



UNIVERSIDADE BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Correlação dos parâmetros de reserva ovárica nos ciclos de Procriação Medicamente Assistida

Vanessa Andreia Paulino Albino

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Ciclo de Estudos Integrado)

Orientador: Doutor Renato Martins
Coorientadora: Doutora Joana Aidos
Coorientadora: Professora Doutora Célia Nunes

Covilhã, janeiro de 2017

“Eles não sabem que o sonho é uma constante da vida tão concreta e definida como outra coisa qualquer (...) Eles não sabem que o sonho é tela, é cor (...) Eles não sabem, nem sonham, que o sonho comanda a vida, que sempre que um Homem sonha o mundo pula e avança como bola colorida entre as mãos de uma criança.” - Pedra Filosofal, António Gedeão

“Infertilidade: quando ter um filho é um sonho adiado (mas nem sempre impossível)” - Autor
Desconhecido

Dedicatória

O presente trabalho é dedicado aos que contribuíram e contribuem para o meu enriquecimento pessoal e profissional, especialmente à minha família. A eles devo quem sou e o que sou.

Agradecimentos

Ao meu orientador Doutor Renato Martins por todo o apoio, ajuda, cordialidade, esclarecimento, prontidão e orientação, sem os quais este trabalho não seria possível.

À minha coorientadora Doutora Joana Aidos pela disponibilidade, paciência, amabilidade, atenção, esclarecimento e contributo indispensáveis para a execução da tese.

À minha coorientadora Professora Doutora Célia Nunes por me ter desmistificado o manuseamento dos programas estatísticos, por todo o ensinamento esclarecedor que me facultou, pelo apoio incondicional, pelo carinho e pela disponibilidade constante, sendo a sua ajuda imprescindível.

Ao senhor Isaac Fernandes por contribuir com a sua simpatia e pelas horas dedicadas a facultar processos clínicos e esclarecimentos.

À minha família pelo apoio constante, pela paciência e pela motivação diária que me conforta.

Ao André Branco, a “pedra angular” da minha vida e sem dúvida a “força motriz” para a concretização de todas as minhas aspirações, pelo apoio incondicional em todos os meus objetivos e sonhos de vida e pelo esforço, ajuda e dedicação facultados aquando a realização da minha dissertação.

Resumo

Introdução

Sendo a infertilidade um problema da atualidade, com um grande impacto pessoal e social, e a avaliação da capacidade reprodutiva feminina um desafio frequente para o médico nos tratamentos de Procriação Medicamente Assistida, este tema apresenta-se com extrema relevância para uma abordagem mais avincada.

O recurso a testes bioquímicos e de imagem, embora de baixa sensibilidade e especificidade, tem sido usado para indiretamente predizer a reserva ovárica e, deste modo, orientar o tratamento nesta área, contribuindo para o sucesso das técnicas de Fertilização *In Vitro* e de Injeção IntraCitoplasmática de Espermatozoides.

Objetivo

O presente trabalho visa correlacionar os marcadores de reserva ovárica (Hormona Folículo Estimulante, Hormona Luteinizante, Hormona Anti-Mülleriana, Estradiol, Contagem de Folículos Antrais e idade da mulher) com os ovócitos obtidos por punção, a fim de determinar o(s) parâmetro(s) que melhor se relaciona(m) com a reserva ovárica nos ciclos de Procriação Medicamente Assistida.

Métodos

Estudo retrospectivo e observacional, com uma amostra constituída por 156 mulheres dos 18 aos 40 anos, com uma média de idades aproximadamente de 34 anos (33.88 ± 3.892), submetidas a Fertilização *In Vitro* ou Injeção IntraCitoplasmática de Espermatozoides na Unidade de Medicina Reprodutiva do Centro Hospitalar Cova da Beira, entre 2011 e 2014.

Para a análise dos dados foram aplicados alguns conceitos de estatística descritiva e algumas técnicas de inferência estatística, considerando-se um nível de significância de 5%. Utilizou-se o coeficiente de correlação linear de *Pearson*, sempre que os seus pressupostos se verificaram, ou em alternativa o coeficiente ρ de *Spearman*. Obteve-se um modelo de regressão linear múltiplo preditivo dos ovócitos obtidos.

Resultados

Correlacionando-se a idade com os diferentes marcadores de reserva ovárica verificou-se que existe uma correlação significativa, sendo negativa com a Hormona Anti-Mülleriana, a Contagem de Folículos Antrais e os ovócitos obtidos ($p < 0.05$). De salientar que a correlação é moderada entre a idade e a Contagem de Folículos Antrais.

Conclui-se ainda que os ovócitos obtidos apresentam uma correlação significativa, sendo forte positiva com a Hormona Anti-Mülleriana e moderada positiva com a Contagem de Folículos Antrais ($p < 0.05$). A correlação com a Hormona Folículo Estimulante é significativa e

negativa ($p < 0.05$).

Obteve-se um modelo de regressão linear que mostra que os parâmetros Hormona Anti-Mülleriana e Contagem de Folículos Antrais se consideram significativos na predição dos ovócitos obtidos.

Conclusões

A idade da mulher influencia significativamente o seu resultado reprodutivo, contudo, por si só, não o prediz, sendo a Hormona Folículo Estimulante, a Contagem de Folículos Antrais e a Hormona Anti-Mülleriana parâmetros promissores para avaliar a reserva ovárica.

Contudo, comparativamente à Hormona Folículo Estimulante, a Contagem de Folículos Antrais e a Hormona Anti-Mülleriana apresentam uma correlação superior com os ovócitos obtidos, conferindo-lhes vantagem como marcadores da reserva ovárica. Estes resultados corroboram os obtidos em estudos anteriores.

Palavras-Chave

Fertilização *In Vitro*, Infertilidade, Injeção IntraCitoplasmática de Espermatozoides, Marcadores, Reserva Ovárica.

Abstract

Introduction

Since infertility is a current problem, with huge personal and social impact, and the evaluation of female reproductive capacity is a frequent challenge for doctors in medically assisted procreation treatments, this topic is extremely relevant for a better approach.

In this regard, the use of biochemical and imaging tests, although with low sensitivity and specificity, has been used to indirectly predict the ovarian reserve and, thus, to guide the treatment infertility, contributing to the success of the techniques like In Vitro Fertilization and Intracytoplasmic Sperm Injection.

Objective

The present study aims to correlate ovarian reserve markers (Follicle-Stimulating Hormone, Luteinizing Hormone, Anti-Müllerian Hormone, Estradiol, Antral Follicle Count and woman's age) with oocytes obtained by puncture and thus to determine the parameter(s) that best relate(s) to the ovarian reserve in the cycles of Medically Assisted Procreation.

Methods

In order to achieve our objectives an retrospective and observational study was conducted. For this purpose, a sample of 156 women with ages between 18 and 40 years old, with a mean age of approximately 34 years (33.88 ± 3.892), was considered and submitted to In Vitro Fertilization or Intracytoplasmic Sperm Injection at the Reproductive Medicine Unit of Cova da Beira Hospital Center, between the time period of 2011 and 2014.

In order to evaluate our proposal, some concepts of descriptive statistics and some techniques of statistical inference have been applied, with a significance level of 5%. We resort to Pearson's linear correlation coefficient, whenever its assumptions were verified, or to Spearman correlation coefficient, ρ , otherwise. As a result, a predictive multiple linear regression model of oocytes was obtained.

Results

The results obtained show that there is a significant negative correlation with Anti-Müllerian Hormone, Antral Follicle Count and oocytes obtained ($p < 0.05$) between the age and the different ovarian reserve markers. It is important to stress that the correlation between the age and the Antral Follicle Count is moderate.

We can also conclude that the oocytes obtained indicate a significant correlation, with Anti-Müllerian Hormone (strong positive correlation) and with the Antral Follicle Count (moderate positive correlation) ($p < 0.05$). The correlation with Follicle-Stimulating Hormone is

significant and negative ($p < 0.05$).

As a result of our experiments, we obtained a linear regression model which shows that the Anti-Müllerian Hormone and Antral Follicle Count parameters are significant in the prediction of oocytes.

Conclusions

We can conclude that while the age of the woman can significantly influence her reproductive outcome, it cannot predict it by itself and should be complemented, with Follicle-Stimulating Hormone, Antral Follicle Count and Anti-Müllerian Hormone parameters, which have shown to be promising features to evaluate the ovarian reserve.

A more detailed analysis on this, led us to also conclude that, the Antral Follicle Count and the Anti-Müllerian Hormone present a superior correlation with the oocytes obtained, when compared to the Follicle-Stimulating Hormone, thus conferring them an advantage as markers of the ovarian reserve. The results obtained corroborate those of previous studies.

Keywords

In Vitro Fertilization, Infertility, Intracytoplasmic Sperm Injection, Markers, Ovarian Reserve.

Índice

Dedicatória.....	V
Agradecimentos	vii
Resumo	ix
Palavras-Chave	x
Abstract	xi
Keywords	xii
Lista de figuras.....	xv
Lista de tabelas	xvii
Lista de acrónimos.....	xix
1. Introdução	1
2. Materiais e Métodos.....	3
2.1. Tipo de estudo.....	3
2.2. Recolha de dados	3
2.3. Participantes do estudo e critérios de inclusão e de exclusão	3
2.4. Limites das variáveis em estudo	4
2.5. Métodos estatísticos.....	5
3. Resultados	6
3.1. Características das variáveis em estudo	6
3.2. Análise da correlação entre os vários marcadores de reserva ovárica	8
3.3. Obtenção de um modelo de regressão linear múltiplo	11
4. Discussão.....	13
4.1. Correlação da idade da mulher com os restantes marcadores de reserva ovárica	13
4.2. Correlação entre os marcadores bioquímicos e o de imagem	13
4.3. Correlação e predição dos ovócitos obtidos com os marcadores de reserva ovárica ...	14
4.4. Importância do estudo	15
4.5. Perspetivas futuras	15
5. Conclusão	17
Bibliografia.....	19
Anexos	21
Anexo I - Pareceres.....	21
Anexo II - Verificação dos pressupostos para a utilização da estatística paramétrica	22
Anexo III - Verificação da adequação do modelo de regressão linear e análise de resíduos.	22
Anexo IV - Certificados	24

Lista de figuras

Figura 1 - Diagrama de dispersão entre a Idade da Mulher e a CFA.	9
Figura 2 - Diagrama de dispersão entre a FSH e a LH	9
Figura 3 - Diagrama de dispersão entre a CFA e a HAM.....	10
Figura 4 - Diagrama de dispersão entre a CFA e os Ovócitos Obtidos	10
Figura 5 - Diagrama de dispersão entre a HAM e os Ovócitos Obtidos	11
Figura A1 - Parecer da CES do CHCB	21
Figura A2 - Verificação se o modelo é adequado	22
Figura A3 - Verificação da homogeneidade das variâncias dos resíduos	23
Figura A4 - Certificado de apresentação no VIII Congresso MedUBI	24
Figura A5 - Certificado de apresentação no V Simpósio da Acta Médica Portuguesa	25
Figura A6 - Certificado de apresentação na Reunião de Serviço de Obstetrícia e Ginecologia do CHCB	26
Figura A7 - Certificado de aprovação para publicação pela Acta Médica Portuguesa- <i>Student</i> como <i>Online Post</i>	27

Lista de tabelas

Tabela 1 - Interpretação da correlação existente entre as variáveis	5
Tabela 2 - Características da amostra	6
Tabela 3 - Características dos marcadores de reserva ovárica	7
Tabela 4 - Correlação entre os vários marcadores de reserva ovárica.	8
Tabela 5 - Estimativa dos coeficientes de regressão	11
Tabela 6 - Variáveis excluídas do modelo	12
Tabela A1- Verificação da normalidade pelo Teste de Kolmogorov-Smirnov	22
Tabela A2 - Verificação dos pressupostos impostos aos erros do modelo	23

Lista de acrónimos

CES	Comissão de Ética para a Saúde
CFA	Contagem de Folículos Antrais
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E.
DGS	Direção Geral de Saúde
E2	Estradiol
FIV	Fertilização <i>In Vitro</i>
FSH	Hormona Folículo Estimulante
GnRH	Hormona Libertadora de Gonadotrofina
HAM	Hormona Anti-Mülleriana
hCG	Gonadotrofina Coriónica Humana
ICSI	Injeção IntraCitoplasmática de Espermatozoides
LH	Hormona Luteinizante
PMA	Procriação Medicamente Assistida
UMR	Unidade de Medicina Reprodutiva
ViF	<i>Variance Inflation Factor</i>

1. Introdução

A infertilidade é definida como a ausência de gravidez espontânea após o período mínimo de doze meses, com a prática regular de relações sexuais desprotegidas, apresentando uma prevalência conjugal de 15-20% na população portuguesa em idade reprodutiva (1,2). Este distúrbio pode ser classificado como primário, se não existirem gestações prévias, ou secundário, se anteriormente houve uma gravidez mesmo não resultando desta um nado-vivo (3). Como problema da atualidade, a infertilidade apresenta um enorme impacto pessoal e social, sendo um tema de extrema relevância para uma abordagem mais aprofundada, principalmente no que concerne ao seu tratamento, que se apresenta em constante evolução.

As metodologias das diversas alternativas terapêuticas estão amplamente disseminadas, pelo que se estimam mais de 3 milhões de crianças nascidas como resultado do seu uso (4), contudo são inerentes a indicação, contra-indicações e riscos, devendo ser devidamente avaliadas.

Um dos aspetos mais difíceis do tratamento em Procriação Medicamente Assistida (PMA) consiste na identificação e no aconselhamento dos doentes com remotas oportunidades de engravidar, que conjugado com o facto de as mulheres iniciarem a vida reprodutiva cada vez mais tarde, tornam a avaliação da capacidade reprodutiva feminina um desafio frequente para o médico (1,5).

Alguns autores sugerem que a idade, por si só, não prediz de forma credível a capacidade reprodutiva de uma mulher, deste modo outros métodos que avaliam essa função têm sido exaustivamente estudados (5).

A base biológica do declínio da fecundidade (probabilidade de gravidez por ciclo menstrual) com o aumento da idade da mulher envolve vários fatores, incluindo o declínio da *pool* de folículos ováricos, designada por reserva ovárica (5). Assim, testes bioquímicos [Hormona Folículo Estimulante (FSH), Hormona Luteinizante (LH), Hormona Anti-Mülleriana (HAM), Inibina-B e Estradiol (E2)] e de imagem [Contagem de Folículos Antrais (CFA)] têm sido usados para predizerem indiretamente a reserva ovárica, a produção de ovócitos e a taxa de gravidez (3,5-7).

Estes testes têm validade clínica no âmbito das técnicas de PMA e, embora apresentem baixa sensibilidade e especificidade, as avaliações realizadas anteriormente ao tratamento têm, em parte, contribuído para o sucesso dessas técnicas (7,8).

Segundo a Direção Geral de Saúde (DGS), a FSH sérica e a CFA obtidas por ecografia transvaginal são os testes mais frequentemente usados para avaliar a reserva ovárica, considerando-se que um nível elevado de FSH ao 2º, 3º ou 4º dia do ciclo pode significar uma diminuição da fertilidade e sugerir uma pior resposta aos tratamentos, enquanto que o

número de folículos antrais se correlaciona com a quantidade de ovócitos obtidos nas técnicas de PMA (8).

Tendo em linha de conta a revisão bibliográfica efetuada, a avaliação do potencial reprodutivo de uma mulher apresenta grandes dificuldades na obtenção de um parâmetro fidedigno e existem poucos dados na literatura que suportem a utilização de um único marcador para determinar a reserva ovárica, permanecendo controversa a melhor forma de a estimar. Deste modo é de extrema relevância a contínua investigação.

Em suma, não sendo possível alterar a funcionalidade reprodutiva dos ovários, a avaliação da sua reserva constitui uma abordagem exequível, visando o presente estudo determinar o(s) melhor(es) parâmetro(s) que se relaciona(m) com a reserva ovárica nos ciclos de PMA, tendo por base a análise de mulheres submetidas a FIV (Fertilização *In Vitro*) ou a ICSI (Injeção IntraCitoplasmática de Espermatozoides) na Unidade de Medicina Reprodutiva (UMR) do Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E. (CHCB), em quatro anos de atividade (de 2011 a 2014).

Assim, com base na introdução apresentada, o nosso estudo denota os seguintes objetivos:

1. Correlacionar a idade da mulher com os restantes marcadores de reserva ovárica;
2. Correlacionar os marcadores bioquímicos com os marcadores de imagem;
3. Correlacionar os ovócitos obtidos com os restantes marcadores de reserva ovárica;
4. Obter um modelo de regressão linear múltiplo preditivo dos ovócitos obtidos.

2. Materiais e Métodos

Este capítulo visa a descrição dos procedimentos referentes à investigação clínica e dos métodos aplicados no presente estudo.

2.1. Tipo de estudo

Corresponde a um estudo retrospectivo e observacional, efetuado com base nos processos clínicos de doentes do sexo feminino submetidas a técnicas de PMA (exclusivamente FIV e ICSI) na UMR do CHCB desde 1 de Janeiro de 2011 a 31 de Dezembro de 2014, sendo os dados recolhidos sem alteração do investigador.

2.2. Recolha de dados

Os dados dos pacientes incluídos neste estudo foram obtidos através dos processos clínicos constantes em formatos manual (nos arquivos da UMR do CHCB) e digital (na plataforma SClínico do CHCB). A recolha da informação foi efetuada nos meses de Julho e de Agosto do ano de 2016, após o parecer da Comissão de Ética para a Saúde e do Conselho de Administração do Centro Hospitalar referido (Anexo I).

2.3. Participantes do estudo e critérios de inclusão e de exclusão

A população em estudo englobou pacientes do sexo feminino submetidas a FIV ou a ICSI, incluídas nas técnicas de PMA, na UMR do CHCB em 4 anos de atividade (de 2011 a 2014), obtendo-se 221 elementos. Contudo, ao corresponder a um estudo retrospectivo, apresenta a desvantagem de se confinar apenas aos dados constantes nos processos clínicos. Sendo fulcral ter o conhecimento de todas as variáveis (FSH, LH, E2, HAM, CFA, ovócitos obtidos e idade da mulher) para a concretização da investigação, excluimos do estudo as pacientes que não apresentavam, no processo clínico, as informações referentes a todas as variáveis. Deste modo, foram incluídas no presente estudo, 156 mulheres, com idades compreendidas entre os 18 e os 40 anos.

É de salientar que foi conferida a elegibilidade dos casais constante na Lei Portuguesa nº32/2006 de 26 de Julho (pessoas casadas ou que, sendo de sexo diferente, vivam em condições análogas às dos cônjuges há pelo menos 2 anos, com idade mínima de 18 anos), a incapacidade de engravidar após 12 meses de relações sexuais regulares e desprotegidas ou a existência de diagnóstico de infertilidade confirmado clínica e laboratorialmente e a idade da mulher como sendo inferior ou igual a 39 anos e 364 dias (9).

2.4. Limites das variáveis em estudo

A idade da mulher é um marcador compreendido entre os 18 e os 40 anos, uma vez que estes correspondem aos limites aceitáveis para realização de técnicas de PMA.

A FSH e a LH são hormonas glicoproteicas que, por estimulação da Hormona Libertadora de Gonadotrofina (GnRH), são libertadas de forma pulsátil, apresentando funções no sistema reprodutor feminino (10,11). Os seus valores basais são medidos no terceiro dia do ciclo menstrual, que corresponde à fase folicular inicial, considerando-se normais os valores de FSH entre 3.0 e 15.0mUI/mL e de LH de 0.5 a 5.0mUI/mL (5).

Fisiologicamente, as células da granulosa (compartimento do ovócito mais proximal e que contém o líquido folicular) são a principal fonte de E2 na mulher, o equivalente ao 17 β -estradiol (7,12). Sugere-se que o E2 basal deve ser inferior a 60.0pg/mL ou a 80.0pg/mL (5).

A HAM é uma glicoproteína dimérica expressa por células da granulosa de folículos pré--antrais e antrais iniciais, cuja produção ocorre aquando a diferenciação dos folículos de primordiais para a fase primária, continuando até que atinjam estágios com diâmetros de 2 a 6mm. Assim, os níveis sanguíneos da HAM são consideravelmente baixos antes da puberdade, contudo posteriormente atingem um valor máximo, diminuindo progressivamente até atingirem valores indetetáveis na menopausa (11,12). Alguns autores consideram os valores de HAM inferiores a 0.5ng/mL baixos, entre 1.0 e 3.5ng/mL intermédios e superiores a 3.5ng/mL elevados (13).

A CFA define-se como sendo o número de folículos com diâmetro inferior a 10mm avaliados na fase folicular precoce, constituindo um marcador de reserva ovárica obtido por ecografia do ovário (12). Se o número de folículos antrais for inferior a dois considera-se que a resposta é negligenciável, na presença de 2 a 10 folículos antrais apresenta-se uma baixa resposta, como resposta normal considera-se a existência de 10 a 24 folículos antrais e, por fim, se estes forem superior a 24 designa-se de alta resposta (12,14).

A reserva ovárica descreve o potencial funcional do ovário, refletindo a quantidade e a qualidade de ovócitos. Deste modo, é relevante avaliar a reserva ovárica antes do início da FIV ou da ICSI e, a fim de individualizar o tratamento às pacientes em que se prevê uma fraca ou forte resposta, quantificá-la. Assim, aquando a realização de um ciclo de FIV ou ICSI, a mulher é inicialmente submetida a um tratamento injetável com indutores da ovulação, que estimulam os ovários a produzirem um maior número de ovócitos comparativamente ao que ocorreria numa situação fisiológica. Quando o médico verifica que os folículos estão suficientemente desenvolvidos, pressupõe a existência de um ovócito maduro no seu interior e administra a hormona Gonadotrofina Coriónica Humana (hCG), a fim de provocar a libertação dos ovócitos, que são recolhidos após 35 a 36 horas da administração da hCG por punção transvaginal. Deste modo, a resposta ovárica é classificada como baixa, alta ou

normal se os ovócitos obtidos por punção forem, respetivamente, menos de 4, mais de 12 ou entre 4 e 12 (15,16).

2.5. Métodos estatísticos

O processamento e análise dos dados foram efetuados com recurso ao *software* estatístico SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*), versão 23.0, para o *Microsoft Windows*.

Inicialmente realizou-se uma análise descritiva dos resultados a fim de descrever e sumariar as variáveis em análise.

Aplicámos alguns métodos de inferência estatística, sendo que para analisar a correlação entre os vários marcadores de reserva ovárica foi utilizado o coeficiente de correlação linear de *Pearson*, sempre que os seus pressupostos foram verificados, ou o coeficiente de correlação ρ de *Spearman* aquando a não verificação dos mesmos. O pressuposto da normalidade foi analisado através do teste de Kolmogorov-Smirnov (Anexo II).

A classificação da correlação existente entre as variáveis foi feita com base no critério apresentado na tabela seguinte (17).

Tabela 1 - Interpretação da correlação existente entre as variáveis.

VALOR DE ρ	CORRELAÇÃO ENTRE AS DUAS VARIÁVEIS
$\rho = 1$	Perfeita positiva
$\rho = -1$	Perfeita negativa
$\rho = 0$	Variáveis não correlacionadas
$0 < \rho < 0.30$	Fraca (positiva ou negativa)
$0.3 \leq \rho < 0.7$	Moderada (positiva ou negativa)
$0.7 \leq \rho < 1$	Forte (positiva ou negativa)

Finalmente é apresentado um modelo de regressão linear múltiplo a fim de verificar quais os marcadores que contribuem significativamente para a predição dos ovócitos obtidos. Tendo em conta a importância da validação dos pressupostos impostos ao erro do modelo, realizámos uma análise de resíduos (Anexo III).

3. Resultados

O presente capítulo destina-se à apresentação e descrição dos principais resultados obtidos aquando a realização da investigação.

3.1. Características das variáveis em estudo

Foram incluídas no presente estudo 156 mulheres dos 18 aos 40 anos de idade, com uma média de idades aproximadamente de 34 anos (33.88 ± 3.892). Os maridos apresentavam idades entre os 23 e os 59 anos, com uma média de idades de aproximadamente 36 anos (36.37 ± 5.327). A história de infertilidade dos casais da amostra apresenta um valor mínimo de 12 meses e um valor máximo de 144 meses (equivalente a 12 anos).

Da punção ovárica, efetuada às 156 pacientes, resultaram apenas dois casos de complicações, relatadas como ligeiras hemorragias uterinas.

É de referir que, das 29 gravidezes clínicas, 8 resultaram em aborto, facto justificável (como corroborado por diversos autores) pela elevada frequência com que um ovócito fertilizado origina um embrião que não alcança com êxito a implantação (11).

Estas e outras características da amostra em estudo constam nas Tabelas 2 e 3.

Tabela 2 - Características da amostra.

CARACTERÍSTICAS	AMOSTRA EM ESTUDO (n=156)	MÍNIMO	MÁXIMO
IDADE DO MARIDO (anos)	$36.37 \pm 5.327^*$	23	59
ANO DO TRATAMENTO (n(%))			
2011	39(25%)		
2012	41(26.28%)		
2013	38(24.36%)		
2014	38(24.36%)		
TIPO DE TRATAMENTO (n(%))			
FIV	106(67.95%)		
ICSI	50(32.05%)		
HISTÓRIA DE INFERTILIDADE (n(%))			
Primária	130(83.33%)		
Secundária	26(16.67%)		
TENTATIVA/DESEJO DE ENGRAVIDAR (meses)	$53.26 \pm 28.506^*$	12	144

* MÉDIA±DP

Tabela 2 (continuação) - Características da amostra.

CARACTERÍSTICAS	AMOSTRA EM ESTUDO (n=156)	MÍNIMO	MÁXIMO
OVÓCITOS INJETADOS (número)	9.9808±6.75991*	0	29
RESULTADO DO TRATAMENTO			
Embriões (número)			
Obtidos	5.6154±4.63014*	0	25
Transferidos	1.6154±0.87593*	0	3
Gravidez (n(%))			
Clínica	29(18.59%)		
Bioquímica	5(3.21%)		
COMPLICAÇÕES RELATADAS NA PUNÇÃO OVÁRICA (n(%))	2(1.28%)		
ABORTOS APÓS GRAVIDEZ CLÍNICA (n(%))	8(27.59%)		

* MÉDIA±DP

Tabela 3 - Características dos marcadores de reserva ovárica.

	MÉDIA±DP	MÍNIMO	MÁXIMO
Idade da Mulher (anos)	33.88±3.892	18	40
FSH (mUI/mL)	6.0663±2.78878	0.05	19.68
LH (mUI/mL)	5.4749±4.26818	0.02	29.30
E2 (pg/mL)	59.4814±86.35047	10.00	620.00
HAM (ng/mL)	2.7315±2.94868	0.05	20.70
CFA (número)	14.5321±9.07561	1.00	44.00
Ovócitos Obtidos (número)	9.9808±6.75991	0.00	32.00

3.2. Análise da correlação entre os vários marcadores de reserva ovárica

Tabela 4 - Correlação entre os vários marcadores de reserva ovárica.

	FSH	LH	E2	HAM	CFA	Ovócitos obtidos
Idade da Mulher	0.156 ^{#1} (p=0.052) ^{**}	-0.101 ^{#1} (p=0.211)	0.052 ^{#1} (p=0.515)	-0.273 ^{#1} (p=0.001) [*]	-0.449 ^{#1} (p=0.000) [*]	-0.275 ^{#1} (p=0.001) [*]
FSH		0.443 ^{#1} (p=0.000) [*]	0.097 ^{#1} (p=0.228)	-0.220 ^{#1} (p=0.006) [*]	-0.152 ^{#2} (p=0.058) ^{**}	-0.239 ^{#2} (p=0.003) [*]
LH			0.260 ^{#1} (p=0.001) [*]	0.138 ^{#1} (p=0.087) ^{**}	0.121 ^{#1} (p=0.132)	0.105 ^{#1} (p=0.191)
E2				-0.158 ^{#1} (p=0.049) [*]	-0.223 ^{#1} (p=0.005) [*]	-0.113 ^{#1} (p=0.159)
HAM					0.510 ^{#1} (p=0.000) [*]	0.783 ^{#1} (p=0.000) [*]
CFA						0.469 ^{#2} (p=0.000) [*]

^{#1}Coefficiente de correlação ρ de Spearman; ^{#2}Coefficiente de correlação linear de Pearson; *p<0.05; ** p<0.1

Com base na análise da tabela precedente, verifica-se que:

→ ao correlacionarmos a idade da mulher com os diferentes marcadores de reserva ovárica, existe uma correlação significativa, sendo negativa com HAM, CFA e ovócitos obtidos (p<0.05). De salientar que a correlação existente entre a idade da mulher e a CFA é moderada; → os ovócitos obtidos apresentam uma correlação significativa, sendo forte positiva com a HAM e moderada positiva com a CFA (p<0.05). A correlação com a FSH é significativa e negativa (p<0.05);

→ a LH tem uma correlação significativa e positiva com a FSH e o E2, sendo moderada com a primeira;

→ existe uma correlação significativa e negativa entre a HAM e os marcadores FSH e E2;

→ a correlação entre a CFA e o E2 é significativa e negativa, enquanto que com a HAM é significativa positiva, sendo moderada.

As Figuras de 1 a 4 apresentam os diagramas de dispersão para as situações em que as correlações são moderadas.

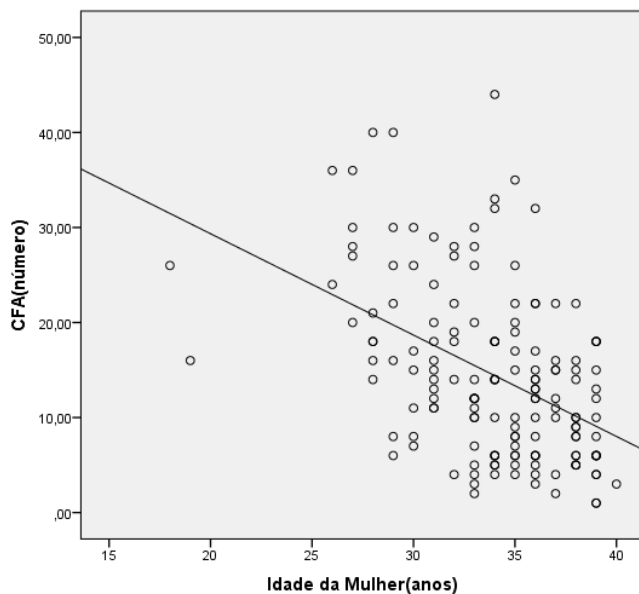


Figura 1 - Diagrama de dispersão entre a Idade da Mulher e a CFA.

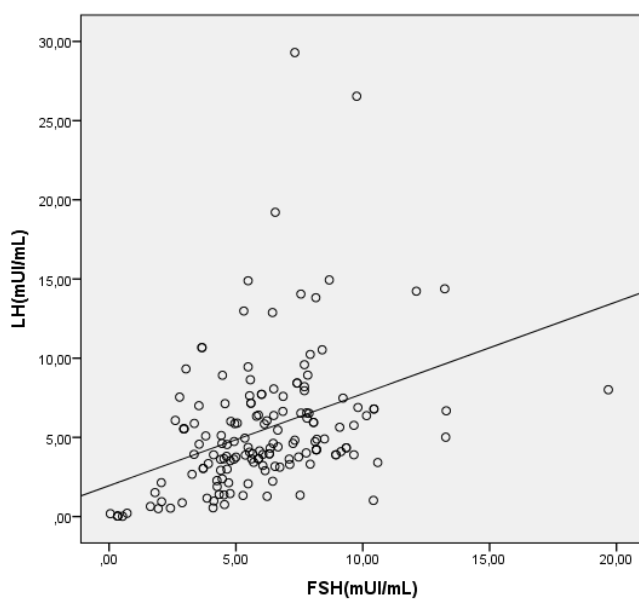


Figura 2 - Diagrama de dispersão entre a FSH e a LH.

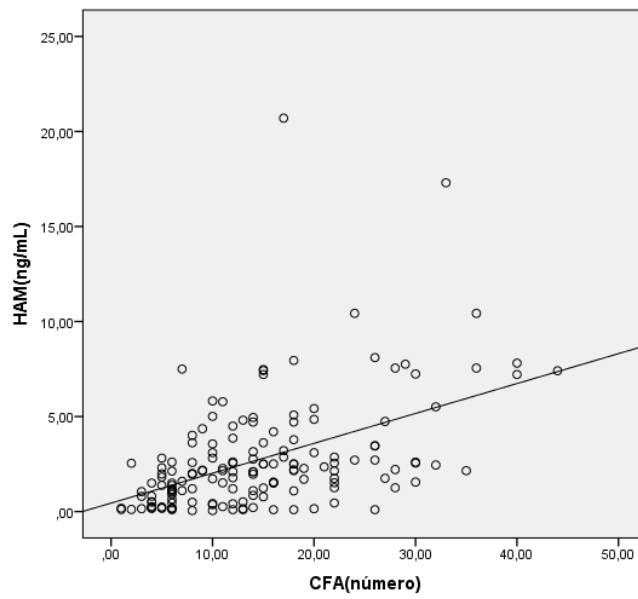


Figura 3 - Diagrama de dispersão entre a CFA e a HAM.

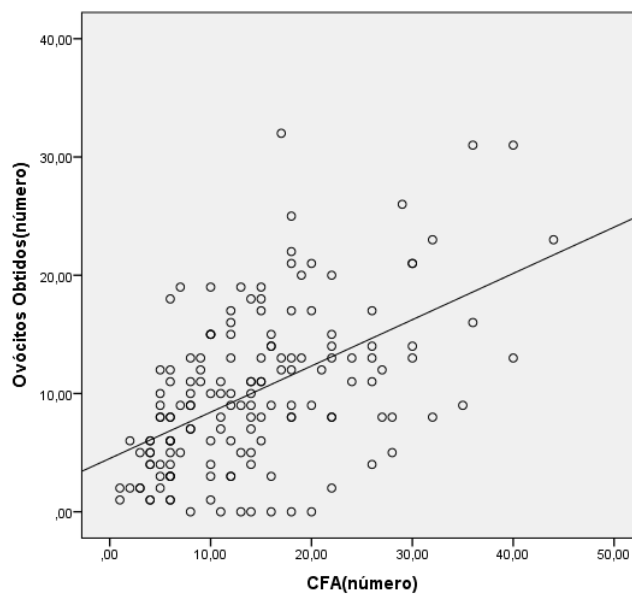


Figura 4 - Diagrama de dispersão entre a CFA e os Ovócitos Obtidos.

A correlação entre a HAM e os ovócitos obtidos foi a única que se demonstrou significativamente forte, sendo o diagrama de dispersão apresentado na figura seguinte.

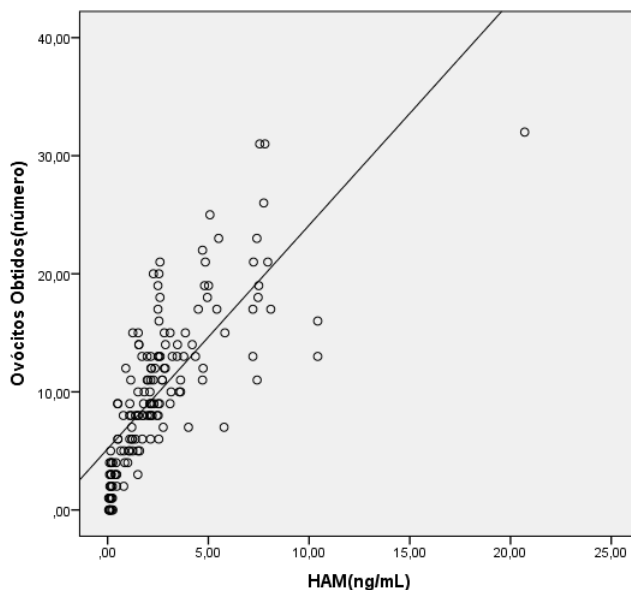


Figura 5 - Diagrama de dispersão entre a HAM e os Ovócitos Obtidos.

3.3. Obtenção de um modelo de regressão linear múltiplo

A fim de verificarmos quais os marcadores que mais contribuem para a predição dos ovócitos obtidos, é proposto um modelo de regressão linear múltiplo.

A verificação dos pressupostos impostos aos erros do modelo (normalidade, independência e homogeneidade das variâncias), assim como um método gráfico para verificarmos se o modelo é adequado, encontram-se no Anexo III.

A Tabela 5 apresenta as estimativas para os coeficientes de regressão (B) que são significativos na predição dos ovócitos obtidos e o resultado do Teste F (ANOVA). Pela análise do valor de significância do teste F concluímos que o modelo é significativo ($p < 0.001$).

Tabela 5 - Estimativa dos coeficientes de regressão.

	B	DP	t teste (p-value)	IC 95%	ViF
Constante	4,380	0.789	0.000*	2.820-5.939	
HAM	1,167	0.161	0.000*	0.848-1.486	1.306
CFA	0.166	0.052	0.002*	0.062-0.270	1.306

Teste F: $p\text{-value} = 0.000^*$

* $p < 0.05$

Os restantes marcadores foram excluídos do modelo, não sendo significativos na predição dos ovócitos obtidos (Tabela 6).

Tabela 6 - Variáveis excluídas do modelo.

VARIÁVEL EXCLUÍDA	<i>p-value</i>	ViF
Idade da mulher	0.296	1.265
FSH	0.131	1.056
LH	0.195	1.035
E2	0.296	1.054

Com base na Tabela 5, obtém-se a equação de regressão que descreve o número de ovócitos obtidos:

$$\text{Ovócitos Obtidos} = 4.380 + 1.167 \text{ HAM} + 0.166 \text{ CFA} \quad (1)$$

Concluimos que ambas as variáveis explicativas apresentam um coeficiente positivo, e a equação do modelo demonstra que os ovócitos obtidos aumentam 1.167 e 0.166 por cada unidade de HAM e de CFA, respetivamente.

Da análise das Tabelas 5 e 6 verificamos ainda que, não existem situações de colinearidade ou multicolinearidade, uma vez que o ViF (*Variance Inflation Factor*) é inferior a 5 (17).

4. Discussão

4.1. Correlação da idade da mulher com os restantes marcadores de reserva ovárica

Perante a análise dos resultados que correlacionam a idade da mulher com o marcador de imagem (CFA), verificámos que existe uma associação significativa moderada negativa, o que significa que com o aumento da idade há um declínio dos folículos antrais. A primeira publicação que correlacionou a CFA com a reserva ovárica foi em 1996, demonstrando-se posteriormente em diversas casuísticas que a CFA diminui com o avançar da idade, facto corroborado pelo presente estudo (18).

Dos diferentes marcadores bioquímicos (FSH, LH, E2 e HAM) de reserva ovárica, apenas a HAM se correlaciona significativamente e de forma negativa com a idade da mulher, o que significa que, os níveis de HAM diminuem com o avançar da idade da mulher. Isto é verificável pela associação fisiológica entre os folículos antrais e a produção da HAM.

Com o aumento da idade é igualmente observável uma diminuição dos ovócitos obtidos, demonstrado pela correlação significativa e negativa entre ambos.

4.2. Correlação entre os marcadores bioquímicos e o de imagem

Após a avaliação das correlações entre os marcadores bioquímicos e os de imagem, constatámos que a HAM é o que apresenta correlação significativa com um maior número de outros parâmetros. Deste modo, a redução da HAM associa-se significativamente ao aumento dos níveis séricos de FSH e de E2 e à redução do número de folículos antrais observados, facto que se relaciona com o processo de envelhecimento ovárico fisiológico.

Segundo alguns autores, comparativamente à FSH, a CFA e a HAM têm um melhor desempenho como marcadores de reserva ovárica, devido à forte correlação com a contagem de folículos primordiais, embora a elevação de FSH se apresente como informativa e como uma característica definidora da menopausa (14).

A estreita relação entre a CFA e a HAM é explicada pela expressão restrita da HAM às células da granulosa de folículos em crescimento, dos mamíferos do sexo feminino, e pela expressão da HAM nos ovários se apresentar em maior quantidade nas células da granulosa dos grandes folículos pré-antrais e dos pequenos folículos antrais (19).

O E2 correlaciona-se de forma significativa e positiva com a LH e significativa e negativa com a CFA, assim uma elevação do E2 associa-se a um aumento da LH e a uma diminuição do número de folículos antrais. A LH regula a produção de andrógenos nas células da teca dos pequenos folículos antrais permitindo a biossíntese de E2 pela aromatização de andrógenos, o que fundamenta a associação verificada (11).

Existe ainda uma correlação moderada, sendo significativa positiva, entre os valores de FSH e LH, ou seja, com um aumento dos níveis de FSH observa-se um aumento dos de LH. Foi demonstrado, por alguns autores, que o doseamento de LH pode acrescentar dados relevantes à estimativa da reserva ovárica, principalmente na vigência de valores de FSH anormalmente elevados (5). Deste modo, a determinação da FSH depende dos valores de LH para ser interpretável (20).

4.3. Correlação e predição dos ovócitos obtidos com os marcadores de reserva ovárica

Os ovócitos obtidos apresentam uma correlação significativa e positiva com a HAM e a CFA, sendo forte e moderada respetivamente. Deste modo, e considerando os ovócitos obtidos como uma avaliação indireta da reserva ovárica, por representarem a quantidade de ovócitos após a estimulação ovárica (representando uma subreestimativa da reserva ovárica), a HAM é a que melhor prediz o número de ovócitos e conseqüentemente a reserva ovárica. Assim, quanto maior o valor da HAM mais ovócitos serão obtidos, prevendo-se uma melhor reserva ovárica.

Um número mais elevado de folículos antrais corresponde a um maior número de ovócitos obtidos.

Tal como consta em diversos estudos, existe uma forte correlação entre a CFA e a HAM, assim como relações quer entre a CFA, quer entre a HAM com os ovócitos obtidos, sendo de prever que os dois primeiros parâmetros poderão pressupor os extremos da resposta ovárica e os cenários clínicos de má resposta e de Síndrome de Hiperestimulação Ovárica (14).

Estudos prospetivos e retrospectivos sugerem os níveis séricos de HAM como representativos de uma reserva quantitativa do ovário em pacientes submetidas a FIV ou a ICSI, pela sua forte associação à produção de ovócitos após a estimulação ovárica, podendo ainda prever a resposta do ovário e a qualidade dos ovócitos e dos embriões (1,11). Desta forma demonstra-se que, mulheres jovens com baixos níveis de HAM específicos para a idade têm menos tempo de vida reprodutiva e uma menopausa antecipada (14).

Existe ainda uma correlação significativa, mas negativa, entre os ovócitos obtidos e os valores de FSH. Este facto é verificável pelos níveis basais de FSH refletirem a reserva folicular de ambos os ovários num determinado momento da vida reprodutiva, deste modo à medida que a reserva folicular diminui os níveis basais do FSH aumentam (18). Em suma, como corroborado por alguns estudos, uma história de níveis basais de FSH elevados antecipa um menor número de ovócitos obtidos, aquando tratamentos de FIV ou de ICSI (7).

Perante a tentativa de verificarmos qual/quais o(s) parâmetro(s) que contribuem significativamente para a predição dos ovócitos obtidos, obtivemos um modelo de regressão linear múltiplo. Verificámos que são exatamente a HAM e a CFA que são inseridas no modelo.

A respetiva equação do modelo demonstra ainda o aumento de 1.167 e de 0.166 da quantidade de ovócitos obtidos perante o aumento de uma unidade de HAM e de CFA, respetivamente. Contrariamente, os restantes parâmetros de reserva ovárica (incluindo a idade da mulher) não se consideram significativos na predição dos ovócitos obtidos.

Esta conclusão é apoiada por diversos autores, que defendem a CFA e os níveis séricos de HAM como os dois parâmetros de maior poder preditivo de sucesso nos tratamentos de PMA (18).

4.4. Importância do estudo

Sendo a infertilidade um problema da atualidade e apresentando-se o seu tratamento em constante evolução, a investigação nesta área é de extrema relevância. Além de que as taxas de sucesso de gravidez após a FIV ou a ICSI são influenciadas por diversos fatores ováricos e não ováricos (como as condições *in vitro*, os parâmetros seminais, o stress psicológico e a própria técnica de transferência de embriões) (7). Tais factos determinam a complexidade dos temas referentes à infertilidade e às técnicas de PMA, exigindo estudos recentes e permanentes.

Em suma, este estudo é importante devido ao impacto pessoal e social da infertilidade, à elevada incidência de casais inférteis, à tendência atual da sociedade em adiar a vida reprodutiva e à dificuldade em avaliar qualitativa e quantitativamente a reserva ovárica da mulher, sendo necessária mais investigação nesta área. Deste modo, correlacionamos os diversos marcadores de reserva ovárica determinando qual/quais o(s) parâmetro(s) que melhor se relaciona(m) com a essa reserva nos ciclos de PMA.

4.5. Perspetivas futuras

Há uma necessidade de mais estudos prospetivos, uma vez que a definição do(s) melhor(es) parâmetro(s) que indiretamente se relaciona(m) com a reserva ovárica nos ciclos de PMA, permitindo-a estimar clínica e laboratorialmente, permanece controversa. Deste modo os fatores de reserva ovárica devem continuar a ser interpretados e correlacionados, a fim de aumentar a fiabilidade dos testes de reserva ovárica e de futuramente se fornecerem ferramentas num âmbito além da fertilidade, tais como a previsão da menopausa, a manipulação na foliculogênese e a contraceção.

Um bom teste de reserva ovárica deve ser preditivo de concepção (com ou sem tratamento), estimar a duração provável da atividade dos ovários, determinar a dose real de estimulação ovárica e indicar a probabilidade de ter um nado vivo (5,18). Além de que, todos os testes existentes atualmente são preditores quantitativos da *pool* folicular, existindo apenas um parâmetro (a idade cronológica da mulher) habilitado a avaliar a qualidade ovocitária (5).

Em suma, a existência de diversos testes propostos para investigar a reserva ovárica pressupõe a não verificação atual de um método suficientemente confiável e satisfatório para esse propósito, constituindo uma prioridade futura (5).

5. Conclusão

Uma pobre reserva ovárica é um fator limitante para os tratamentos de PMA, indicando uma diminuição na quantidade e na qualidade dos ovócitos de mulheres em idade reprodutiva. Assim, ao avaliarmos a reserva ovárica, podemos individualizar as estratégias terapêuticas para a otimização das taxas de sucesso de FIV ou de ICSI (21).

As evidências de diminuição da reserva ovárica frequentemente só podem ser determinadas após o tratamento de PMA mostrar diminuição da responsividade ovárica à estimulação ovárica controlada, sendo a diminuição dessa reserva refletida por diversos marcadores (3).

Existem parâmetros de reserva ovárica que fornecem uma estimativa indireta da diminuição ou manutenção dessa reserva, contudo a determinação do(s) marcador(es) que melhor se relaciona(m) com a reserva ovárica nos ciclos de PMA não é consensual.

Alguns estudos apoiam os níveis basais de FSH no terceiro dia do ciclo menstrual como o melhor preditor da reserva ovárica, contudo apresenta a desvantagem de uma variabilidade intraindividual significativa de um ciclo para outro, surgindo a HAM como um novo marcador com vantagens relevantes (é o fator que se modifica mais precocemente com a idade, apresenta menor variabilidade entre e durante os ciclos menstruais, pode ser doseada em qualquer dia do ciclo menstrual sem se alterarem os seus valores, apresenta os resultados mais fidedignos e substanciais de associação à *pool* folicular e tem maior sensibilidade e especificidade na deteção da diminuição da reserva ovárica) (1,5,12,20).

Outras metanálises defendem que a combinação de múltiplas variáveis para o diagnóstico de má resposta ovárica é comparável à CFA isoladamente (18,19). Contudo, na CFA há como desvantagens as diferenças interobservadores e a variação biológica (influenciada pela supressão hormonal e pelo índice de massa corporal elevado) (7,22).

Tendo por base a avaliação estatística e correlacional e o modelo de regressão linear múltiplo do presente estudo, constatámos que a idade da mulher influencia significativamente o seu resultado reprodutivo (associando-se o seu aumento a um declínio da qualidade e quantidade de ovócitos), contudo, por si só, não o prediz, sendo a FSH, a CFA e a HAM parâmetros promissores para avaliar a reserva ovárica (23).

Comparativamente à FSH, a CFA e a HAM apresentam uma correlação mais forte com os ovócitos obtidos, conferindo-lhes vantagem como marcadores da reserva ovárica (24). Contudo, como demonstrado pela forte correlação entre os ovócitos obtidos e a HAM, esta última é o parâmetro mais promissor da reserva ovárica. Estes resultados corroboram os obtidos em estudos anteriores (5,22,25,26).

Embora, segundo diversos autores, a determinação da HAM seja considerada como suficiente para estimar a reserva ovárica, sendo o método principal para o aconselhamento no

pré-tratamento e para a escolha do tratamento de infertilidade, à semelhança de outros testes (como a CFA e a FSH) não é um bom preditor de gravidez (22,25). Deste modo, nenhum marcador é perfeito, sendo atualmente a combinação dos diversos parâmetros de reserva ovárica considerada a conduta mais eficaz e útil para o aconselhamento de pacientes inférteis, a fim de lhes proporcionar alguma expectativa quanto ao sucesso do tratamento proposto (5).

Bibliografia

1. Peluso C, Fonseca FL, Rodart IF, Cavalcanti V, Gastaldo G, Christofolini DM, Barbosa CP, Bianco B. AMH: An ovarian reserve biomarker in assisted reproduction. *Clin Chim Acta*. 2014 Nov 1;437:175-82.
2. Associação Portuguesa de Fertilidade [Internet]. Porto: Creative Minds; [Citado em 2016 Jul]. Disponível na Internet: <http://www.apfertilidade.org/>.
3. Berek JS. Novak Tratado de Ginecologia. 13ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. Capítulo 27, Infertilidade; p.906-975.
4. Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida [Internet]. Lisboa; [Citado em 2016 Jul]. Disponível na Internet: <http://www.cnpma.org.pt/>.
5. Silva ALB, Vilodre LCF. Avaliação da reserva ovariana: métodos atuais. *Femina* 2009 Março; 37(3):149-154.
6. Baird DT, Collins J, Egozcue J, Evers LH, Gianaroli L, Leridon H, et al. *Hum Reprod Update* 2005 Maio-Jun;11(3):261-76.
7. Sills ES, Alper MM, Walsh AP. Ovarian reserve screening in infertility: practical applications and theoretical directions for research. *Eur J Obstet Gynecol* 2009 Set;146(1):30-6.
8. Direção Geral da Saúde. Normas e Orientações, Conduta em Infertilidade [Internet]. Lisboa; [Citado em 2016 Set]. Disponível na Internet: <http://www.saudereprodutiva.dgs.pt/>.
9. ACSS, DGS. Programa Específico para Melhoria do Acesso ao Diagnóstico e tratamento da Infertilidade. 2009.
10. Ezcurra D, Humaidan P. A review of luteinising hormone and human chorionic gonadotropin when used in assisted reproductive technology. *Reprod Biol Endocrinol* 2014 Out 3;12:95.
11. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev* 2009 Agosto;30(5):465-93.
12. Amanvermez R, Tosun M. An Update on Ovarian Aging and Ovarian Reserve Tests. *Fertil Steril* 2016 Jan-Março;9(4):411-415.
13. Usta T, Oral E. Is the measurement of anti-Müllerian hormone essential? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012 Jun;24(3):151-7.
14. Nelson SM. Biomarkers of ovarian response: current and future applications. *Fertil Steril* 2013 Março 15;99(4):963-9.
15. Tolikas A, Tsakos E, Gerou S, Prapas Y, Loufopoulos A. Anti-Mullerian Hormone (AMH) levels in serum and follicular fluid as predictors of ovarian response in stimulated (IVF and ICSI) cycles. *Hum Fertil (Camb)* 2011 Dez;14(4):246-53.
16. Ferticentro, Centro de Estudos de Fertilidade [Internet]. Coimbra: Walk; 2013 [Citado em 2016 Set]. Disponível na Internet: <http://www.ferticentro.pt/>.

17. Maroco J. *Análise Estatística com utilização do SPSS*. 3ª ed. Lisboa: Edições Sílabo; 2007.
18. Camelo de Castro E, Florêncio RS, Filho GM, Naves do Amaral W. Folículos antrais como marcadores de reserva ovariana. *Reprod Clim* 2010;26(1):7-11.
19. Mutlu MF, Erdem M, Erdem A, Yildiz S, Mutlu I, Arisoy O, et al. Antral follicle count determines poor ovarian response better than anti-müllerian hormone but age is the only predictor for live birth in in vitro fertilization cycles. *J Assist Reprod Genet* 2013 Maio; 30(5): 657-665.
20. Monniaux D, Clément F, Dalbiès-Tran R, Estienne A, Fabre S, Mansanet C, et al. The ovarian reserve of primordial follicles and the dynamic reserve of antral growing follicles: what is the link? *Biol Reprod* 2014 Abril 25;90(4):85.
21. Jirge PR. Poor ovarian reserve. *J Hum Reprod Sci* Abril 1, 2016;9(2); 63-9.
22. Toner JP, Seifer DB. Why we may abandon basal follicle-stimulating hormone testing: a sea change in determining ovarian reserve using antimüllerian hormone. *Int J Fertil Steril* 2013 Jun;99(7):1825-30.
23. Iliodromiti S, Kelsey TW, Wu O, Anderson RA, Nelson SM. The predictive accuracy of anti-Müllerian hormone for live birth after assisted conception: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Hum Reprod Update* 2014 Jul-Aug;20(4):560-70.
24. Majumder K, Gelbaya TA, Laing I, Nardo LG. The use of anti-Müllerian hormone and antral follicle count to predict the potential of oocytes and embryos. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010 Jun;150(2):166-70.
25. Barbakadze L, Kristesashvili J, Khonelidze N, Tsaqareishvili G. The Correlations of Anti-Mullerian Hormone, Follicle-Stimulating Hormone and Antral Follicle Count in Different Age Groups of Infertile Women. *Int J Fertil Steril* 2015 Jan-Março;8(4):393-398.
26. Scott MN. Biomarkers of ovarian response: current and future applications. *Fertil Steril* 2013, Março 15;99(4):963-9.
27. Souto SB, Sousa S, Soares S, Póvoa AM, Calejo L, Xavier P, et al. Hormona Anti-Mülleriana. Novo marcador de reserva ovárica? *Revista Portuguesa de endocrinologia, diabetes e metabolismo* 2011;2.

Anexos

Anexo I - Pareceres

Nesta secção consta o parecer da Comissão de Ética para a Saúde e do Conselho de Administração do CHCB.



Exmo(a) Sr(a). Dr.(a)
Vanessa Andreia Paulino
Albino

Data: 13/11/2015

Assunto: Parecer da CES relativo ao estudo "Avaliação dos parâmetros de reserva ovárica nos ciclos de Procriação Medicamente Assistida"

Exmos(as). Senhores(as),

Em resposta ao V. pedido de parecer para realização do estudo supramencionado, a Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar Cova da Beira, ao abrigo do disposto na Lei nº 21/2014, de 16 de Abril, e em sessão plenária no dia 10/11/2015 deliberou emitir parecer, conforme documento em anexo.

A CES do CHCB opera dentro do exigido pelas boas práticas clínicas.

Na execução deste estudo qualquer informação/comunicação relevante para a segurança dos participantes tem de ser imediatamente comunicada à CES do CHCB.

Com os melhores cumprimentos,

Pela Comissão de Ética para a Saúde
do Centro Hospitalar Cova da Beira


(Prof. Doutor Manuel Morgado – Presidente da CES)

Capital Social: 24 000 000,00 € - N.º Contribuinte: 505 316 639 - C. C. Cova da Beira

CHCB.IMP.COMET.01

Ed.1

Rev.0

Sede: Quinta do Alvito 6200 – 251 Covilhã
Av. Adolfo Portela 6230 – 288 Fundão

☎ 275 330 000
☎ 275 330 000

Fax: 275 330 001
Fax: 275 751 057

Figura A1 - Parecer da CES do CHCB.

Anexo II - Verificação dos pressupostos para a utilização da estatística paramétrica

O presente anexo corresponde à verificação do pressuposto de normalidade para os diversos parâmetros de reserva ovárica.

Tabela A1- Verificação da normalidade pelo Teste de Kolmogorov-Smirnov.

PARAMETRO	IDADE DA MULHER	FSH	LH	E2	HAM	CFA	OVÓCITOS OBTIDOS
<i>p-value</i>	0.046*	0.422	0.006*	0.000*	0.000*	0.076	0.217

**p-value*<0.05

Pela análise da mesma concluímos que apenas os ovócitos obtidos, a CFA e a FSH são normalmente distribuídos ($p > 0.05$).

Anexo III - Verificação da adequação do modelo de regressão linear e análise de resíduos

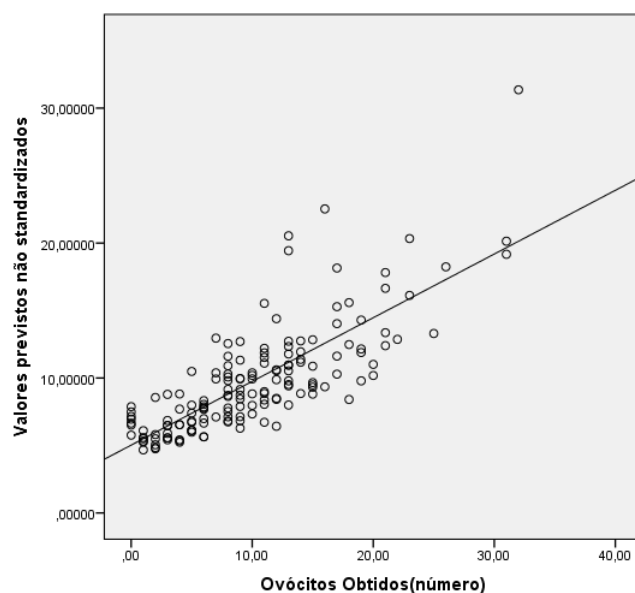


Figura A2 - Verificação se o modelo é adequado.

A Figura A2 demonstra que os pontos estão próximos da reta, o que sugere que o modelo considerado não é desajustado.

A fim de validar o modelo de regressão linear múltiplo, é apresentada de seguida a verificação dos pressupostos impostos aos erros do modelo (normalidade, independência e homogeneidade das variâncias).

Tabela A2 - Verificação dos pressupostos impostos aos erros do modelo.

NORMALIDADE	Teste de Kolmogorov-Smirnov (p=0.342)
AUTOCORRELAÇÃO	Estatística de Durbin-Watson (D=2.197)

Pela análise da tabela anterior concluímos que os resíduos são normalmente distribuídos ($p=0.342 > 0.05$). Como o valor de estatística de Durbin-Watson é 2.197, valor próximo de 2, conclui-se que estes também são independentes (17).

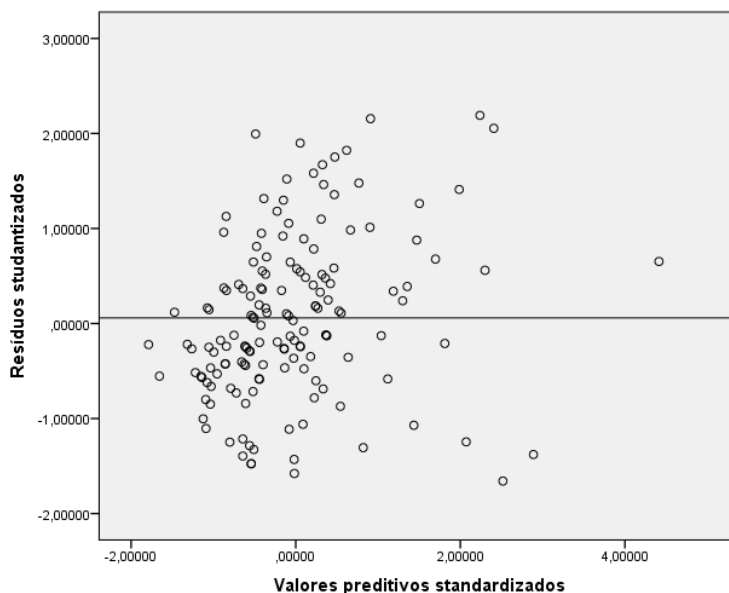


Figura A3 - Verificação da homogeneidade das variâncias dos resíduos.

A Figura A3 parece indicar uma distribuição aleatória em torno da reta, o que pressupõe a homogeneidade das variâncias.

Anexo IV - Certificados



Figura A4 - Certificado de apresentação no VIII Congresso MedUBI.



DECLARAÇÃO

Para os devidos efeitos se declara que Vanessa Andreia Paulino Albino esteve presente no V Simpósio da Acta Médica Portuguesa, que decorreu no dia 4 de Novembro na Secção Regional Norte da Ordem dos Médicos, tendo participado na Sessão de Apresentação de Trabalhos Científicos, ao abrigo do protocolo entre a Acta Médica Portuguesa-Student e os vários congressos a nível nacional, com o projecto "Correlação dos parâmetros de reserva ovárica nos ciclos de procriação medicamente assistida".

Lisboa, 21 de novembro de 2016

A handwritten signature in black ink, appearing to be "CS", written over a horizontal line.

Carla de Sousa
Coordenadora Editorial

A yellow horizontal banner containing several elements: a QR code on the left; contact information in the center: "Av. Almirante Gago Coutinho, 151", "1749-084 Lisboa, Portugal", "Contacto: depeditorial@actamedicaportuguesa.com", "www.actamedicaportuguesa.com", "www.ordemdosmedicos.pt"; the PubMed logo; social media icons for Facebook, Twitter, and RSS; and the circular logo of the Ordem dos Médicos on the right.

Figura A5 - Certificado de apresentação no V Simpósio da Acta Médica Portuguesa.


Centro
Hospitalar
Cova da Beira, E.P.E.
Departamento de Saúde da Criança e da Mulher
Direcção

RECONHECIMENTO

À aluna

Vanessa Andreia Paulino Albino

expresso o nosso agradecimento, institucional e pessoal, pela sua disponibilidade para conosco partilhar no dia

09 de Janeiro de 2017

na reunião do Serviço de Obstetrícia e Ginecologia o tema do seu trabalho

"Correlação dos parâmetros de reserva ovárica nos ciclos de Procriação Medicamente Assistida"

o que, enquanto lhe permitiu angariar comentários e sugestões que se esperam lhe sejam úteis, contribuiu igualmente para o enriquecimento científico, técnico e humanístico de todos quantos a ela assistiram.

Covilhã, 10 de Janeiro de 2017



(Prof. Doutor *José Martinez de Oliveira*)

(Director)

Capital Social: 19.950.000,00 € - N.º Contribuinte: 506.361.659

Sede: ☒ Quinta do Alvito 6200 – 251 Covilhã
☒ Av. Adolfo Portela 6230 – 288 Fundão

☎ 275 330 000
☎ 275 330 000

Fax: 275 330 001
Fax: 275 751 057

1/1

Figura A6 - Certificado de apresentação na Reunião de Serviço de Obstetrícia e Ginecologia do CHCB.

Declaração

Conselho Editorial ACTA MÉDICA PORTUGUESA - STUDENT

Para os devidos efeitos, declaramos que o artigo “Correlação dos parâmetros de reserva ovárica nos ciclos de Procriação Medicamente Assistida”, realizado em co-autoria por Vanessa Albino, Célia Nunes, Joana Aidos e Renato Martins, foi submetido à Acta Médica Portuguesa-Student, *Student Corner* da revista científica da Ordem dos Médicos, para publicação no formato de *Online Post* - um modelo de submissão exclusivamente *online* - tendo sido aceite e encontrando-se neste momento em processo de edição para publicação.

Lisboa, 24 de Janeiro de 2017



(Joana Revés)

Editora-Chefe
Equipa Editorial AMP-Student

Figura A7 - Certificado de aprovação para publicação pela Acta Médica Portuguesa-*Student* como *Online Post*.