Contagem de Folículos Antrais
CS	Correlação de Spearman
FIV	Fertilização <i>in vitro</i>
FSH	Hormônio Folículo Estimulante
GnRH	Hormônio Liberador de Gonadotrofinas
ICSI	Injeção Intracitoplasmática de Espermatozóide
OMS	Organização Mundial de Saúde
R² logit	Logaritmo Natural da Razão das Probabilidades
r-hCG	Gonadotrofina Coriônica Humana Recombinante
r-hFSH	Hormônio Folículo Estimulante Recombinante
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
USTV	Ultrassonografia Transvaginal
X²	Qui-quadrado

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estágios do desenvolvimento folicular	11
Figura 2 - Ovário com folículos em diferentes estágios de crescimento	12
Figura 3 - Imagem ultrassonográfica de ovário com vários folículos ovarianos	13
Figura 4 - Ilustração da captura de ovócitos guiada por ultrassonografia transvaginal	19
Figura 5 - Injeção intracitoplasmática de espermatozoide em oócito na metáfase II	19
Figura 6 - Transferência de embriões para o útero guiada por ultrassonografia abdominal.....	20
Figura 7 – Correlação da contagem de folículos antrais (CFA) com o número de oócitos captados	23
Figura 8 - Correlação da contagem de folículos antrais (CFA) com a idade das pacientes inférteis	23
Figura 9 - Distribuição da probabilidade de sucesso da fertilização <i>in vitro</i> , usando como variáveis independentes a contagem de folículos antrais e a idade	24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Apresentação das variáveis de 179 pacientes submetidas a ciclo de hiperestimulação ovariana na fertilização <i>in vitro</i>	22
Tabela 2 – Correlação entre as variáveis idade, óocitos na captação e contagem dos folículos antrais (CFA) de 179 pacientes submetidas a ciclo de hiperestimulação ovariana na fertilização <i>in vitro</i>	22
Tabela 3 – Comparação do teste de gravidez positivo e negativo com os grupos formados pela subdivisão da contagem dos folículos antrais (CFA até 10; de 11 a 22; maior ou igual a 23) em 163 ciclos de hiperestimulação ovariana na fertilização <i>in vitro</i>	24
Tabela 4 – Cálculo da probabilidade de sucesso da fertilização <i>in vitro</i> tendo como base a contagem de folículos antrais e idade.....	26

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
1.1. Conceito e Epidemiologia	10
1.2. Idade da Mulher	10
1.3. Reserva Ovariana	11
1.4. Papel da Ultrassonografia na Contagem de Folículos Antrais.....	12
1.5. Justificativa.....	14
2. OBJETIVO	15
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	16
3.1. Considerações Éticas.....	16
3.2. Casuística e Critérios de Inclusão e Exclusão.....	16
3.3. Métodos	17
3.3.1. Estimulação Ovariana Controlada	17
3.3.2. Protocolo com Agonista de GnRH.....	17
3.3.3. Protocolo com Antagonista de GnRH	18
3.3.4. Injeção Intracitoplasmática de Espermatozóides (ICSI).....	18
3.4. Análise Estatística	20
4. RESULTADOS.....	22
5. DISCUSSÃO	27
6. CONCLUSÕES	33
REFERÊNCIAS	34
ANEXO I.....	39
Planilha da relação de pacientes	39
ANEXO II	44
Parecer do Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos	44

1. INTRODUÇÃO

1.1. Conceito e Epidemiologia

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define saúde reprodutiva como “um estado de completo bem-estar físico, mental e social, e não apenas a ausência de doença ou enfermidade em todas as instâncias relativas ao sistema reprodutivo, suas funções e processos”. Portanto, a infertilidade deve ser considerada um processo de doença, e como tal deve ser investigada e tratada.

A infertilidade é definida como a ausência de gravidez após um ano de relações sexuais sem contracepção. Afeta um em cada 10 casais em idade reprodutiva (TSUJI et al., 2009). A infertilidade pode estar relacionada a fator feminino isolado (40 a 55%); a fator masculino (25 a 40%); ou à associação dos dois fatores (10%). Na mulher, o fator ovulatório é responsável por 30 a 40% dos casos, semelhante ao fator tubo-peritoneal. Em 10 a 15% dos casais, a causa da infertilidade se mantém inexplicada (BURNEY; SCHUST; YAO, 2006).

1.2. Idade da Mulher

A fertilidade feminina declina a partir dos 30 anos de idade (VAN ZONNEVELD et al., 2003; BADALOTTI; PETRACCO, 1997; BAIRD et al., 2005) e, a partir dos 40 anos, há redução pela metade das taxas de gestação (BAIRD et al., 2005). Durante a vida reprodutiva, tanto o número de oócitos se reduz rapidamente como a qualidade oocitária se altera (VAN ZONNEVELD et al., 2003). Ao nascimento, a mulher tem cerca de 1 milhão de folículos nos ovários, número que chega a 400 mil na menarca. Aproximadamente 1.000 folículos são recrutados ao mês, com ovulação de apenas um; e ao longo de sua vida reprodutiva, a mulher ovula cerca de 400 vezes. Portanto, do ponto de vista fisiológico, a década compreendida entre os 20 e os 30 anos de idade representa o melhor momento para a mulher reproduzir. No entanto, cada vez menos mulheres o fazem nesse período (BURNEY; SCHUST; YAO, 2006).

Acredita-se que a crescente tendência dos casais modernos postergarem a primeira gestação esteja supostamente associada ao aumento dos casos de subfertilidade e, conseqüentemente, à procura por serviços de reprodução assistida (CARVALHO; SILVA, 2007). Esta maior procura decorre, dentre outros fatores, da maior consciência de que em muitos casos a infertilidade pode ser tratada (BURNEY; SCHUST; YAO, 2006). Neste contexto, a avaliação da reserva ovariana assume papel importante na tentativa de prever a resposta ao estímulo gonadotrófico exógeno (CARVALHO; SILVA, 2007).

1.3. Reserva Ovariana

A reserva ovariana é o número de folículos ovarianos disponíveis para recrutamento. Representa o potencial funcional do ovário por meio da quantidade e da qualidade dos oócitos (MAHESHEARI; FOWLER; BHATTACHARYA, 2006). A reserva ovariana pode variar de forma significativa entre mulheres de mesma idade (BURGER et al., 2002). Isso pode refletir a variação individual na reserva ovariana, que é primariamente determinada pelo tamanho da reserva folicular primordial no nascimento e sua taxa de declínio durante a vida reprodutiva, ambas influenciadas pela genética e por fatores ambientais (TE VELDE; PEARSON, 2002). Sugere-se, portanto, que apenas a idade não prediz, de forma confiável, a capacidade reprodutiva (JAIN; SOULES; COLLINS, 2004). Por isso, métodos clínicos que avaliam essa função têm sido estudados.

Figura 1 - Estágios do desenvolvimento folicular

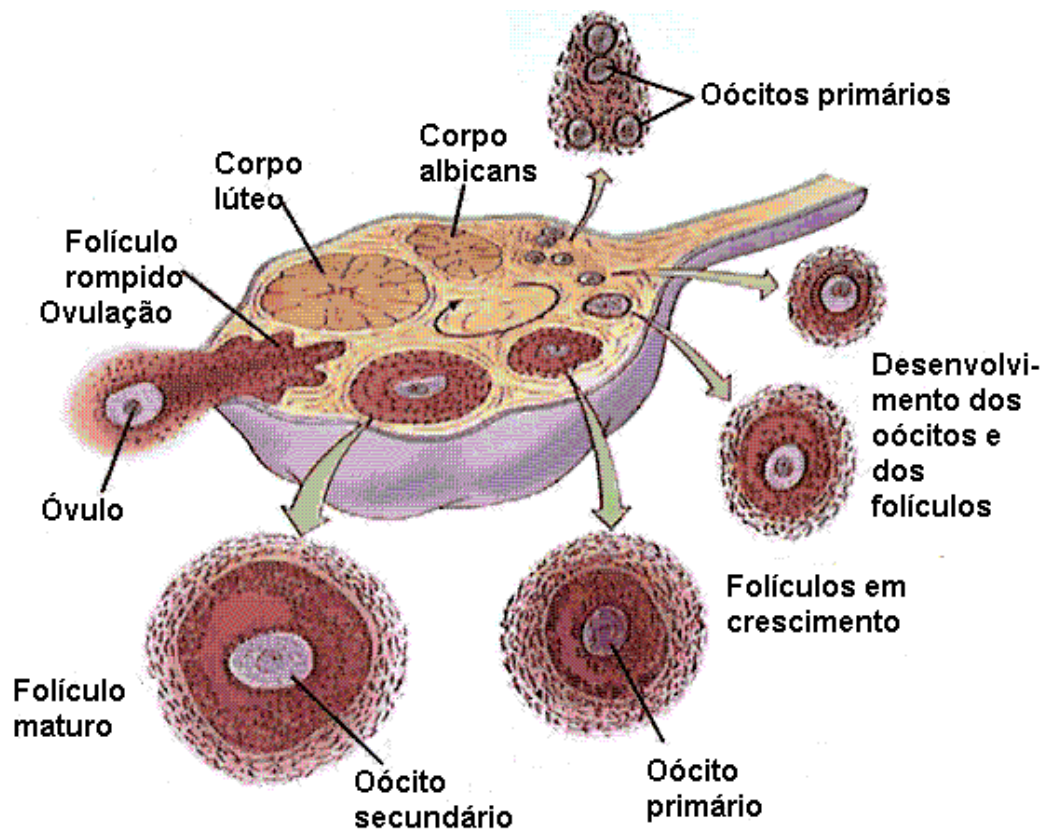


Fonte: www.instruction.cvhs.okstate.edu

Entre os testes para avaliação da reserva ovariana, empregam-se os marcadores bioquímicos, os métodos de imagem e os testes dinâmicos (BAIRD et al., 2005). Os marcadores bioquímicos empregados são: hormônio folículo-estimulante (FSH) basal, estradiol, inibina A e B e fator de inibição mülleriana (SILBERSTEIN et al., 2006). Os marcadores de imagem são: contagem dos folículos antrais (CFA), volume ovariano total e análise do fluxo das artérias uterinas (BAIRD et al., 2005; HENDRIKS et al., 2005). Os testes dinâmicos, por sua vez, são: teste após estímulo com clomifeno e a resposta de estradiol e

inibina após estímulo com FSH ou agonista do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) (BAIRD et al., 2005).

Figura 2 - Ovário com folículos em diferentes estágios de crescimento



Fonte: www.infoescola.com

1.4. Papel da Ultrassonografia na Contagem de Folículos Antrais

Vários estudos verificaram uma diminuição no número de folículos primordiais e antrais com o aumento da idade (FADDY et al., 1992), mas somente com o aperfeiçoamento dos aparelhos de ultrassonografia, foi possível mostrar a correlação entre a CFA pela ultrassonografia e a idade (REUSS et al., 1996; ALMOG et al., 2011). Em todo o mundo, marcadores ultrassonográficos têm sido avaliados como preditores de resposta individualizada nos tratamentos de indução da ovulação (SOUZA et al., 2007). A observação do volume ovariano, da contagem total de folículos antrais e do fluxo sanguíneo do estroma ovariano são os parâmetros ultrassonográficos mais utilizados (HENDRIKS et al., 2007).

Figura 3 - Imagem ultrassonográfica de ovário com vários folículos ovarianos



A resposta ovariana é avaliada com maior acurácia com a CFA no 3º dia do ciclo menstrual (BAIRD et al., 2005; HENDRIKS et al., 2005). Atualmente, o rastreamento ecográfico da ovulação, tornou-se o método padrão para avaliar a ovulação, pois, além da predição sobre qualidade e quantidade de folículos, fornece dados acerca do momento da administração de drogas para posterior coleta ovular, procedimento indispensável nas técnicas de reprodução assistida (SOUZA et al., 2007). Na última década, a evolução tecnológica dos aparelhos de ultrassom, propiciou melhor resolução de imagens permitindo a visualização de folículos muito pequenos. A ultrassonografia transvaginal (USTV) destaca-se entre os diversos testes por ser um método pouco invasivo, de fácil realização, baixo custo e apresentar bom desempenho na avaliação da reserva ovariana quando comparada aos demais testes (HENDRIKS et al., 2007).

A contagem de folículos antrais como parâmetro ultrassonográfico parece refletir o número de folículos primordiais remanescentes (WALLACE; KELSEY, 2004), podendo ter confiável grau de correlação, não apenas com as más respondedoras e suas chances maiores de cancelamento de ciclo, como também com sua relação com o número de oócitos aspirados,

influenciando o número de embriões disponíveis para seleção, transferência e congelamento (TOMAS; NUOJUA-HUTTUNEN; MARTIKAINEN, 1997).

A CFA tem sido utilizada como fator preditor de resposta para os tratamentos com indução da ovulação (POPOVIC-TODOROVIC et al., 2003), sendo útil no prévio aconselhamento dos casais e na definição das doses das gonadotrofinas a serem empregadas (FRATTARELLI et al., 2000; MUTTUKRISHNA et al., 2005). Isto facilita a orientação apropriada pré-tratamento e permite a modificação do protocolo de indução das pacientes, numa tentativa de maximizar o potencial de resposta ovariana e maiores chances de tratamentos bem sucedidos (JAYAPRAKASAN et al., 2012).

1.5. Justificativa

A justificativa do atual estudo foi fornecer aconselhamento prévio a pacientes inférteis candidatas a técnicas de reprodução assistida, em uma tentativa de lhes proporcionar alguma expectativa quanto ao sucesso do tratamento proposto.

2. OBJETIVO

O presente estudo foi realizado com o objetivo de avaliar se a contagem de folículos antrais pode prever o número de oócitos captados em pacientes submetidas a ciclos de hiperestimulação ovariana controlada para injeção intracitoplasmática de espermatozóide (ICSI) e demonstrar se há correlação entre a idade materna e a taxa de gestação com a contagem dos folículos antrais.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. Considerações Éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos da Universidade Federal de Uberlândia sob o número 113.650 na Plataforma Brasil. Todas as pacientes foram informadas da possibilidade de utilização de seus dados clínicos em estudos científicos, sem qualquer identificação ou prejuízo pessoal. Foi obtida assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido inerente ao tratamento de fertilização *in vitro*.

3.2. Casuística e Critérios de Inclusão e Exclusão

Realizado estudo observacional retrospectivo, por meio da revisão de prontuários de mulheres submetidas a técnicas de reprodução assistida, no período de setembro de 2010 a setembro de 2012, na Clínica de Reprodução Humana Fecunda em Uberlândia, no estado de Minas Gerais.

Foram incluídas 193 mulheres selecionadas para realização de fertilização *in vitro*, com dosagem de FSH inferior a 10 mUI/ml no terceiro dia do ciclo menstrual. Excluiu-se 14 pacientes que receberam doação de oócitos. A amostra foi constituída por 179 pacientes e realizado a correlação entre a CFA, a idade materna e o número de oócitos captados.

Buscando maior sensibilidade para o parâmetro CFA, dividiu-se a amostra em três grupos: até 10; de 11 a 22 e maior ou igual a 23 folículos. Essa divisão ocorreu de forma arbitrária, conforme adotado por vários autores (HOLTE et al., 2011; HSU et al., 2011; JAYAPRAKASAN et al., 2012). Com a finalidade de comparar a CFA com a taxa de gravidez, foram excluídas quatro pacientes que não desenvolveram oócitos após a captura, três que congelaram embriões por apresentarem riscos de desenvolver a síndrome da hiperestimulação ovariana e nove que congelaram oócitos para a preservação da fertilidade. Portanto, a comparação entre os grupos formados pela divisão da contagem dos folículos antrais e o teste de gravidez ocorreu entre 163 pacientes.

Dentre as causas de infertilidade, os fatores masculino e tubário foram as principais etiologias, contribuindo com 31,3% e 20,2% dos casos, respectivamente. A idade avançada (12,8%), síndrome do ovário policístico (11,8%), endometriose (11,1%), esterilidade sem causa aparente (9,0%), oligo ovulação (1,1%) e miomatose uterina (0,5%) também compuseram a casuística. Quatro pacientes (2,2%) congelaram oócitos para preservar a fertilidade, previamente à quimioterapia.

Nesta amostra, 135 pacientes (75,4%) eram nuligestas, 10 (5,6%) já possuíam 1 filho, 15 (8,4%) tinham 2 filhos, 8 (4,5%) possuíam 3 ou mais filhos e 11 (6,1%) apresentavam apenas abortos de repetição.

3.3. Métodos

3.3.1. Estimulação Ovariana Controlada

Todos os sujeitos se submeteram à técnica de fertilização *in vitro* convencional ou por meio de injeção intracitoplasmática de espermatozóide (ICSI). Foi utilizado dois distintos protocolos de estimulação ovariana controlada. Em 71 pacientes (39,6%) foi usado o protocolo com agonista de GnRH e sua administração foi iniciada no meio da fase lútea (protocolo longo de 2ª fase). Nas outras 108 mulheres (60,4%), utilizou-se o protocolo com antagonista de GnRH. Este segundo protocolo foi usado nas pacientes portadoras de síndrome do ovário policístico, nas doadoras de ovócitos e naquelas com mais de 35 anos.

3.3.2. Protocolo com Agonista de GnRH

Nas mulheres com ciclo regular e alocadas no protocolo longo, utilizou-se o acetato de nafarelina (Synarel®) na dose diária de 400 mcg dividido em duas vezes, ou acetato de leuprolida (Lupron®) na dose de 0,5 mg/dia, iniciado por volta do 21º dia do ciclo menstrual e mantido até o dia da aplicação do hCG. Após 14 dias de uso, realizou-se USTV para confirmar a supressão hipofisária (identificação de espessura endometrial < 5 mm e dosagem sérica de estradiol < 50 pg/mL) e também para a contagem dos folículos antrais (folículos com diâmetro de 3 a 10 mm).

Foram avaliados os ovários direito e esquerdo e realizada a somatória das duas contagens. Foi utilizado equipamento Voluson Pro 730 da marca GE e transdutor convexo na frequência de 5 a 9 MHz. Os exames foram realizados por dois pesquisadores experientes em reprodução humana, com adequada reprodutibilidade intra e inter-observador, conforme já afirmado por Scheffer et al., em 2002. Também nesse dia, uma amostra de sangue foi obtida para dosagem de FSH e estradiol.

Após a confirmação do bloqueio hipofisário, iniciou-se a estimulação ovariana com a gonadotrofina recombinante alfafolitropina (r-hFSH; Gonal F®), cuja dose foi calculada de acordo com CFA e a idade da paciente.

3.3.3. Protocolo com Antagonista de GnRH

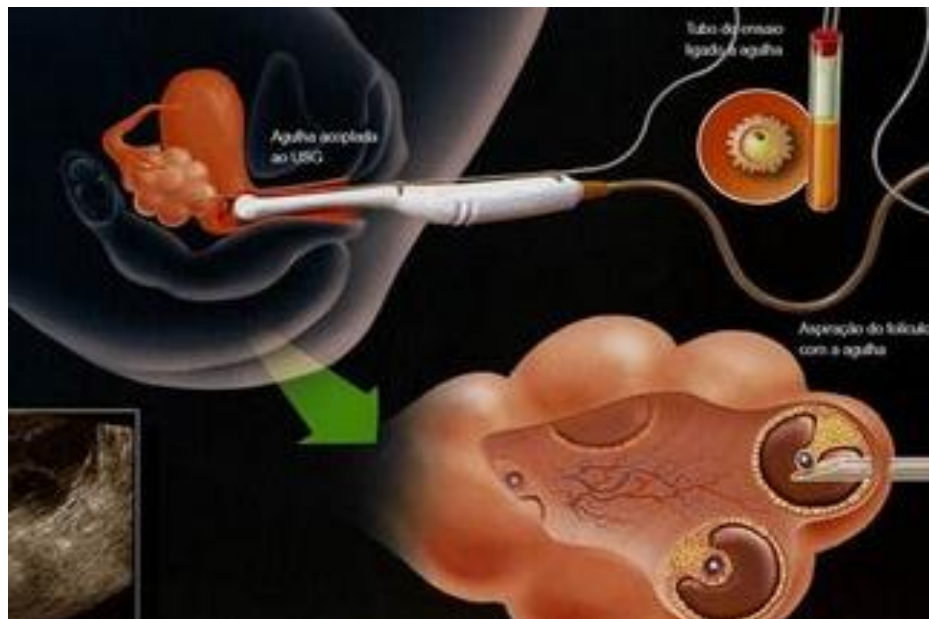
Nas mulheres alocadas para se submeterem ao protocolo de estimulação com o uso de antagonista do GnRH, realizou-se USTV no 3º dia do ciclo menstrual para a contagem dos folículos antrais. Nesse dia, foi iniciada a estimulação ovariana com a alfafolitropina (rhFSH; Gonal F®) e a dose de FSH recombinante utilizada foi calculada de acordo com CFA e a idade da paciente. No sexto ou sétimo dia após o início do estímulo, realizou-se USTV com a finalidade de avaliar o número e desenvolvimento folicular, com programação de subsequentes exames ultrassonográficos.

A administração do antagonista do GnRH (cetrorrelix; Cetrotide®), na dose única diária de 0,25 mg por via subcutânea, foi realizada quando o folículo líder atingiu 14 mm de diâmetro. A dose de FSH recombinante foi ajustada de acordo com a resposta ovariana. Nas pacientes acima de 35 anos, neste mesmo dia, introduziu-se a alfalutropina recombinante (Luveris®) na dose de 75 UI/dia.

3.3.4. Injeção Intracitoplasmática de Espermatozóides (ICSI)

Novos exames ultrassonográficos foram realizados a cada dois dias. As pacientes foram acompanhadas com a realização de USTV até a identificação de pelo menos dois folículos com diâmetro médio maior ou igual a 18 mm. Neste dia, foi aplicada, por via subcutânea, a gonadotrofina coriônica humana recombinante (r-hCG; Ovidrel®), na dose de 250 mcg/0,5 mL, para a maturação folicular final. A captura dos ovócitos foi realizada entre 34 e 36 horas após a aplicação da r-hCG, por punção do fundo de saco vaginal guiada por USTV.

Figura 4 - Ilustração da captura de ovócitos guiada por ultrassonografia transvaginal



Fonte: <http://www.monteleone.med.br>

Os oócitos foram avaliados e classificados em maduros e imaturos, com o uso de microscópio Invertido Eclipse TE 300 (Nikon) e o número de oócitos captados foi anotado para a futura correlação com a CFA.

Os parceiros realizaram as coletas do sêmen no dia da captura de oócitos. Após a capacitação dos espermatozoides, realizou-se a microinjeção (ICSI) dos mesmos nos oócitos em metáfase II.

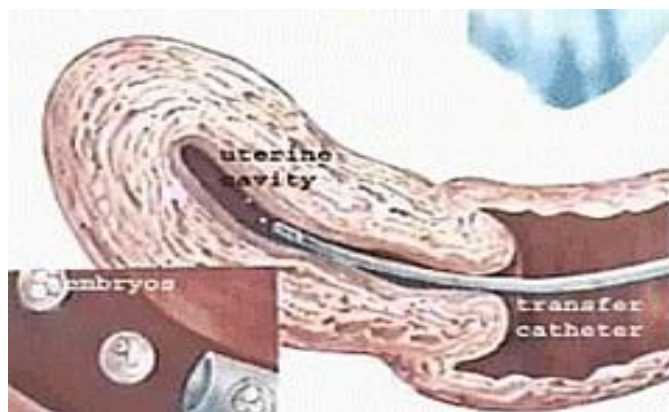
Figura 5 - Injeção intracitoplasmática de espermatozoide em oócito na metáfase II



Fonte: www.reproducaohumana.com.br

No segundo ou terceiro dia após a captura dos oócitos foi realizada a transferência para o útero de um ou dois embriões em procedimento guiado por ultrassonografia abdominal. Empregou-se cateter de Sidney® ou Wallace® para este procedimento.

Figura 6 - Transferência de embriões para o útero, guiada por ultrassonografia abdominal



Fonte: www.reproducaohumana.com.br

O suporte de fase lútea foi realizado com progesterona micronizada (600 mcg/dia) por via vaginal. A gravidez bioquímica foi constatada após positividade de beta-hCG, dosado no sangue, 12 a 14 dias após a transferência dos embriões.

3.4. Análise Estatística

Utilizou-se o teste de Lilliefors para a análise de normalidade das amostras. Para medir a correlação entre variáveis numéricas (idade, folículos antrais e oócitos na captação), foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman, uma vez que os dados não apresentaram distribuição normal. A comparação entre os grupos formados pela divisão da contagem dos folículos antrais e o teste de gravidez foi realizada pelo teste do Qui-quadrado (χ^2).

Para avaliar a probabilidade de gravidez, tendo como variáveis independentes a CFA e a idade, utilizou-se a regressão logística múltipla. A avaliação do modelo foi feita por meio de testes Qui-quadrado e R^2 logit (logaritmo natural da razão das probabilidades), tendo como referência o modelo nulo ou só intercepto.

A regressão logística multivariada é uma forma especial de regressão que é formulada com objetivo de gerar uma função matemática na qual a resposta permita estabelecer a probabilidade de que determinada condição de idade da paciente e número de folículos antrais pertença ao grupo de sucesso ou fracasso da fertilização *in vitro* (HAIR et al., 2009).

$$\text{Logit } P_i = \ln\left(\frac{P}{1-P}\right) = 1.3646 - (0.067 \cdot \text{Idade}) + 0.0136 \cdot \text{CFA}$$

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(\alpha + \beta_1 \cdot X_1 + \beta_2 \cdot X_2 + \dots + \beta_n \cdot X_n)}}$$

$$\ell = 2,7182818284$$

As variáveis que não foram consideradas independentes (fator masculino, outros fatores femininos, condições laboratoriais, etc.) foram indiretamente ponderadas no intercepto (1,3646).

Foi adotado como nível de significância o valor de 5% ($p < 0,05$). A análise estatística foi realizada pelos programas *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS versão 17.0) e Bioestat 5.0[®].

4. RESULTADOS

A amostra foi constituída por 179 pacientes com mediana da idade de 34 anos. A mediana de folículos antrais no terceiro dia do ciclo foi 14,5 e a dos oócitos captados foi 6, conforme a Tabela 1.

Tabela 1 – Apresentação das variáveis de 179 pacientes submetidas a ciclo de hiperestimulação ovariana na fertilização *in vitro*.

Variável	Mediana	Mínimo	Máximo
Idade	34	19	46
CFA	14,5	3	57
Oócitos	6	1	19

CFA = contagem de folículos antrais

Entre as 163 pacientes que realizaram o teste de gravidez, 58 apresentaram resultado positivo, determinando uma taxa de gestação de 35,6 % por ciclo iniciado.

Considerando a CFA como variável principal, houve correlação significativa positiva com o número de oócitos captados e correlação significativa negativa com a idade, conforme demonstrado na Tabela 2 e nas Figuras 7 e 8.

Tabela 2 – Correlação entre as variáveis: idade, oócitos na captação e contagem dos folículos antrais (CFA) de 179 pacientes submetidas a ciclo de hiperestimulação ovariana na fertilização *in vitro*.

	CFA	Oócitos	Idade
CFA	1,00*	0,487*	-0,516*
p	-	,000	,000
Oócitos	0,487*	1,00*	-0,460*
p	,000	-	,000
Idade	-0,516*	-0,460*	1,00*
p	,000	,000	-

* coeficiente de Spearman; p = nível de significância

Figura 7 – Correlação da contagem de folículos antrais (CFA) com o número de oócitos captados

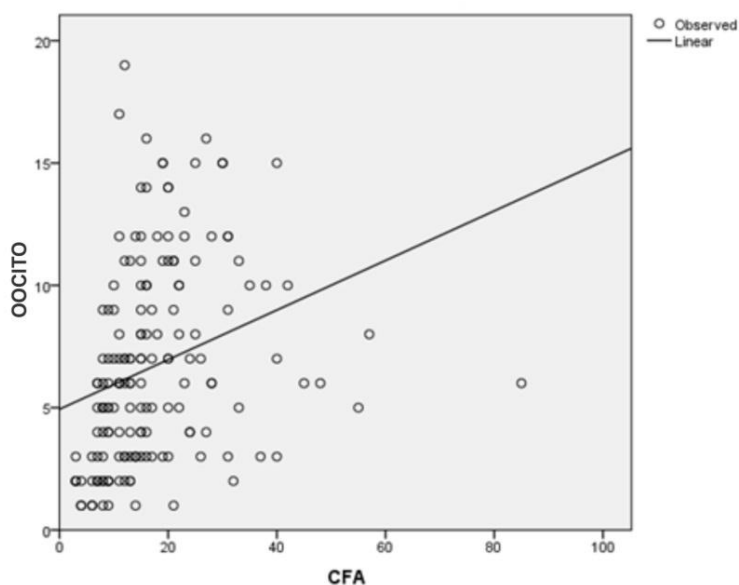
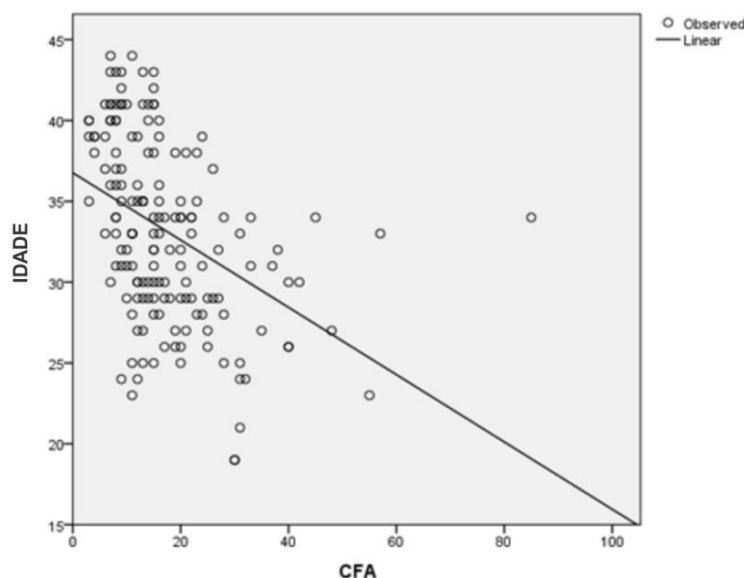


Figura 8 - Correlação da contagem de folículos antrais (CFA) com a idade das pacientes inférteis



Ao dividir a contagem dos folículos antrais em três grupos: até 10 ; de 11 a 22 e maior ou igual a 23 folículos e, a seguir, compará-los, por meio do teste do Qui-quadrado (χ^2), com o grupo de pacientes que engravidaram, foi obtido taxa de gestação de 24,4%, 38,3% e 43,2%, respectivamente (Tabela 3). Observou-se uma tendência de aumento percentual na positividade do teste de gravidez com o aumento da CFA, porém não houve diferença significativa com $p = 0,162$.

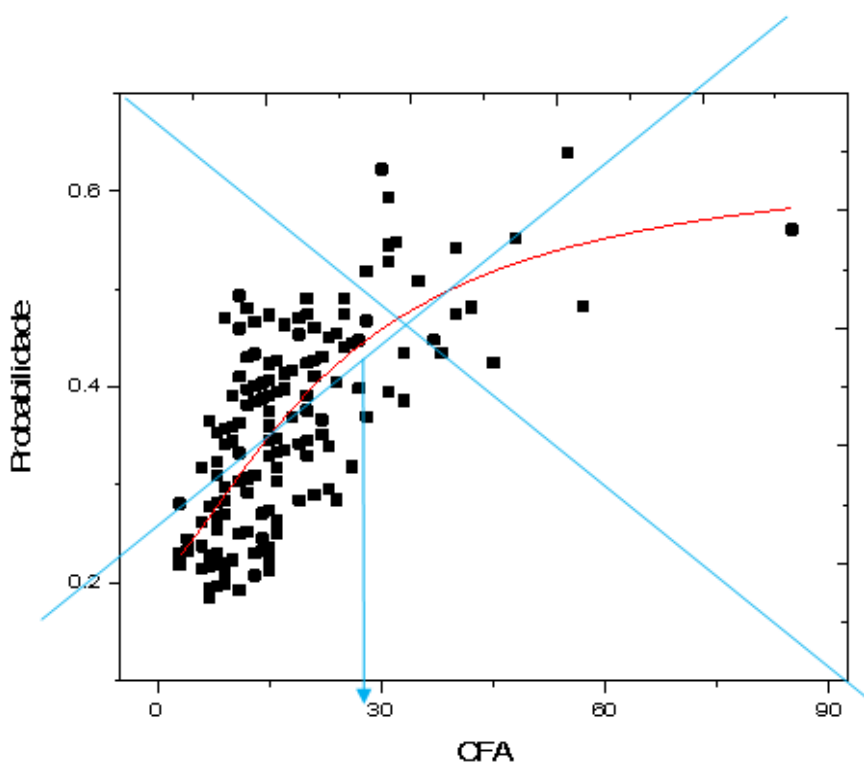
Tabela 3 – Comparação do teste de gravidez positivo e negativo com os grupos formados pela subdivisão da contagem dos folículos antrais (CFA até 10; de 11 a 22; maior ou igual a 23) em 163 ciclos de hiperestimulação ovariana na fertilização *in vitro*.

		CONTAGEM FOLÍCULOS ANTRAIS (CFA)			TOTAL
		Até 10	11 até 22	Maior ou igual 23	
Teste gravidez	n	11	31	16	58
positivo	%	24,4	38,3	43,2	
Teste gravidez	n	34	50	21	105
negativo	%	75,6	61,7	56,8	
TOTAL	n	45	81	37	163
	%	100	100	100	

Teste do Qui-quadrado (χ^2) $p = 0,162$

A determinação do ponto de inversão dos dados (ponte de corte), a partir do qual as probabilidades de sucesso da fertilização *in vitro* tenderam a ficar constantes, está representada na Figura 9 e o valor fixado foi de aproximadamente 27 folículos antrais.

Figura 9 - Distribuição da probabilidade de sucesso da fertilização *in vitro*, usando como variáveis independentes a contagem de folículos antrais e a idade.



Baseado na fórmula matemática de regressão logística multivariada para o cálculo de probabilidade de sucesso na fertilização *in vitro*, tendo como base a CFA e a idade, obtivemos valores que estão representados na Tabela 4. A média calculada da probabilidade de sucesso da atual amostra foi 0,42.

Tabela 4 – Cálculo da probabilidade de sucesso da fertilização *in vitro* tendo como base a contagem de folículos antrais e idade.

		Idade																																											
		19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44																		
CFA	3	0.5331	0.5163	0.4996	0.4829	0.4662	0.4495	0.4330	0.4166	0.4004	0.3845	0.3687	0.3533	0.3381	0.3233	0.3088	0.2947	0.2810	0.2676	0.2547	0.2422	0.2301	0.2185	0.2072	0.1965	0.1861	0.1762																		
	4	0.5364	0.5197	0.5030	0.4863	0.4695	0.4529	0.4363	0.4199	0.4037	0.3877	0.3719	0.3564	0.3412	0.3263	0.3117	0.2975	0.2837	0.2703	0.2573	0.2447	0.2325	0.2208	0.2095	0.1986	0.1882	0.1781																		
	5	0.5398	0.5231	0.5064	0.4897	0.4729	0.4563	0.4397	0.4233	0.4070	0.3909	0.3751	0.3595	0.3443	0.3293	0.3147	0.3004	0.2865	0.2730	0.2599	0.2472	0.2350	0.2232	0.2118	0.2008	0.1902	0.1801																		
	6	0.5432	0.5265	0.5098	0.4931	0.4763	0.4596	0.4430	0.4266	0.4103	0.3942	0.3783	0.3627	0.3473	0.3323	0.3176	0.3033	0.2893	0.2757	0.2625	0.2498	0.2374	0.2255	0.2140	0.2030	0.1924	0.1822																		
	7	0.5466	0.5299	0.5132	0.4965	0.4797	0.4630	0.4464	0.4299	0.4136	0.3974	0.3815	0.3658	0.3504	0.3353	0.3206	0.3061	0.2921	0.2784	0.2652	0.2523	0.2399	0.2279	0.2163	0.2052	0.1945	0.1842																		
	8	0.5499	0.5333	0.5166	0.4999	0.4831	0.4664	0.4498	0.4333	0.4169	0.4007	0.3847	0.3690	0.3535	0.3384	0.3235	0.3090	0.2949	0.2812	0.2678	0.2549	0.2424	0.2303	0.2186	0.2074	0.1966	0.1862																		
	9	0.5533	0.5367	0.5200	0.5032	0.4865	0.4698	0.4531	0.4366	0.4202	0.4040	0.3879	0.3722	0.3566	0.3414	0.3265	0.3120	0.2978	0.2839	0.2705	0.2575	0.2449	0.2327	0.2210	0.2097	0.1988	0.1883																		
	10	0.5567	0.5401	0.5234	0.5066	0.4899	0.4732	0.4565	0.4399	0.4235	0.4072	0.3912	0.3753	0.3598	0.3445	0.3295	0.3149	0.3006	0.2867	0.2732	0.2601	0.2474	0.2352	0.2233	0.2119	0.2009	0.1904																		
	11	0.5600	0.5434	0.5268	0.5100	0.4933	0.4766	0.4599	0.4433	0.4268	0.4105	0.3944	0.3785	0.3629	0.3476	0.3325	0.3178	0.3035	0.2895	0.2759	0.2627	0.2500	0.2376	0.2257	0.2142	0.2031	0.1925																		
	12	0.5634	0.5468	0.5302	0.5134	0.4967	0.4800	0.4633	0.4467	0.4302	0.4138	0.3977	0.3817	0.3661	0.3506	0.3355	0.3208	0.3064	0.2923	0.2786	0.2654	0.2525	0.2401	0.2281	0.2165	0.2053	0.1946																		
	13	0.5667	0.5502	0.5335	0.5168	0.5001	0.4834	0.4666	0.4500	0.4335	0.4171	0.4009	0.3849	0.3692	0.3537	0.3386	0.3237	0.3093	0.2951	0.2814	0.2680	0.2551	0.2426	0.2305	0.2188	0.2076	0.1968																		
	14	0.5700	0.5535	0.5369	0.5202	0.5035	0.4868	0.4700	0.4534	0.4368	0.4204	0.4042	0.3882	0.3724	0.3569	0.3416	0.3267	0.3122	0.2980	0.2841	0.2707	0.2577	0.2451	0.2329	0.2211	0.2098	0.1989																		
	15	0.5734	0.5569	0.5403	0.5236	0.5069	0.4902	0.4734	0.4568	0.4402	0.4237	0.4075	0.3914	0.3756	0.3600	0.3447	0.3297	0.3151	0.3008	0.2869	0.2734	0.2603	0.2476	0.2353	0.2235	0.2121	0.2011																		
	16	0.5767	0.5603	0.5437	0.5270	0.5103	0.4936	0.4768	0.4601	0.4435	0.4271	0.4108	0.3947	0.3788	0.3631	0.3478	0.3327	0.3180	0.3037	0.2897	0.2761	0.2629	0.2502	0.2378	0.2259	0.2144	0.2033																		
	17	0.5800	0.5636	0.5471	0.5304	0.5137	0.4970	0.4802	0.4635	0.4469	0.4304	0.4141	0.3979	0.3820	0.3663	0.3509	0.3358	0.3210	0.3066	0.2925	0.2788	0.2656	0.2527	0.2403	0.2283	0.2167	0.2055																		
	18	0.5833	0.5669	0.5504	0.5338	0.5171	0.5003	0.4836	0.4669	0.4503	0.4337	0.4174	0.4012	0.3852	0.3694	0.3540	0.3388	0.3240	0.3095	0.2953	0.2816	0.2682	0.2553	0.2428	0.2307	0.2190	0.2077																		
	19	0.5866	0.5703	0.5538	0.5372	0.5205	0.5037	0.4870	0.4703	0.4536	0.4371	0.4207	0.4044	0.3884	0.3726	0.3571	0.3419	0.3270	0.3124	0.2982	0.2843	0.2709	0.2579	0.2453	0.2331	0.2213	0.2100																		
	20	0.5899	0.5736	0.5571	0.5406	0.5239	0.5071	0.4904	0.4737	0.4570	0.4404	0.4240	0.4077	0.3916	0.3758	0.3602	0.3449	0.3300	0.3153	0.3010	0.2871	0.2736	0.2605	0.2478	0.2355	0.2237	0.2123																		
	21	0.5932	0.5769	0.5605	0.5439	0.5273	0.5105	0.4938	0.4771	0.4604	0.4438	0.4273	0.4110	0.3949	0.3790	0.3634	0.3480	0.3330	0.3183	0.3039	0.2899	0.2763	0.2631	0.2503	0.2380	0.2260	0.2145																		
	22	0.5965	0.5803	0.5638	0.5473	0.5307	0.5139	0.4972	0.4805	0.4638	0.4471	0.4306	0.4143	0.3981	0.3822	0.3665	0.3511	0.3360	0.3212	0.3068	0.2927	0.2790	0.2658	0.2529	0.2405	0.2284	0.2168																		
	23	0.5997	0.5836	0.5672	0.5507	0.5340	0.5173	0.5006	0.4839	0.4671	0.4505	0.4340	0.4176	0.4014	0.3854	0.3697	0.3542	0.3390	0.3242	0.3097	0.2955	0.2818	0.2684	0.2555	0.2429	0.2308	0.2192																		
	24	0.6030	0.5869	0.5705	0.5540	0.5374	0.5207	0.5040	0.4873	0.4705	0.4539	0.4373	0.4209	0.4047	0.3886	0.3729	0.3573	0.3421	0.3272	0.3126	0.2984	0.2846	0.2711	0.2581	0.2455	0.2333	0.2215																		
	25	0.6063	0.5902	0.5739	0.5574	0.5408	0.5241	0.5074	0.4907	0.4739	0.4573	0.4407	0.4242	0.4080	0.3919	0.3760	0.3605	0.3452	0.3302	0.3155	0.3012	0.2873	0.2738	0.2607	0.2480	0.2357	0.2238																		
	26	0.6095	0.5934	0.5772	0.5607	0.5442	0.5275	0.5108	0.4941	0.4773	0.4606	0.4440	0.4276	0.4113	0.3951	0.3792	0.3636	0.3482	0.3332	0.3185	0.3041	0.2901	0.2765	0.2633	0.2505	0.2382	0.2262																		
	27	0.6127	0.5967	0.5805	0.5641	0.5476	0.5309	0.5142	0.4975	0.4807	0.4640	0.4474	0.4309	0.4145	0.3984	0.3824	0.3667	0.3513	0.3362	0.3214	0.3070	0.2929	0.2792	0.2660	0.2531	0.2406	0.2286																		
	28	0.6160	0.6000	0.5838	0.5674	0.5509	0.5343	0.5176	0.5008	0.4841	0.4674	0.4508	0.4342	0.4179	0.4016	0.3857	0.3699	0.3544	0.3393	0.3244	0.3099	0.2958	0.2820	0.2686	0.2557	0.2431	0.2310																		
	29	0.6192	0.6032	0.5871	0.5708	0.5543	0.5377	0.5210	0.5042	0.4875	0.4708	0.4541	0.4376	0.4212	0.4049	0.3889	0.3731	0.3576	0.3423	0.3274	0.3128	0.2986	0.2848	0.2713	0.2583	0.2456	0.2334																		
	30	0.6224	0.6065	0.5904	0.5741	0.5576	0.5411	0.5244	0.5076	0.4909	0.4742	0.4575	0.4409	0.4245	0.4082	0.3921	0.3763	0.3607	0.3454	0.3304	0.3157	0.3015	0.2875	0.2740	0.2609	0.2482	0.2359																		
	31	0.6256	0.6097	0.5937	0.5774	0.5610	0.5444	0.5278	0.5110	0.4943	0.4776	0.4609	0.4443	0.4278	0.4115	0.3954	0.3795	0.3638	0.3483	0.3334	0.3187	0.3043	0.2903	0.2767	0.2635	0.2507	0.2383																		
	32	0.6287	0.6130	0.5970	0.5807	0.5643	0.5478	0.5312	0.5144	0.4977	0.4810	0.4643	0.4476	0.4311	0.4148	0.3986	0.3827	0.3670	0.3516	0.3364	0.3216	0.3072	0.2931	0.2794	0.2662	0.2533	0.2408																		
	33	0.6319	0.6162	0.6002	0.5840	0.5677	0.5512	0.5345	0.5178	0.5011	0.4844	0.4676	0.4510	0.4345	0.4181	0.4019	0.3859	0.3701	0.3547	0.3395	0.3246	0.3101	0.2960	0.2822	0.2688	0.2559	0.2433																		
	34	0.6351	0.6194	0.6035	0.5873	0.5710	0.5545	0.5379	0.5212	0.5045	0.4878	0.4710	0.4544	0.4378	0.4214	0.4052	0.3891	0.3733	0.3578	0.3425	0.3276	0.3130	0.2988	0.2850	0.2715	0.2585	0.2458																		
	35	0.6382	0.6226	0.6067	0.5906	0.5743	0.5579	0.5413	0.5246	0.5079	0.4912	0.4744	0.4578	0.4412	0.4247	0.4084	0.3924	0.3765	0.3609	0.3456	0.3306	0.3160	0.3017	0.2877	0.2742	0.2611	0.2484																		
	36	0.6413	0.6258	0.6100	0.5939	0.5777	0.5612	0.5447	0.5280	0.5113	0.4946	0.4778	0.4611	0.4445	0.4281	0.4117	0.3956	0.3797	0.3641	0.3487	0.3336	0.3189	0.3045	0.2905	0.2769	0.2637	0.2509																		
	37	0.6445	0.6290	0.6132	0.5972	0.5810	0.5646	0.5481	0.5314	0.5147	0.4980	0.4812	0.4645	0.4479	0.4314	0.4150	0.3989	0.3829	0.3672	0.3518	0.3367	0.3219	0.3074	0.2933	0.2796	0.2664	0.2535																		
	38	0.6476	0.6321	0.6164	0.6005	0.5843	0.5679	0.5514	0.5348	0.5181	0.5013	0.4846	0.4679	0.4513	0.4347	0.4183	0.4021	0.3861	0.3704	0.3549	0.3397	0.3248	0.3103	0.2962	0.2824	0.2690	0.2561																		
	39	0.6507	0.6353	0.6196	0.6037	0.5876	0.5713	0.5548	0.5382	0.5215	0.5047	0.4880	0.4713	0.4546	0.4381	0.4217	0.4054	0.3894	0.3736	0.3580	0.3428	0.3278	0.3132	0.2990	0.2852	0.2717	0.2586																		
	40	0.6538	0.6384	0.6228	0.6067	0.5909	0.5746	0.5581	0.5416	0.5249	0.5081	0.4914	0.4747	0.4580	0.4414	0.4250	0.4087	0.3926	0.3767	0.3611	0.3458	0.3308	0.3162	0.3019	0.2879	0.2744	0.2613																		
	41	0.6568	0.6416	0.6260	0.6102	0.5942	0.5779	0.5615	0.5449	0.5283	0.5115	0.4948	0.4781	0.4614	0.4448	0.4283	0.4120	0.3958	0.3799	0.3643	0.3489	0.3339	0.3191	0.3047	0.2907	0.2771	0.2639																		
	42	0.6599	0.6447	0.6292	0.6134	0.5974	0.5812	0.5648	0.5483	0.5317	0.5149	0.4982	0.4815	0.4648	0.4481	0.4316	0.4153	0.3991	0.3831	0.3674	0.3520	0.3369	0.3221	0.3076	0.2936	0.2799	0.2665																		
43	0.6629	0.6478	0.6324	0.6167	0.6007	0.5845	0.5682	0.5517	0.5350	0.5183	0.5016	0.4849	0.4681	0.4515	0.4350	0.4186	0.4024	0.3864	0.3706	0.3551	0.3399	0.3251	0.3105	0.2964	0.2826</																				

Teste do Qui-quadrado (χ^2) = 7,7153; Grau de liberdade: GL= 2; p = 0,0211

5. DISCUSSÃO

O conceito de envelhecimento reprodutivo sugere que o declínio da reserva folicular determina a perda da fertilidade feminina, o qual se relaciona com a idade cronológica (TE VELDE; PEARSON, 2002). Mas, apenas a idade não prediz de forma confiável a capacidade reprodutiva da mulher (JAIN; SOULES; COLLINS, 2004).

Por esse motivo, outros métodos que avaliam essa função têm sido estudados, de forma a distinguir aquelas pacientes que ainda são consideradas férteis daquelas que estão se aproximando de uma diminuição da capacidade reprodutiva. Essa avaliação se aplica principalmente a pacientes inférteis candidatas a técnicas de reprodução assistida, na tentativa de selecionar aquelas que apresentam um bom prognóstico para gestação viável (SILVA; VILODRE, 2009).

A questão da aplicação clínica da contagem dos folículos antrais, no grupo de pacientes selecionadas para serem submetidas a técnicas de reprodução assistida, tem sido levada em consideração devido ao alto grau de complexidade e custo do tratamento, além do estado natural de ansiedade, comum a muitos casais.

O presente estudo pretendeu analisar variáveis preditivas que pudessem funcionar como linhas orientadoras, auxiliando o clínico no aconselhamento e na adoção da estratégia terapêutica mais adequada. Foi analisado de forma específica a CFA e sua correlação com a reserva ovariana, taxa de gestação e idade materna após estímulo ovariano controlado para injeção intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI).

Não existe consenso a respeito do melhor preditor do desenvolvimento folicular pelas gonadotrofinas exógenas (BROEKMANS et al., 2006; SOUZA et al., 2007; LI et al., 2013; CARVALHO et al., 2013). Broekmans et al., em 2006, em uma grande revisão sistemática, afirmaram que os testes de reserva ovariana conhecidos até o momento, possuem modestas propriedades preditivas e não apresentam utilização clínica relevante.

No entanto, a avaliação ecográfica da CFA tem sido investigada como uma medida biofísica de avaliação da reserva ovariana (SOUZA et al., 2007). Alguns estudos favorecem o entendimento de que as relações hormonais, como os níveis de inibina B, hormônio anti-mulleriano e FSH, podem se somar, mas não suplantam a CFA, que parece ter maior valor para avaliação da reserva folicular (TOMAS; NUOJUA-

HUTTUNEN; MARTIKAINEN, 1997; FRATTARELLI et al., 2000; YONG et al., 2003).

A CFA depende do tamanho da reserva folicular primordial do qual os folículos são recrutados. Quanto mais folículos primordiais estiverem presentes, mais folículos poderão crescer, o que sugere que a contagem de folículos antrais possa ser um método de avaliação da capacidade reprodutiva (TUFAN; DURMUSOGLU, 2004; AVRIL, 2006; HAADSMA et al., 2007).

Haadsma et al., em 2007, em um estudo envolvendo 474 mulheres inférteis, identificaram correlação significativa entre o número de folículos antrais com os teste hormonais (basais ou dinâmicos), sugerindo que a CFA representa um dos melhores parâmetros funcionais quantitativos de reserva ovariana (JAYAPRAKASAN et al., 2007; MELO et al., 2009; SILVA; VILODRE, 2009; HSU et al., 2011; JAYAPRAKASAN et al., 2012).

Holte et al., em 2011, afirmaram que a CFA como medida da reserva ovariana também expressa informações sobre a qualidade do oócito, não sendo apenas uma medida quantitativa da reserva folicular.

Recentemente, vários trabalhos têm sido publicados sobre a relação entre a CFA e a resposta ovariana na fertilização *in vitro* (ADIBI; MARDANIAN; HAJIAHMADI, 2012; HE et al., 2013). Adibi et al., em 2012, em um estudo prospectivo com 52 pacientes entre 18 e 46 anos, concluíram que a CFA possui maior valor preditivo de resposta no protocolo de indução da ovulação, se comparado à medida do volume ovariano e testes hormonais. Também afirmaram que a CFA pode ser considerada o teste de primeira escolha na avaliação da reserva ovariana. O valor de corte para prever a resposta ovariana foi de 15,5.

He et al., em 2013, realizaram um estudo com 331 pacientes submetidas a ciclos de recuperação de oócitos e concluíram que a CFA é o único preditor isolado para alta e baixa resposta ovariana, com valor de corte de ≥ 15 .

No presente estudo, houve correlação positiva significativa entre a CFA e o número de oócitos obtidos na captação, confirmando os dados publicados por outros autores (TOMAS; NUOJUA-HUTTUNEN; MARTIKAINEN, 1997; SOUZA et al., 2007; JAYAPRAKASAN et al., 2007; HSU et al., 2011). Este achado confirma que a CFA é um marcador de resposta ovariana com capacidade preditiva (REUSS et al., 1996; CHANG et al., 1998; BROEKMANS et al., 2006; HSU et al., 2011). No estudo

de Hsu et al., em 2011, concluiu-se que o número de folículos antrais pode ser útil para determinar o protocolo de estimulação, pois é o fator mais fiel na captação de oócitos.

Souza et al., em 2007, demonstraram que a CFA no segundo dia do ciclo estimulado pode ser utilizada na predição da qualidade da estimulação ovariana e do número de oócitos captados em ciclos de fertilização *in vitro* utilizando antagonista de GnRH. Os autores propuseram $CFA \geq 6$ como ponto de corte para este parâmetro de avaliação.

A maioria dos estudos demonstra uma relação íntima da contagem de folículos antrais com a idade (WALLACE; KELSEY, 2004; TUFAN; ELTER; DURMUSOGLU, 2004). Outro achado do atual estudo foi a correlação significativa negativa com a idade, mostrando associação inversa da idade da mulher com a CFA, também demonstrada em outros trabalhos (KUPESIC et al., 2003; MUTTUKRISHNA et al., 2005; JAYAPRAKASAN et al., 2012). Em contrapartida, essa associação inversa não foi confirmada no estudo publicado por Souza et al., em 2007, que estudaram 51 pacientes com idade igual ou menor que 37 anos, tendo como explicação provável o tamanho amostral reduzido e a restrição do limite de idade.

Em 2011, foram publicados os primeiros nomogramas que correlacionaram a CFA com a idade. O estudo de La Marca et al., em 2011, com desenho transversal, incluiu 362 pacientes e os autores encontraram correlação linear e negativa entre a CFA e a idade em todos os percentis. Castro et al., em 2012, em um estudo com 172 mulheres, obtiveram os mesmos resultados. No estudo de Almog et al., em 2011, com 1880 mulheres inférteis, observou-se correlação linear e alta para o percentil 50 e uma correlação alta e bifásica para os outros percentis.

No presente estudo, não houve diferença significativa entre a CFA e o resultado do teste de gravidez positivo ou negativo. Após a divisão da CFA em três grupos: até 10; de 11 a 22 e maior ou igual a 23 folículos, observou-se uma tendência de aumento percentual na positividade do teste de gravidez com o aumento da CFA, porém sem significância estatística. Este resultado está de acordo com os achados de outros trabalhos publicados recentemente (HENDRIKS et al., 2005; BROEKMANS et al., 2006; MELO et al., 2009; HSU et al., 2011; LI et al., 2013).

Hendriks et al., em 2005, em uma meta-análise com 17 estudos avaliando a aplicabilidade da ultrassonografia como teste de reserva ovariana, demonstraram que a CFA não é eficaz para a previsão de sucesso de gravidez. Esses dados foram

reafirmados mais tarde por Broekmans et al., em 2006, em uma revisão sistemática de 15 estudos.

O estudo de Hsu et al., em 2011, englobou 1049 ciclos de estimulação de fertilização in vitro em pacientes submetidas a dois protocolos de estimulação. As pacientes foram estratificadas por protocolo de estimulação e, em seguida, divididas em quatro grupos baseados na CFA (1-5; 6-10; 11-15; ≥ 16 folículos antrais). A taxa de gravidez não diferiu entre os grupos de CFA em nenhum dos dois protocolos utilizados. Conclui-se que a CFA não prevê a qualidade do embrião ou taxa de gestação.

Melo et al, em 2009, em um grande estudo envolvendo 975 pacientes, observaram menor número de oócitos captados entre as pacientes com CFA < 10 e sugeriram que a CFA não poderia ser utilizada para prever a qualidade do oócito, do embrião ou o potencial para a gravidez.

Em um recente estudo retrospectivo de Li et al., em 2013, em que foram estudadas 1156 mulheres submetidas ao primeiro ciclo de FIV, houve uma tendência significativa de aumento da taxa de nascidos vivos em mulheres com maior CFA. No entanto, a regressão logística revelou que a CFA não foi preditora significativa de nascidos vivos após o ajuste para idade e número de embriões disponíveis para transferência.

Em oposição a esses autores, Holte et al., em 2011, estudaram ciclos de FIV-ICSI de 2092 mulheres e encontraram correlação positiva da CFA com as taxas de gravidez e de nascidos vivos. Não houve incremento nas taxas de gestação e natalidade em CFA acima de 30 folículos. No atual estudo, a regressão logística multivariada revelou maior probabilidade de sucesso de gravidez até aproximadamente 27 folículos antrais. Após esse ponto de corte, as probabilidades de sucesso tenderam a ficar constantes.

Jayaprakasan et al, em 2012, em um grande estudo prospectivo com 1012 mulheres, afirmaram que existe uma relação linear entre idade, CFA e taxa de gravidez, confirmando que a contagem dos folículos antrais é um preditor significativo de resposta ovariana e sucesso de gestação após ICSI. A CFA foi dividida em quartis. No quartil de 3 a 10, 11 a 15, 16 a 22 e ≥ 23 folículos, observaram taxa de nascidos vivos de 23%, 34%, 39% e 44%, respectivamente. A taxa de natalidade atingiu 35% com CFA de 34, sem aumento adicional na taxa de nascidos vivos com CFA acima de 34 folículos. Esses autores ainda afirmaram que a CFA melhor avalia os aspectos quantitativos da reserva ovariana (resposta a gonadotrofinas), do que os componentes

qualitativos (taxa de nascimento). Isto é esperado porque o sucesso da reprodução assistida é influenciado não só pelo número de oócitos (SUNKARA et al., 2011), mas também pela qualidade do esperma (TOMSU; SHARMA; MILLER, 2002), o desempenho do laboratório (MAYER et al., 2003), o número de embriões transferidos, a técnica de transferência dos embriões (GHAZZAWI et al., 1999) e da receptividade endometrial (DEVROEY et al., 2004).

No atual estudo, definiu-se um modelo matemático para cálculo de probabilidade de sucesso de FIV que se preocupou em corrigir outras variáveis externas (fator masculino, outros fatores femininos, condições laboratoriais, etc.), por meio de ponderação no intercepto na regressão logística multivariada. Jayaprakasan et al., em 2012, fixou o cálculo das probabilidades numa taxa de sucesso de gestação de 35%, portanto, não fez uma análise individualizada dos casos extremos, excluindo os casos de sucesso com contagem de folículos antrais extremas. O atual estudo tem como vantagem em relação ao descrito acima, o fato de ter calculado a probabilidade de sucesso da FIV de forma individualizada, levando em consideração toda a dispersão da amostra, sem fixar o cálculo na média da taxa de gestação, o que leva a cálculos mais próximos da realidade.

Lukaszuk et al., em 2013, em estudo retrospectivo, concluíram que as chances de obtenção de um nascido vivo diminuí significativamente com o aumento da idade e com a diminuição da CFA e do número de oócitos captados, o que está de acordo com o atual estudo.

Para Maseelall et al., em 2009, contagem de folículos antrais igual ou maior que 11 confere à mulher maior possibilidade de sucesso gestacional e aquelas com contagens menores deveriam ser esclarecidas sobre risco aumentado de perdas gestacionais, cancelamentos de ciclos terapêuticos, quantidades inferiores de oócitos aspirados e necessidades de doses maiores de gonadotrofinas para estimulação ovariana.

Contudo, uma meta-análise recente de Gibreel et al., em 2009, ofereceu perspectivas mais animadoras às mulheres com menores quantidades de folículos antrais; 98,7% das mulheres com CFA ≥ 4 engravidaram, e a taxa de cancelamento de ciclos terapêuticos nesse grupo foi 2,5%.

O atual estudo tem como limitação o pequeno número amostral. Entretanto, com a análise estatística multivariada foi possível construir um modelo matemático para o cálculo da probabilidade de sucesso da fertilização *in vitro*, usando duas variáveis de

fácil aquisição, que pode ser usado como ferramenta preditora no aconselhamento de casais inférteis.

6. CONCLUSÕES

Conclui-se nesse estudo que a contagem dos folículos antrais no terceiro dia do ciclo menstrual por meio de ultrassonografia transvaginal pode ser utilizada como fator preditivo do número de oócitos captados em pacientes inférteis submetidas a ciclos de hiperestimulação ovariana controlada, bem como da probabilidade de sucesso da fertilização *in vitro*. A idade apresentou relação inversa com a CFA, demonstrando o declínio da quantidade de folículos antrais ao longo dos anos.

REFERÊNCIAS

- ADIBI, A.; MARDANIAN, F.; HAJIAHMADI, S. Comparison of ovarian volume and antral follicle count with endocrine tests for prediction of responsiveness in ovulation induction protocols. **Advanced Biomedical Research.**, Isfahan, v. 1, n. 71, 2012.
- ALMOG, B.; SHEHATA, F.; SHALOM-PAZ, E.; TAN, S.L.; TULANDI, T. Age-related normogram for antral follicle count: McGill reference guide. **Fertil Steril.**, Montreal, v. 95, n. 2, p. 663-6, 2011.
- AVRIL, C. L'ovocyte: avancées fondamentales et thérapeutiques. Peut-on prédire la qualité ovocytaire par l'échographie? **J Gynecol Obstet Biol Reprod.**, Paris, v. 35, n.5, p. 42-3, 2006.
- BADALOTTI, M.; PETRACCO, A. Idade e fertilidade. In: BADALOTTI, M.; TELOKEN, C.; PETRACCO, A., editores. **Fertilidade e infertilidade humana**. Rio de Janeiro: Medsi, 1997, p.101-13.
- BAIRD, D.T.; COLLINS, J.; EGOZCUE, J.; EYERS, L.H.; GIANAROLI, L.; LERIDON, H. Fertility and ageing. **Hum Reprod Update**, Oxford, v. 11, n. 3, p. 261-76, 2005.
- BROEKMANS, F.J.; KWEE, J.J.; HENDRIKS, D.J.; MOL, B.W.; LAMBALK, C.B. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. **Hum Reprod Update**, Utrecht, v. 12, n. 6, p. 685-718, 2006.
- BURGER, H.G.; DUDLEY, E.C.; ROBERTSON, D.M.; DENNERSTEIN, L. Hormonal changes in the menopause transition. **Endocrine Reviews**, Parkville, v. 57, n. 1, p. 257-75, 2002.
- BURNEY, R.O.; SCHUST, D.J.; YAO, M.W.N. Infertility. In: BEREK, J.S., editor. **Berek & Novak's gynecology**. 14. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006, p. 1185-271.
- CARVALHO, B.R.; SCHEFFER, J.B.; SOBRINHO, D.B.G.; SCHEFFER, B.B.; SCHEFFER, R.F.; BARBOSA, A.C.P.; SILVA, A.A.; NAKAGAVA, H.M. Hormônio antimulleriano para avaliação da reserva ovariana: estado de arte. **Brasília Méd.**, Brasília, v. 49, n. 3, p. 01-11, 2013.
- CARVALHO, B.R.; SILVA, A.C.J.S.R. Hormônio anti-mulleriano e contagem de folículos antrais como marcadores de reserva ovariana. **Sobrage**. Bahia, v. 32, p.1-2, 2007.
- CASTRO, E.C.; FLORÊNCIO, R.S.; FILHO, G.M.; AMARAL, W.N. Correlação entre a idade e a contagem dos folículos antrais em mulheres inférteis. **Rev Bras Ginecol Obstet.**, Goiânia, v. 34, n. 4, p.184-8, 2012.

CHANG, M.Y.; CHIANG, C.H.; HSIETH, T.T.; SOONG, Y.K.; HSU, K.H. Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. **Fertil Steril.**, Taiwan, v. 69, n. 3, p. 505–10, 1998.

DEVROEY, P.; BOURGAIN, C.; MACKLON, N.S.; FAUSER, B.C. Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and endometrial receptivity. **Trends Endocrinol Metab.**, Laarbeeklaan, v. 15, n. 2, p. 84–90, 2004.

FADDY, M.J.; GOSDEN, R.G.; GOUGEON, A.; RICHARDSON, S.J.; NELSON, J.F. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. **Hum Reprod.**, Australia, v. 7, n. 10, p. 1342-6, 1992.

FRATTARELLI, J.L.; LAURIA-COSTAB, D.F.; MILLER, B.T.; BERGH, P.A.; SCOTT, R.T. Basal antral follicle number and mean ovarian diameter predict cycle cancellation and ovarian responsiveness in assisted reproductive technology cycles. **Fertil Steril.**, Maryland, v. 74, n. 3, p. 512-7, 2000.

GHAZZAWI, I.M.; AL-HASANI, S.; KARAKI, R.; SOUSO S. Transfer technique and catheter choice influence the incidence of transcervical embryo expulsion and the outcome of IVF. **Hum Reprod.**, Amman, v. 14, n. 3, p. 677–82, 1999.

GIBREEL, A.; MAHESHWARI, A.; BHATTACHARYA, S.; JOHNSON, N.P. Ultrasound tests of ovarian reserve: a systematic review of accuracy in predicting fertility outcomes. **Hum Fertil.**, Aberdeen, v.12, n. 2, p. 95-106, 2009.

HAADSMA, M.L.; BUKMAN, A.; GROEN, H.; ROELOFFZEN, E.M.A.; GROENEWOUD, E.R.; HEINEMAN, M.J. The number of small antral follicles (2-6 mm) determines the outcome of endocrine ovarian reserve tests in a subfertile population. **Hum Reprod.**, Groningen, v. 22, n. 7, p. 1925-31, 2007.

HAIR, J.F.; BLACK, W.C.; BABIN, B.J.; ANDERSON, R.E.; TATHAM, R.L. **Multivariate Data Analysis**. 6. ed. Porto Alegre: Bookman, 2009.

HE, Y.; XIA, R.; CHEN, X.; YE, D.; TANG, Y.; LI, P.; NIU, J.; CHEN, S. Estimation of ovarian response using multiple predictors of ovarian reserve in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. **Nan Fang Yi Ke Da Xue Bao**, Guangzhou, v. 33, n. 2, p. 216-20, 2013.

HENDRIKS, D.J.; KWEE, J.; MOL, B.W.; TE VELDE, E.R.; BROEKMANS, F.J. Ultrasonography as a tool for the prediction of outcome in IVF patients: a comparative meta-analysis of ovarian volume and antral follicle count. **Fertil Steril.**, Utrecht, v. 87, n. 4, p. 764-75, 2007.

HENDRIKS, D.J.; MOL, B.W.; BANCSE, L.F.; TE VELDE, E.R.; BROEKMANS, F.J. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. **Fertil Steril.**, Utrecht, v. 83, n. 2, p. 291-301, 2005.

HOLTE, J.; BRODIN, T.; BERGLUND, L.; HADZIOSMANOVIC, N.; OLOVSSON, M.; BERGH, T. Antral follicle counts are strongly associated with live-birth rates after assisted reproduction, with superior treatment outcome in women with polycystic ovaries. **Fertil Steril.**, Sweden, v. 96, n. 3, p. 594-9, 2011.

HSU, A.; ARNY, M.; KNEE, A.B.; BELL, C.; COOK, E.; NOVAK, A.L.. Antral follicle count in clinical practice: analyzing clinical relevance. **Fertil Steril.**, Massachusetts, v. 95, n. 2, p. 474-9, 2011.

JAIN, T.; SOULES, M.R.; COLLINS, J.A. Comparison of basal follicle-stimulating hormone versus the clomiphene citrate challenge test of ovarian reserve screening. **Fertil Steril.**, Boston, v. 82, n. 1, p. 180-5, 2004.

JAYAPRAKASAN, K.; CHAN, Y.Y.; ISLAM, R.; HAOULA, Z.; HOPKISSON, J.; COOMARASAMY, A.; RAINE-FENNING, N. Prediction of in vitro fertilization outcome at different antral follicle count thresholds in a prospective cohort of 1012 women. **Fertil Steril.**, Nottingham, v. 98, n. 3, p. 657-63, 2012.

JAYAPRAKASAN, K.; HILWAH, N.; KENDALL, N.R.; HOPKISSON, J.F.; CAMPBELL, B.K.; JOHNSON, I.R. Does 3D ultrasound offer any advantage in the pretreatment assessment of ovarian reserve and prediction of outcome after assisted reproduction treatment. **Hum Reprod.**, Nottingham, v. 22, n. 7, p. 1932-41, 2007.

KUPESIC, S.; KURJAK, A.; BJELOS, D.; VUJISIC, S. Three-dimensional ultrasonographic ovarian measurements and in vitro fertilization outcome are related to age. **Fertil Steril.**, Zagreb, v. 79, n. 1, p. 190-7, 2003.

LA MARCA, A.; SPADA, E.; SIGHINOLFI, G.; ARGENTO, C.; TIRELLI, A.; GIULINI, A. Age – specific nomogram for the decline in antral follicle count throughout the reproductive period. **Fertil Steril.**, Modena, v. 95, n. 2, p. 684-8, 2011.

LI, H.W.R.; LEE, V.C.Y.; LAU, E.Y.L.; YEUNG, W.S.B.; HO, P.C.; NG, E.H.Y. Role of Baseline antral follicle count and anti-mullerian hormone in prediction of cumulative live birth in the first in vitro fertilization cycle: A retrospective cohort analysis. **Plos One**, Hong Kong, v. 8, n. 4, p. 1-7, 2013.

LUKASZUK, K.; KUNICKI, M.; LISS, J.; LUKASZUK, M.; JAKIEL, G. Use of ovarian reserve parameters for predicting live births in women undergoing in vitro fertilization. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, Gdansk, v. 168, n. 2, p. 173-7, 2013.

MAHESHEARI, A.; FOWLER, P.; BHATTACHARYA, S. Assessment of ovarian reserve – should we perform tests of ovarian reserve routinely? **Hum Reprod.**, Aberdeen, v. 21, n. 11, p. 2729-35, 2006.

MASEELALL, P.B.; HERNANDEZ-REY, A.E.; OH, C.; MAAGDENBERG, T.; MCCULLOH, D.H.; MCGOVERN, P.G. Antral follicle count is a significant predictor of livebirth in vitro fertilization cycles. **Fertil Steril.**, New Jersey, v. 91, n. 4, p. 1595-7, 2009.

MAYER, J.F.; JONES, E.L.; DOWLING-LACEY, D.; NEHCHIRI, F.; MUASHER, S.J.; GIBBONS, W.E. Total quality improvement in the IVF laboratory: choosing indicators of quality. **Reprod Biomed Online**, Norfolk, v. 7, n. 6, p. 695–9, 2003.

MELO, M.A.; GARRIDO, N.; ALVAREZ, C.; BELLVER, J.; MESEQUER, M.; PELLICER, A. Antral follicle count (AFC) can be used in the prediction of ovarian response but cannot predict the oocyte/embryo quality or the in vitro fertilization outcome in an egg donation program. **Fertil Steril.**, Valencia, v. 91, n. 1, p. 148–56, 2009.

MUTTUKRISHNA, S.; MCGARRIGLE, H.; WAKIM, R.; KHADUM, I.; RANIERI, D.M.; SERHAL, P. Antral follicle count, anti-mullerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? **BJOG**, London, v. 112, n. 10, p. 1384-90, 2005.

NG, E.H.; YEUNG, W.S.; FONG, D.Y.; HO, P.C. Effects of age on hormonal and ultrasound markers of ovarian reserve in Chinese women with proven fertility. **Hum Reprod.**, Hong Kong, v. 18, n. 10, p. 2169-74, 2003.

POPOVIC-TODOROVIC, B.; LOFT, A.; LINDHARD, A.; BANGSBOLL, S.; ANDERSSON, A.M.; ANDERSEN, A.N. A prospective study of predictive factors of ovarian response in standard IVF/ICSI patients treated with recombinant FSH. A suggestion for a recombinant FSH dosage normogram. **Hum Reprod.**, Copenhagen, v. 18, n. 4, p. 781-7, 2003.

REUSS, M.L.; KLINE, J.; SANTOS, R.; LEVIN, B.; TIMOR-TRITSCH, I. Age and the ovarian follicle pool assessed with transvaginal ultrasonography. **Am J Obstet Gynecol.**, New York, v. 174, n. 2, p. 624–7, 1996.

SHEFFER, G.J.; BROEKMANS, F.J.M.; BANCSI, L.F.; HABBEMA, J.D.F.; LOOMAN, C.W.N.; TE VELDE, E.R. Quantitative transvaginal two-and three-dimensional sonography of the ovaries: reproducibility of antral follicle counts. **Ultrasound Obstet Gynecol.**, Utrecht, v. 20, n. 3, p. 270-5, 2002.

SILBERSTEIN, T.; MACLAUGHLIN, D.T.; SHAI, T.; TRIMARCHI, J.R.; LAMBERT-MESSERLIAN, G.; SEIFER, D.B. Mullerian inhibiting substance levels at the time of HCG administration in IVF cycles predict both ovarian reserve and embryo morphology. **Hum Reprod.**, Providence, v. 21, n. 1, p. 159-63, 2006.

SILVA, A.L.B.; VILODRE, L.C.F. Avaliação da reserva ovariana: métodos atuais. **Femina**, Porto Alegre, v. 37, n. 3, p. 149-54, 2009.

SOUZA, M.C.B.; SOUZA, M.M.; OLIVEIRA, J.B.A.; HENRIQUES, C.A.; CARDOSO, F.F.O.; MANCEBO, A.C.A.; ROCHA, C.A. Utilização da contagem de folículos antrais para predição do padrão de resposta em ciclos de hiperestimulação controlada com antagonista de GnRH. **Rev Bras Ginecol Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 1, p. 36-41, 2007.

SUNKARA, S.K.; RITTENBERG, V.; RAINE-FENNING, N.; BHATTACHARYA, S.; ZAMORA, J.; COOMARASAMY, A. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. **Hum Reprod.**, London, v. 26, n. 7, p. 1768–74, 2011.

TE VELDE, E.R.; PEARSON, P.L. The variability of female reproductive ageing. **Hum Reprod Update**, Utrecht, v. 8, n. 2, p. 141-54, 2002.

TOMAS, C.; NUOJUA-HUTTUNEN, S.; MARTIKAINEN, H. Pretreatment transvaginal ultrasound examination predicts ovarian responsiveness to gonadotrophins in in-vitro fertilization. **Hum Reprod.**, Finland, v. 12, n. 2, p. 220-3, 1997.

TOMSU, M.; SHARMA, V.; MILLER, D. Embryo quality and IVF treatment outcomes may correlate with different sperm comet assay parameters. **Hum Reprod.**, Sheffield, v. 17, n. 7, p. 1856–62, 2002.

TSUJI, I.; AMI, K.; MIYAZAKI, A.; HUJINAMI, N.; HOSHIAI, H. Benefit of diagnostic laparoscopy for patients with unexplained infertility and normal hysterosalpingography findings. **Tohoku J Exp Med**, Osaka, v. 219, n. 1, p. 39-42, 2009.

TUFAN, E.; ELTER, K.; DURMUSOGLU, F. Assessment of reproductive ageing patterns by hormonal and ultrasonographic ovarian reserve tests. **Hum Reprod.**, Istanbul, v. 19, n. 11, p. 2484-9, 2004.

VAN ZONNEVELD, P.; SCHEFFER, G.J.; BROEKMANS, F.J.; BLANKENSTEIN, M.A.; DE JONG, F.H.; LOOMAN, C.W.; et al. Do cycle disturbances explain the age-related decline of female fertility? Cycle characteristics of women aged over the 40 years with a reference population of young women. **Hum Reprod.**, The Netherlands, v. 18, n. 3, p. 495-501, 2003.

WALLACE, W.H.; KELSEY, T.W. Ovarian reserve and reproductive age may be determined from measurement of ovarian volume by transvaginal sonography. **Hum Reprod.**, United Kingdom, v. 19, n. 7, p. 1612-7, 2004.

YONG, P.Y.; BAIRD, D.T.; THONG, K.J.; MCNEILLY, A.S.; ANDERSON, R.A. Prospective analysis of the relationships between the ovarian follicle cohort and basal FSH concentration, the inhibin response to exogenous FSH and ovarian follicle number at different stages of the normal menstrual cycle and after pituitary down-regulation. **Hum Reprod.**, Edinburgh, v. 18, n. 1, p. 35-44, 2003.

ANEXO I

Planilha da relação de pacientes

CÓDIGO	IDADE (anos)	G	P	A	CFA	TERCIL (CFA)	OÓCITOS	TESTE GRAVIDEZ	PROTOCOLO	DIAGN. INFERTILIDADE
1009	39	0	0	0	6	ATÉ 10	2	2	L	Idade avançada
1060	30	0	0	0	15	11 A 22	11	2	L	Fator masc.
994	29	0	0	0	17	11 A 22	7	2	L	Endometriose
972	26	0	0	0	17	11 A 22	3	2	L	SOP
997	44	0	0	0	7	ATÉ 10	3	2	L	Idade avançada
1065	35	0	0	0	13	11 A 22	3	2	L	Sem causa aparente
1040	28	0	0	0	11	11 A 22	7	2	L	Fator masc.
1068	31	2	2	0	10	ATÉ 10	9	2	L	Fator tubáreo
20	31	3	0	3	33	≥ 23	11	2	C	Fator tubáreo
1082	31	0	0	0	15	11 A 22	6	2	L	Fator masc.
181	41	0	0	0	8	ATÉ 10	6	2	L	Idade avançada
1033	29	0	0	0	12	11 A 22	7	2	C	Endometriose
1097	28	0	0	0	16	11 A 22	8	-	L	SOP
1107	32	0	0	0	10	ATÉ 10	10	2	L	Fator masc.
958	32	0	0	0	27	≥ 23	4	1	L	Endometriose
1118	26	0	0	0	19	11 A 22	11	-	C	Fator masc.
1099	24	2	0	2	9	ATÉ 10	2	2	C	Fator tubáreo
1095	37	0	0	0	26	≥ 23	3	2	C	SOP
264	33	0	0	0	6	ATÉ 10	1	2	C	Endometriose
1137	41	4	3	1	7	ATÉ 10	5	2	C	Fator tubáreo
1108	28	0	0	0	24	≥ 23	4	2	C	Endometriose
1092	33	0	0	0	11	11 A 22	6	1	L	Sem causa aparente
299	35	0	0	0	23	≥ 23	13	2	L	SOP
1126	29	0	0	0	14	11 A 22	3	1	L	Fator masc.
1129	23	0	0	0	55	≥ 23	5	1	C	Sem causa aparente
1043	33	0	0	0	8	ATÉ 10	2	2	L	Fator tubáreo
405	35	1	1	0	20	11 A 22	3	1	L	Fator masc.
776	42	0	0	0	11	11 A 22	1	-	L	Idade avançada
1009	39	0	0	0	16	11 A 22	1	-	C	Fator masc.
1165	43	2	1	1	9	ATÉ 10	4	2	L	Idade avançada
1158	34	0	0	0	8	ATÉ 10	5	1	C	Sem causa aparente
370	34	1	0	1	15	11 A 22	14	1	C	SOP
1100	28	0	0	0	28	≥ 23	6	1	L	Sem causa aparente
1139	35	0	0	0	9	ATÉ 10	9	2	L	Fator masc.
1106	34	0	0	0	8	ATÉ 10	2	1	C	Endometriose
1050	40	0	0	0	8	ATÉ 10	1	2	C	Sem causa aparente
1016	38	0	0	0	4	ATÉ 10	2	1	L	Fator masc.
1110	37	2	2	0	9	ATÉ 10	4	1	L	Fator tubáreo

CÓDIGO	IDADE (anos)	G	P	A	CFA	TERCIL (CFA)	OÓCITOS	TESTE GRAVIDEZ	PROTOCOLO	DIAGN. INFERTILIDADE
1055	31	2	2	0	24	≥ 23	7	2	C	Fator tubáreo
1189	25	0	0	0	11	11 A 22	3	2	L	Fator masc.
1059	40	0	0	0	3	ATÉ 10	2	2	L	Idade avançada
943	31	0	0	0	37	≥ 23	3	2	C	Sem causa aparente
1065	36	0	0	0	16	11 A 22	5	2	L	Sem causa aparente
1124	35	0	0	0	13	11 A 22	4	1	L	Fator masc.
1146	33	0	0	0	22	11 A 22	5	2	C	Fator masc.
1077	26	0	0	0	25	≥ 23	11	2	L	Oligoovulação
865	38	0	0	0	21	11 A 22	1	2	C	SOP
1088	32	0	0	0	9	ATÉ 10	1	2	L	Endometriose
1208	35	0	0	0	16	11 A 22	16	1	C	Fator tubáreo
722	38	1	0	1	8	ATÉ 10	3	2	C	Endometriose
728	34	0	0	0	19	11 A 22	15	-	C	Endometriose
764	27	0	0	0	19	11 A 22	15	-	C	Fator masc.
1144	30	0	0	0	17	11 A 22	5	1	L	Fator masc.
1200	30	0	0	0	12	11 A 22	11	2	L	Endometriose
1153	30	0	0	0	13	11 A 22	6	1	L	Sem causa aparente
751	33	0	0	0	31	≥ 23	12	2	C	Fator tubáreo
1165	43	2	1	1	8	ATÉ 10	5	2	C	Idade avançada
1148	29	0	0	0	26	≥ 23	7	1	C	Fator masc.
961	28	0	0	0	15	11 A 22	4	2	C	Fator masc.
806	46	0	0	0	4	ATÉ 10	2	-	C	Idade avançada
923	38	2	2	0	15	11 A 22	8	1	L	Fator tubáreo
726	33	0	0	0	16	11 A 22	14	1	L	Fator masc.
771	31	0	0	0	9	ATÉ 10	6	1	C	Fator masc.
1233	34	0	0	0	20	11 A 22	14	2	L	Fator masc.
1234	29	0	0	0	22	11 A 22	10	-	L	Fator masc.
1050	40	0	0	0	3	ATÉ 10	2	2	C	Idade avançada
1260	29	2	2	0	25	≥ 23	15	1	C	Fator masc.
1227	27	0	0	0	21	11 A 22	9	1	C	Fator masc.
1125	36	0	0	0	12	11 A 22	2	1	L	Oligoovulação
948	40	0	0	0	14	11 A 22	3	2	C	Idade avançada
1236	39	3	3	0	16	11 A 22	3	2	C	Fator tubáreo
1307	32	0	0	0	20	11 A 22	12	2	L	SOP
969	33	0	0	0	57	≥ 23	8	-	C	Fator masc.
1324	33	0	0	0	15	11 A 22	4	-	C	SOP
1189	25	0	0	0	13	11 A 22	7	2	C	Fator masc.
812	37	3	3	0	6	ATÉ 10	1	1	C	Fator tubáreo
994	29	0	0	0	15	11 A 22	7	1	L	Endometriose
1284	41	1	0	1	9	ATÉ 10	2	2	C	Idade avançada
1344	43	0	0	0	13	11 A 22	6	2	L	Idade avançada
1340	28	0	0	0	23	≥ 23	6	1	C	Sem causa aparente
1338	21	0	0	0	31	≥ 23	9	2	C	SOP

CÓDIGO	IDADE (anos)	G	P	A	CFA	TERCIL (CFA)	OÓCITOS	TESTE GRAVIDEZ	PROTOCOLO	DIAGN. INFERTILIDADE
1347	19	0	0	0	30	≥ 23	15	-	L	Fator masc.
1343	43	0	0	0	15	11 A 22	8	2	L	Idade avançada
1241	38	0	0	0	11	11 A 22	5	-	C	Fator tubáreo
869	41	1	0	1	15	11 A 22	7	2	L	Idade avançada
1333	24	3	3	0	12	11 A 22	6	1	L	Fator tubáreo
773	27	0	0	0	48	≥ 23	6	2	L	Fator masc.
1342	36	0	0	0	9	ATÉ 10	7	1	C	Fator masc.
1363	34	0	0	0	22	11 A 22	10	1	L	Fator masc.
1059	41	0	0	0	6	ATÉ 10	3	2	C	Idade avançada
1294	35	0	0	0	3	ATÉ 10	2	2	L	Fator masc.
594	31	0	0	0	20	11 A 22	7	1	C	Sem causa aparente
1291	25	0	0	0	20	11 A 22	5	2	C	SOP
1376	39	0	0	0	24	≥ 23	4	-	L	Sem causa aparente
1258	36	0	0	0	11	11 A 22	1	-	L	Endometriose
1075	29	0	0	0	21	11 A 22	11	2	L	Fator tubáreo
1399	40	1	1	0	16	11 A 22	10	1	L	Fator masc.
1407	35	1	1	0	5	ATÉ 10	4	-	L	Endometriose
1450	24	0	0	0	32	≥ 23	2	1	C	SOP
1241	39	0	0	0	10	ATÉ 10	4	-	L	Fator tubáreo
1405	26	0	0	0	40	≥ 23	15	-	L	Fator masc.
1328	30	0	0	0	12	11 A 22	3	2	L	SOP
1128	34	3	3	0	33	≥ 23	5	2	C	Fator tubáreo
1408	31	0	0	0	8	ATÉ 10	7	-	L	SOP
352	38	0	0	0	19	11 A 22	3	2	C	Endometriose
1449	27	0	0	0	35	≥ 23	10	-	C	SOP
1395	44	0	0	0	11	11 A 22	4	2	L	Idade avançada
1481	42	0	0	0	9	ATÉ 10	5	2	C	Miomatose
1411	24	0	0	0	31	≥ 23	3	2	C	Fator masc.
1494	36	1	1	0	13	11 A 22	1	-	C	Fator masc.
722	39	1	0	1	3	ATÉ 10	3	2	L	Endometriose
1475	42	0	0	0	15	11 A 22	5	1	C	Fator masc.
1376	39	0	0	0	24	≥ 23	4	2	L	Sem causa aparente
1367	29	0	0	0	10	ATÉ 10	7	2	L	Fator masc.
1315	26	0	0	0	40	≥ 23	3	2	L	SOP
1534	34	2	0	2	45	≥ 23	6	2	C	SOP
716	30	0	0	0	7	ATÉ 10	6	1	L	Fator tubáreo
1526	41	2	2	0	7	ATÉ 10	2	1	C	Fator tubáreo
1540	41	1	1	0	9	ATÉ 10	5	2	C	Fator masc.
1537	29	0	0	0	20	11 A 22	14	-	C	SOP
1487	27	4	4	0	13	11 A 22	7	1	L	Fator tubáreo
1108	30	0	0	0	21	11 A 22	11	1	C	Fator tubáreo
1241	39	0	0	0	17	11 A 22	5	-	C	Fator tubáreo
1564	34	0	0	0	85	≥ 23	6	-	C	SOP

CÓDIGO	IDADE (anos)	G	P	A	CFA	TERCIL (CFA)	OÓCITOS	TESTE GRAVIDEZ	PROTOCOLO	DIAGN. INFERTILIDADE
1500	25	0	0	0	28	≥ 23	12	-	C	Fator masc.
1570	27	0	0	0	25	≥ 23	8	1	C	Fator masc.
1509	41	0	0	0	10	ATÉ 10	5	1	C	Idade avançada
1327	39	0	0	0	11	11 A 22	6	2	C	Sem causa aparente
1571	34	0	0	0	20	11 A 22	11	2	C	Endometriose
1611	41	0	0	0	15	11 A 22	10	2	C	SOP
1594	29	0	0	0	18	11 A 22	12	2	C	Fator masc.
1552	32	2	2	0	38	≥ 23	10	2	L	Fator tubáreo
1278	34	2	2	0	28	≥ 23	6	1	L	Fator masc.
1369	30	0	0	0	14	11 A 22	12	2	C	Fator masc.
1624	40	3	3	0	8	ATÉ 10	9	2	C	Fator masc.
1409	30	2	2	0	42	≥ 23	10	1	C	Fator tubáreo
943	32	0	0	0	15	11 A 22	3	2	C	Sem causa aparente
1204	40	0	0	0	7	ATÉ 10	2	2	C	Idade avançada
1578	33	0	0	0	43	≥ 23	19	-	C	Preserv. fertilidade
1615	19	0	0	0	30	≥ 23	15	1	C	Fator masc.
1641	33	1	1	0	11	11 A 22	6	1	C	Fator masc.
1540	40	1	1	0	7	ATÉ 10	4	2	L	Fator masc.
869	41	1	0	1	13	11 A 22	2	-	C	Idade avançada
1543	40	0	0	0	7	ATÉ 10	1	-	C	Idade avançada
1324	34	0	0	0	22	11 A 22	8	-	C	SOP
1639	30	0	0	0	33	≥ 23	7	-	C	Fator masc.
1242	32	0	0	0	18	11 A 22	8	1	C	Fator masc.
1432	27	2	2	0	12	11 A 22	19	-	C	Fator tubáreo
1554	35	3	2	1	13	11 A 22	5	2	C	Fator tubáreo
379	33	0	0	0	11	11 A 22	8	1	C	Fator masc.
1592	35	0	0	0	11	11 A 22	2	2	C	Fator tubáreo
1444	30	0	0	0	40	≥ 23	7	-	C	Fator tubáreo
902	36	0	0	0	8	ATÉ 10	5	2	C	Fator masc.
948	41	0	0	0	14	11 A 22	1	2	C	Fator masc.
722	39	1	0	1	4	ATÉ 10	1	2	C	Endometriose
1594	29	0	0	0	27	≥ 23	16	1	C	Fator masc.
1642	29	2	2	0	13	11 A 22	11	1	C	Fator tubáreo
1665	39	0	0	0	13	11 A 22	7	-	C	Preserv. fertilidade
1492	37	1	1	0	8	ATÉ 10	4	2	C	Fator masc.
1443	43	2	2	0	7	ATÉ 10	6	1	C	Fator tubáreo
1730	34	0	0	0	16	11 A 22	4	2	C	Endometriose
1554	35	3	2	1	13	11 A 22	2	2	C	Fator tubáreo
1558	34	1	0	1	17	11 A 22	9	1	L	Endometriose
1721	39	0	0	0	12	11 A 22	3	2	C	Idade avançada
1204	41	0	0	0	9	ATÉ 10	2	2	C	Idade avançada
61	30	3	3	0	16	11 A 22	10	2	C	Fator tubáreo

CÓDIGO	IDADE (anos)	G	P	A	CFA	TERCIL (CFA)	OÓCITOS	TESTE GRAVIDEZ	PROTOCOLO	DIAGN. INFERTILIDADE
1465	31	0	0	0	11	11 A 22	17	1	L	Endometriose
1684	23	0	0	0	11	11 A 22	12	1	C	SOP
1327	38	0	0	0	23	≥ 23	12	2	C	Sem causa aparente
1592	36	0	0	0	7	ATÉ 10	2	2	C	Fator tubáreo
1529	26	0	0	0	20	11 A 22	7	2	C	Fator tubáreo
1545	25	0	0	0	15	11 A 22	9	2	C	Fator masc.
1587	32	2	2	0	15	11 A 22	12	-	L	Fator tubáreo
1781	37	0	0	0	13	11 A 22	2	-	C	Preserv. fertilidade
1714	39	0	0	0	4	ATÉ 10	1	2	C	Idade avançada
1411	25	0	0	0	31	≥ 23	12	-	L	Fator masc.
1773	35	0	0	0	12	11 A 22	7	2	C	Fator tubáreo
1786	33	0	0	0	7	ATÉ 10	2	-	C	Preserv. fertilidade
1726	38	0	0	0	14	11 A 22	3	2	C	Fator masc.

G: número de gestações

P: número de partos

A: número de abortos

CFA: contagem de folículos antrais

1: teste de gravidez positivo

2: teste de gravidez negativo

L: protocolo longo (agonista de GnRH)

C: protocolo curto (antagonista de GnRH)

SOP: Síndrome do Ovário Policístico

ANEXO II

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
UBERLÂNDIA/MG



PROJETO DE PESQUISA

Título: Papel da contagem de folículos antrais por meio da ultrassonografia como fator preditor de sucesso em reprodução assistida

Área Temática:

Área 2. Reprodução Humana.

Versão: 2

CAAE: 02509712.0.0000.5152

Pesquisador: ANGÉLICA LEMOS DEBZ DINIZ

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia/ UFU/ MG

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 113.650

Data da Relatoria: 14/09/2012

Apresentação do Projeto:

A pesquisadora principal atua na área temática do estudo, que é a reprodução assistida. O projeto se interessa na investigação de fatores associados ao sucesso de tal procedimento, com foco específico sobre a contagem de folículos antrais (CFA) mediante ultrassonografia. Em hipótese, a equipe supõe que a CFA pode ser útil como um dos critérios para se individualizar o tratamento de reprodução assistida.

Objetivo da Pesquisa:

Investigar, em pacientes submetidas a técnicas de reprodução assistida, se a CFA no início do ciclo menstrual se associa ao número de folículos em desenvolvimento após estímulo hormonal.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os critérios de seleção são pertinentes aos propósitos do estudo.

Como os procedimentos médicos de interesse foram realizados de forma independente da pesquisa, não foram identificados riscos adicionais relevantes na proposta, exceto quanto à manutenção de sigilo de dados pessoais. Esse último é minimizado pela garantia de sigilo e pela confidencialidade na manipulação das informações de interesse.

Não haverá benefício direto às mulheres que tiverem seus dados avaliados, porém existe potencial para benefícios gerais aos pacientes que necessitem de procedimentos semelhantes, especialmente pela potencial individualização do estímulo hormonal e consequente redução de custos e riscos de eventos adversos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A proposta consiste de um estudo retrospectivo mediante análise de registros médicos (prontuários) de 200 mulheres, identificadas dentre as pacientes de um centro médico particular de reprodução assistida. Tais mulheres foram submetidas a estímulo hormonal para desenvolvimento de folículos ovarianos com objetivo assistencial, e, em um momento específico do tratamento, foram avaliadas por ultrassonografia para determinação da CFA. O estudo consiste em avaliar dados obtidos pela ultrassonografia com o número de folículos desenvolvidos ao final da etapa de estimulação.

Para análise dos dados obtidos, descreve-se a aplicação de testes estatísticos para comparação de médias (teste t ou Mann-Whitney), e, após correção, teste de correlação de Spearman.

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica

Bairro: Santa Mônica

CEP: 38.408-144

UF: MG

Município: UBERLÂNDIA

Telefone: (34)3239-4131

Fax: (34)3239-4335

E-mail: cep@propp.ufu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA/MG



Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentadas a folha de rosto, declarações das instituições participantes e da equipe proponente.

Os pesquisadores assumem os custos do estudo.

A equipe proponente solicita dispensa de aplicação de TCLE, justificando que as pacientes "já assinaram o TCLE antes da realização do procedimento de reprodução assistida... para realização de estudos científicos". Ainda que se concorde com a dispensa pelo eminente caráter retrospectivo da proposta, torna-se necessário esclarecer à equipe proponente que não se considera eticamente adequada a obtenção de consentimentos gerais, que não especifiquem detalhadamente os propósitos, procedimentos, riscos e benefícios de cada protocolo de pesquisa que se deseje executar com a participação de seres humanos enquanto sujeitos de pesquisa.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências, apontadas no parecer 97170 datado de 14/09/12, foram atendidas.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Data para entrega de Relatório Final: agosto de 2013.

OBS.: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

Orientações ao pesquisador :

¿ O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

¿ O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.

¿ O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel de o pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária ¿ ANVISA ¿ junto com seu posicionamento.

¿ Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res.251/97, item III.2.e). O prazo para entrega de relatório é de 120 dias após o término da execução prevista no cronograma do projeto, conforme norma.

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
UBERLÂNDIA/MG



Data para entrega de Relatório Final: agosto de 2013.

OBS.: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

Orientações ao pesquisador :

¿ O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

¿ O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.

¿ O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel de o pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária ¿ ANVISA ¿ junto com seu posicionamento.

¿ Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res.251/97, item III.2.e). O prazo para entrega de relatório é de 120 dias após o término da execução prevista no cronograma do projeto, conforme norma.

UBERLANDIA, 03 de Outubro de 2012

Assinado por:

Sandra Terezinha de Farias Furtado

(Coordenador)

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica

Bairro: Santa Mônica

CEP: 38.408-144

UF: MG

Município: UBERLANDIA

Telefone: (34)3239-4131

Fax: (34)3239-4335

E-mail: cep@propp.ufu.br