



IFG

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

REINALDO SATORU AZEVEDO SASAKI

**PERFIL OVULATÓRIO ULTRASSONOGRAFICO
EM PACIENTES COM EXCESSO DE PESO
EM REPRODUÇÃO HUMANA**

**Goiânia
2017**

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR AS TESES E DISSERTAÇÕES ELETRÔNICAS NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: ☐ Dissertação ☒ Tese

2. Identificação da Tese ou Dissertação

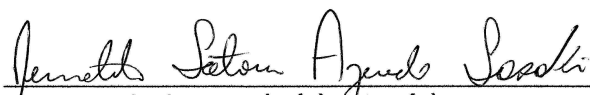
Nome completo do autor: Reinaldo Satoru Azevedo Sasaki

Título do trabalho: Perfil Ovulatório Ultrassonográfico em Pacientes com Excesso de Peso em Reprodução Humana.

3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento ☒ SIM ☐ NÃO¹

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese ou dissertação.


Assinatura do (a) autor (a)

Data: 11 / 04 / 17

¹ Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados durante o período de embargo.

REINALDO SATORU AZEVEDO SASAKI

**PERFIL OVULATÓRIO ULTRASSONOGRÁFICO
EM PACIENTES COM EXCESSO DE PESO
EM REPRODUÇÃO HUMANA**

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde da Universidade
Federal de Goiás para obtenção do
Título Doutor em Ciências da
Saúde.

Orientador: Dr. Prof. Mário Silva
Approbato

Goiânia

2017

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do
Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Sasaki, Reinaldo Satoru Azevedo
PERFIL OVULATÓRIO ULTRASSONOGRÁFICO EM PACIENTES
COM EXCESSO DE PESO EM REPRODUÇÃO HUMANA [manuscrito]
/ Reinaldo Satoru Azevedo Sasaki. - 2017.
xiv, 169 f.: il.

Orientador: Profa. Dra. Mário Silva Approbato.
Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade de
Medicina (FM), Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde,
Goiânia, 2017.

Bibliografia. Anexos.

Inclui abreviaturas, tabelas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. ovulação. 2. detecção de ovulação. 3. ultrassonografia. 4.
sobrepeso. 5. obesidade. I. Approbato, Mário Silva, orient. II. Título.

CDU 618.1

Ata da Defesa de Tese de Doutorado realizada por **Reinaldo Satoru Azevedo Sasaki**. Aos **tres dias do mês de abril do ano de 2017, às 19:00 horas**, reuniu-se no **Ambulatório/Laboratório de Reprodução Assistida-HC/UFG** a Comissão Julgadora infra nomeada para proceder ao julgamento da defesa de Tese intitulada: **"Perfil ovulatório ultrassonográfico em pacientes com excesso de peso em Reprodução Humana"**, como parte de requisitos necessários à obtenção do **título de Doutor**, área de concentração **Dinâmica do Processo Saúde-Doença**. O Presidente da Comissão julgadora, **Prof. Dr. Mário Silva Approbato**, iniciando os trabalhos concedeu a palavra ao candidato, para exposição em até **50 minutos** do seu trabalho. A seguir, o senhor presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos Examinadores, os quais passaram a arguir o candidato durante o prazo máximo de 30 minutos, assegurando-se ao mesmo igual prazo para responder aos Senhores Examinadores. Ultimada a arguição que se desenvolveu nos termos regimentais, a Comissão, em sessão secreta, expressou seu Julgamento, considerando o candidato aprovado ou reprovado.

Banca Examinadora

Prof. Dr. Mário Silva Approbato - Presidente
Prof. Dr. Rui Gilberto Ferreira - Membro
Profa. Dra. Yanna Andressa Ramos de Lima - Membro
Prof. Dr. Vardeli Alves de Moraes - Membro
Profa. Dra. Mônica Canêdo Silva Maia - Membro
Profa. Dra. Maria Alves Barbosa - Suplente
Profa. Dra. Christiane Ricaldoni Giviziez - Suplente

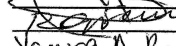
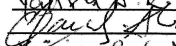
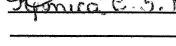
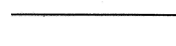
Aprovado(a)/Reprovado(a)

Aprovado
APROVADO
Aprovado
Aprovado
Reprovado

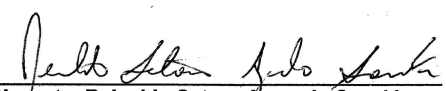
Em face do resultado obtido, a Comissão Julgadora considerou o candidato **Reinaldo Satoru Azevedo Sasaki** **Habilitado** () **Não habilitado** (). Nada mais havendo a tratar, eu **Prof. Dr. Mário Silva Approbato**, lavrei a presente ata que, após lida e achada conforme foi por todos assinada.

Prof. Dr. Mário Silva Approbato - Presidente
Prof. Dr. Rui Gilberto Ferreira - Membro
Profa. Dra. Yanna Andressa Ramos de Lima - Membro
Prof. Dr. Vardeli Alves de Moraes - Membro
Profa. Dra. Mônica Canêdo Silva Maia - Membro
Profa. Dra. Maria Alves Barbosa - Suplente
Profa. Dra. Christiane Ricaldoni Giviziez - Suplente

Assinatura

A banca examinadora aprovou a seguinte alteração no título da Tese:


Discente: Reinaldo Satoru Azevedo Sasaki

**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
da Universidade Federal de Goiás**

BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Aluno: Reinaldo Satoru Azevedo Sasaki

Orientador: Prof. Dr. Mário Silva Approbato

Membros:

- 1. Profa. Dr. Mário Silva Approbato- Presidente**
- 2. Prof. Dr. Rui Gilberto Ferreira - Membro**
- 3. Dra. Yanna Andressa Ramos de Lima - Membro**
- 4. Prof. Dr. Vardeli Alves de Moraes - Membro**
- 5. Dra. Mônica Canêdo Silva Maia - Membro**
- OU**
- 6. Profa. Dra. Maria Alves Barbosa - Suplente**
- 7. Dra. Christiane Ricaldoni Giviziez - Suplente**

Data: 03/04/2017

Dedico este trabalho:

*Aos meus pais,
pois sem a formação generosamente a mim ofertada,
não conseguiria o mínimo necessário
para a jornada da vida.*

*Aos meus filhos,
para que esta Tese seja um incentivo
para trilharem seus próprios caminhos.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, pois se vivo, estudo e trabalho, foi por permissão Dele. E se ao partir, tiver deixado algo de valor nesta vida, será por oferta Dele.

Ao Dr. Mário Silva Approbato, por me aceitar como orientando, e me oferecer parte de seus conhecimentos.

Consagre ao Senhor
tudo o que você faz,
e os seus planos
serão bem-sucedidos.

Provérbios 16:3

FIGURAS, TABELAS E ANEXOS	ix
SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS	xi
RESUMO	xiii
ABSTRACT	xiv
1. INTRODUÇÃO	15
2. REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1 Ciclo menstrual	18
2.1.1 Embriologia, oogênese, foliculogênese	18
2.1.2 Fisiologia do ciclo menstrual	24
2.1.3 Ciclo menstrual e a infertilidade	28
2.2 Obesidade	34
2.2.1 Obesidade e o ciclo menstrual	36
2.2.2 Obesidade e infertilidade	39
2.2.3 Obesidade e Síndrome dos Ovários Policísticos	47
2.3 Ultrassonografia	50
3. OBJETIVOS	57
3.1 Objetivo geral	57
3.2 Objetivos específicos	57
4. MÉTODOS	58
4.1 Tipo de estudo	58
4.2 Local e amostra do estudo	58
4.3 Desenho do estudo	59
4.4 Variáveis	61
4.5 Rotina do serviço e equipamentos do laboratório	62
4.6 Análise dos dados	63
4.7 Aspectos éticos	64
5. RESULTADOS	65
5.1 Comparabilidade das variáveis	65
5.2 Características dos grupos de pacientes anovulatórias e ovulatórias	66
5.3 Resultados da avaliação dos grupos de pacientes anovulatórias e ovulatórias em relação ao IMC	70

6. DISCUSSÃO	74
6.1 Sobre o pareamento, critérios de inclusão e exclusão	74
6.2 Sobre a possibilidade de viés	78
6.3 Sobre o IMC acima do normal, anovulação e infertilidade	78
6.4 Sobre os resultados encontrados	79
6.5 Sobre Conduta e Ética	82
6.6 Sobre as limitações do estudo	86
7. CONCLUSÕES	88
8. REFERÊNCIAS	89
APÊNDICES E ANEXOS	112
Anexo – Relação dos dados coletados no estudo.	113
Anexo 2 - Ficha codificada desenvolvida pela OMS e ajustada para o padrão americano.	114
Anexo 3 - Planilha de monitorização da ovulação.	118
Anexo 4 - Características da distribuição da amostra e teste de escolha para avaliar se os parâmetros são pareados.	119
Anexo 5 - Médias e valores de <i>p</i> do teste t, Mann-Whitney e teste de Fisher, para avaliação do pareamento das variáveis.	120
Anexo 6 - Parecer do Comitê de Ética	121
Anexo 7 - Aceite do artigo “Há alteração do dia da ovulação em pacientes com sobrepeso ou obesidade? Estudo transversal” na Revista Reprodução & Climatério.	125
Anexo 8 - Normas da Revista Reprodução e Climatério para publicação de artigos.	126
Anexo 9 - Artigo publicado na Revista Reprodução & Climatério: “Há alteração do dia da ovulação em pacientes com sobrepeso ou obesidade? Estudo transversal”.	127
Anexo 10 - Aceite do artigo “AUTO REPORT OF REGULARITY OF PATIENT’S MENSTRUAL CYCLES. MEDICAL HISTORY IS VERY RELIABLE TO PREDICT OVULATION. A CROSS-SECTIONAL STUDY” pelo JBRA Assisted Reproduction.	134
Anexo 11 - Normas para publicação do JBRA Assisted Reproduction.	135
Anexo 12 - Artigo publicado no Jornal Brasileiro de Reprodução Assistida: “AUTO REPORT OF REGULARITY OF PATIENT’S MENSTRUAL CYCLES. MEDICAL HISTORY IS VERY RELIABLE TO PREDICT OVULATION. A CROSS-SECTIONAL STUDY”.	139
Anexo 13 – Normas para publicação no Journal of Woman’s Health	144

FIGURAS, TABELAS E ANEXOS

Figura 1	Corte histológico do ovário demonstrando folículos antrais, folículo dominante e corpo lúteo.	22
Figura 2	A história de vida dos folículos ovarianos: recrutamento inicial, maturação, atresia ou recrutamento cíclico, ovulação, e exaustão.	23
Figura 3	Fluxograma de amostragem	59
Figura 4	Fluxograma da avaliação da presença de ovulação em pacientes acima do peso e normais.	61
Figura 5	Distribuição do Índice de Massa Corporal (IMC) segundo ausência ou presença de ovulação em percentis.	71
Figura 6	Distribuição de 228 pacientes segundo ovulação categorizada segundo o IMC.	73
Tabela 1	Dimensões clínicas da menstruação e ciclo menstrual e termos descritivos dos limites normais.	32
Tabela 2	Critérios Diagnósticos de SOP.	49
Tabela 3	Comparabilidade (pareamento) das variáveis confundidoras dos grupos das pacientes anovulatórias e ovulatórias.	65
Tabela 4	Distribuição das pacientes segundo a frequência de LTB nos grupos das pacientes anovulatórias e ovulatórias.	66
Tabela 5	Características das pacientes anovulatórias e ovulatórias.	68
Tabela 6	Distribuição das pacientes segundo o relato de regularidade do ciclo menstrual (intervalo intermenstrual) nos grupos das pacientes anovulatórias e ovulatórias.	69
Tabela 7	Distribuição das pacientes segundo a sorologia para clamídia nos grupos das pacientes anovulatórias e ovulatórias.	69
Tabela 8	Distribuição da frequência e porcentagem dos grupos das pacientes anovulatórias e ovulatórias segundo o IMC	70
Tabela 9	Distribuição de 110 pacientes anovulatórias segundo a distribuição da espessura endometrial entre as pacientes com IMC normal e acima do normal.	71

Tabela 10	Distribuição de 118 pacientes ovulatórias segundo o dia da ovulação, diâmetro máximo folicular e espessura endometrial pré-ovulatória entre as pacientes com IMC normal e acima do normal.	72
Tabela 11	Distribuição de 228 pacientes segundo a presença de ovulação, categorizadas segundo o IMC.	73
Anexo 1	Relação dos dados coletados no estudo.	113
Anexo 2	Ficha codificada desenvolvida pela OMS e ajustada para o padrão americano pelo Centro de Reprodução Humana do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás.	114
Anexo 3	Planilha de monitorização da ovulação	118
Anexo 4	Características da distribuição da amostra e teste de escolha para avaliar se os parâmetros são pareados.	119
Anexo 5	Médias e valores de p do teste t , Mann-Whitney e teste de Fisher, para avaliação do pareamento das variáveis.	120
Anexo 6	Parecer do Comitê de Ética.	121
Anexo 7	Aceite do artigo “Há alteração do dia da ovulação em pacientes com sobrepeso ou obesidade? Estudo transversal” na Revista Reprodução & Climatério.	125
Anexo 8	Normas da Revista Reprodução e Climatério para publicação de artigos.	126
Anexo 9	Artigo “Há alteração do dia da ovulação em pacientes com sobrepeso ou obesidade? Estudo transversal” Publicado na Revista Reprodução & Climatério.	127
Anexo 10	Aceite do artigo “AUTO REPORT OF REGULARITY OF PATIENT’S MENSTRUAL CYCLES. MEDICAL HISTORY IS VERY RELIABLE TO PREDICT OVULATION. A CROSS-SECTIONAL STUDY” pelo JBRA Assisted Reproduction.	135
Anexo 11	Normas para publicação do JBRA Assisted Reproduction.	136
Anexo 12	Artigo publicado no Jornal Brasileiro de Reprodução Assistida: “AUTO REPORT OF REGULARITY OF PATIENT’S MENSTRUAL CYCLES. MEDICAL HISTORY IS VERY RELIABLE TO PREDICT OVULATION. A CROSS-SECTIONAL STUDY”.	139
Anexo 13	Normas para publicação no Journal of Woman’s Health	144
Anexo 14	Artigo submetido para publicação do Journal of Woman’s Health	149

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

ACOG	Associação Americana de Ginecologia e Obstetrícia
AGEs	Produtos Finais de Glicação Avançada
Anti HBC	Anticorpo anti-core da Hepatite B
Anti-HCV	Anticorpos contra Vírus da Hepatite C
ASRM	Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva
CFA	Contagem de Folículos Antrais
CFM	Conselho Federal de Medicina
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DP	Desvio Padrão
ESHRE	Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia
FAI	Índice de Andrógeno Livre
FIV	Fertilização <i>in vitro</i>
FSH	Hormônio Folículo Estimulante
GDF-9	Fator de Crescimento e Diferenciação 9
GE	General Eletrics
GH	Hormônio do Crescimento
GnRH	Hormônio Liberador de Gonadotropina
h	Altura
HAM	Hormônio Anti-Mülleriano
HbsAg	Antígeno de Superfície da Hepatite B
HCG	Gonadotrofina Coriônica Humana
HC/UFG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás
HDL	Lipoproteínas de Alta Densidade
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HOMA-IR	Modelo de Avaliação Homeostática – Resistência à Insulina
HSN	Histerossonografia
HTLV	Vírus T-linfotrópico humano

IC	Intervalo de Confiança
ICSI	Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IGF-I	Fator de Crescimento semelhante à insulina tipo I
IMC	Índice de Massa Corporal
INMETRO	Instituto Nacional de Metrologia
Kg	Quilograma
L	Litro
Lab Rep	Laboratório de Reprodução
LDL	Lipoproteínas de Baixa Densidade
LH	Hormônio Luteinizante
LTB	Ligadura Tubária Bilateral
m	Metro
mcg	Micrograma
mL	Mililitro
mUI/L	Miliunidade Internacional por Litro
mm	Milímetro
n	Número de Casos
n°	Número
ng	Nanograma
OR	<i>Odds Ratio</i>
ONU	Organização das Nações Unidas
OMS	Organização Mundial de Saúde
p	Valor de <i>p</i>
RAGE	Receptor dos Produtos Finais de Glicação Avançada
r-hFSH	Hormônio Folículo Estimulante Recombinante
RI	Resistência a Insulina
SHBG	Proteína Ligadora de Hormônios Sexuais
SOP	Síndrome dos Ovários Policísticos
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SUS	Sistema Único de Saúde

TGF-beta	Fator de transformação do crescimento beta
TSH	Hormônio Estimulante da Tireoide
UI	Unidade Internacional
USG	Ultrassonografia
VDRL	Teste do Laboratório de Pesquisa de Doenças Venéreas
	Média
x	
χ^2	Qui-quadrado
WHO	World Health Organization
2D	Bidimensional
3D	Tridimensional

Introdução: A obesidade afeta o eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, e portanto, a ovulação e o ciclo menstrual. Como a função ovariana está intimamente relacionada à fisiologia endócrina, o estudo da associação da ovulação com o índice de massa corporal auxiliará na quantificação da chance de anovulação em pacientes com excesso de peso.

Objetivo: Avaliar a associação entre a anovulação à monitorização ultrassonográfica e alterações do peso de pacientes inférteis sem ovários policísticos de um serviço universitário de infertilidade.

Métodos: Estudo caso-controle com 228 pacientes atendidas em um centro universitário na cidade de Goiânia. Os fatores de desfecho foram: ovulação ausente (casos= 110) ou presente (controles= 118); e os fatores de exposição: IMC normal ou acima do normal. A análise de dados foi realizada pelo programa estatístico SPSS 22.0. As diferenças de proporções foram avaliadas por teste Qui-quadrado de Pearson (com correção de Fisher onde necessário) e teste Wilcoxon. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Entre os grupos de pacientes, estavam pareadas as médias das variáveis: idade (1= 32,45 anos $\pm$ 4,13; 2= 32,66 anos $\pm$ 3,95), menarca (1= 12,56 anos $\pm$ 1,75; 2= 12,61 anos $\pm$ 1,6), FSH (1= 6,11 UI/L $\pm$ 1,98; 2= 5,92 UI/L $\pm$ 1,61), prolactina (1= 12,17 mcg/L $\pm$ 4,04; 2= 12,09 mcg/L $\pm$ 3,98), TSH (1= 1,824 mUI/L $\pm$ 0,749; 2= 1,775 mUI/L $\pm$ 0,844).

Resultados: As pacientes anovulatórias tiveram chance de terem ciclos irregulares 6,3 vezes a mais que as pacientes ovulatórias. Entre as pacientes ovulatórias, aquelas acima do peso tiveram a ovulação em média no 14,62º dia do ciclo, e as pacientes com IMC normal no 14,21º, sem significância estatística. A média do diâmetro folicular máximo alcançado antes da ovulação foi de 18,62 mm nas pacientes acima do peso. Entre aquelas com IMC normal, a média foi de 19,10 mm, não havendo diferença estatística. No grupo das pacientes anovulatórias, a média do IMC foi de 25,64 Kg/m² $\pm$ 4,24, e no das pacientes ovulatórias, a média do IMC foi de 24,76 Kg/m² $\pm$ 3,81. Dentre as pacientes anovulatórias, 51,82% estavam acima do peso, enquanto entre as pacientes ovulatórias, 37,29% estavam nesta mesma categoria de IMC. O *Odds Ratio* foi de 1,8087, com valor de p significativo ($p = 0,0273$).

Conclusão: Houve associação de anovulação com IMC acima do normal. Entre as pacientes que ovularam, não houve associação do dia da ovulação e do diâmetro máximo do folículo com o IMC. Houve associação de anovulação com o relato de irregularidade do ciclo.

Palavras-chave: ovulação; detecção da ovulação; ultrassonografia; sobrepeso; obesidade

Background: Obesity affects the hypothalamus-pituitary-ovarian axis, and thus ovulation and menstrual cycle. As ovarian function is closely related to endocrine physiology, the ovulation association study and the body mass index will help to quantify the chance of anovulation in overweight patients.

Objective: To evaluate the association between anovulation in the ultrasonographic monitoring and changes of weight of infertile patients without polycystic ovary of infertility's ambulatory of a university, where the outcome's factors were anovulation present or absent, and exposure factors: BMI normal or above normal.

Methods: Case-control study with 228 patients treated at a university in the city of Goiânia, divided into two groups according to the absence (group 1, cases = 110) or the presence of ovulation (group 2, control = 119) and assessed for normal body weight or above normal. Data analysis was performed using SPSS 22.0. Differences in proportions were assessed by Pearson's chi-square test (with Fisher correction where necessary) and Wilcoxon test. The value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. Among the patient groups were matched the average of the variables: age (1 = 32.45 years $\pm$ 4.13; 2 = 32.66 years $\pm$ 3.95), menarche (1 = 12.56 years $\pm$ 1.75; 2 = 12.61 years $\pm$ 1.6), FSH (6,11UI/L $\pm$ 1.98; 2 = 5.92 IU/L $\pm$ 1.61), prolactin (1 = 12.17 mcg/L $\pm$ 4.04; 2 = 12.09 mcg/L $\pm$ 3.98), TSH (1 = 1,824 mIU/L $\pm$ 0.749; 2 = 1.775 mIU/L $\pm$ 0.844).

Results: The anovulatory patients were likely to have irregular cycles 6.3 times more than the ovulatory patients. Among the ovulatory patients, those overweight had an average ovulation in 14.62° day of the cycle, and patients with normal BMI at 14.21°, with no statistical significance. The maximum mean follicular diameter reached before ovulation was 18.62 mm in patients with overweight. Among those with normal BMI, the average was 19.10 mm, with no statistical difference. In the group of anovulatory patients, the mean BMI was 25.64 kg/m² $\pm$ 4.24, and in the ovulatory patients, the mean BMI was 24.76 kg/m² $\pm$ 3.81. Among the anovulatory patients, 57 were overweight, while among ovulatory patients, 44 were in this same category of BMI. The odds ratio was 1.8655, with significant p value ($p < 0.05$).

Conclusion: There was association of anovulation with BMI above normal. Among the patients who ovulated, there was no association of the day of ovulation and maximum follicle diameter with BMI. There was association of anovulation with the report of irregularity of the cycle.

Key-words: ovulation; ovulation detection; ultrasonography; overweight; obesity

A obesidade é um dos fatores extra eixo hipotálamo-hipofisário-ovariano que pode influenciar no ciclo menstrual. Ela pode ser conceituada como uma doença caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, devido balanço energético positivo, acarretando repercussões à saúde, com perda importante na qualidade e no tempo de vida. Uma das classificações da obesidade foi proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO, 2015), baseando-se no Índice de Massa Corporal (IMC) definido pelo cálculo do peso corporal, em quilogramas, dividido pelo quadrado da altura, em metros quadrados ($IMC = kg/h^2(m^2)$). Nos Estados Unidos da América, cerca de 68% da população adulta apresenta sobrepeso e cerca de 34,9% estão obesas (OGDEN et al., 2014), e segundo o Ministério da Saúde do Brasil, no conjunto da população adulta das capitais brasileiras, a prevalência do excesso de peso é de 52,5%, sendo maior entre homens (56,5%) do que entre mulheres (49,1%). A obesidade entre as mulheres nas capitais brasileiras é de 16%. Em Goiânia, 48,1% das mulheres estão com excesso de peso e 16,3% estão obesas (BRASIL, 2014).

As causas da obesidade são multifatoriais e resultam de interação de fatores genéticos, metabólicos, sociais, comportamentais e culturais. O abuso da ingestão calórica e o sedentarismo, leva ao excesso de calorias, que se armazena como tecido adiposo. Vários distúrbios fisiopatológicos são causados pela obesidade, principalmente nas pessoas com Índice de Massa Corporal (IMC) acima de $30 kg/m^2$. Podem ser citados os distúrbios cardiovasculares, distúrbios endócrinos e metabólicos, distúrbios respiratórios, disfunções gastrointestinais, distúrbios dermatológicos, distúrbios músculos-esqueléticos, neoplasias, distúrbios psicossociais, aumento do risco cirúrgico e anestésico, diminuição da agilidade física e distúrbios na gestação e na fertilidade, como ausência de ovulação (TAVARES, 2010).

A menstruação é a descamação endometrial cíclica decorrente das interações dos hormônios produzidos pelo eixo hipotálamo-hipofisário-ovariano. A integridade deste eixo é essencial para a ovulação e consequentemente um ciclo menstrual regular, sendo que fatores extra eixo podem influenciar neste sistema complexo de retroalimentação (SPEROFF, 2005a). Como a função primordial do ciclo menstrual é promover a capacidade reprodutiva da mulher, alterações neste ciclo impactam na fertilidade feminina.

Em 1952, Rogers e Mitchell demonstraram associação entre alterações menstruais, excesso de peso, infertilidade e abortamentos recorrentes. Portanto, estudos sobre a associação de irregularidade menstrual e obesidade são de longa data (ROGERS, 1952), porém, muitos desses estudos têm sido limitados, devido à pequena amostragem e as participantes apresentarem problemas ginecológicos ou estarem participando de programas de redução de peso.

Alguns estudos têm utilizam altura e peso autorreferidos, e as definições de regularidade menstrual variam de acordo com cada estudo (VAGUE, 1970; HARTZ, 1979). Muitas pesquisas se limitam a pacientes com sobrepeso e obesidade associados à Síndrome de Ovários Policísticos (SOP). Devido à crescente prevalência de sobrepeso e obesidade, é importante investigar os seus efeitos sobre a saúde reprodutiva das mulheres e melhor quantificar a força de associação com a irregularidade menstrual (WEI, 2009). O surgimento precoce da obesidade, principalmente na adolescência, favorece o desenvolvimento de ciclos irregulares, oligo/anovulação crônica e infertilidade nos adultos (PASQUALI, 2006). Além dos efeitos deletérios da obesidade sobre a função reprodutiva feminina, como o atraso para concepção espontânea, maior prevalência de infertilidade e de abortamentos naturais, há ainda pior resposta aos tratamentos de infertilidade e maior prevalência de complicações obstétricas (PASQUALI, 2007; NELSON, FLEMING, 2007a).

Como a regularidade menstrual está intimamente relacionada à fisiologia endócrina, à presença ou ausência de ovulação e ao dia da

ovulação, o estudo da associação destes fatores com o índice de massa corporal auxiliará na quantificação desta relação.

O tema deste estudo é a avaliação da ovulação e de parâmetros do ciclo menstrual, avaliados ecograficamente, relacionando-os com o IMC acima do normal em pacientes inférteis. O problema é a alta prevalência de mulheres com sobrepeso e obesidade no mundo, no Brasil e também em Goiânia, e as repercussões sobre a saúde das mesmas, principalmente no que se relaciona à saúde reprodutiva. Há ainda, um aumento da obesidade infantil, podendo haver aumento da sub e infertilidade no futuro. O desenvolvimento deste estudo justifica-se porque apesar de haver vários estudos mundiais sobre irregularidade menstrual e obesidade, existem poucos com amostra hospitalar em ambulatórios de reprodução assistida acompanhando o ciclo e a ovulação destas pacientes através da monitorização da ovulação e em sua grande maioria são estudados pacientes com obesidade e presença de SOP concomitantemente. O objetivo principal da pesquisa é avaliar se existe associação entre a ovulação e o IMC acima do normal em pacientes inférteis que não apresentam SOP.

2.1 Ciclo menstrual

2.1.1 Embriologia, oogênese e foliculogênese

O entendimento da fisiologia do ovário e endométrio facilita a compreensão do ciclo menstrual, da influência da massa corporal e das variáveis que serão coletadas e avaliadas através dos aspectos ultrassonográficos deste ciclo.

Durante a formação embrionária, as ovogônias, que são células germinativas primordiais, migram do saco vitelínico do embrião até a crista genital entre 5 e 6 semanas, onde se desenvolve o ovário. A diferenciação gonadal ocorre no fim da sexta semana. O cordão gonadal na região hilar permanece indistinta, formando a zona central que se tornará a medula do ovário; o blastema gonadal em volta desta área torna-se fina e é chamada zona periférica, que se tornará o córtex ovariano. A zona periférica é composta de células germinativas primordiais e células intersticiais, que são os precursores da teca e da granulosa. Na sétima semana, a zona periférica começa a se espessar devido à expansão mitótica das células primordiais (ERNEST et al., 2011). Elas passam por processo mitótico até 20 a 24 semanas de gestação, alcançando por volta de sete milhões de ovogônias. As informações pelos quais esta divisão mitótica aparentemente se faz, sem haver fatores inibitórios, são escassas e obtidas de cultivos de células primordiais de camundongos *in vitro* ou de mutações naturais ou induzidas destes animais (DE FELITI, 2005).

A primeira divisão meiótica destas células inicia-se a partir de 8 a 9 semanas. Os oócitos passam pelos estágios leptóteno, zigóteno e paquíteno antes de parar na última fase da prófase I da meiose, nos estágios diplóteno

ou diacinese. A formação dos agora denominados oócitos primários termina aos seis meses de vida extrauterina (BYSKOV et al., 2011).

Concomitantemente com o processo da oogênese, ocorre atresia dos oócitos, cuja quantidade reduz-se para cerca de 1 a 2 milhões ao nascimento, chegando a apenas 300 a 400 mil no início da puberdade. Esta atresia é causada por morte celular programada (apoptose), ocorrendo degradação do ácido desoxirribonucléico (DNA) celular por endonucleases, com degeneração das células da granulosa concomitantemente. Ação constante de fatores de crescimento produzidas pelas células ao redor são essenciais para a sobrevivência dos oócitos, pois com a atresia folicular, o oócito não suportaria sozinho as vias de produção de energia e proteínas. Outra explicação para a atresia folicular é que os oócitos são produzidos em número excessivo para serem mantidos pelas células foliculares. Finalmente, a prófase I da meiose poderia ser um processo de alto risco na divisão cromossômica, acarretando a morte do oócito. A morte celular programada ocorre em local específico (após migração e estabelecimento das células no ovário) e período específico (do meio para o final da gestação) e sem reação inflamatória (DE FELITI, 2005).

O objetivo da foliculogênese é formar um folículo dominante dentre todos os folículos em desenvolvimento, e este processo inicia-se precocemente, entre 12 a 16 semanas de gestação. Pode-se considerar em ampla visão, que existem dois tipos de folículos: os pré-antrais e os antrais. Os primeiros são os primordiais, os primários e os secundários, e são gonadotroficamente independentes. Os folículos antrais até o estágio de pré-ovulatórios são gonadotroficamente dependentes (ERICKSON, 2012).

Durante o início da meiose, uma camada de células fusiformes do estroma ovariano circunda o oócito formando o folículo primordial, que por não possuir um suprimento sanguíneo independente, têm acesso limitado ao sistema endócrino. O número total de folículos primordiais em um dado momento é chamado reserva ovariana e há uma queda bi-exponencial desta reserva com a idade, até cerca de 37,5 anos, exaurindo-se completamente com a menopausa. As células fusiformes do estroma tornam-se cubóides entre 20 e 30 semanas de gestação, sendo chamadas agora, de células da

granulosa. O folículo se torna um folículo primário, o que é o primeiro sinal de recrutamento folicular. Apesar das células da granulosa começarem a apresentar receptores de Hormônio Folículo Estimulante (FSH), não há um suprimento sanguíneo eficaz no folículo. Este recrutamento não depende, portanto, de hormônios gonadotróficos e é provavelmente controlado por mecanismos autócrinos ou parácrinos, possivelmente mais por ações inibitórias que estimulatórias de desenvolvimento (ERNEST, 2011).

Com a multiplicação das células da granulosa, a camada única se torna estratificada, com duas a dez camadas de células cubóides. O mecanismo que estimula e regula esta divisão mitótica da granulosa é desconhecido, porém suspeita-se do envolvimento do fator de crescimento e diferenciação 9 (GDF-9). Portanto, o oócito exerceria um importante papel na foliculogênese pela regulação da produção de fatores de crescimento como o GDF-9, que são cruciais para a foliculogênese. Mucopolissacarídeos formam um halo protetor do oócito denominado Zona Pelúcida. Surge então o folículo secundário. Externamente às células da granulosa, surge uma camada de células tipo estromais ao redor de uma lâmina basal, denominada teca, cujo desenvolvimento é acompanhado por formação vascular, o que permite chegar ao folículo, nutrientes e hormônios e eliminar resíduos e produtos secretórios. Esta camada mais vascular é a mais externa, e as células se diferenciam em células musculares lisas inervadas pelo sistema nervoso autônomo, e é denominada Teca Externa. A camada mais interna começa a expressar receptores de Hormônio Luteinizante (LH) e se diferenciam em células esteroidogênicas (ERICKSON, 2012).

As células da granulosa expressam receptores de FSH, e são as únicas no folículo que o fazem. O folículo secundário é denominado de vesicular ou terciário quando as células da granulosa produzem o líquido folicular, que é composto por mucopolissacarídeos, glicosaminoglicanos, ocitocina, inibina, activina, hormônios esteroides, LH, FSH, proteínas plasmáticas e eletrólitos. O estímulo e controle da produção do líquido folicular parecem ser controlados por mecanismos autócrinos e parácrinos, e não esteroidogênicos (MANCINA, 1997).

Com o desenvolvimento folicular, o oócito primário completa a primeira divisão da meiose, formando o oócito secundário e o primeiro corpúsculo polar. O oócito secundário é maior que o primário e contém todo o citoplasma do mesmo, enquanto o primeiro corpúsculo polar desaparece. Uma consequência do desenvolvimento e amadurecimento dos folículos secundários é o aparecimento de uma área central que se torna vesicular e única: o antro (FOX, 2002). O folículo tem agora a denominação de folículo maduro, antral ou de Graf, que são visíveis por ultrassonografia quando o diâmetro do antro alcança por volta de 2 mm (figura 1). Pouco se sabe sobre o líquido folicular e sua função na foliculogênese, porém neste fluido, moléculas reguladoras atuam neste microambiente. Mesmo com o crescimento, a estrutura básica folicular não se altera, porém as células da granulosa e o oócito se posicionam. Há quatro estratificações celulares denominadas domínios: o externo, que é a membrana da granulosa, o mais interno, chamado de periantral e que continua a se dividir, o intermediário que é o *cumulus oophorus*, e o que circunda o oócito, denominado coroa radiada. A divisão do domínio interno parece ser controlada pelo oócito através da produção de fatores de crescimento, como discutido anteriormente (ERICKSON, 2012).

O folículo de Graf pode seguir por dois caminhos a partir deste momento: o desenvolvimento completando o estágio final da foliculogênese ou a atresia. Os folículos que se desenvolvem expressam genes que promovem diferenciação e proliferação celular e produção de fluido folicular. Os folículos que se atresiam expressam genes que promovem a interrupção de mitoses e induzem a apoptose. Os mecanismos que levam o folículo a um destes dois destinos são desconhecidos (FOX, 2020).

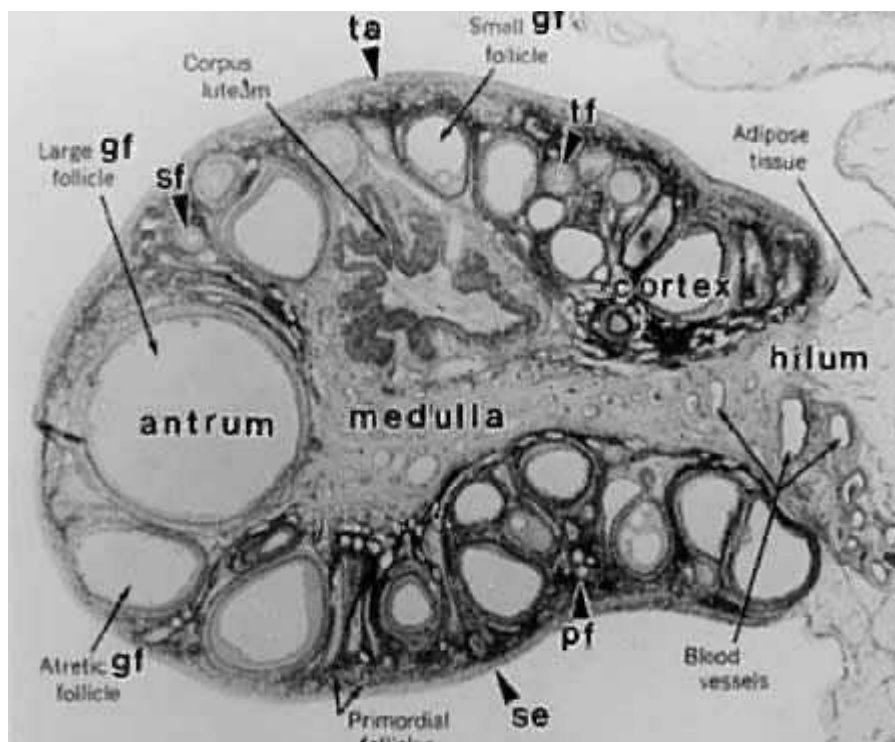


Figura – Corte histológico do ovário demonstrando folículos antrais, folículo dominante e corpo lúteo. ta: túnica albugínea; pf: folículo primário; sf: folículo secundário; tf: folículo terciário; gf: folículo de Graf. Bloom W, Fawcett DW: *A Textbook of Histology*. Philadelphia: WB Saunders, 1975.

Os folículos de Graf são identificados através da ultrassonografia, notadamente através da via transvaginal. Os folículos que se desenvolvem, aumentam de diâmetro de 1 a 2 mm, até 8 a 23 mm no estágio pré-ovulatório, enquanto os que se atresiam alcançam no máximo 10 mm. Como o *pool* de folículos é heterogêneo, e o desenvolvimento ou atresia se faz de maneira assíncrona, há sempre folículos presentes, e com diâmetros variáveis quando o ovário é avaliado à ultrassonografia. O volume do líquido folicular está associado à biodisponibilidade do FSH neste líquido, e é este volume que determina o tamanho do folículo de Graf, que pode ser acompanhado à ultrassonografia. A proliferação das células da granulosa, também mediadas pelo FSH, contribui para o crescimento do folículo (figura 2). Portanto, na ausência do FSH, o folículo não se desenvolve (ERICKSON, 1995).

The History of Ovarian Follicles

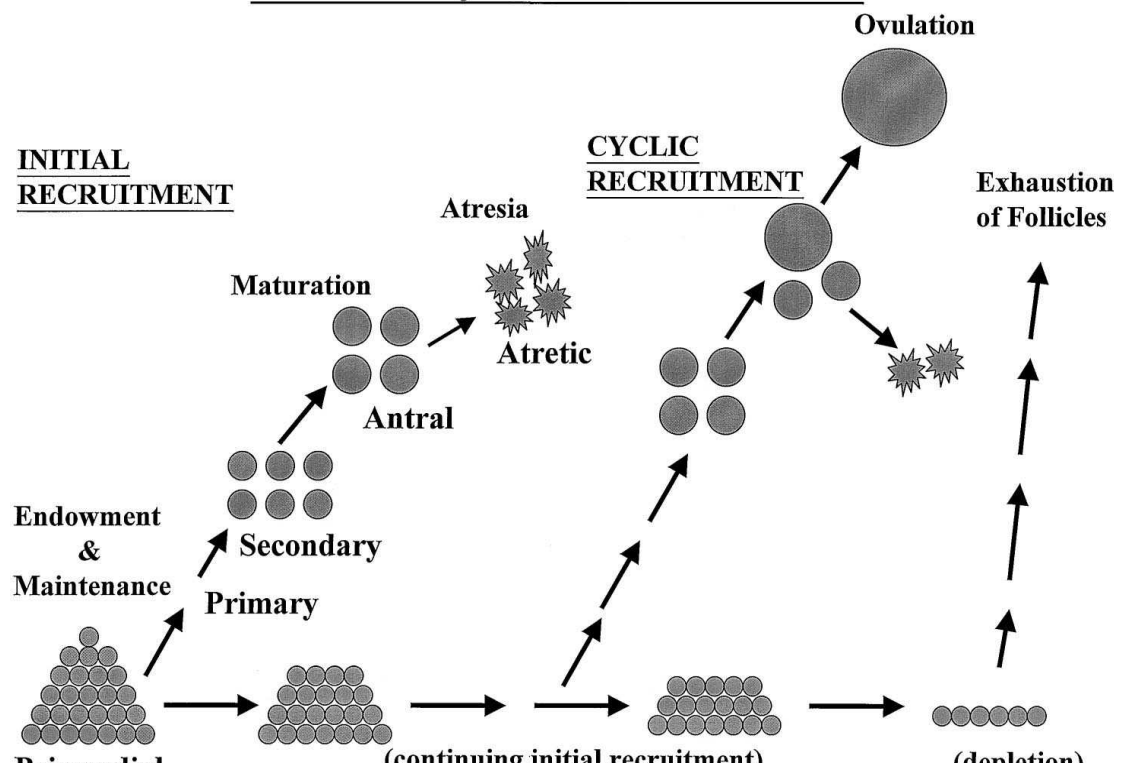


Figura – A história de vida dos folículos ovarianos: recrutamento inicial, maturação, atresia ou recrutamento cíclico, ovulação, e exaustão. Mcgee, Hsueh, 2000.

A cada ciclo menstrual, o ovário produz normalmente um folículo dominante, que é recrutado ainda no ciclo anterior, na fase lútea final, com o 2º pico do FSH. Neste momento, a taxa de mitose das células da granulosa aumenta rapidamente, enquanto a dos folículos não selecionados decresce. Devido este aumento na taxa da mitose, no 5º dia do ciclo o folículo alcança o diâmetro de $6,9 \text{ mm} \pm 0,5 \text{ mm}$ (GOUGEON; TESTART, 1990), diâmetro este, mensurável através da ultrassonografia vaginal, podendo ser realizada a contagem de folículos antrais, como o realizamos rotineiramente no início da monitorização da ovulação.

2.1.2 Fisiologia do ciclo menstrual

Com a puberdade feminina, a mulher alcança a capacidade de reprodução, através do início dos ciclos reprodutivos mensais que preparam o organismo para a gravidez. Estes ciclos envolvem atividades do córtex cerebral, hipotálamo, hipófise, ovários, útero, tubas uterinas, vagina e glândulas mamárias (MOORE, 2004). O ciclo menstrual compreende o conjunto das modificações fisiológicas causadas pela ação integrada do eixo córtex-hipotálamo-hipófise-ovário-uterino e que termina e começa com a menstruação. A menstruação, portanto, pode ser conceituada como o sangramento periódico resultante deste ciclo (DELIGEOROGLU; TSIMARIS; 2010). O ciclo ovariano, devido à importância na esteroidogênese, e o ciclo endometrial que reflete o final das alterações fisiológicas do eixo no endométrio, nomeiam as fases do ciclo menstrual.

O ciclo menstrual pode ser dividido em três fases: fase folicular ou proliferativa, a ovulação propriamente dita, e a fase lútea ou secretória. A fase lútea tem duração fixa de 14 dias, enquanto a fase folicular pode variar em um ciclo normal. A ovulação é que define a regularidade do ciclo. Tanto fatores extras quanto intraovarianos regulam a foliculogênese, devendo haver um equilíbrio entre eles (ARTINI et al., 2007). Qualquer desequilíbrio entre os fatores extras e intraovarianos pode resultar em uma foliculogênese anormal (FRANK, STARK, HARDY, 2008). Já a oogênese no processo de crescimento e de maturação, depende principalmente dos fatores intraovarianos, em particular dos presentes no fluido folicular (PADHY, SATHYA, VARMA, 2009).

Dentre os fatores extraovarianos, um dos mais, senão o mais importante, é a ação do hipotálamo que secreta o hormônio regulador das gonadotrofinas (GnRH) em pulsos, que é transportado para a hipófise anterior, onde nestas células, são produzidas, armazenadas e secretadas o FSH e o LH. Estes hormônios estimulam os ovários a desenvolver um folículo dominante, que secreta níveis crescentes de estrogênio, que por sua

vez induz a proliferação do endométrio. O estrógeno por sua vez, inibe a secreção das gonadotrofinas na hipófise anterior e por inibição indireta no hipotálamo (retroalimentação negativa), diminui os níveis de LH e FSH. Acima de certo nível de estrógeno, a retroalimentação negativa é revertida e a liberação de LH da hipófise é estimulada. Este "pico de LH" desencadeia a ovulação. Após a ovulação, as células foliculares remanescentes no ovário luteinizam-se e forma-se o corpo lúteo que secreta estrógeno, mas predominantemente progesterona. Este hormônio por sua vez, diferencia o endométrio em tecido secretor e esponjoso, necessário para a implantação do óvulo fertilizado. Caso não ocorra esta implantação, a gonadotrofina coriônica humana (HCG) não é produzida, e o corpo lúteo involui. A queda dos níveis de estrógeno e progesterona derivados do corpo lúteo provoca a descamação do endométrio e consequentemente, a menstruação. Alterações neste sistema podem resultar em alterações na ovulação, que levará a alterações do ciclo menstrual (SPEROFF, 2005a; POPAT, 2008; GRAY, 2013).

Este processo de controle gonadotrófico atua no microambiente folicular, porém, a composição deste fluido influencia principalmente a qualidade oocitária, e não tanto o ciclo menstrual (CHANG et al., 2002; SALMASSI et al., 2005). O aumento de FSH sanguíneo leva a um aumento do FSH intrafolicular somente no folículo destinado a se tornar dominante, sendo indetectáveis nos folículos não dominantes (ERICKSON, 2012). Este aumento de FSH intrafolicular é mediado pelos receptores de FSH das células da granulosa, e após alcançar um limiar de FSH intrafolicular, a produção de estradiol do folículo bloqueia os demais folículos por retroalimentação negativa.

Quando se utiliza indução da ovulação utilizando-se gonadotrofinas de mulheres menopausadas ou hormônio folículo estimulante recombinante (r-hFSH) durante a fase folicular precoce, há um estímulo das mitoses das células da granulosa que aumento do FSH intrafolicular dos folículos não dominantes, recrutando-os (GOUGEON, TESTART, 1990). O receptor de FSH é um receptor transmembrana e a interação com o FSH é de alta afinidade, provocando uma reação em cascata que induz as três principais

respostas das células da granulosa que são: o estímulo da mitose, aquisição de potencial esteroidogênico e a indução de receptores de LH. Mecanismos autócrinos e parácrinos também influenciam na mitose das células da granulosa, como ação de fatores de crescimento semelhante à insulina I (IGF-I), fator de crescimento fibroblástico e fator de crescimento epidérmico. Estes fatores estão presentes no líquido folicular e as células da granulosa expressam receptores para eles. A mitose das células da granulosa continua até a fase folicular final, quando é paralisada pela ação do hormônio luteinizante pré-ovulatório (DAVIS et al., 1995). No mecanismo esteroidogênico, o FSH induz expressão de genes específicos para a produção de estradiol pelas células da granulosa.

No mecanismo progestagênico, o FSH induz a expressão de enzimas para produção de progesterona, porém elas somente são detectáveis no final da fase folicular, possivelmente devido à presença de fatores de inibição da luteinização. O LH suprimiria a atividade de inibição destes fatores e induziria as enzimas a produzirem progesterona. Nos folículos dominantes, as células da granulosa apresentam receptores de LH que permanecem inibidos até o final da fase folicular, quando então o folículo dominante torna-se capaz de responder ao pico de LH e HCG, ocorrendo a ovulação. O LH promoveria ainda a esteroidogênese, substituindo a função do FSH nesta fase, e em contrapartida, o estradiol poderia exercer um controle autócrino/parácrino na foliculogênese (ERICKSON, 2012).

A diferenciação celular da teca começa com a formação do antro, quando ocorre a expressão de uma série de genes, incluindo para receptores de LH, de insulina e de lipoproteínas de baixa (LDL) e de alta densidade (HDL). As células da teca adquirem a capacidade para aumentar ou diminuir a produção de androstenediona, e apesar do LH ser o promotor principal da diferenciação, as lipoproteínas, a activina, a inibina e a insulina podem atuar independentemente e também amplificar a ação do LH. Até mesmo os folículos não dominantes parecem responder à estimulação hormonal e produzir androstenediona, que se difunde para o líquido folicular e células da granulosa (ERICKSON, 1997). A mitose é um determinante crítico da produção androgênica por estas células. Caso haja uma

proliferação mitótica elevada das células da teca, poderia haver aumento androgênico, mecanismo este, proposto para explicar hiperandrogenismo ovariano nas pacientes com SOP (ERICKSON, 1995). A ação da insulina também explica o fato de algumas pacientes com hiperinsulinemia desenvolver hiperandrogenismo.

A androstenediona que chega às células da granulosa é aromatizada em estrona, por ação do FSH e posteriormente convertidas em estradiol. Esta atividade é modulada pela insulina, IGF-I, fator de necrose tumoral e inibidor de fator de crescimento epidérmico. O estradiol produzido entra no líquido folicular e então se difunde para os vasos da teca, alcançando a circulação sistêmica (ERICKSON, 2012).

Na ovulação, o papel principal do LH é estimular a maturação meiótica e coordenar a formação do local da rotura folicular. O do FSH é estimular a expansão do *cumulus* e facilitar a produção de proteases como a plasmina e collagenases. Os picos de LH e FSH levam a retomada da meiose dos oócitos nos folículos pré-ovulatórios. A conclusão da maturação meiótica é uma parte crítica da ovulação, e durante este processo, o *cumulus* sofre um processo denominado de mucificação provocado pelo pico de FSH. As células do *cumulus* se dispersam, expandindo-se. O complexo ovo-*cumulus* é expulso devido degradação por proteases como collagenases, de uma pequena região denominada mácula pelúcida ou estigma. O LH estimula produção de progesterona e prostaglandina, necessários para a ovulação. Apresentam, portanto, fator crucial para a rotura do folículo, as proteases como a plasmina e collagenases, a progesterona e a prostaglandina (TAKAHASCHI; OHNISHI; 1995).

Os folículos não dominantes sofrem o processo de atresia, porém as células da teca se mantêm no estroma e funcionam como células intersticiais secundárias que preservam a capacidade de secreção de andrógenos em resposta à estimulação de insulina e LH. Portanto, estas células apresentam um papel importante nos níveis de andrógenos produzidos pelo ovário, levando a hiperandrogenismo em situações de hiperinsulinemia (TILLY et al., 1997).

Portanto, o adequado funcionamento do eixo córtex-hipotálamo-hipófise-ovariano-endometrial se reflete na regularidade dos ciclos menstruais, do fluxo menstrual e da ovulação (POPAT et al., 2008) e se conclui em eventos finais primordiais para a finalidade reprodutiva: a ovulação, modificações endometriais fisiológicas e formação do corpo lúteo.

A avaliação da regularidade menstrual através da história clínica, porém, pode não ser um parâmetro seguro para o diagnóstico da ovulação, podendo haver anovulação em mulheres com ciclo menstrual regular e ovulação naquelas com ciclos menstruais irregulares. A avaliação da ovulação através de exame complementar como a ultrassonografia torna, portanto, mais preciso o diagnóstico da presença de ovulação (MALCOLM, CUMMING, 2003).

O ciclo ovulatório com as mudanças endometriais consequentes serão denominadas conjuntamente, apenas pelo termo ciclo ovulatório.

2.1.3 Ciclo menstrual e a infertilidade

A Organização das Nações Unidas (ONU) define saúde reprodutiva como um completo bem estar físico, mental, social e não meramente a ausência de doença ou enfermidade em todos os aspectos relacionados ao sistema reprodutivo e às suas funções e processos (UNITED NATIONS, 1996). A dificuldade de um casal conseguir a concepção e/ou levá-la a termo coloca-os em situação de ausência de saúde reprodutiva.

A infertilidade pode ser conceituada demográfica, epidemiológica ou clinicamente. Segundo a OMS, os conceitos demográficos de infertilidade são: a incapacidade das pessoas com idade entre 15 a 49 anos de tornarem-se ou manterem-se grávidas no prazo de cinco anos de exposição à gravidez (WHO, 2004), ou a incapacidade de engravidar e ter um filho nascido vivo, no prazo de cinco anos de exposição, com base em um estado de união consistente, ausência de uso de anticoncepcionais, ausência de lactação e manutenção de desejo de ter um filho (MASCARENHAS, 2012).

A OMS conceitua do ponto de vista epidemiológico, a infertilidade primária como uma situação em que uma mulher é incapaz de ter algum filho, quer devido à incapacidade de engravidar ou a incapacidade de levar uma gravidez a um nascimento de um concepto vivo (LARSEN, 2005).

Quanto ao conceito clínico, segundo a Sociedade Americana para Medicina Reprodutiva (American Society for Reproductive Medicine, ASRM), a Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE, 2008), o Comitê Internacional para Monitoramento de Tecnologia de Reprodução Assistida (International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology), o Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica (National Institute for Health and Clinical Excellence) na Inglaterra e a OMS, a infertilidade é uma doença do sistema reprodutivo, definida pela incapacidade de se conseguir uma gravidez clínica após 12 meses ou mais, com relações sexuais regulares e desprotegidas (ASRM, 2013; ZEGERS-HOCHSCHILD et al., 2009; NICE, 2013). Segundo a ASRM e Agência de Investigação de Saúde e Qualidade (Agency for Health Care Research and Quality) nos Estados Unidos da América, por causa do declínio da fecundidade e do aumento do tempo para concepção que ocorre após a idade de 35 anos, as mulheres com idade acima de 35 anos de idade devem ser encaminhadas para a propedêutica de infertilidade após seis meses de tentativa de engravidar sem sucesso (LIU CASE 2011; ASRM, 2013).

Casais inférteis podem apresentar tristeza, depressão, vergonha, sentimento de culpa e isolamento da família e amigos, e sobrecarregam o sistema de saúde público e particular. Infertilidade deve, portanto, ser considerada como um processo de doença merecedora de investigação e de tratamento, por ser um problema de saúde pública (KAMEL, 2010).

2. Do ponto de vista conceitual epidemiológico, mulheres cuja gravidez evoluam para um abortamento espontâneo, ou cujas gravidezes não tenham resultado em um nascido vivo, apresentariam infertilidade primária. A infertilidade secundária, conceituada epidemiologicamente, seria aquela mulher que é incapaz de ter um filho, quer devido à incapacidade de engravidar ou a incapacidade de levar uma gravidez a um nascido vivo, após ter tido uma gravidez anterior com um nascido vivo. Assim, aquelas com abortamento de repetição ou cujos resultados sejam natimortos, na sequência de uma gravidez anterior com nascido vivo, apresentariam infertilidade secundária (MASCARENHAS et al., 2012).

Clinicamente, a infertilidade é considerada primária caso ela nunca tenha engravidado, e secundária, quando a mulher não consegue engravidar, depois de já ter tido um filho (REMOALDO E MACHADO, 2008).

A OMS estima que 48,5 milhões de casais no mundo são inférteis, e que entre 1990 e 2010, a prevalência de infertilidade primária e secundária pouco mudou na maior parte do planeta (MASCARENHAS et al.; 2012).

Estima-se que 7,4% dos casais norte-americanos sejam inférteis, e no mundo, até 15% das pessoas tenham algum distúrbio de fertilidade, principalmente em nações industrializadas (SHARMA et al., 2013).

No Reino Unido, as principais causas de infertilidade são fatores masculinos (30%), distúrbios ovulatórios (25%), lesões tubárias (20%), alterações uterinas ou peritoneais (15%). Cerca de 30% dos casos de infertilidade são de etiologia indeterminada e em cerca de 40% das situações, ambos os parceiros tem alterações. Outros fatores envolvidos são fatores endometriais, defeitos nos gametas ou embriões e fatores pélvicos como a endometriose ou aderências por infecções pélvicas (NICE, 2013). Esses dados não diferem substancialmente de outras estatísticas, como a de Speroff & Fritz (2005b), que considera fator masculino como 35% das causas, fatores tubo-peritoneais em 35%, ovulatório em 15%, sem causa aparente em 10% dos casos e fatores pouco frequentes em 5% das

situações. A infertilidade de causa ovulatória pode alcançar, portanto, até um quarto das etiologias de infertilidade.

Dentre os vários aspectos da investigação clínica, questionamentos com a paciente sobre a idade da primeira menstruação (menarca), duração dos dias de sangramento menstrual, intervalo entre as menstruações, presença de cólicas menstruais compõe a história menstrual e inferem sobre a função ovariana e ovulação (POPAT, 2008).

As características chave da menstruação são a regularidade, a frequência, a intensidade e a duração do fluxo, mas cada uma destas características exibe considerável variabilidade. A nomenclatura dos distúrbios menstruais sofreu alterações no Congresso Mundial de Ginecologia e Obstetrícia da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia em Cape Town em 2009. Considera-se um ciclo menstrual regular aquele em que o intervalo entre o primeiro dia de sangramento de cada ciclo varia entre 2 a 20 dias. Caso o intervalo entre as menstruações varie acima de 20 dias, o ciclo é considerado irregular. O ciclo é considerado de frequência normal se tiver intervalo entre as menstruações de 24 a 38 dias, sendo denominado sangramento menstrual infrequente aquele com um ou dois episódios de sangramento em um período de 90 dias. A duração considerada normal de sangramento é de 4,5 a 8 dias, sendo denominada encurtada abaixo de 4,5 dias e prolongada acima de oito dias de duração. O volume normal é empírica e subjetivamente percebido pela mulher, sendo normal um volume de 5 a 80 ml de perda sanguínea mensal, leve se for menor que 5 ml e acentuada se acima de 80ml (FRASER et al., 2011). A tabela 1 resume estas recomendações.

Tabela 1 – Dimensões clínicas da menstruação e ciclo menstrual e termos descritivos dos limites normais.

	Denominação	Referências
Menstruação e ciclo menstrual		
Frequência mensal (dias)	Frequente	<24
	Normal	24–38
	Infrequente	>38
Regularidade da menstruação		
Variação em 12 meses (dias)	Ausente	
	Regular	2–20
	Irregular	>20
Duração do fluxo (dias)	Prolongada	>8,0
	Normal	4,5–8,0
	Encurtada	<4,5
Volume (ml)	Aumentada	>80
	Normal	5–80
	Escassa	<5

Fraser et al., 2011.

Os padrões do sangramento menstrual são considerados indicadores relevantes da saúde reprodutiva, porém poucos estudos focam especificamente nestes aspectos. A irregularidade menstrual nos extremos de vida reprodutiva é bem conhecida, porém a variabilidade do ciclo em pacientes na plena idade reprodutiva não é tão clara. Os padrões de sangramento são hipoteticamente associados com as variações hormonais durante o ciclo, e sangramentos irregulares têm sido relacionados, além da infertilidade, com câncer de ovário e doenças cardiovasculares (WEI, 2009). Dasharathy et al. (2012) observaram aumento do volume e duração do sangramento com o aumento do FSH e progesterona em ciclos ovulatórios de pacientes na idade reprodutiva. Não houve associação com os níveis de estrógenos e LH, ou com o IMC na quantidade de sangramento destas pacientes. Os autores consideram que pacientes com níveis de FSH mais elevados favoreceriam a ovulação e consequente luteinização e produção de níveis mais elevados de progesterona estimulando a atividade secretória endometrial. Pacientes anovulatórias não teriam estas mudanças endometriais adequadas, levando a um sangramento menstrual menor. Uma investigação detalhada do ciclo poderia ser, portanto, um marcador não invasivo da situação hormonal naqueles ciclos observados (DASHARATHY et al., 2012).

A taxa de fecundidade de mulheres com ciclos longos ou irregulares é menor, mesmo em mulheres com índice de massa corporal normal (JENSEN et al., 1999).

A OMS classificou os distúrbios ovulatórios em 3 classes. A classe 1 é a anovulação hipogonadal hipogonadotrófica, que ocorre em 5% a 10% das mulheres, sendo um exemplo clássico aquelas mulheres com amenorréia hipotalâmica por excesso de exercício físico ou baixo peso. A classe 2 corresponde à anovulação normogonadotrófica normoestrogênica, que é a mais comum ocorrendo em 70% a 85% dos casos. As mulheres com SOP normalmente se enquadram nesta classe. As mulheres com anovulação hipergonadotrófica e hipoestrogênica correspondem de 10% a 30% dos

casos, e exemplos destas são as com insuficiência gonadal primária e disgenesia gonadal (NICE, 2016).

2.2 Obesidade

Obesidade é uma doença multifatorial complexa que se desenvolve da interação entre o genótipo da pessoa e o meio ambiente. O entendimento de como e porque a obesidade ocorre é incompleta, mas sabe-se que envolve integração de fatores genéticos, metabólicos, fisiológicos, culturais, comportamentais e sociais (NHI, 2011).

A obesidade no mundo mais que dobrou desde 1980, e em 2014, mais que 1,9 bilhões de adultos acima de 8 anos estavam com sobrepeso (39% da população mundial), e destes, mais que 600 milhões eram obesos, correspondendo a 13% da população do planeta. Dentre as crianças, 42 milhões daquelas abaixo de 5 anos tinham sobrepeso ou obesidade em 2013 (OGDEN et al., 2014).

No Brasil, o excesso de peso entre a população aumentou de 48,5% para 52,5% de 2011 a 2014, havendo entre as mulheres, um aumento de 44,7% a 49%. Em Goiânia, o excesso de peso aumentou de 42% a 48,1% e a obesidade de 13,2% a 16,3% de 2011 a 2014 (BRASIL, 2011; BRASIL, 2014).

A explicação para este crescimento acelerado da obesidade no mundo nos últimos anos apóia-se no fato no desenvolvimento econômico

das sociedades, com aumento da oferta de alimentos, alteração da qualidade dos mesmos, com alimentos processados e alto grau de refinamentos de açúcares e farinhas, diminuição do gasto energético, com a mecanização e automatização das atividades tanto no trabalho quanto na vida social e familiar (TAVARES et al., 2010).

O excesso de peso e a obesidade são caracterizados por acúmulo de gordura corporal que representa risco para a saúde. A OMS classifica a obesidade baseando-se no Índice de Massa Corporal (IMC) definido pelo cálculo do peso corporal, em quilogramas, dividido pelo quadrado da altura, em metros quadrados ($IMC = kg/h^2(m^2)$), e também pelo risco de mortalidade associada. Pessoas com sobrepeso são aqueles com IMC igual ou acima de $25 kg/m^2$ e menor que $30 kg/m^2$. A obesidade é caracterizada quando o IMC encontra-se igual ou acima de $30 kg/m^2$. A gravidade da obesidade é classificada em grau I (moderado excesso de peso) quando o IMC situa-se entre 30 e $34,9 kg/m^2$, grau II (obesidade leve ou moderada) com IMC entre 35 e $39,9 kg/m^2$ e, por fim, grau III (obesidade mórbida) na qual IMC ultrapassa $40 kg/m^2$. As pessoas com massa corporal normal são aquelas com IMC entre $18,5$ e $24,9 kg/m^2$ e aquelas com baixo peso, as com IMC abaixo de $18,5 kg/m^2$ (WHO, 2015; TAVARES, 2010).

A utilização do IMC na avaliação da gordura corporal é superior a medida da massa corporal isoladamente, sendo superior também à impedância bioelétrica e tabelas altura-peso para avaliação de riscos em adultos, independente do gênero (NHI, 2011).

A obesidade pode ser avaliada ainda de outras maneiras, dentre elas, a medida da circunferência abdominal, através da tomografia computadorizada e da ressonância nuclear magnética do abdômen, porém sendo estas últimas impraticáveis na rotina clínica. A medida da circunferência abdominal é particularmente útil em pacientes classificadas como sobrepeso ou peso normal através do IMC. Para indivíduos com IMC de $35 kg/m^2$, ou acima, a medição da circunferência abdominal adiciona pouco ao risco avaliado pelo IMC. Já em pacientes com IMC entre 25 e $34,9 kg/m^2$, uma circunferência abdominal aumentada está relacionada

ao risco de diabetes tipo 2, dislipidemia, hipertensão e doenças cardiovasculares (KUCZMARSKI, 1997).

Há situações que podem afetar a acurácia do IMC como indicador da gordura corporal total, como a presença de edema, pessoas muito musculosas ou com perda de massa muscular ou com estatura muito limitada. A relação entre IMC e gordura corporal varia um pouco com idade, sexo, e, possivelmente, etnia, devido a diferenças na composição do tecido magro e estado de hidratação (NORGAN, JONES, 1995; NHI, 2011).

A causa principal do aumento da obesidade e sobrepeso é um desequilíbrio energético entre calorias consumidas e utilizadas, devido um aumento de ingestão de alimentos calóricos e sedentarismo por mudanças nos tipos de trabalho, transporte e urbanização (WHO, 2015).

As doenças ou condições causadas ou pioradas pela obesidade que denotam alto risco absoluto de vida são a doença coronariana, acidente vascular encefálico, outras doenças ateroscleróticas, hipertensão arterial crônica, diabetes tipo 2 e apneia do sono. Outras doenças com aumento de incidência são colelitíase, distúrbios respiratórios, endócrinos e metabólicos, gastrointestinais, dermatológicos, músculo esqueléticos como osteoartrite, aumento do risco cirúrgico e anestésico, câncer de próstata, cólon, mama e endométrio, incontinência urinária de esforço, abortamento, prematuridade, menorragias e amenorréia e infertilidade. Indivíduos obesos podem também sofrer estigmatização social e discriminação (TAVARES, 2010; NHI, 2011). Na gestação, é frequente a associação do excesso de peso com complicações como hipertensão, diabetes gestacional, fetos macrossômicos e com maior tempo de internação pós parto (VERNINI et al., 2016).

A obesidade estaria associada ao estado de resistência e deficiência relativa de leptina. A leptina é um hormônio produzido principalmente no tecido adiposo e as concentrações da mesma são diretamente proporcionais à quantidade de gordura corporal (HAMNVIKET et al., 2011). Haveria uma hiperleptinemia que desempenharia um papel no hipogonadismo e subfertilidade, semelhante ao que ocorre na resistência à insulina (CHOU, 2014).

2.2.1 Obesidade e o ciclo menstrual

Os relatos de que a primeira menstruação (menarca) em garotas obesas seria mais precoce que as não obesas datam da década de 50, e seria devido aos excessos alimentares (WOLFF, 1955). A menstruação, a ovulação e consequentemente a capacidade reprodutiva necessitaria de um limiar mínimo de gordura corporal (FRISCH, 1974). Parsons et al. (1999) consideram, porém, que o peso e altura não teriam um papel fundamental para a maturação sexual, e os fatores nutricionais pareceriam ser mais importantes antes da idade dos sete anos, apesar deles também terem encontrado menarca mais precoce em adolescentes obesas que as nas não obesas.

A obesidade é frequentemente associada a alterações do ciclo menstrual. Ela levaria ao aumento da duração da fase folicular alongando o ciclo menstrual (LEGRO et al., 2012) e cerca de 30% a 47% das mulheres com sobrepeso e obesas tem ciclos menstruais irregulares. Esta irregularidade tem associação tanto com o aumento do índice de massa corporal quanto com a obesidade central. A obesidade em crianças e adolescentes aumentaria o risco de ciclos menstruais irregulares durante a vida reprodutiva da mulher (ASRM, 2008a). Lake (1997), por exemplo, considerou que a obesidade aos 7 anos também pode ser um preditor para irregularidade menstrual. A presença de obesidade na idade de 20 anos foi associada com risco aumentado de períodos irregulares e não para engravidar. A relação entre o IMC aos 20 anos e períodos irregulares e problemas de engravidar pode ser explicada por um aumento do risco de oligo e anovulação em mulheres obesas e uma série de outros efeitos adversos da obesidade sobre a fisiologia reprodutiva feminina (BREWER, 2010; OLIVEIRA, 2010).

Vários estudos encontraram associações entre excesso de peso ou obesidade e menstruação irregular em mulheres (VAGUE et al., 1970; BURGHEN et al., 1980; KISSEBAH et al., 1985; KIRSCHNER et al., 1990;

PASQUALI et al., 2003; CHIN, 2014). Segundo Jacobsen (2012), mulheres com IMC de 32,5 kg/m² aos 20 anos tiveram aumentos de cerca de 2,0 e 1,5 vezes na chance de menstruação irregular ou não engravidar, respectivamente, do que as mulheres com IMC na faixa 20 - 24,9 kg/m².

Um estudo de base populacional realizado por Wei et al. (2009) demonstrou que o aumento do índice de massa corporal (IMC), índice de andrógeno livre (FAI), testosterona e de insulina no soro, assim como a diminuição dos níveis de Proteína Ligadora de Hormônios Sexuais (SHBG), são todos independentemente associados com aumento da probabilidade de irregularidade menstrual em mulheres em idade reprodutiva. Entre as variáveis estudadas atualmente, os níveis de IMC, adiponectina e insulina foram significativamente associados com relatos de irregularidade menstrual. Entre mulheres que não estavam usando contraceptivos hormonais, 26% das que estavam obesas (IMC ≥ 30 Kg/m²) tinha ciclos menstruais irregulares em comparação com 14% das pessoas com um IMC na faixa de 20 - 24,9 Kg/m². Tanto a composição corporal e irregularidade menstrual foram associadas positivamente com testosterona, FAI, e valores elevados de insulina e negativamente associada com SHBG. As associações entre os ciclos variáveis e fatores hormonais mostraram padrões semelhantes aos de ciclos irregulares, com aumento significativo para testosterona e FAI. Este estudo fornece evidências importantes da associação entre a obesidade geral e central e irregularidade do ciclo menstrual em mulheres adultas jovens selecionadas da população em geral e sugere que essas associações são mediadas por alterações na insulina e SHBG. Morrissonete et al. (2011), estudando meninas de 14 a 19 anos associaram ciclos menstruais relatados maiores ou iguais a 42 dias, a IMC, circunferência abdominal, insulina, glicemia e resistência à insulina calculado pelo Modelo de Avaliação Homeostática (HOMA-IR) elevados.

A presença de resistência à insulina (RI) em mulheres obesas classe III pode causar disfunções menstruais como oligomenorreia ou amenorreia, mesmo na ausência de hiperandrogenismo, sugerindo que a RI desempenha um papel importante nos mecanismos de ovário envolvidos no controle do ciclo menstrual (SOUZA, 2010). Segundo Lambert-Messerlian

(2011), os níveis de insulina foram maiores em mulheres com oligomenorreia ou amenorreia, mesmo após o ajuste para a circunferência abdominal e IMC e idade.

Legro et al. (2012) acompanhando obesas mórbidas até 2 anos após cirurgia bariátrica, observou significativo encurtamento da fase folicular, conseqüentemente, encurtando o ciclo. Após 12 meses houve também significativa melhora da função sexual. A fase lútea do ciclo é menos variável, porém mulheres com aumento do IMC podem ter encurtamento desta fase.

2.2.2 Obesidade e infertilidade

O relato de que a obesidade impacta na fertilidade remonta de Hipócrates, que escreveu em seu “Ensaio sobre os Citas”:

Pessoas com tal constituição não podem ser profílicas [...] obesidade e flacidez são os culpados. O útero é incapaz de receber o sêmen e elas menstruam pouco e infrequentemente (LLOYD, 1978).

Mulheres obesas têm três vezes mais probabilidade de sofrer de infertilidade do que as mulheres com um índice de massa corporal normal (BREWER, [BALEN](#), 2010), porém, acima de 35 anos, a idade impacta mais que o índice de massa corporal (RAMLAU-HANSEN, 2007; [KLENOV](#), [JUNGHEIM](#), 2014). A maioria das mulheres obesas não tem distúrbios da fertilidade, mas a obesidade pode influenciar negativamente o ciclo menstrual e a fertilidade, sendo um dos mecanismos, a ausência de ovulação (ASRM, 2008a). Mulheres subférteis por fatores ovulatórios com um índice de massa corporal (IMC) de 29 kg/m² ou superior têm uma taxa de gravidez de 4% menor em comparação com as mulheres subférteis devido fatores ovulatórios com um IMC abaixo de 29 Kg/m², e chance de concepção diminuída em 5% em cada unidade de aumento de IMC (VAN DER STEEG,

2008), mesmo após controle de outros fatores como a irregularidade menstrual (JENSEN et al., 1999; BOLUMAR et al., 2000). Rich-Edwards et al. (1994), avaliando 116.678 enfermeiras norte-americanas, observaram aumento de infertilidade de causa ovulatória em mulheres obesas, com risco relativo de 2,7, comparada com aquelas com índice de massa corporal normal. Mulheres com obesidade, mesmo com ciclos regulares, levam mais tempo para engravidar que as com IMC normal, indicando haver outros fatores deletérios além do ciclo anovulatório (POLOTSKY, DOBLADO, 2015).

Freizinger et al. (2010) sugeriram que mulheres com história de transtornos alimentares poderiam ter maior risco de apresentar infertilidade, pois encontrou prevalência de 20,7% de transtornos alimentares em mulheres inférteis submetidas a inseminação intrauterina. Como a obesidade atua sobre a função ovariana como já exposto, e ainda sobre o desenvolvimento e função endometrial, parâmetros de avaliação da massa corporal da paciente infértil assumem papel de relevância, juntamente com outros aspectos da investigação da infertilidade que envolve uma avaliação clínica detalhada, da reserva e função ovariana, de alterações da anatomia uterina e endometrial, da permeabilidade tubária e considerações sobre possíveis alterações peritoneais como aderências e endometriose (NARDO, 2015).

O tecido adiposo armazena hormônios esteroides lipossolúveis, incluindo os andrógenos, havendo inclusive uma maior quantidade de esteroides em indivíduos obesos do que em pessoas com peso normal. Os níveis de estrogênio circulantes estariam, portanto, elevados cronicamente devido a aromatização dos andrógenos no tecido adiposo periférico. O tecido adiposo, assim, assume um papel importante na regulação do equilíbrio dos hormônios sexuais (PASQUALI; GAMBINERI, 2006).

Vários estudos demonstram a relação de LH com IMC. Mulheres com IMC elevado têm decréscimo do pulso de LH e LH sérico e urinário, comparado com IMC normal na fase folicular. Pacientes submetidas a cirurgia bariátrica apresentam aumento do pico de LH. A obesidade suprimiria o pico de LH. Outra explicação seria o decréscimo de SHGB levando ao aumento do estradiol livre que exerceria retroalimentação

negativa exagerada na hipófise, diminuindo a liberação de gonadotrofinas. O FSH também diminuiria nas obesas pelos mesmos motivos. Haveria aumento de produção de androgênios ou aumento dos androgênios livres devido o decréscimo da SHBG. Apesar de estes mecanismos serem possíveis, não explicariam a eficácia dos inibidores de aromatase no tratamento da infertilidade feminina. Haveria diminuição dos níveis de progesterona nas pacientes obesas. Após cirurgia bariátrica, as pacientes aumentam secreção de progesterona pelo corpo lúteo. Há estudos que não confirmam esta relação, porém pacientes no pós-operatório de cirurgias bariátricas melhoram a função ovulatória, fertilidade e resultados de gravidez em tratamento (COONEY, 2012).

A função reprodutiva também poderia estar alterada na obesidade devido a outros vários fatores como aumento dos marcadores inflamatórios, hiperinsulinemia e aumento da resistência à insulina, aumento dos ácidos graxos livres. Estas alterações estariam relacionadas com as concentrações de adipocinas como a adiponectina, resistina, visfatina e leptina (JUNGHEIM et al. 2012, CHEN et al. 2013). Haveria aumento da insulina sanguínea, que agiria com efeito gonadotrófico, ligando-se a receptores de crescimento tipo 1 e agindo sinergicamente ao hormônio luteinizante e estimulando a esteroidogênese pelas células da teca e da granulosa (NELSON, FLEMING, 2007a). As taxas de gravidez também seriam diminuídas nas pacientes com sobrepeso por alterações no meio ambiente folicular, como níveis de insulina, lactato, triglicérides e proteína C reativa (SHARMA et al.; 2013).

A inibina, que é produzida pelas células da granulosa dos folículos pré-antrais ou antrais pequenos, está diminuída nas mulheres acima do peso, prejudicando a foliculogênese através de mecanismos não esclarecidos. Apesar de haver diminuição da inibina no folículo, não há redução no número de folículos ovarianos, demonstrando antes uma alteração funcional que estrutural. Isto pode demonstrar que o principal impacto da obesidade seria na função das células da granulosa. Assim, a obesidade representa um paradoxo de redução da retroalimentação negativa apesar do decréscimo dos níveis de FSH (ASRM, 2008a).

O hormônio anti-Mülleriano (HAM) é um membro da família Fator de Transformação do crescimento beta (TGF-beta) e é produzido pelas células da granulosa dos folículos primários e pré-antrais. Como a inibina, os níveis de HAM estão diminuídos com o aumento do IMC. Isto parece ser também decorrente de uma alteração mais funcional que estrutural. Apesar de o HAM indicar a reserva ovariana, esta diminuição do HAM não indica uma diminuição da reserva, pois a contagem de folículos antrais permanece inalterada nas pacientes obesas (ASRM, 2008a).

A leptina é secretada primariamente pelos adipócitos e transmite um sinal periférico para o sistema nervoso central sobre a reserva de gordura corporal, tendo sido por este motivo denominado de fator de saciedade. A secreção de leptina é proporcional à reserva de gordura do corpo; os níveis estão diminuídos na anorexia nervosa e elevados na obesidade, podendo nesta situação representar um estado de “resistência à leptina”. Índices de massa corporal elevada estão associados com um aumento da concentração sérica e intrafolicular de leptina e decréscimo dos níveis de adiponectina séricos. Baixos níveis de adiponectina são associados com aumento da insulina circulante, que pode causar hiperandrogenia pela diminuição da produção de SHBG. A leptina parece ter efeito tanto no ovário quanto no hipotálamo. No ovário, os níveis de leptina elevados na mulher obesa, diminuem a produção de estradiol nas células da granulosa em resposta ao FSH, atuando através dos receptores da teca e granulosa (POLOTSKY, 2015). Níveis elevados de leptina suprimem diretamente as gônadas e diminuem a esteroidogênese. A leptina estimula a secreção de GnRH nas células produtoras, acelerando a produção pulsátil das mesmas (ASRM, 2008a). Estas alterações ocorreriam mesmo nas pacientes sem SOP (ROBKER, 2008). O mecanismo pelo qual a leptina regula a secreção de GnRH é complexa, envolvendo neuropeptídeos e óxido nítrico (POLOTSKY, 2015).

A obesidade representaria ainda um estado de resistência à insulina, havendo aumento da produção de insulina pelo pâncreas. Receptores de insulina estão presentes no hipotálamo e atuam na regulação de GnRH. A insulina atuaria ativando a IGF-1 aumentando a esteroidogênese nas células

da teca mediada pelo LH e aumentando a produção de andrógenos ovarianos. Este hiperandrogenismo leva a apoptose das células da granulosa e a conversão periférica destes andrógenos, inibiria a secreção de gonadotropinas (PANDEY, 2010).

Grelina é um peptídeo liberado pelo intestino que tem um amplo espectro de funções, inclusive modulando a secreção de Hormônio do Crescimento (GH). Os níveis de grelina correlacionam-se negativamente com o IMC. Em estudos animais, a grelina estimula a secreção de FSH e LH pela hipófise. A grelina seria produzida também pelo ovário, especialmente pelo corpo lúteo. Faltam, porém, mais estudos para ligar a grelina, obesidade e fertilidade em humanos (POLOTSKY, 2015).

Os produtos finais de glicação avançada (AGEs) são proteínas ou lipídios que se tornam glicosados após exposição a açúcares. A presença e o acúmulo dos AGEs são os principais contribuintes para afetar a estrutura e a função intra e extracelular de diferentes tipos de células, inclusive as ovarianas. Os AGEs e seus receptores (RAGE) estão aumentados na obesidade, comprometendo a sensibilidade do ovário, em particular a função de células da granulosa e a meiose de oócitos, porém, através de mecanismos não esclarecidos (MERHI et al., 2014).

Além de impactar negativamente a concepção espontânea, a obesidade parece interferir na tentativa de concepção induzida com medicações, a promovida por fertilização *in vitro* e injeção intracitoplasmática de espermatozóides (ICSI) e aquelas provenientes de doação de óvulo (ZAADSTRAET et al. 1993; RITTENBERG et al., 2011), havendo por este motivo, menor chance de gravidez após fertilização *in vitro* (CEDERGREN, 2004; JACOBSEN, 2012). Uma mulher com sobrepeso ou obesa necessitaria de uma maior dose de gonadotropinas, com uma taxa de gravidez 30% menor e taxa de abortamento 30%, que é superior às mulheres com peso normal (ESHRE, 2010). Os mecanismos pelos quais a obesidade afeta a qualidade do oócito e do embrião e a receptividade uterina são desconhecidos (BELLVER et al.; 2013). Haghighi et al. (2012), porém, comparam mulheres com IMC abaixo de 20 Kg/m², de 20 a 27,0 Kg/m² e acima de 28 Kg/m², submetidas a fertilização *in vitro*, e não

encontraram diferenças entre número de folículos aspirados, oócitos maduros, embriões transferidos, quantidade de gonadotrofina coriônica utilizada na indução entre os grupos.

Uma revisão sistemática de 13 estudos sugere que a obesidade e resistência à insulina são preditores de resultados sub-ótimos com indução da ovulação com gonadotrofinas. Mulheres com IMC elevado necessitaram doses totais de FSH maiores para atingir a ovulação. Essas mulheres também enfrentaram um maior risco de cancelamento do ciclo e foram menos propensos a ovular. No entanto, em um estudo multicêntrico randomizado envolvendo 335 mulheres com infertilidade anovulatória tipo II segundo classificação da OMS, aquelas com maior IMC levaram mais tempo para ovular apesar do aumento das doses de gonadotrofinas, porém, as taxas de ovulação e gravidez clínica foram comparáveis aos de mulheres com IMC normal. O risco de hiperestímulo não foi maior entre as pacientes de IMC aumentado e normal (PANDEY, 2013).

A interferência na capacidade de desenvolvimento de oócitos ocorreria por meio de alterações no sistema endocrinológico e metabólico materno e por efeitos diretos sobre o oócito (PURCELL, 2011). Haveria uma alta prevalência de anormalidade citoesqueléticas em oócitos não fertilizados de pacientes obesas grau III comparada com aqueles de pacientes com IMC normal. Os oócitos destas pacientes obesas graves exibiriam uma maior prevalência de dois ou mais fusos, ou com um fuso único com cromossomas não alinhados. Estes achados seriam independentes da presença de ovários policísticos (MACHTINGER et al., 2012). O número de oócitos recuperados em aspiração de folículos seria menor entre as pacientes com $IMC > 25 \text{ Kg/m}^2$ (PANDEY, 2013).

Não há uma conclusão definitiva sobre se os abortamentos estariam realmente aumentados nas mulheres com sobrepeso ou obesidade, havendo estudos com resultados contraditórios, bem como sobre as gestações bioquímicas. Quanto às taxas de implantação, de gravidezes clínicas, gestações gemelares e nascidos vivos, os estudos são mais consistentes de que o sobrepeso e obesidade impactariam nos resultados (BELLVER et al., 2013). Alguns autores, porém, consideram que a taxa de

abortamento em mulheres com IMC normal é menor que entre mulheres obesas, bem como a taxa de recorrência do abortamento e perda precoce (SHARMA et al., 2013). A possibilidade de haver aumento da taxa de abortamento em mulheres obesas como consequência de um defeito endometrial foi aventada primeiramente em um estudo utilizando oócitos doados (BELLVER et al., 2007). Há evidências de que a obesidade aumenta o risco de abortamentos também em reproduções assistidas (LANDRES et al., 2010). Haveria aumento de incidência de abortamentos recorrentes euplóides, porém a fisiopatologia ainda não foi elucidada.

Suspeita-se de efeito da obesidade no endométrio, na qualidade do oócito e/ou do embrião. A leptina teria papel importante na manutenção da gravidez inicial, estimulando a expressão de metaloproteína pelo citotrofoblasto e modulando a função dos linfócitos T e proto-oncogenes, que são genes normais que se tornam oncogenes devido a uma mutação ou ao aumento de expressão gênica (BOOTS et al., 2014). Metwally et al. (2014) sugerem que mulheres obesas e com sobrepeso que apresentam abortamentos recorrentes teriam um perfil de proteínas do endométrio alterado, relacionado a alterações na expressão de uma proteína denominada haptoglobina, podendo indicar a presença de uma reação inflamatória endometrial.

Comstock et al. (2015) compararam a receptividade endometrial através de biópsias e avaliação da expressão de genes ligados à secreção de insulina, e observaram menor receptividade endometrial em mulheres obesas que em mulheres de peso normal. A análise da expressão gênica durante a janela de implantação revelaria alterações endometriais em mulheres obesas.

Outros fatores que podem diminuir a fertilidade em mulheres obesas são o psicossocial e o sociobiológico. Poderia haver diminuição da frequência sexual, mesmo elas convivendo com um parceiro. Há hipóteses de que isto poderia ocorrer devido decréscimo da atividade da dopamina e aumento dos níveis de serotonina. A gordura crônica ou o consumo de açúcar poderiam levar a efeitos psicofarmacológicos, diminuindo o desejo

sexual pela satisfação alimentar (BRODY, 2004), podendo haver ainda maior disfunção sexual em obesas (TRISCHITTA, 2003).

Consequentemente aos impactos negativos, há aumento de custos em tratamento da infertilidade destas pacientes, bem como da gestação e pós parto. Koning et al. (2010) sugerem que o aumento de peso leva a um custo adicional de 1500 euros por gravidez e de 2500 euros para tratamento de infertilidade de pacientes obesas anovulatórias.

Os efeitos negativos da obesidade em mulheres inférteis podem ser reversíveis. Clark et al. (1998) encontraram retorno da ovulação em 90% das mulheres obesas anovulatórias após perda de 10,2 Kg. Nas mulheres subférteis, intervenções no estilo de vida podem aumentar as chances de concepção espontânea e evitar o tratamento desnecessário de fertilidade, bem como complicações obstétricas. Estudos de intervenção e de observação mostram que a modesta perda de peso está relacionada com a restauração da ovulação em mulheres anovulatórias e melhoraria a probabilidade de gravidez. A perda de peso pode ser conseguida por programas de intervenção de estilo de vida que incluem a combinação de uma dieta saudável, de aumentar a atividade física e a modificação comportamental (MUTSAERTS et al., 2010).

Legro et al. (2012), estudando mulheres férteis submetidas a gastroplastia, não encontrou alteração nas taxas ou na qualidade, com mudanças mínimas no hiperandrogenismo. Neste estudo, porém, as pacientes não tinham alterações ovulatórias antes da cirurgia.

Em pacientes obesas, perda de 5% a 10% de massa corporal poderia melhorar os resultados de fertilidade, diminuição da testosterona livre, da insulinemia e aumentaria a frequência de ovulação. Com a redução da obesidade central, o LH retornaria aos valores normais. Programas de modificação de estilo de vida são abandonados com frequência e não são particularmente úteis para mulheres que desejam engravidar logo. As modificações do estilo de vida, com alimentação balanceada, exercícios físicos e farmacoterapia são associadas a baixos níveis de persistência à tentativa de perder peso, porém a recuperação do peso pode ser minimizada

com cuidados continuados, terapia de grupo, modificação de comportamento e acompanhamento ativo (VAHRATIAN, SMITH, 2009). Além do objetivo de melhorar a função reprodutiva, a manutenção da massa adequada é importante também para diminuir os riscos da gestação e mesmo de doenças crônico-degenerativas em longo prazo. Porém, uma perda de peso rápida por dietas radicais ou excesso de exercícios pode ser prejudicial para os resultados em tratamento de infertilidade, impactando a qualidade do oócito e diminuindo as taxas de sucesso da fertilização. O uso de metformina, apesar de diminuir os níveis de testosterona total e a circunferência abdominal parece não mudar a frequência menstrual. Deve-se levar em conta que a perda de peso não pode ser prolongada a ponto de o fator idade prejudicar a fertilidade (PANDEY et al., 2010).

Legro (2012) observou melhoria na função sexual que era independente de mudanças nos parâmetros hormonais e composição corporal. A melhora do desejo sexual poderia ter levado a um aumento da frequência das relações sexuais. Além disso, é possível que outros fatores possam ser fatores determinantes para a gravidez, como a perda de gordura mais profunda do períneo, que poderia permitir uma maior penetração vaginal durante a relação sexual, diminuindo a distância do ejaculado ao oócito (LEGRO, 2012).

2.2.3 Obesidade e Síndrome dos Ovários Policísticos

A SOP foi definida como uma entidade clínica a partir da descrição de Irving Stein e Michel Leventhal em 1935 (STEIN, LEVENTHAL, 1935). É a endocrinopatia mais comum da mulher na idade reprodutiva e caracteriza-se por ser uma alteração metabólica e endócrina possivelmente de origem genética, influenciada por fatores ambientais, e está presente em cerca de 4% a 20% das mulheres em idade fértil (ACOG, 2009), podendo ocorrer tanto em mulheres com índice de massa corporal normal, quanto naquelas com sobrepeso e obesidade. A obesidade, porém, particularmente o fenótipo abdominal, é sem dúvida, um preditor clínico útil de anomalias metabólicas

que podem ser detectadas nas fases iniciais da SOP e, às vezes, até mesmo precede o seu desenvolvimento. Os estudos realizados até agora, também não permitem estabelecer a direção da associação entre SOP e obesidade, e as causas desta associação. Os fatores ambientais, tais como consumo de calorias, a qualidade da dieta, estão de alguma forma envolvidos na patogênese da SOP, mas a falta de uma metodologia rigorosa e cuidadosamente controlada na observação direta do estilo de vida de pacientes, deixa a questão em aberto. O que se sabe realmente, a partir dos estudos realizados até agora, é que SOP e obesidade, estão estreitamente associadas e que a obesidade, particularmente o fenótipo abdominal/visceral, piora as características metabólicas e reprodutivas da SOP (CONWAY et al., 2014).

O sobrepeso ou obesidade afetaria aproximadamente 60% a 80% das pacientes com SOP, porém, pode haver uma superestimação de associação entre massa corporal e SOP de acordo com Christensen et al. (2013), pois haveria um grande número de casos de mulheres com baixo índice de massa corporal, com SOP não diagnosticados. Há, porém, uma íntima relação entre SOP e obesidade, explicadas pelo metabolismo endócrino envolvendo ovários, tecido adiposo e insulina. A massa corporal excessiva precederia e amplificaria a severidade da SOP e aumentaria o risco de várias complicações metabólicas e cardiovasculares, tais como resistência à insulina, hiperlipidemia, hipertensão arterial crônica e aterosclerose subclínica. Haveria, portanto, um aumento da magnitude dos efeitos metabólicos e hormonais da obesidade sobre a SOP (PANDEY et al.; 2010). Observa-se ainda um menor impacto de desenvolvimento de SOP em pacientes obesas negras, e maior risco de desenvolvimento em mulheres brancas, com explicações envolvendo diferenças na composição corporal, na distribuição de gordura corporal e inflamação do tecido adiposo (MOTTA, 2012).

A SOP é uma síndrome heterogênea, e é caracterizada por oligo ou anovulação, hiperandrogenismo, irregularidade menstrual e subfertilidade, porém, esta definição continua controversa e o diagnóstico envolve aspectos fisiopatológicos e não etiológicos, pois estão envolvidos fatores

hipotalâmicos, deficiências enzimáticas e alterações metabólicas (PANDEY et al., 2010).

Há três chamados “consensos” para o diagnóstico da SOP com critérios diferentes a serem usados para o diagnóstico, porém há concordância de que deve haver ausência de outras doenças que poderiam levar ao hiperandrogenismo. O consenso publicado pelo National Institutes of Health (1990), requer evidência de hiperandrogenismo clínico (hirsutismo, acne, alopecia androgênica) e/ou laboratorial (aumento sérico de testosterona total e/ou livre, sulfato de deidroepiandrosterona e/ou androstenediona), além de irregularidade menstrual. Este consenso não considera os aspectos ovarianos ultrassonográficos como essenciais para o diagnóstico, porém aceita que pode haver mudanças morfológicas dos ovários à ultrassonografia (ZAWADSIK, 1992). No encontro da European Society for Human Reproduction (ESHRE) e da American Society of Reproductive Medicine (ASRM) em 2003 na cidade de Rotterdam, foi sugerido que o diagnóstico de SOP poderia ser realizado quando 2 critérios estivessem presentes, de um total de 3 critérios: hiperandrogenismo clínico ou laboratorial, anovulação crônica (oligo ou amenorreia) e ovários policísticos à ultrassonografia (ROTTERDAM, 2004; MARTINS et al., 2006). As recomendações da Androgen Excess Society (AZZIZ, 2006) exigem a presença de hiperandrogenismo clínico ou laboratorial associado a irregularidade menstrual ou ovários policísticos. Os ovários são considerados policísticos à ultrassonografia, ao terem doze ou mais folículos entre 2 e 9 mm de diâmetro (microcistos) ou pelo aumento de volume ovariano acima de 10 cm³ em pelo menos um dos ovários. Reforça-se que nenhum dos três consensos inclui o sobrepeso ou obesidade como critério diagnóstico e que dois consideram a ultrassonografia como um dos critérios diagnósticos de SOP (Tabela 2).

Tabela 2 - Critérios Diagnóstico de SOP.

Irregularidade Menstrual	Oligo ou amenorreia	Hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial	Ovários policísticos
--------------------------	---------------------	---	----------------------

National Institutes of Health, 1990	X		X	
ROTTERDAM, 2004		X	X	X
Androgen Excess Society, 2006	X		X	X

Apesar de não ser critério diagnóstico, observa-se que dentre as pacientes com SOP, aquelas que apresentam maior IMC, têm ovários com imagens mais características de policísticos que aquelas com IMC normal (TENA et al., 2011).

2.3 – Ultrassonografia

A ultrassonografia começou a ser utilizada de modo incipiente como meio diagnóstico em medicina no ano de 1940, chegando ao Brasil com aplicação prática em 1973. O princípio básico do método ultrassonográfico é a emissão de sons inaudíveis pelo transdutor do aparelho através do corpo humano e posterior captação de ecos refletidos pelos tecidos. Os ecos são transformados em imagens que são interpretadas pelo médico em tempo real. Ainda que a qualidade do equipamento e da imagem seja de extrema importância, a ultrassonografia é um exame operador dependente. As principais vantagens do método são a aplicabilidade em várias áreas da medicina, inocuidade do exame, avaliação diagnóstica em tempo real, boa reprodutibilidade intra e interoperador, baixo custo do exame e facilidade de instalação e operação dos equipamentos atuais (AMARAL; HUGO, 2012).

Com o desenvolvimento dos transdutores endovaginais, houve melhora da qualidade da imagem para avaliação da pelve feminina, pois eles se aproximam mais das estruturas pélvicas e possuem maior frequência de emissão de sons proporcionando uma maior resolução de imagem e maior precisão diagnóstica (TEIXEIRA, 2012). O exame de ultrassonografia transvaginal tornou-se um dos exames mais solicitados para avaliação das alterações da pelve feminina, sendo por muitos considerado um padrão ouro (KINKEL et al., 2006).

A ultrassonografia transvaginal tem aplicações na infertilidade com finalidade diagnóstica, no acompanhamento de tratamento e no auxílio de procedimentos invasivos. Como método diagnóstico, possibilita-se a contagem de folículos antrais, detecção de malformações uterinas, miomas, tumores ovarianos, endometriomas, hidrossalpinges, alterações endometriais e ovários policísticos, permitindo ainda a avaliação do ciclo menstrual através da avaliação dos ciclos ovulatório e endometrial. No acompanhamento da indução da ovulação, a monitorização da ovulação permite acompanhar a resposta do ovário e do endométrio aos indutores de ovulação, indicando número e tamanho dos folículos, dia da ovulação, tipo do endométrio, formação de corpo lúteo e as alterações deste ciclo induzidos em interrupção ou distorção da função ovariana. A coleta de óvulos tornou-se mais viável e de alta precisão com a utilização da ultrassonografia transvaginal, possibilitando ainda o acompanhamento da transferência de embriões (LENS; LAURITZEN, 1982).

Embora a idade cronológica seja o mais importante preditor da reserva ovariana, o processo de envelhecimento reprodutivo é altamente variável, e testes têm sido pesquisados para avaliar a reserva ovariana e prever o sucesso de gravidez na mulher. Dentre estes testes, destaca-se a dosagem do Hormônio Folículo Estimulante (FSH), do Hormônio Anti-Mülleriano (HAM), a avaliação do volume ovariano e a contagem de folículos antrais (CFA). A correlação do declínio da CFA com a idade da mulher é reconhecida e é calculada através da soma dos folículos antrais de ambos os ovários, observados na ultrassonografia endovaginal. Para diminuir os efeitos da flutuação do número de folículos antrais intraciclo e não haver cistos ovarianos e corpo lúteo que possam dificultar a contagem propõe-se, por praticidade, mensurar a CFA entre o 2º e 4º dia do ciclo menstrual espontâneo ou após o uso de contraceptivo (BROEKMANS et al., 2010). As medidas destes folículos têm sido consideradas entre 2-10 mm, obtidas pela média dos diâmetros após medidas em dois planos. A baixa contagem de folículos antrais, entre três e 10 ao total, tem sido relacionada à resposta pobre à indução da ovulação e da capacidade de engravidar, indicando envelhecimento ovariano antes da elevação do FSH (ASRM, 2012a),

havendo um padrão de redução linear entre a contagem de folículos antrais e a idade da paciente (LA MARCA et al.; 2011). Mutlu et al. (2013) consideram que nenhum índice hormonal para avaliação de reserva ovariana é superior que a contagem de folículos antrais para prever a resposta a gonadotrofinas.

Análise do IMC tem fraca correlação com CFA, porém, esta tem correlação significativa com a idade da paciente, com o volume ovariano, número de oócitos recuperados, dose total de gonadotrofinas utilizadas em induções, com o pico de estradiol, número de embriões de boa qualidade e com o número de embriões congelados. Há ainda uma correlação menor com o número de oócitos imaturos aspirados (BEN-HAROUSH et al., 2012).

A utilização da ultrassonografia como método para monitorização da ovulação está bem definida na literatura e é amplamente praticada em todo mundo. Uma correlação linear entre os níveis de estradiol plasmáticos e diâmetro folicular foi observada por Hackeloer e colaboradores em 1979, tornando a ultrassonografia um instrumento rápido, eficiente e valioso no acompanhamento e desenvolvimento folicular (HACKELOER et al., 1979). Desde então várias pesquisas têm sido realizadas comprovando esta correlação, havendo outras propostas de avaliação do folículo, como média dos diâmetros e volume folicular. Porém, a realização de dosagens hormonais como a dosagem de estradiol durante o ciclo aumenta os custos e o desconforto da paciente. Em um estudo de metanálise, comparando a utilização da ultrassonografia isoladamente com a associação de dosagens hormonais à monitorização de ovulação, Martins et al. (2014) não observaram redução de oócitos recuperados em ciclos induzidos ou na chance de se conseguir uma gestação clínica caso seja utilizada apenas a ultrassonografia, sem utilização de dosagens hormonais. A ultrassonografia utilizada para monitorização dos ciclos para fertilização *in vitro* seria segura, menos estressante e de menor custo (WISER et al., 2012).

Durante um ciclo induzido, a monitorização da ovulação permite ao clínico acompanhar o crescimento dos folículos e espessura e tipo do endométrio, maximizando o número de folículos maduros a serem coletados, cancelando precocemente o ciclo quando não houver resposta ovariana, ou

quando observar risco de desenvolvimento de síndrome de hiperestimulação ovariana (MARTINS, 2014). A ovulação à ultrassonografia pode ser detectada através do desaparecimento ou diminuição súbita do tamanho folicular (colapso folicular), pelo surgimento de ecos densos no líquido folicular, pelo aparecimento de irregularidade na parede folicular ou pela presença de líquido no fundo de saco posterior. Dentre estes sinais de ovulação, os de melhor sensibilidade e especificidade são o colapso folicular (S= 84%; E= 89,2%) e a presença de líquido no fundo de saco posterior (S= 71%, E= 88,2%). O surgimento de ecos densos no interior do folículo (S= 38,4%; E= 79,7%) e a irregularidade da parede folicular (S= 61,6%; E= 87,1%) têm sensibilidade e especificidade menores (ECOCHARD et al., 2000). Este mesmo estudo não encontrou diferenças entre a avaliação do diâmetro folicular máximo e a média dos diâmetros.

O ponto de corte para um folículo ovular varia de 19 a 20mm. Considera-se que ovulação de folículos menores de 16 mm apresenta menores taxas de implantação e aqueles menores que 19 mm apresentariam maior taxa de abortamento tanto em ciclos naturais quanto induzidos (RICHMOND et al., 2005; HILGERS, 2004).

Mikolajczyk et al. (2008) estudaram mulheres férteis por três ciclos em um estudo envolvendo oito centros na Europa (multicêntrico), e encontraram uma média de crescimento folicular de 1,68 mm por dia, com diâmetro médio pré-ovulatório de 20,13 mm. No estudo deles, não foi observado diferenças entre mulheres de populações diferentes e sim entre ciclos da mesma mulher.

A cavidade uterina pode ser também avaliada pela ultrassonografia endovaginal concomitante a introdução de uma sonda ou cateter através do colo uterino e insuflação com soro fisiológico, gerando assim um contraste sonoacústico. O procedimento é denominado Histerossonografia (HSN). Segundo a Associação Americana de Ginecologia e Obstetrícia (ACOG, 2008), a HSN está indicada para avaliação da cavidade uterina de mulheres com: sangramento uterino anormal pré e pós-menopausa; infertilidade e abortamento habitual; suspeita de anormalidade na cavidade uterina, mioma, pólipos e sinéquia; anormalidade detectada na ultrassonografia (USG),

incluindo alteração endometrial focal ou difusa; e imagem endometrial mal definida pela USG. Alguns autores sugerem que a HSN seja usada rotineiramente para a avaliação da cavidade uterina em mulheres inférteis. Outros a indicam em casos selecionados quando a USG é anormal. Em relação às Terapias de Reprodução Assistida, a HSN é recomendada antes do tratamento de fertilização *in vitro* (FIV), enquanto outros a utilizam como opção em todas as mulheres com falha de implantação (VILELA et al., 2012).

A receptividade endometrial, apesar de crucial para a implantação do embrião, é pouco acessível do ponto de vista diagnóstica e no passado, era avaliada através da biópsia do endométrio. A ultrassonografia endovaginal pode representar teoricamente, uma técnica ideal e não invasiva para avaliação da receptividade endometrial, avaliando a espessura, o tipo de sinal ecográfico gerado e o fluxo sanguíneo endo e/ou subendometrial e a ultrassonografia tridimensional. O valor preditivo positivo, porém, ainda é baixo (ALCÁZAR, 2006).

O crescimento do endométrio começa aproximadamente no quarto dia do ciclo menstrual, com uma espessura média de 4,5 mm e cresce a uma velocidade linear de cerca de 1 mm/dia até cerca do dia 9 do ciclo, em que o crescimento alcança um platô por volta de 10 mm. Este platô é uma observação interessante e inovador por várias razões. Em primeiro lugar, o platô parece ocorrer em ciclos espontâneos, induzidos com vários tipos de medicações, com ou sem sucesso de gestação. Este fenômeno sugere que há uma janela crítica para intervenção durante os primeiros vários dias após a cessação da menstruação em que a afeta o desenvolvimento do endométrio. As intervenções ocorridas após esta janela pode não permitir qualquer crescimento adicional significativo. Pacientes com SOP parecem também ter alteração no desenvolvimento endometrial. Haveria assincronia entre as glândulas endometriais e o estroma, detectados através de biópsia (BROMER et al., 2009).

Li et al. (1992) correlacionaram a espessura com a histologia endometrial, considerando endométrio proliferativo aquele medindo 8 mm ou menos e secretor aquele medindo 9 mm ou mais. Há, porém, uma ampla

variação do ponto de corte de espessura endometrial. Considera-se o endométrio proliferativo, aquele com apresentação denominada trilaminar à ultrassonografia e secretor quando ele se apresenta ecogênico. Endométrio trilaminar normalmente está presente na fase proliferativa e o ecogênico, na fase secretória do endométrio. (FORREST et al., 1988). Em induções de ovulação para fertilização *in vitro*, a probabilidade de uma mulher engravidar com endométrio medindo 7 mm ou menos seria por volta de 50% menor que entre aquelas com endométrio medindo mais que 7 mm, porém como a gestação ainda pode ocorrer com este ponto de corte ou abaixo, o cancelamento do ciclo ou congelamento dos embriões com base neste critério, ainda não tem suporte na literatura, segundo metanálise realizada por Kassius et al. (2014). Em ciclos preparatórios para transferência de embrião congelado, Jimenez et al. (2013), considerando um ponto de corte de espessura endometrial de 8 mm, encontraram menores taxas de gravidez entre mulheres com baixo peso, entre nuligestas, entre aquelas submetidas a cirurgias uterinas previamente, e com endométrio medindo menos que 11,5 mm no ciclo em que foram originados os embriões congelados. IMC baixo teve *Odds Ratio* de 0,87, e para cada unidade de decréscimo de IMC, houve decréscimo de cerca de 13% na taxa de espessura endometrial adequada.

Avaliação do fluxo subendometrial através do Doppler, ou Power Doppler bidimensional (2D) ou tridimensional (3D) apresenta resultados divergentes. O aspecto trilaminar do endométrio segundo Žáčková et al. (2009) parece ser o único sinal preditivo para implantação embrionária, melhor mesmo do que a espessura endometrial e níveis de esteroides séricos.

No tratamento, a ultrassonografia é utilizada predominantemente como guia na coleta de óvulos, podendo ser utilizada ainda na transferência de embrião e na inseminação intrauterina.

Segundo Woo (2008), a recuperação de óvulo via transvaginal sob a orientação do ultra-som abdominal foi descrita por Norbert Gleicher em Chicago em 1983, em uma carta ao The Lancet e vários meses mais tarde pelo grupo Dellenbach em Schiltigheim, França, em 1984. Eles relataram

gravidezes bem sucedidas pela primeira vez utilizando esta técnica. Anteriormente, a coleta era feita através de procedimento cirúrgico laparoscópico. O verdadeiro impacto na captação de óvulo veio com o aparecimento do scanner sector transvaginal mecânica pela Kretztechnik em 1985, quando Wilfried Feichtinger e Peter Kemeter na Áustria descreveram seu uso na aspiração transvaginal de folículos ovarianos para fertilização *in vitro*, diminuindo drasticamente o custo da fertilização *in vitro*.

Na inseminação intrauterina, a taxa de gravidez seria maior quando a introdução do cateter através do colo uterino durante a inseminação intrauterina for guiada por ultrassonografia, principalmente quando executada por um ultrassonografista experiente (ORUÇ et al., 2014).

A técnica utilizada para a transferência de embrião é um dos mais importantes fatores para o resultado da fertilização *in vitro*, que é influenciada pelo tipo do cateter, experiência do médico, a quantidade de meio de cultura carregado, presença de muco ou sangue dentro ou ao redor do cateter, ou qualquer dificuldade de introdução do cateter na cavidade uterina. Quando a transferência é realizada sem ser guiada ultrassonograficamente, o local da liberação do embrião pode variar de acordo com o tamanho do útero. A ultrassonografia pode contribuir guiando o cateter até onde o operador desejar, sendo que a distância ideal seria entre 5 e 15 mm do fundo endometrial, correspondendo ao último quarto da cavidade uterina (ROVEI et al., 2013).

3.1 Objetivo geral

- Avaliar a associação entre parâmetros de ovulação à monitorização ultrassonográfica do ciclo ovariano e alterações do peso de pacientes inférteis em um serviço universitário de infertilidade.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar se a ausência de ovulação no ciclo menstrual monitorado ultrassonograficamente está associada a IMC acima do normal.
- Descrever as características demográficas, de antecedentes ginecológicos, reserva ovariana, e dosagens hormonais das pacientes anovulatórias e ovulatórias.
- Avaliar associação de anovulação no ciclo menstrual monitorado ultrassonograficamente e infecção prévia por *Chlamydia trachomatis*.
- Entre as pacientes que não ovularam, avaliar associação da espessura do endométrio e IMC acima do normal.
- Entre as pacientes que ovularam, avaliar associação entre IMC acima do normal e:
 - dia da ovulação;
 - diâmetro do folículo;
 - espessura do endométrio.
- Avaliar se o relato da paciente de regularidade do ciclo menstrual apresenta associação com a presença ou ausência de ovulação independentemente do IMC.

4.1 Tipo de estudo

Estudo caso-controle.

4.2 Local e amostra do estudo

O estudo foi realizado no Laboratório de Reprodução Humana do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (Lab Rep HC/UFG), que atende pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS), referenciados da rede básica com diagnóstico de infertilidade. Foram avaliados 1356 laudos de monitorização ecográfica da ovulação realizadas no serviço entre o mês de janeiro de 2011 e dezembro de 2015. Para cálculo de n , Odds Ratio de 2, número de controles por caso de 1, nível de significância de 5% e poder de teste de 80%, o número de casos e controle necessários calculado foi de 105 cada (APPROBATO, 2010).

4.3 – Desenho do estudo

Foram coletados 1356 laudos de monitorização da ovulação de 1294 pacientes. A figura 3 apresenta o fluxograma de amostragem e a figura 4 apresenta o fluxograma da avaliação da presença de ovulação em pacientes acima do peso e normais.

Figura – Fluxograma de amostragem. LabRep HC/UFG 2016.

Foram denominados de casos, as pacientes anovulatórias no ciclo menstrual. Considerou-se anovulação, a ausência de colapso folicular, desaparecimento do folículo ou diminuição de pelo menos de 70% do diâmetro do mesmo, após acompanhamento até o 16º dia do ciclo. Foram incluídas no estudo os laudos de pacientes com infertilidade há pelo menos um ano, com exame completo de monitorização da ovulação, com mínimo de três acompanhamentos ultrassonográficos, idade entre 18 e 38 anos completos, ausência de folículos acima de 10 mm no 1º exame da monitorização, soma de número de folículos antrais entre 3 e 12 em cada ovário, contados entre 2º e 5º dia do ciclo, ausência de cistectomia ou ooforectomia prévia, e ausência de miomas acima de 40 mm e/ou submucosos e/ou de endometriomas (BOUZAS et al., 2010; LINHARES et al., 2014; PRIETO et al., 2012; PRACTICE COMMITTEE OF AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, 2006; CLAPAUCH, 2014; SGARBI et al., 2013; SANCHEZ, 2015; ASRM, 2012; SHARMA et al., 2013). Foram então, selecionados 148 casos.

O grupo controle, constituído de laudos de pacientes que ovularam no ciclo monitorado, foi então selecionado aleatoriamente, sendo aplicados os mesmos critérios de inclusão do grupo de casos. A presença de ovulação no grupo controle foi considerada apenas naqueles ciclos em que o folículo alcançou pelo menos 16 mm de diâmetro. O cálculo do dia da ovulação foi realizado de acordo com o protocolo sugerido por MIKOLAJCZYK et al. (2008). Caso o folículo tenha alcançado diâmetro maior ou igual a 18mm, o dia da ovulação foi considerado como o dia imediatamente após o maior diâmetro folicular alcançado, antes de ser detectado o colapso do folículo. No caso do diâmetro folicular ter sido entre 16 e 18 mm, o segundo dia após

o exame antes do colapso, foi considerado o dia da ovulação. Se o intervalo entre estes exames for maior que cinco dias, a paciente foi excluída do estudo. Nas que ovularam, foi ainda registrado o diâmetro máximo alcançado pelo folículo, o dia provável da ovulação. Foram selecionados 154 controles.

Posteriormente, foi acessado o prontuário completo da paciente, e aplicados os critérios de exclusão, consolidando-se um total de 110 casos (pacientes que não ovularam no ciclo monitorado) e 118 casos (pacientes que ovularam no ciclo monitorado). Foram excluídas as pacientes com baixo peso ($IMC < 18,5 \text{ Kg/m}^2$), dosagem do FSH acima de 10 UI/L, diagnóstico de endometriose estádios III e IV, Hormônio Estimulante da Tireoide (TSH) menor que 0,4 ou acima de 4,5 mU/L, prolactinemia acima de 20 ng/mL, diagnóstico de SOP e tabagistas. Os critérios de inclusão e exclusão se baseiam em fatores que influenciam o ciclo menstrual e a fertilidade da mulher (fatores confundidores). Neste momento, acessou-se os dados do IMC das pacientes, verificando a presença ou ausência do fator de exposição (sobrepeso/obesidade). Doravante, as pacientes com sobrepeso/obesidade serão denominadas com IMC acima do normal.

4.4 – Variáveis

CONTROLES CASOS

As variáveis do estudo do *status* ovulatório foram: ausência ou presença de ovulação no ciclo monitorado. As variáveis de exposição foram IMC normal ou pacientes classificadas com IMC acima do normal (Figura 4).

Figura 4 – Fluxograma da avaliação da presença de ovulação em pacientes acima do peso e normais. Lab Rep HC-UFG 2016.

O cálculo de Índice de Massa Corporal foi obtido através da massa corporal e estatura da paciente ($IMC = \text{kg/h}^2(\text{m}^2)$). As pacientes foram classificadas de acordo com o IMC segundo a OMS em: IMC normal (18,5 a 24,9 Kg/m^2) e IMC acima do normal ($> 25,0 \text{ Kg/m}^2$) (WHO, 2015; TAVARES 2010).

Os dados de identificação e descritivos da paciente foram: número do prontuário da paciente, abreviatura do nome da paciente e do marido, data da primeira consulta no ambulatório, data do início da monitorização da ovulação, telefones fixo e/ou celular.

Outras variáveis estudadas foram a idade, idade da primeira menstruação (menarca), número de gestações, número de partos, número de cesarianas, número de abortamentos, tempo de tentativa de engravidar (tempo de exposição) em meses, dia do ciclo em que a paciente iniciou a monitorização da ovulação, número de folículos antrais entre 2° e 4° (± 2 dias) dia do ciclo, diâmetro máximo do folículo antes da ovulação (mm), dia provável da ovulação, espessura endometrial máxima alcançada antes da ovulação (mm), dosagem sérica do FSH (UI/L), prolactina (mcg/L) e TSH (mcg/L). Foram ainda avaliadas as variáveis: presença ou ausência de ligadura tubária bilateral (LTB) e Sorologia para Clamídia (positiva, negativa, indeterminada). As variáveis coletadas no estudo estão relacionados no anexo 1, na página 113.

4.5 Rotinas do serviço e equipamentos do laboratório

No primeiro atendimento, os dados foram registrados em ficha codificada desenvolvida pela OMS e ajustada para o padrão americano pelo LabRep HC/UFG (Anexo 2). As fichas são arquivadas no prontuário da paciente e digitadas no programa de informática desenvolvido para LabRep HC/UFG (Sisfert 2.0). As pacientes foram submetidas a exame biométrico com a avaliação da estatura e do peso em uma balança da marca WELMY, modelo W110H, certificada pelo Instituto Nacional de Metrologia (INMETRO), sob o número 13.664.948-8. A todas as pacientes foram solicitados os seguintes exames bioquímicos: FSH (coleta sanguínea entre 2° e 4° dia do ciclo), LH, prolactina, TSH. O exame de monitorização basal da ovulação foi solicitado a todas as pacientes do serviço (exceto aquelas em amenorreia), e registrado em planilha de monitorização da ovulação própria do serviço (Anexo 3). A monitorização da ovulação foi realizada iniciando-se entre 2° e 5° dia do ciclo, com novas avaliações a partir do 10° dia do ciclo até ocorrer a ovulação, ou até o 16° dia caso não ocorra desenvolvimento de folículos(s) dominantes ou colapso folicular. A contagem dos folículos antrais foi

realizada de acordo com as recomendações técnicas de BROEKMANS et al. (2010): entre 2° e 4° dia do ciclo menstrual espontâneo, com transdutor vaginal de 7 Mhz, mediu-se o maior folículo em dois planos e descartou-se da contagem aqueles que medem mais que 10 mm. A seguir, realizou-se uma varredura em cada ovário, contando-se os folículos que medem entre 2 e 10 mm. O equipamento de ultrassonografia utilizado foi modelo LOGIQ P6 da fabricante General Eletrics (GE). Os exames foram realizados por médicos do LabRep - HC-UFG.

4.6 Análise dos dados

A comparabilidade entre os grupos caso e controle foi confirmada através da verificação do pareamento das seguintes variáveis: idade (anos), idade da primeira menstruação (menarca), número de gestações (Gesta), de filhos nascidos acima de 22 semanas de idade gestacional (Paridade), número de abortamentos, a quantidade de folículos antrais contada entre 2° e 5° dia do ciclo, presença de LTB e o valor dos exames laboratoriais de FSH (UI/L), prolactina (mcg/L) e TSH (mU/L). Para avaliar o pareamento e a semelhança entre a média das variáveis entre os grupos, primeiro se verificou se as variáveis apresentavam distribuição normal ou não normal, através do teste de Shapiro-Wilk (RAZALI, WAH, 2011; SHAPIRO, WILK, 1965) e avaliação do índice de assimetria analisando-se o desvio padrão e valor de Z (DOANE, SEWARD, 2011) (Anexo 4). A variável com distribuição normal foi submetida a teste paramétrico. Para as variáveis de distribuição não normal indicou-se avaliação da semelhança das amostras através de teste não paramétrico. Para comparação das médias dos grupos caso e controle, por se tratarem de dois grupos não relacionados, optou-se pela escolha do teste *t* para amostras independentes como teste paramétrico para as variáveis com distribuição normal e do teste de Mann-Whitney como teste não paramétrico para as variáveis com distribuição não normal (MANN, WHITNEY, 1947). Para a variável binomial LTB, foi realizado o teste de Fisher para avaliar se havia diferença entre os grupos caso e controle (FISHER, 1970).

Na análise para pareamento das variáveis de interesse, os valores do FSH apresentaram uma curva de distribuição normal ($p \geq 0,05$) pelo teste de

Shapiro-Wilk, ainda que demonstrando assimetria de acordo com o desvio padrão e valor de Z (Anexo 4). Para esta variável, realizou-se o teste paramétrico teste t para avaliação de semelhança entre as amostras de caso e controles. As demais variáveis apresentaram valores com distribuição não normal ($p < 0,05$), ainda que a variável menarca do grupo controle e prolactina e contagem de folículos antrais dos grupos caso e controle apresentassem simetria de acordo com o desvio padrão e valor de Z . O valor de p no teste de t para amostra não relacionada do FSH que apresentou curva de distribuição normal, o do teste de Fisher para a variável de LTB, e das demais variáveis não relacionadas com distribuição não normal, apresentaram todos $p > 0,05$, ou seja, não significante para intervalo de confiança de 95%, sendo, portanto, aceita a hipótese de nulidade de que as variáveis são semelhantes (Anexo 5). Portanto, todas as variáveis de interesse para garantir a comparabilidade dos grupos caso e controle estavam pareadas, não necessitando de ajustes para pareamento.

Para se avaliar se as pacientes do grupo caso e do grupo controle tinham IMC diferentes quanto à classificação pela OMS entre peso normal ou acima do peso, foi realizado teste estatístico de qui-quadrado (χ^2) de Pearson, e calculado o *Odds Ratio* (PEARSON, 1900).

Para analisar se a espessura endometrial máxima foi diferente entre pacientes anovulatórias acima do peso e IMC normal; e se o dia da ovulação, o diâmetro máximo do folículo e a espessura endometrial máxima das pacientes ovulatórias, foi diferente entre as pacientes expostas ou não expostas, foi utilizado o Teste de Wilcoxon (WILCOXON, 1945). Para todos os cálculos estatísticos foi utilizado o programa SPSS 22.0 (IBM, 2013).

4.7 Aspectos éticos

No estudo foi utilizado o banco de dados dos prontuários das pacientes do LabRep HC/UFG, dispensando o consentimento informado das pacientes para este estudo. O projeto foi previamente cadastrado na Plataforma Brasil e o acesso foi autorizado pela direção técnica do Hospital das Clínicas.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás sob o número 1.235.590.

5.1 Comparabilidade das variáveis

Após avaliação dos testes estatísticos dos grupos caso e controle para verificar se eles eram comparáveis em relação à média das variáveis potencialmente confundidoras, verificou-se que todos apresentaram $p > 0,05$ (IC 95%), não sendo necessários ajustes (Tabela 3).

Tabela 3 – Comparabilidade (pareamento) das variáveis confundidoras dos grupos das pacientes anovulatórias e ovulatórias. Lab Rep HC/UFG 2016.

	<i>n</i>	Mínimo	Máximo	Média	Valor de <i>p</i> (pareamento)
Idade (anos)					
Anovulatórias	110	19,00	38,00	32,45	0,745*
Ovulatórias	118	20,00	38,00	32,66	
Menarca (anos)					
Anovulatórias	110	9,00	22,00	12,56	0,621*
Ovulatórias	118	9,00	17,00	12,61	
Gestações					
Anovulatórias	110	0,00	6,00	1,25	0,346*
Ovulatórias	118	0,00	5,00	1,36	
Paridade					
Anovulatórias	110	0,00	5,00	0,95	0,844*
Ovulatórias	118	0,00	4,00	0,99	
Cesárias					
Anovulatórias	110	0,00	3,00	0,45	0,917*
Ovulatórias	118	0,00	3,00	0,43	
Abortamentos					
Anovulatórias	110	0,00	4,00	0,29	0,191*
Ovulatórias	118	0,00	3,00	0,37	
Folículos Antrais					
Anovulatórias	110	6,00	24,00	12,86	0,294*
Ovulatórias	118	6,00	22,00	13,32	
FSH (UI/L)					
Anovulatórias	110	1,40	10,00	6,11	0,425**
Ovulatórias	118	1,00	9,90	5,92	
Prolactina (mcg/L)					
Anovulatórias	110	5,33	20,00	12,17	0,957*
Ovulatórias	118	4,58	20,00	12,09	
TSH (mu/L)					
Anovulatórias	110	0,40	4,47	1,82	0,350*
Ovulatórias	118	0,53	4,39	1,77	

n = número de casos; * = Teste de Mann-Whitney; ** = Teste de *t*

Avaliando-se a variável binomial presença ou ausência de ligadura tubária bilateral prévia (LTB), observou-se que os grupos também estavam pareados. No grupo das pacientes anovulatórias, 34 pacientes (30,9%) tinham sido submetidas a ligadura tubária bilateral (LTB) e no grupo das pacientes ovulatórias, foram 34 pacientes (28,8%) (Tabela 4).

Tabela 4 – Distribuição das pacientes segundo a frequência de ligadura tubária bilateral nos grupos das pacientes anovulatórias e ovulatórias. Lab Rep HC/UFG 2016.

	<i>n</i>	Sim	Não	OR	IC	Valor de <i>p</i> *
Grupo						
Anovulatórias	110	34	76	1,1053	0,6265 – 1,9499	0,420
Ovulatórias	118	34	84			

*= Teste de Fisher; OR= Odds Ratio; IC= Intervalo de Confiança.

5.2 Características dos grupos de pacientes anovulatórias e ovulatórias

Na tabela 5 estão relacionadas as características das pacientes anovulatórias e ovulatórias. A média de idade das pacientes anovulatórias foi

de 32,45 anos $\pm$ 4,13; tiveram menarca entre 9 e 22 anos ($\bar{x}$ = 12,56 anos $\pm$

1,75); tiveram até 6 gestações ($\bar{x}$ = 1,25 $\pm$ 1,50), 5 partos ($\bar{x}$ = 0,95 $\pm$ 1,22), até

3 cesarianas ($x = 0,45 \pm 0,78$), até 4 abortamentos ($x = 0,29 \pm 0,76$) e estavam tentando engravidar entre 12 e 240 meses ($x = 80,97 \pm 50,88$). No início da monitorização vaginal da ovulação, a contagem de folículos antrais variou de 6 a 24 folículos somados ambos os ovários, com média de $12,86 \pm 4,37$. Cada paciente foi submetida entre 2 e 6 exames ultrassonográficos durante o ciclo ($x = 3,45 \pm 0,79$). Quanto às variáveis biométricas, a estatura variou de 1,40 a 1,80 m ($x = 1,60 \text{ m} \pm 0,07$), o peso entre 41,5 e 105 Kg ($x = 65,60 \text{ Kg} \pm 12,52$) e o IMC entre 18,11 e 38,96 Kg/m² ($x = 25,64 \text{ Kg/m}^2 \pm 4,24$). Avaliando o resultado dos exames bioquímicos, o FSH mínimo encontrado foi de 1,4UI/L e o máximo de 10,00UI/L ($x = 6,11 \text{ UI/L} \pm 1,98$), os valores da prolactina encontrados foram de 5,33 mcg/L a 20,00 mcg/L

($\bar{x}$ = 12,17 mcg/L $\pm$ 4,04) e o TSH de 0,402 mUI/L a 4,470 mUI/L ($\bar{x}$ =

1,824 mUI/L $\pm$ 0,749).

No grupo controle, ou seja, das pacientes que ovularam no ciclo monitorado da ovulação a média de idade foi 32,66 anos $\pm$ 3,95; a menarca ocorreu entre 9 e 17 anos, com média de 12,61 anos $\pm$ 1,67; tinham tido até

5 gestações ($\bar{x}$ = 1,36 $\pm$ 1,36); até 4 partos ($\bar{x}$ = 0,99 $\pm$ 1,26), até 3 cesarianas

($\bar{x}$ = 0,43 $\pm$ 0,73); até 3 abortamentos prévios ($\bar{x}$ = 0,37 $\pm$ 0,74) e estavam

tentando engravidar (exposição) entre 18 e 228 meses ($\bar{x}$ = 93,96 meses $\pm$

4,36). Quantos às características biométricas, a estatura foi de 1,45 a 1,73 m

($\bar{x}$ = 1,60 m $\pm$ 0,063), o peso de 45,2 a 97,5 Kg ($\bar{x}$ = 63,29 Kg $\pm$ 10,77) e o IMC

de 18,50 a 36,40 Kg/m² ($\bar{x}$ = 24,76 Kg/m² $\pm$ 3,81). A contagem de folículos

antrais foi entre 6 e 22 ($x = 13,32 \pm 3,86$). A ovulação aconteceu entre o 9° e 21° dia do ciclo ($x = 14,38^\circ \text{ dia} \pm 2,24$) e o diâmetro máximo alcançado do folículo antes de se romper foi de 14 a 28mm ($x = 18,9 \text{ mm} \pm 2,72$). Nos exames bioquímicos, a dosagem de FSH das pacientes do grupo controle foi de 1,0 a 9,9 UI/L ($x = 5,92 \text{ UI/L} \pm 1,61$), a de prolactina de 4,58 a 20,0 mcg/L ($x = 12,09 \text{ mcg/L} \pm 3,98$), e de TSH de 0,530 a 4,387 mU/L ($x = 1,775 \text{ mU/L} \pm 0,844$) (Tabela 5).

Tabela 5 – Características das pacientes anovulatórias e ovulatórias segundo as variáveis analisadas. Lab Rep HC/UFG 2016.

	Anovulatórias n= 110		Ovulatórias n= 118	
	Média (DP)	IC (95%)	Média (DP)	IC (95%)
Idade (anos)	32,45 ± 4,13	31,67 - 33,24	32,66 ± 3,95	31,91 – 33,37
Menarca	12,56 ± 1,75	11,16 - 13,24	12,61 ± 1,67	12,28 – 12,90
Gestações	1,25 ± 1,50	-0,28 - 1,08	1,36 ± 1,36	1,07 – 1,56
Paridade	0,95 ± 1,22	-0,36 - 0,76	0,99 ± 1,26	0,73 – 1,20
Cesárias	0,45 ± 0,78	-0,36 - 0,76	0,43 ± 0,73	0,29 – 0,56
Abortamentos	0,29 ± 0,76	-0,36 - 0,76	0,37 ± 0,74	0,23 – 0,49
Exposição (meses)	80,97 ± 50,88	71,32 - 90,64	93,96 ± 4,36	7,11 – 8,74
Peso (kg)	65,60 ± 12,52	53,25- 70,55	63,29 ± 10,77	61,33 – 65,26
Estatura (m)	1,60 ± 0,07	1,55- 1,65	1,60 ± 0,063	1,58 – 1,61
IMC (Kg/m²)	25,64 ± 4,24	20,95 - 27,09	24,76 ± 3,81	24,07 – 25,46
Folículos antrais	12,86 ± 4,37	6,11 - 17,89	13,32 ± 3,86	12,59 – 14,04
Ovulação (dia do ciclo menstrual)	-	-	14,38 ± 2,24	14,01 – 14,85
Diâmetro do folículo pré-ovulatório (mm)	-	-	18,90 ± 2,72	18,35 – 19,37
FSH basal* (UI/L)	6,11 ± 1,98	5,50 - 8,42	5,92± 1,61	5,62 – 6,20
Prolactina (mcg/L)	12,17 ± 4,04	8,51 - 18,85	12,09 ± 3,98	11,32 – 12,80
TSH (mu/L)	1,824 ± 0,749	1,683 - 1,966	1,775 ± 0,844	1,622 – 1,929

IC= Intervalo de Confiança; DP= Desvio Padrão; *= 2° ao 4° dia do ciclo.

Na tabela 6 observa-se a distribuição das pacientes quanto à regularidade relatada do ciclo menstrual. No grupo das pacientes anovulatórias, 86 pacientes (78,2%) relataram apresentar ciclos regulares, contra 24 pacientes (21,8%) que relataram apresentar ciclos irregulares. No grupo das pacientes ovulatórias, 5 (4,2%) relataram ciclos irregulares, e 113 (95,8%) relataram terem ciclos regulares.

Tabela 6 – Distribuição das pacientes segundo o relato de regularidade do ciclo menstrual (intervalo intermenstrual) nos grupos das pacientes anovulatórias e ovulatórias. Lab Rep HC/UFG 2016.

	<i>n</i>	Ciclos Irregulares	Ciclos Regulares	OR	IC	Valor de <i>p</i> *
Grupo						
Anovulatórias	110	24	86	6,307	2,3121- 17,2046	< 0,001
Ovulatórias	118	5	113			

*= χ^2 de Pearson; OR= Odds Ratio; IC= Intervalo de Confiança.

A sorologia IgG para *Chlamydia trachomatis* foi positiva em 23 pacientes (20,9%) no grupo caso, como demonstrado na tabela 7. No grupo controle, 28 (23,7) das pacientes tinham exame de Imunofluorescência Indireta ou Enzima Imuno Ensaio positiva para *Chlamydia trachomatis* (IgG), 85 (72,0%) tinham o exame negativo e 4 (3,4%) tinham o resultado como indeterminado. Não havia registro de resultados de 5 pacientes.

Tabela 7 – Distribuição

o das pacientes segundo a sorologia para *Chlamydia trachomatis* nos grupos das pacientes anovulatórias e ovulatórias. Lab Rep HC/UFG 2016.

Clamídia (sorologia)*	<i>n</i>	Sim	Não	Indet.	OR	IC	Valor de <i>p</i> **
Grupo							
Anovulatórias	110	23	87	0	0,8025	0,4286 – 1,5029	0,493
Ovulatórias	113	28	85	4			

*= Imunofluorescência Indireta/Enzima Imuno Ensaio; Indet.= Indeterminado;

**= Teste de Fisher; OR= Odds Ratio; IC= Intervalo de Confiança.

5.3 Resultados da avaliação dos grupos de pacientes anovulatórias e ovulatórias em relação ao IMC

Na tabela 8 e na figura 5, está descrita a distribuição da frequência e porcentagem dos grupos das pacientes anovulatórias e ovulatórias segundo a classificação pelo IMC. No grupo das pacientes anovulatórias, 40 pacientes (36,36%) estavam com sobrepeso, 15 pacientes (13,64%) com obesidade grau I, duas pacientes (1,82%) com obesidade grau II e 53 pacientes (48,18%) tinham IMC normal. Não houve nenhuma paciente anovulatória com obesidade grau III. Entre as pacientes do grupo de pacientes ovulatórias, 28 pacientes (24,45%) estavam com sobrepeso, 15 pacientes (12,71%) com obesidade grau I, uma paciente (0,85%) com obesidade grau II e 74 pacientes (62,71%) tinham IMC normal. Não houve nenhuma paciente deste grupo com obesidade grau III.

Tabela 8 – Distribuição das pacientes anovulatórias e ovulatórias segundo o IMC. Lab Rep HC/UFG 2016.

	Frequência	Porcentagem (%)
Sobrepeso		
Anovulatórias	40	36,36
Ovulatórias	28	23,73
Obesidade I		
Anovulatórias	15	13,64
Ovulatórias	15	12,71
Obesidade II		
Anovulatórias	2	1,82
Ovulatórias	1	0,85
Obesidade III		
Anovulatórias	0	0,00
Ovulatórias	0	0,00
IMC normal		
Anovulatórias	53	48,18
Ovulatórias	74	62,71

IMC= Índice de Massa Corporal.

Figura 5 – Distribuição das pacientes segundo a categoria de Índice de Massa Corporal (IMC). Lab Rep HC/UFG 2016.

Entre as pacientes que não ovularam, a média da espessura endometrial máxima alcançada no ciclo foi de 9,23 mm nas pacientes com IMC acima do normal e de 8,82 mm nas pacientes com IMC normal, e a mediana de ambos foi de 9 mm (Tabela 9).

Tabela 9 – Distribuição de 110 pacientes anovulatórias segundo a distribuição da espessura endometrial entre as pacientes com IMC normal e acima do normal. Lab Rep HC/UFG 2016.

	Espessura endometrial (mm)						Valor de p^*
	n			Mínimo	Máximo	DP	
		x	x				
IMC acima do normal	57	9,23	9,00	5,00	18,00	2,36076	0,093
IMC normal	53	8,82	9,00	4,00	15,00	2,40413	

*= Teste de Wilcoxon; $p= 0,05$; DP= desvio padrão.

A distribuição das pacientes ovulatórias segundo o dia da ovulação, diâmetro máximo folicular e espessura endometrial pré-ovulatória entre as pacientes com IMC normal e acima do normal está relacionada na tabela 10. Entre as pacientes que ovularam, aquelas com IMC acima do normal tiveram a ovulação em média no 14,62° dia do ciclo, e as pacientes com IMC normal no 14,21°, sem significância estatística. A média do diâmetro folicular máximo alcançado antes da ovulação foi de 18,62 mm e a mediana foi de 18,00 mm nas pacientes com IMC acima do normal. Entre aquelas com IMC normal, a média foi de 19,10 mm e a mediana de 19,00 mm, não havendo diferença estatística. A média da espessura endometrial pré-ovulatória máxima alcançada no ciclo foi de 9,98 mm nas pacientes acima do peso e de 9,63 mm nas pacientes com IMC normal, e a mediana foi de 10,00 mm e 9,70 mm respectivamente.

Tabela 10 – Distribuição de 118 pacientes ovulatórias segundo o dia da ovulação, diâmetro máximo folicular e espessura endometrial pré-ovulatória entre as pacientes com IMC normal e acima do normal. Lab Rep HC/UFG 2016.

	n	x	x	Mín	Máx	DP	Valor de p^*
Dia da ovulação							
IMC acima do normal	44	14,62	14	11	19	1,93	0,463
IMC normal	74	14,21	14	9	21	2,43	
Diâmetro do folículo (mm)							
IMC acima do normal	44	18,62	18,00	15,00	27,00	2,71	0,336
IMC normal	74	19,10	19,00	14,00	28,00	2,77	
Espessura endometrial (mm)							
IMC acima do normal	44	9,98	10,00	5,00	17,00	2,71	0,664
IMC normal	68	9,63	9,70	5,00	19,00	2,59	

*= Teste de Wilcoxon; $p= 0,05$.

A tabela 11 e a figura 6 relacionam a distribuição das pacientes segundo a ovulação, categorizadas segundo o IMC. Após aplicados os critérios de inclusão e exclusão, 228 pacientes foram selecionados, sendo 110 anovulatórias à monitorização da ovulação e 118 ovulatórias. Dentre as pacientes anovulatórias, 57 estavam acima do peso, enquanto entre as pacientes ovulatórias, 44 estavam nesta mesma categoria de IMC. O *Odds Ratio* foi de 1,8087, com valor de p significativo ($p= 0,0273$).

Tabela 11 – Distribuição de 228 pacientes segundo a presença de ovulação, categorizadas segundo o IMC. Lab Rep HC/UFG 2016.

	n	Anovulatórias	Ovulatórias	OR	IC	Valor de p^*
IMC acima do normal	101	57 (51,82%)	44 (37,29%)	1,8087	1,0664 – 3,0677	0,0273
IMC Normal	127	53 (48,18%)	74 (62,71%)			
Total	228	110	118			

IMC= Índice de Massa Corporal, * $X^2= 4,871$, Teste de Pearson; OR= *Odds Ratio*; IC= Intervalo de Confiança.

Figura 6 - Distribuição da porcentagem de 228 pacientes segundo ovulação categorizadas segundo o IMC. Lab Rep HC/UFG 2016.

6 DISCUSSÃO

6.1 Sobre o pareamento, critérios de inclusão e exclusão

Para a comparação do grupo das pacientes que não ovularam durante o ciclo monitorado ultrassonograficamente (casos) com o grupo das pacientes que ovularam (controles), eles devem ter características semelhantes para não influenciar na avaliação das variáveis de estudo. Ambos os grupos devem ter reserva ovariana semelhante, avaliadas neste estudo pela idade, pelo FSH e pela contagem de folículos antrais por meio da ultrassonografia entre o 2° e 5° dia do ciclo. Outros fatores podem influenciar a ovulação, como a função tireoidiana e níveis séricos de prolactina. Por este motivo, tanto os valores de TSH quanto da prolactinemia dos grupos caso e controle foram avaliados e pareados. Também estavam pareadas a idade da primeira menstruação (menarca), do número de gestações (gesta), de partos (paridade), de abortamento, de cesarianas e de LTB.

O fator determinante mais importante na fertilidade de um casal é a idade feminina. Em adolescentes, o ciclo menstrual se torna regular após 6 a 12 meses após a primeira menstruação, e esta ocorre em média aos $12,2 \pm 1,2$ anos entre as brasileiras (BOUZAS et al., 2010). São raras as pacientes menores de 18 anos que procuram serviços de reprodução humana, e na outra extremidade da faixa etária reprodutiva, algumas mulheres adiam a

maternidade, e pensam equivocadamente que a reprodução assistida pode compensar totalmente este declínio natural da fertilidade (BALASCH, GRATACÓS, 2011; LEADER, 2006; NG, 2007). Há por este motivo, uma grande procura por tratamento de mulheres com idade mais avançada. Não incluímos as pacientes com idade abaixo de 18 e acima de 38 anos com a finalidade de restringir a influência da idade na regularidade do ciclo e na fertilidade e diminuir a chance de viés do estudo. O pareamento da idade e da menarca permite ainda a comparabilidade entre os grupos.

Os folículos acima de 10 mm podem produzir estrogênio e influenciar negativamente a ovulação (LINHARES et al., 2014). Por este motivo, não foram incluídas as pacientes em que na primeira ultrassonografia, apresentarem folículos acima de 10mm de diâmetro.

A endometriose, definida pela presença de glândulas endometriais fora da cavidade uterina, afeta entre 5% a 10% das mulheres em idade reprodutiva e pelo menos um terço das mulheres com infertilidade. Ela tem sido associada à infertilidade, porém ainda não se sabe exatamente a patogênese. Algumas pacientes engravidam sem dificuldade. Vários estudos controlados indicam que a taxa de fecundidade entre as mulheres com endometriose varia de 2% a 10% (SENAPATI, BARNHART, 2011; HUGHES, FEDORKOW, COLLINS, 1993). A redução da fertilidade seria ocasionada pela alteração da função peritoneal, impactando na foliculogênese e qualidade oocitária, distorção na anatomia pélvica e implantação embrionária prejudicada (SASSON, TAYLOR, 2008). Alguns estudos sugeriram que a infertilidade em pacientes com endometriose depende principalmente da reserva ovariana diminuída e redução da resposta dos ovários, com diminuição do hormônio anti-Mülleriano, maior FSH e expressão aberrante de algumas proteínas (YOO et al., 2011; PRIETO et al., 2012). Para diminuir o possível viés na função ovariana causada pela endometriose, optamos por não incluir as pacientes com endometriomas diagnosticadas na monitorização da ovulação, ou com endometriose severa (estádios III e IV) diagnosticadas na laparoscopia.

A SOP, caracterizada por hiperandrogenismo, oligo-amenorreia e ovários policísticos à ultrassonografia, está associada à infertilidade. Dos três consensos para SOP, os dois mais recentes utilizam o mesmo parâmetro ecográfico (ZAWADSIK, 1992; ROTTERDAM, 2004; ANDROGEN

EXCESS SOCIETY, 2006). Não incluímos aquelas pacientes em que no início da monitorização basal da ovulação apresentavam doze ou mais folículos em pelo menos um dos ovários, ou aquelas nas quais haviam sido diagnosticado previamente com SOP, pois uma das finalidades do estudo foi avaliar a presença de ovulação segundo o IMC das pacientes sem ovários policísticos.

Não foram incluídas as pacientes com miomas acima de 4,0 cm ou aqueles com componente submucoso, pois a literatura indica que o risco de infertilidade depende do tamanho e da localização do mioma no útero. Nestes casos haveria distorção da cavidade endometrial (VERCELLINI et al., 1999; BAJEKAL, 2000; PRACTICE COMMITTEE OF AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, 2006; SOZEN, 2006). Apesar dos miomas não influenciarem a ovulação, a distorção poderia prejudicar a avaliação endometrial.

Pacientes cistectomizadas ou ooforectomizadas têm diminuição da reserva ovariana, e alterações na ovulação (HORIKAWA et al., 2008). Pacientes submetidas a estes procedimentos também foram excluídas do estudo.

A dosagem do FSH na fase folicular precoce (2° - 4° dia do ciclo) pode mostrar a probabilidade da ovulação estar presente. Níveis de FSH acima de 10 UI/L são considerados preditivos para baixas taxas de gravidezes, e quando os níveis estão acima de 18 UI/L, são poucos os relatos de nascimentos vivos (SCOTT et al., 2008; WEISS, CLAPAUCH, 2014), como o descrito por Silva et al. (2013) com relato de gestação em uma paciente com FSH de 82,3 mUI/mL. No nosso estudo foram excluídas pacientes com FSH acima de 10 UI/L, e observado pareamento dos valores de FSH entre os grupos deste estudo (casos e controles).

A função tireoidiana preservada é essencial para o sistema reprodutor funcionar corretamente. Os hormônios sexuais femininos são alterados no hipotireoidismo (KRASSAS et al., 1999) e no hipertireoidismo, causando alterações menstruais e prejuízo na fertilidade (BENSON, 1955; KRASSAS, 2000; POPPE, VELKENIERS, 2004; MANSOURIAN, 2013). A exclusão de pacientes com alterações tireoidianas teve como objetivo diminuir o viés que poderia ocorrer. Foram excluídas todas pacientes com TSH menor que 0,4 mU/L e com valores acima de 4,5 mU/L, valores de referência aceitos pelo

consenso brasileiro para a abordagem clínica e tratamento do hipotireoidismo subclínico em adultos (SGARBI et al., 2013). Os valores do TSH foram pareados entre os grupos caso e controle.

A hiperprolactinemia causa hipogonadismo hipogonadotrófico principalmente por inibir a secreção pulsátil do GnRH, e a esteroidogênese gonadal. A prolactina moderadamente elevada é capaz de alterar a porcentagem de pacientes ovulatórias segundo a avaliação pelos níveis de progesterona plasmáticas (SANCHEZ, 2015). Pode causar, portanto, irregularidade menstrual e amenorreia em mulheres, e infertilidade. A hiperprolactinemia é uma importante causa de infertilidade na prática clínica, podendo ocorrer fase lútea curta, ciclos anovulatórios, oligo e amenorreia (KLEINBERG, NOEL, FRANTZ, 1977; MARSHALL et al., 1993; DE ROSA et al., 2003; GLEZER, BRONSTEIN, 2014). Não foram, portanto, incluídas no estudo pacientes com prolactina acima de 20 mcg/L.

As mulheres tabagistas entram no período da menopausa de 1 a 4 anos antes das mulheres não tabagistas e apresentariam maior risco de infertilidade (ASRM, 2008; ASRM, 2012; SHARMA et al., 2013). Poderia ocorrer diminuição da reserva ovariana, com diminuição do Hormônio Anti-Mülleriano e da contagem de folículos antrais (SHARARA et al., 1994; CASERTA et al., 2013) e alteração da função dos ovários por alterações hormonais, com aumento de FSH de 66% nas tabagistas (WINDHAM et al., 2005). O Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica (NICE) na Inglaterra orienta que as mulheres fumantes passivas e as que fumam devem ser informadas que o tabagismo reduz a fertilidade e que um programa para cessar de fumar pode ser útil (NICE, 2013). Mulheres que fumam dez ou mais cigarros ao dia têm níveis de FSH urinários aumentados em 30% a 40% e aquelas que fumam vinte ou mais cigarros por dia teriam níveis menores de progesterona na fase lútea do ciclo. Estas alterações na função endócrina contribuem para a alteração menstrual e aumento de infertilidade em mulheres tabagistas. Haveria ainda comprometimento da função tubária e uterina (KAMEL, 2010; SHARMA et al., 2013). Devido a possibilidade de interferência no ciclo ovariano, e a impossibilidade de quantificar o número de cigarros fumados ao dia e por quantos anos, todas pacientes que relataram tabagismo foram excluídas do estudo.

6.2 Sobre a possibilidade de vieses

Uma possibilidade de vícios em estudos caso-controle refere-se ao viés de seleção por incorreções ou limitações no delineamento do estudo, afetando a comparabilidade de casos e controles. Um dos motivos deve-se ao fato de que os princípios da comparabilidade na seleção de controles geralmente são influenciados pelo princípio da eficiência, ou seja, disponibilidade de recursos e tempo. O viés de seleção foi atenuado pela rigidez dos critérios de inclusão e de exclusão, e o do observador foi atenuado através de cegamento quanto ao fator de exposição tanto no grupo caso quanto no grupo controle, evitando tendenciosidades na coleta de informações.

6.3 Sobre o IMC acima do normal, anovulação e infertilidade

Há muitos estudos envolvendo pacientes inférteis com sobrepeso e obesidade, porém, as amostras na maioria das vezes incluem ou se limitam a pacientes com SOP ou ovários policísticos. Nesta pesquisa, a ausência ou não de ovulação foi avaliada com foco no Índice de Massa Corporal da paciente, excluindo-se aquelas com ovários policísticos. Para a avaliação da ovulação, utilizamos a ultrassonografia seriada, havendo poucos estudos associando este exame com o IMC.

O ciclo menstrual pode ser considerado como um evento cíclico com o seu ápice na ovulação e seu término na ausência de fecundação e descamação endometrial ou na presença de gravidez. Envolve mecanismos anatômicos e funcionais complexos com macro e microrregulação, muitos dos quais ainda pouco conhecidos ou mesmo totalmente desconhecidos. Muitos fatores podem influenciar este ciclo em diversos níveis hormonais e celulares, e a obesidade, como uma doença que envolve alterações metabólicas e fisiológicas está associada à disruptura do controle do ciclo. Ao mesmo tempo em que para menstruar, há necessidade de um nível mínimo de gordura corporal, a obesidade está associada à menarca mais precoce, ciclos mais longos e ou irregulares (WOLFF, 1955; FRISCH, 1974; LEGRO et al., 2012; ASRM, 2008a).

Apesar da maioria das mulheres obesas não apresentarem infertilidade, esta doença influencia o controle do ciclo e a ovulação, e negativamente a fertilidade feminina (ASRM, 2008a), e mesmo após o controle da irregularidade menstrual, este impacto parece persistir (JENSEN et al., 1999; BOLUMAR et al., 2000). Com o aumento da prevalência de crianças e mulheres com sobrepeso e obesidade, a interferência destes sobre o ciclo menstrual, regularidade menstrual, e consequentemente sobre a fertilidade, adquire cada vez mais, maior importância.

6.4 Sobre os resultados encontrados

A infertilidade de causa ovulatória pode alcançar até um quarto das etiologias de infertilidade e um dos questionamentos na história clínica da paciente é sobre a autopercepção sobre a regularidade dos ciclos menstruais. Mulheres com ciclos menstruais irregulares ou longos apresentam taxa de fecundidade menor, porém a avaliação da regularidade menstrual pode não ser um parâmetro clínico seguro para o diagnóstico da ovulação, podendo haver ausência de ovulação em mulheres com ciclo menstrual regular e presença de ovulação naquelas com ciclos menstruais irregulares (JENSEN et al., 1999).

A avaliação da ovulação através de exame complementar como a ultrassonografia torna mais preciso o diagnóstico da presença de ovulação (MALCOLM, CUMMING, 2003). Em pacientes com amenorreia, a falta de ovulação é esperada e largamente conhecida (LAURITSEN et al., 2015), mas muitas mulheres não sabem informar corretamente sobre o intervalo dos ciclos, dias ou quantidade de sangramento, tendo apenas uma ideia da regularidade do ciclo. Mulheres eumenorreicas podem ter ciclos anovulatórios, porém, não há relação absoluta entre a regularidade do ciclo e a presença de ovulação, e a anovulação pode ser uma disfunção subclínica do ciclo (HAMBRIDGE et al., 2013). Carmina e Lobo (1999) observaram 20% a 50% de ciclos anovulatórios em pacientes que reportaram ciclos regulares, mas também observaram que pacientes com ciclos longos não revelam anovulação.

Neste estudo, houve diferença significativa quando se considerou a regularidade menstrual. As pacientes com ciclos menstruais regulares ovularam mais frequentemente do que aquelas com ciclos irregulares. As pacientes que não ovularam durante o ciclo, tiveram chance 6,3 vezes a mais (*Odds Ratio*) de terem ciclos irregulares que as pacientes que ovularam. Na ausência de outras doenças, o relato de ciclos irregulares pode direcionar o raciocínio clínico para o diagnóstico de anovulação, baseado em dados estatísticos. Parte destas conclusões foi publicada em 2016 (SASAKI et al., 2016).

A infecção por *Chlamídia trachomatis* é uma das infecções sexualmente transmissível mais comuns no mundo. Somente nos Estados Unidos, aproximadamente 1,4 milhões de infecções por clamídia ocorreram em 2013. O mecanismo conhecido da infertilidade causada pela clamídia é a alteração mecânica tubária, podendo levar a prenhez ectópica, que é uma das principais causas de óbito materno no mundo. O mecanismo, porém, pelo qual ocorre esta lesão ainda é discutida, sendo uma das explicações, alterações imunológicas. Estas alterações parecem ser limitadas à reação inflamatória das tubas, não afetando o mecanismo de controle ovulatório. Nossos resultados corroboram esta possibilidade, pois não houve diferença entre a positividade de sorologia para Clamídia, entre as pacientes que ovularam e as que não ovularam (MENON et al., 2015).

Considerando toda amostra estudada, a maior porcentagem das pacientes dos grupos de pacientes (anovulatórias e ovulatórias) apresentava IMC normal ou sobrepeso. Apenas 13,6% das pacientes anovulatórias e 12,7% do grupo de pacientes ovulatórias apresentavam obesidade I, e apenas 2 pacientes do grupo que não ovularam apresentavam obesidade II. Esta baixa frequência de pacientes com obesidade I e II e nenhuma com obesidade III deve-se ao fato das pacientes com IMC elevado serem orientadas a perder peso antes de fazer a avaliação e tratamento da infertilidade, objetivando principalmente a diminuição do risco de complicações no ciclo grávido puerperal.

A associação do excesso de peso com ciclos menstruais irregulares é discutida na literatura (CHIN, 2014). Haveria um aumento da duração da fase folicular, já que a fase lútea é relativamente fixa. Poucos estudos, porém, avaliaram o dia da ovulação monitorado, comparando pacientes com

peso normal e acima do peso, como o de Legro et al. (2012), que observaram que a fase folicular das pacientes obesas diminuiu após cirurgia bariátrica. Nosso estudo não corroborou com a ovulação tardia nas pacientes acima do peso, não havendo diferença do dia da ovulação entre as pacientes ovulatórias com IMC normal ou acima do normal.

A qualidade do oócito e do embrião pode ser afetada pela obesidade, porém os mecanismos são desconhecidos (BELLVER et al., 2013). No nosso estudo, não avaliamos a qualidade do oócito, limitando-nos a verificar o diâmetro máximo alcançado pelo folículo antes da ovulação. Não encontramos nas pacientes ovulatórias, diferença no diâmetro do folículo pré-ovulatório entre as pacientes com massa normal ou acima do normal. Possivelmente, não sendo este parâmetro um marcador ecográfico da qualidade do folículo e/ou do óvulo.

A espessura endometrial varia de acordo com a fase do ciclo menstrual, sendo que no período periovulatório, a espessura atinge até 15mm. A exposição prolongada por estrógenos acontece nos ciclos anovulatórios e o tecido adiposo aumenta a ação da aromatase sobre a androstenediona aumentando assim a estrona. Esta situação aumenta o risco de desenvolvimento de afecções estrogênio-dependentes, como o espessamento endometrial na pós-menopausa. A maioria dos estudos avalia a associação da obesidade com as doenças endometriais, como o de Canchola et.al. (2010) e Charneco et al. (2010), que encontraram aumento de duas vezes o risco de desenvolvimento endometrial em pacientes com sobrepeso e quatro vezes em pacientes obesas. Barboza et al. (2014) demonstraram influência da obesidade na espessura do endométrio, porém em pacientes acima de 40 anos. Nosso estudo difere destes, pois avaliamos mulheres em faixa etária menor (entre 18 e 38 anos) e por curto tempo de avaliação. Nas pacientes anovulatórias ou nas ovulatórias a espessura endometrial máxima alcançada no ciclo não foi significativamente maior nas pacientes acima do peso.

O objetivo principal deste estudo foi verificar a associação entre a anovulação à monitorização ultrassonográfica do ciclo ovulatório e alterações da massa corporal de pacientes inférteis. Os resultados foram coincidentes com muitos estudos da literatura, como o de Kuchenbecker et al. (2010), que encontrou associação da obesidade com a anovulação,

porém mais especificamente em pacientes obesas com presença de aumento da gordura subcutânea abdominal, sendo até mesmo mais significativa que a gordura intra-abdominal (KUCHENBECKER et al., 2010).

Há associação entre a anovulação e peso acima do normal, corroborando outros estudos que indicam o aumento de risco de oligo e anovulação em mulheres obesas, como de Brewer (2010) e Oliveira (2010), mesmo entre aquelas mulheres que apresentam ciclos menstruais regulares (VAN DER STEEG et al., 2008; YILMAZ et al., 2009). A obesidade também é associada a oligomenorreias, anovulias, e mesmo mulheres com ciclos menstruais regulares apresentam diminuição da fecundidade se tiverem excesso de peso ou obesidade (VAN DER STEEG et al., 2008; YILMAZ et al., 2009). Os riscos para oligomenorreia e amenorreia aumentam cerca de duas vezes a cada aumento de grau de obesidade (CASTILLO-MARTINEZ et al., 2003). Encontramos uma estimativa de *Odds Ratio* de 1,8, isto é, nas mulheres acima do peso normal, a chance delas não ovularem é aproximadamente 1,8 vezes maior do que naquelas pacientes não obesas.

6.5 Sobre a conduta e ética no tratamento das pacientes acima do peso

Segundo Koning (2010), não há uma relação direta de causa e efeito entre sobrepeso e infertilidade, podendo ser possível que ambos sejam sintomas de uma mesma patologia. Apesar de a obesidade diminuir a fertilidade, não está claro o quanto de perda de peso poderia incrementá-la nas pacientes acima do peso. A prova da eficácia da redução de peso é limitada devido à falta de grandes estudos controlados, bem como relação custo-eficácia (KONING et al., 2010).

No momento, não há diretrizes baseadas em evidências sobre o tratamento de fertilidade em mulheres subférteis com sobrepeso e obesidade, apesar desta última ser classificada como doença pela OMS. Na Holanda, em alguns centros de tratamento em caso de excesso de peso feminino, o tratamento não é realizado, e orientações para diminuir os níveis de índice de massa corporal (IMC) diferem entre clínicas. Em outros centros de fertilidade as mulheres com sobrepeso ou obesas são tratados independentemente do seu IMC. A Sociedade Britânica de Fertilidade

aconselha informar às mulheres com IMC de 30 Kg/m² que elas tendem a demorar mais tempo para engravidar e que aquelas com estes mesmos IMC; caso elas não estejam ovulando, perder peso aumenta as chances de concepção. Embora não haja suficiente evidência convincente de que a redução de peso, eventualmente, leva a mais gestações espontâneas, objetiva-se diminuir as complicações do excesso de peso na gestação (BALEN, 2007; NICE, 2013).

A autonomia reprodutiva é o direito e a capacidade da mulher tomar suas próprias decisões sobre, se quer ter filhos, quando, quantos e com quem ter filhos (ESHRE - Ethics and Law Task Force, 2009). No campo da ética, o relacionamento médico-paciente ocorre entre o médico e comumente, mas não necessariamente um casal, e a responsabilidade médica no mínimo é duplicada, pois procura-se resolver o problema da fertilidade da paciente, sem complicações para a mesma, e ao mesmo tempo, coroar o esforço com um recém nascido saudável. Quando o risco de saúde da criança estiver em um patamar médio pior que o da população, o médico teria a obrigação de recusar o tratamento, porém há uma “zona cinzenta” na qual seria controverso se os riscos seriam maiores que os benefícios. O Grupo de Trabalho sobre Ética e Direito da ESHRE, enumera condições que poderiam afetar o bem estar da criança, como doenças paternas infecciosas transmissíveis verticalmente, doenças genéticas, condições paternas que reduziria a expectativa de vida da criança, abuso de substâncias químicas pelos pais, histórico de abusos infantis, violência familiar, pobreza extrema e distúrbios psiquiátricos dentre outros. O documento não se refere em nenhum momento à condição de excesso de peso dos pais (ESHRE - Ethics and Law Task Force, 2009).

A Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva e o Colégio Americano de Obstetrícia, não publicaram diretrizes para manejo clínico de pacientes inférteis obesas. As orientações e condutas não são padronizadas e são determinadas por cada serviço de reprodução (VAHRATIAN, SMITH, 2009). As instituições que restringem o tratamento para pacientes acima do peso, justificam a restrição pelo alto custo e financiamento limitado dos procedimentos, diminuição da probabilidade do sucesso e aumento do risco de complicações em uma eventual gestação (NELSON, FLEMING, 2007b). Restrições a tratamentos de fertilidade em pacientes com IMC elevado, muitas vezes não abordam questões de justiça e pode violar o direito da

mulher à sua autonomia. Aquelas pacientes com IMC aumentado, sem doenças detectáveis como, por exemplo, SOP, podem ficar discriminadas e sem acesso ao tratamento, com a justificativa de que a chance de sucesso é menor do que uma paciente de IMC normal.

Mesmo não sendo específico para a situação de excesso de peso, o Grupo de Trabalho sobre Ética e Direito da Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE) deliberou que os profissionais devem utilizar critérios comprovados para promover o bem estar das pacientes e dos filhos, avaliando as decisões à luz da evidência científica (ESHRE - Ethics and Law Task Force, 2014). Apesar de várias pesquisas sobre pacientes inférteis acima do peso, a conduta baseada apenas no IMC, sem doenças associadas, ainda é limitada. Sendo assim, uma limitação do acesso ao objetivo da paciente obesa situa-se numa conduta ética nebulosa. Este mesmo documento da ESHRE considera que nestas situações, os profissionais envolvidos “têm a responsabilidade moral de investir em estudos de acompanhamento para coleta de dados” (ESHRE - Ethics and Law Task Force, 2014).

A obesidade tem significativo impacto na saúde, bem-estar psicológico, longevidade e na qualidade de vida (TAVARES, 2010), e apesar de estudos considerarem que as ações da obesidade sobre a fertilidade serem reversíveis com a perda de peso (CLARK et al., 1998; MUTSAERTS et al., 2010), a falta de grandes estudos controlados sobre os benefícios da perda de peso para a infertilidade não nos autoriza dizer que as provas de que a perda de peso recuperaria esta fertilidade seriam irrefutáveis (KONING et al., 2010). A associação entre obesidade e infertilidade de causa ovulatória possivelmente se trata de dois espectros de um mesmo problema metabólico. Estas observações associadas à nebulosa conduta ética de se limitar o acesso ao tratamento de fertilidade a essas pacientes doentes em sua função reprodutiva, em seu metabolismo, psiquicamente e até mesmo socialmente, carecem de evidências científicas. Este estudo, indicando que pacientes com excesso de massa corporal, sem outras doenças, estariam associadas com a anovulação, é uma contribuição para mais um clareamento destas questões ainda sem definições com embasamento científico.

Mesmo que não haja complicações na primeira gestação, e que a paciente emagreça, há aumento de risco de adversidade materna e fetal em uma segunda gestação (TABET et al., 2015). A obesidade é um importante fator de risco para nutrição excessiva intrauterina do feto, podendo aumentar o risco de doença cardiovascular e diabetes tipo II até mesmo na vida adulta da criança (GAILLARD, 2015). A perda de massa corporal antes da gestação poderia reduzir o risco de complicações obstétricas, principalmente diabetes gestacional, doenças hipertensivas e macrossomia fetal (Yi et al., 2015).

O Conselho Federal de Medicina (CFM) normatiza as técnicas de reprodução assistida através da resolução nº2.121/2105, não havendo especificações sobre o tratamento em pacientes com IMC acima do normal. As limitações para tratamento são citadas no Artigo I, inciso 2, há citação sobre as possibilidades de se conduzir o tratamento.

As técnicas de reprodução assistida podem ser utilizadas desde que exista probabilidade de sucesso e não se incorra em risco grave de saúde para o (a) paciente ou o possível descendente, sendo a idade máxima das candidatas à gestação de reprodução assistida de 50 anos (CFM, 2015).

No artigo II, inciso 1, estabelece a necessidade de esclarecimento acerca do tratamento.

Todas as pessoas capazes, que tenham solicitado o procedimento e cuja indicação não se afaste dos limites desta resolução, podem ser receptoras das técnicas de reprodução assistida desde que os participantes estejam de inteiro acordo e devidamente esclarecidos, conforme legislação vigente. (CFM, 2015).

Fica aberta aos médicos e aos serviços de reprodução assistida estabelecidos no Brasil, a determinação de protocolos de tratamentos desde que respeitada esta resolução. Na realização do tratamento em pacientes com sobrepeso e obesidade, deve-se então levar em conta, a chance de possibilidade de sucesso, o risco de saúde que esta paciente estaria exposta tanto durante o tratamento de infertilidade, quanto na gestação, e os riscos possíveis ao feto e ao recém nascido. Todos os devidos esclarecimentos destes riscos devem ser comunicados e documentados quando da decisão

de se realizar o tratamento. Reforça-se, portanto, a necessidade de estabelecimento de protocolos de decisões, de risco e de tratamento em cada situação específica, notadamente nas situações de pacientes com IMC acima do normal e a associação ou não a outras comorbidades na paciente em questão.

6.6 Sobre as limitações do estudo

Em nosso estudo e como acontece na maioria dos serviços de investigação da infertilidade, a monitorização da ovulação é realizada em um único ciclo, e pode haver variações entre o crescimento folicular de ciclos de uma mesma mulher (MIKOLAJCZYK et al., 2008). Lynch et al. (2014) acompanharam 259 mulheres americanas eumenorreicas saudáveis e encontraram prevalência de anovulação de 3,4% a 18,6%. Portanto, entre as pacientes anovulatórias poderia haver mulheres saudáveis que não ovularam devido a esta possibilidade natural de anovulação e não devido ao excesso de peso.

Apesar dos cuidados para não serem incluídas pacientes com SOP, esta é uma entidade polimorfa, e caso a paciente não tenha tido diagnóstico clínico prévio ou ovários com aspecto policístico ao exame ecográfico, situações subclínicas podem não ter sido detectadas.

Houve associação da anovulação à monitorização ultrassonográfica do ciclo ovulatório e aumento do Índice de Massa Corporal, havendo risco 1,8087 maior de anovulação em pacientes com IMC acima do normal (*Odds Ratio*), mesmo em pacientes não portadoras de SOP.

Não houve associação de anovulação e infecção prévia por *Chlamidia trachomatis*.

Entre as pacientes anovulatórias, não houve associação da espessura endometrial com sobrepeso/obesidade.

Entre as pacientes que ovularam, não houve associação do dia da ovulação, do diâmetro máximo do folículo e da espessura endometrial, alcançados antes da ovulação, com a presença de IMC acima do normal.

Houve associação de anovulação com o relato de irregularidade do ciclo.

8 REFERÊNCIAS

ACOG. American College of Obstetricians and Gynecologists. Technology Assessment in Obstetrics and Gynecology No. 5: sonohysterography. **Obstet Gynecol**, v. 112, n. 6, p. 1467-1469, 2008.

ACOG. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 108: Polycystic ovary syndrome. **Obstet Gynecol**, v. 114, n. 4, p. 936-949, Oct 2009.

ALCÁZAR, J.L. Three-dimensional ultrasound assessment of endometrial receptivity: a review. **Reprod Biol Endocrinol**, v. 4, n. 56, 2006. Disponível em: <<http://www.rbej.com/content/4/1/56>>. Acessado em 14 abr 2015.

AMARAL, W.N.; HUGO, C.O.S. **A História da Ultrassonografia no Brasil**. Goiânia, Contato Comunicação, 2012. Disponível em: <<http://www.doutormedicamentos.com.br/wm/admin/upload/1103114623livro-ultrassonografia.pdf>>. Acessado em 09 fev. 2015.

APPROBATO, M.S. Amostragem. Cálculo de n para estimar a média, a proporção, diferenças de duas médias pareadas e não pareadas e duas proporções não pareadas. In: APPROBATO, M.S. (Org). **Manual Prático de Metodologia Científica**. Goiânia: Cir/Funape, 2010.

ARTINI, P.G.; MONTELEONE, P.; TOLDIN, M.R.P.; MATTEUCCI, C.; RUGGIERO, M.; CELA, V. et al. Growth factors and folliculogenesis in polycystic ovary patients. **Expert Rev Endocrinol Metab**, v. 2, n. 2, p.215-223, 2007.

ASRM. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction: an educational bulletin. **Fertil Steril**, v. 90, p. S21-S29, 2008a.

ASRM. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine: Smoking and infertility. **Fertil Steril**, v.90, p. S254-S259, 2008(5 Suppl).

ASRM. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. **Fertil Steril**, v. 98, p. 302-307, 2012a.

ASRM. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Smoking and infertility: a committee opinion. **Fertil Steril**, v. 98, n. 6, p. 1400-1406, 2012. Epub 2012 Sep6. Disponível em: <[https://www.asrm.org/uploadedFiles/ASRM_Content/News_and_Publications/Practice_Guidelines/Educational_Bulletins/Smoking_and_infertility\(1\).pdf](https://www.asrm.org/uploadedFiles/ASRM_Content/News_and_Publications/Practice_Guidelines/Educational_Bulletins/Smoking_and_infertility(1).pdf)>. Acessado em 18 abr 2015.

3.

4. ASRM. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. **Fertil Steril**, v. 99, p. 63, 2013. Disponível em: <https://www.asrm.org/uploadedFiles/ASRM_Content/News_and_Publications/Practice_Guidelines/Committee_Opinions/Definitions_of_infertility.pdf>. Acesso em: 18 abr 2015.

AZZIZ, R.; CARMINA, E.; DEWAILLY, D.; DIAMANTI-KANDARAKIS, E.; ESCOBAR-MORREALE, H.F.; FUTTERWEIT, W.; JANSSEN,

O.E.; LEGRO, R.S.; NORMAN, R.J.; TAYLOR, A.E.; WITCHEL, S.F. ANDROGEN EXCESS SOCIETY. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. **J Sem Endocrinol Metab**, v. 91, n. 11, p. 4237-4245, nov. 2006.

BALASCH, J.; GRATACÓS, E. Delayed Childbearing: Effects on Fertility and the Outcome of Pregnancy. **Fetal Diagn Ther**, v. 29, p. 263-273, 2011.

BALEN, A.H.; ANDERSON, R.A. Impact of obesity on female reproductive health: British Fertility Society, Policy and Practice Guidelines. **Hum Fertil (Camb)**, v. 10, p. 195-206, 2007.

BELLVER, J.; MELO, M.A.; BOSCH, E.; SERRA, V.; REMOHI, J.; PELLICER, A. Obesity and poor reproductive outcome: the potential role of the endometrium. **Fertil Steril**. n. 88, v. 2, 2007.

BELLVER, J.; PELLICER, A.; GARCÍA-VELASCO, J.A.; BALLESTEROS, A.; REMOHI, J.; MESEGUER, M. Obesity reduces uterine receptivity: clinical experience from 9,587 first cycles of ovum donation with normal weight donors. **Fertil Steril**, v. 100, n. 4, p. 1050-1058, 2013.

BEN-HAROUSH A; FARHI J; ZAHALKA Y; SAPIR O; MEIZNER I; FISCH B. Correlations between antral follicle count and ultrasonographic ovarian parameters and clinical variables and outcomes in IVF cycles. **Gynecol Endocrinol**, v. 28, n. 6, p. 432-435, 2012 Jun.

BENSON, R.C.; DAILEY, M.E. The menstrual pattern in hyperthyroidism and subsequent posttherapy hypothyroidism. **Surg Gynecol Obstet**, v. 100, p. 19-26, 1955.

BAJEKAL, N.; LI, T.C. Fibroids, infertility and pregnancy wastage. **Hum Reprod Update**, v. 6, p. 614-620, 2000.

BARBOZA, I.C.; DEPES, D.B.; VIANNA JÚNIOR, I.; PATRIARCA, M.T.; ARRUDA, R.M.; MARTINS, J.A.; LOPES, R.G.C. Análise da medida da espessura endometrial pela ultrassonografia transvaginal em pacientes obesas. Analysis of endometrial thickness measured by transvaginal ultrasonography in obese patients. **Einstein**, v. 12, n. 2, p. 164-167, 2014.

Bloom, W.; Fawcett, D.W. **A Textbook of Histology**. Philadelphia: WB Saunders, 1975.

BOLUMAR, F.; OLSEN, J.; REBAGLIATO, M.; SAEZ-LLORET, I.; BISANTI, L. Body mass index and delayed conception: a European multicenter study on infertility and subfecundity. **Am J Epidemiol**, v. 151, p. 1072-1079, 2000.

BOOTS, C.E.; BERNARDI, C.A.; STEPHENSON, M.D. Frequency of euploid miscarriage is increased in obese women with recurrent early pregnancy loss. **Fertil Steril**, v. 102, n. 2, aug 2014.

BOUZAS, I.; BRAGA, C. LEÃO, L. Ciclo menstrual na adolescência. **Adolesc Saude**, v. 7, n. 3, p. 59-63, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico – Vigitel 2011.**

Disponível em:

<http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2012/Ago/22/vigiteI_2011_final_0812.pdf>. Acesso em 17/08/2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Vigitel Brasil 2014: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico.** Brasília: Ministério da Saúde; 2014.

Disponível em:

<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2014.pdf>.

Acessado em 29 jan 2016.

BREWER, C.J.; BALEN, A.H. The adverse effects of obesity on conception and implantation. **Reproduction**, v. 140, p. 347–364, 2010.

BRODY, S. Slimness is associated with greater intercourse and lesser masturbation frequency. **Journal of Sex and Marital Therapy**, v. 30, p. 251-261, 2004.

BROEKMANS, F.J.M.; DE ZIEGLER, D.; HOWLES, C.M.; GOUGEON, A.; TREW, G.; OLIVENNES, F. The antral follicle count: Practical recommendations for better standardization . **Fertil Steril**, v. 94, n. 3, p. 1044-1051, 2010.

BROMER, J.G.L.; ALDAD, T.S.; TAYLOR, H.S. Defining the Proliferative Phase Endometrial Defect. **Fertil Steril**, v. 91, n. 3, p. 698–704, 2009.

BURGHEN, G.A.; GIVENS, J.R.; KITABCHI, A.E. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 50, p. 113–116, 1980.

BYSKOV, A.G.; HOYER, P.E.; YDING ANDERSEN, C.; KRISTENSEN, S.G.; JESPERSEN, A.; MOLLGÅRD, K. No evidence for the presence of oogonia in the human ovary after their final clearance during the first two years of life. **Hum Reprod**, v. 26, n. 8, p. 2129-2139, 2011 Aug.

CANCHOLA, A.J.; CHANG, E.T.; BERNSTEIN, L.; LARGENT, J.A.; REYNOLDS, P.; DEAPEN, D. Body size and the risk of endometrial cancer by hormone therapy use in postmenopausal women in the California Teachers Study control. **Cancer Causes Control**, v. 21, n. 9, p. 1407-1416, 2010.

CHARNECO, E.; ORTIZ, A.P.; VENEGAS-RÍOS, H.L.; ROMAGUERA, J.; UMPIERRE, S. Clinic based-case-control study of the association between body mass index and endometrial cancer in Puerto Rican women. **P R Health Sci J**, v. 29, n. 3, p. 272-278, 2010.

CARMINA E, LOBO RA. Do hyperandrogenic women with normal menses have polycystic ovary syndrome? **Fertil Steril**, v. 71, p. 319–322, 1999.

CASERTA, D.; BORDI, G.; DI SEGNI, N.; D'AMBROSIO, A.; MALLOZZI, M.; MOSCARINI, M. The influence of cigarette smoking on a population of infertile men and women. **Arch Gynecol Obstet**, v. 287, n. 4, p. 813-818, Apr. 2013.

CASTILLO-MARTINEZ, L.; LOPEZ-ALVARENGA, J.C.; VILLA, A.R., GONZALEZ- BARRANCO J. Menstrual cycle length disorder in 18- to 40-year old obese women. **Nutrition**, v. 19, p. 317–320, 2003.

CEDERGREN, M.I. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. **Obstet Gynecol**, v. 103, p. 219-224, 2004.

CHANG, C.L.; WANG, T.H.; HORNG, S.G.; WU, H.M.; WANG, H.S.; SOONG, Y.K. The concentration of inhibin B in follicular fluid: relation to oocyte maturation and embryo development. **Hum Reprod**, v. 17, n. 7, p. 1724-1728, 2002.

CHEN, X.; JIA, X.; QIAO, J.; GUAN, Y.; KANG, J. Adipokines in reproductive function: a link between obesity and polycystic ovary syndrome. **Journal of Molecular Endocrinology**, v. 50, p. R21–R37, 2013.

CHIN, V.; CENSANI, M.; LERNER, S.; CONROY, R.; OBERFIELD, S.; MCMAHON, D.; ZITSMAN, J.; FENNOY, I. Gonadal dysfunction in morbidly obese adolescent girls. **Fertil Steril**, v. 101, n. 4, p. 1142-1148, 2014.

CHOU, S.H.; MANTZOROS, C. 20 years of leptin: role of leptin in human reproductive disorders. **J Endocrinol**, v.223, n. 1, p. T49-62, Oct 2014.

CLARK, A.M.; THORNLEY, B.; TOMLINSON, L.; GALLETLEY, C.; NORMAN, R.J. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. **Hum Reprod**, v. 13, p. 1502-1505, 1998.

COMSTOCK, I.A.; DIAZ-GIMENO, P.; RUIZ-ALONSO, M.; BELLVER, J.; SIMON, C.; LATHI, R.B. Does an Increased Body Mass Index Affect Endometrial Receptivity in Infertile Patients? A Functional Genomics Analysis. **Fertil Steril**, v. 103 , Issue 2 , p. e4, 2015.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. **Resolução CFM nº 2.121/2015**. Portal CFM. Disponível em:
<http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/CFM/2015/2121_2015.pdf>. Acessado em 20 mar 2016.

CONWAY, G; DEWAILLY, D.; DIAMANTI-KANDARAKIS, E.; ESCOBAR-MORREALE, H.F.; FRANKS, S.; GAMBINERI, A., KELESTIMUR, F., MACUT, D., MICIC, D., PASQUALI, R., PFEIFER, M., PIGNATELLI, D., PUGEAT, M., YILDIZ, B. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. **Eur J Endocrinol**. v. 171, n. 4, p. 1-29, 2014.

CHRISTENSEN, S.B.; BLACK, M.H, SMITH, N., MARTINEZ, M.M., JACOBSEN, S.J., PORTER, A.H., KOEBNICK, C.The prevalence of polycystic ovary syndrome in adolescents. **Fertil Steril**, v. 100, n. 2, 2013.

5. DASHARATHY, S.S.; MUMFORD, S.L.; POLLACK, A.Z.; PERKINS, N.J.; MATTISON, D.R.; WACTAWSKI-WENDE, J.; SCHISTERMAN, E.F. Menstrual bleeding patterns among regularly menstruating women. Am J Epidemiol, v. 175, n.6, p. 536-545, 15 Mar 2012.

DAVIS, D.; LIU, X.; SEGALOFF, D.L. Identification of the sites of N-linked glycosylation on the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor and assessment of their role in FSH receptor function. **Mol Endocrinol**, v. 9, p. 159, 1995.

DE FELICI, M.; KLINGER, F.G.; FARINI, D.; SCALDAFERRI, M.L.; IONA, S.; LOBASCIO, M. Establishment of oocyte population in the fetal ovary: primordial germ cell proliferation and oocyte programmed cell death. **Reprod Biomed Online**, v. 10, n. 2, p. 182-191, Feb, 2005.

DELIGEOROGLOU, E.; TSIMARIS, P. Menstrual disturbances in puberty. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 24, n. 2, p. 157-171, 2010.

DE ROSA, M.; ZARRILLI, S.; DI SARNO, A.; MILANO, N.; GACCIONE, M.; BOGGIA, B. et al. Hyperprolactinemia in men: clinical and biochemical features and response to treatment. **Endocrine**, v. 20, n. 1-2, p. 75-82, 2003.

6.

DOANE, D.P.; SEWARD, L.E. Measuring Skewness. **Journal of Statistics Education**, v. 19, n. 2, p. 1-18, 2011.

ECOCHARD, R.; MARRET, H.; RABILLOUD, M.; BRADAI, R.; BOEHRINGER, H.; GIROTTO, S.; BARBATO, M. Sensitivity and specificity of ultrasound indices of ovulation in spontaneous cycles. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v. 91, p. 59-64, 2000.

ERICKSON, G.F. Follicle Growth and Development. In SCIARRA, J.J., (Ed.): **Gynecology and Obstetrics**, v. 5, 2012. c. 12. Disponível em: <www.glowm.com/resources/glowm/cd/pages/v5/v5c012.html>. Acessado em 01 mar 2015.

ERICKSON, G.F. Ovarian androgen biosynthesis: Endocrine regulation. In AZZIZ, R.; NESTLER, J.E.; DEWAILLY, D. (Eds.): **Androgen Excess Disorders in Women**. New York: Lippincott-Raven Publishers, 1997. p 3.

ERICKSON, G.F. The ovary: Basic principles and concepts. In FELIG, P.; BAXTER, J.D.; FROHMAN, L.A. (Eds): **Endocrinology and Metabolism**, 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1995. p 973.

ERNEST, L.M. et al. **Color Atlas of Fetal and Neonatal Histology**. Springer Science+Business Media, LLC, 2011.

ESHRE TASK FORCE ON ETHICS AND LAW 13. PENNINGS, G.; DE WERT, G.; SHENFIELD, F.; COHEN, J.; TARLATZIS, B.; DEVROEY, P. The welfare of the child in medically assisted reproduction. **Human Reproduction**, v.22, n. 10, p. 2585–2588, 2007.

ESHRE - European Society of Human Reproduction and Embryology. **Comparative Analysis of Medically Assisted Reproduction in the EU: Regulation and Technologies, Final Report, 2008**. Disponível em: <http://ec.europa.eu/health/blood_tissues_organs/docs/study_eshre_en.pdf>. Acessado em 11 mar 2016.

ESHRE - ETHICS AND LAW TASK FORCE. PENNINGS, G.; DE WERT, G.; SHENFIELD, F.; COHEN, J.; TARLATZIS, B.; DEVROEY, P. Providing infertility treatment in resource-poor countries. **Human Reproduction**, v. 24, n. 5, p. 1008–1011, 2009.

ESHRE - ETHICS AND LAW TASK FORCE. DONDORP, W.; DE WERT, G.; PENNINGS, G.; SHENFIELD, F.; DEVROEY, P.; TARLATZIS, B.; BARRI, P. Lifestyle-related factors and access to medically assisted reproduction. **Human Reproduction**, v. 00, n.0, p. 1–6, 2010.

ESHRE - ETHICS AND LAW TASK FORCE. NELSON, S.; FLEMING, R. ESHRE Task Force on Ethics and Law23: medically assisted reproduction in singles, lesbian and gay couples, and transsexual people. **Human Reproduction**, v. 29, n.9, p. 1859–1865, 2014. Disponível em: <<https://www.eshre.eu/Specialty-groups/Special-Interest-Groups/Ethics-and-Law/Documents-of-the-Task-Force-Ethics-Law.aspx>>. Acessado em 12 mai 2016.

FISHER, R.A. **Statistical Methods for Research Workers**. 14. ed., Edinburgh: Oliver and Boyd, 1970.

FORREST, T.S.; ELYADERANI, M.K.; MUILENBURG, M.I.; BEWTRA, C.; KABLE, W.T., SUL-LIVAN, P. Cyclic endometrial changes: US assessment with histologic correlation. **Radiology**, v. 167, p. 233-237, 1988.

FOX, S.I. Female reproductive system. In: McGraw Hill (Ed.). **Human Physiology**. 7th edition, p. 656-681, 2002.

FRANK, S.S.; STARK, J.; HARDY, K. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. **Hum Reprod Update**, v. 14, n. 4, p. 367-378, 2008.

FREIZINGER, M.; FRANKO, D.L.; DACEY, M.; OKUN, B.; DOMAR, A.D. The prevalence of eating disorders in infertile women. **Fertil Steril**, v. 93, p. 72-78, 2010.

FRASER, I.S.; CRITCHLEY, H.O.; BRODER, M.G. The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. **Semin Reprod Med**, v. 29, n. 5, p. 383-390, 2011 Sep.

FRISCH, R.E. Critical weight at menarche, the initiation of the adolescent growth spurt, and control of puberty. In: GRUMBACH, M.M.; GRAVE, G.D.; MAYER, F.E. (eds). **Control of the onset of puberty**. New York: John Wiley, 1974. p. 403-423.

GAILLARD, R. Maternal obesity during pregnancy and cardiovascular development and disease in the offspring. **European Journal of Epidemiology**, v. 30, p. 1141–1152, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4684830/?tool=pubmed>>. Acessado em 08 jun 2016.

GILL, J. The effects of moderate alcohol consumption on female hormone levels and reproductive function. **Alcohol**, v. 35, p. 417-423, 2000.

GLEZER, A.; BRONSTEIN, M.D. Prolactinoma. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 58, n. 2, p. 118-123, mar. 2014.

GOUGEON, A.; TESTART, J. Influence of human menopausal gonadotropin on the recruitment of human ovarian follicles. **Fertil Steril**, v. 54, p. 848, 1990.

GRAY, S.H. Menstrual Disorders. **Pediatrics in Review**, v.34, n.1, p. 5-19, Jan 2013.

HACKELOER, B.J.; FLEMING, R.; ROBINSON, H.P.; ADAM, A.H.; COUTTS, J.R. Correlation of ultrasonic and endocrinologic assessment of human follicular development. **Am J Obstet Gynecol**, v. 135, p. 122-128, 1979.

7. HAGHIGHI, Z.; REZAEI, Z.; ES-HAGHI ASHTIANI, S. Effects of women's body mass index on in vitro fertilization success: a retrospective cohort study. Gynecol Endocrinol, v. 28, n. 7, p. 536-539, Jul 2012.

HAKIM, R.B.; GRAY, R.H.; ZACUR, H. Alcohol and caffeine consumption and decreased fertility. **Fertil Steril**, v. 70, p. 632-637, 1998.

HAMBRIDGE, H.L.; MUMFORD, S.L.; MATTISON, D.R. et al. The influence of sporadic anovulation on hormone levels in ovulatory cycles. **Human Reproduction (Oxford, England)**, v. 28, n. 6, p. 1687-1694, 2013.

HAMNVIK, O.P.; LIU, X.; PETROU, M.; GONG, H.; CHAMBERLAND, J.P.; KIM, E.H.; CHRISTOPHI, C.A.; KALES, S.N.; CHRISTIANI, D.C.; MANTZOROS, C.S. Soluble leptin receptor and leptin are associated with baseline adiposity and metabolic risk factors, and predict adiposity, metabolic syndrome, and glucose levels at 2-year follow-up: the Cyprus Metabolism Prospective Cohort Study. **Metabolism**, v. 60, p. 987-993, 2011.

HARTZ, A.J.; BARBORIAK, P.N.; WONG, A.; KATAYAMA, K.P.; RIMM, A.A. The association of obesity with infertility and related menstrual abnormalities in women. **Int J Obes**, v. 3, p. 57-73, 1979.

HILGERS, T.W.O. Disorders of human ovulation: clinical validation of the sonographic classification system. In Hilgers, T.W. (aut): **Medical and surgical practice of NaPro Technology**. Omaha: Pope Paul VI Institute Press, p. 275-280, 2004.

HORIKAWA, T.; NAKAGAWA, K.; OHGI, S.; KOJIMA, R.; NAKASHIMA, A.; ITO, M.; TAKAHASHI, Y.; SAITO, H. The frequency of ovulation from the affected ovary decreases following laparoscopic cystectomy in infertile women with unilateral endometrioma during a natural cycle. **J Assist Reprod Genet**, v. 25, p. 239-244, 2008.

HUGHES, E.G.; FEDORKOW, D.M.; COLLINS, J.A. A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility. **Fertil Steril**, v. 59, n. 5, p. 963-970, May 1993.

IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.

JACOBSEN, B.K.; KNUTSEN, S.F.; ODA, K.; FRASER, G.E. Obesity at age 20 and the risk of miscarriages, irregular periods and reported problems of becoming pregnant: the Adventist Health Study-2. **Eur J Epidemiol**, v. 27, n. 12, p. 923-931, Dec. 2012.

JENSEN, T.K.; SCHEIKE, T.; KEIDING, N.; SCHAUMBURG, I.; GRANDJEAN, P. Fecundability in relation to body mass and menstrual cycle patterns. **Epidemiology**, v. 10, p. 422-428, 1999.

JIMENEZ, P.T.; SCHON, S.B.; ODEM, R.R.; RATTIS, V.S.; JUNGHEIM, E.S. A retrospective cross-sectional study: fresh cycle endometrial thickness is a sensitive predictor of inadequate endometrial thickness in frozen embryo transfer cycles. **Reproductive Biology and Endocrinology: RB & E**, v. 11, n. 35, 2013.

JUNGHEIM, E.S.; TRAVIESO, J.L.; CARSON, K.R.; MOLEY, K.H. Obesity and reproductive function. **Obstetrics and Gynecology Clinics of North America**, v. 39, p. 479-493, 2012.

KAMEL, R.M. Management of the infertile couple: an evidence-based protocol. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v.8, p. 21, 2010. Disponível em: <<http://www.rbej.com/content/8/1/21>>. Acessado em 01 mar 2016.

KASIUS, A.; SMIT, J.G.; TORRANCE, H.L.; EIJKEMANS, M.J.; MOL, B.W.; OPMEER, B.C.; BROEKMANS, F.J. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. **Hum Reprod Update**, v. 20, n. 4, p. 530-541, 2014 Jul-Aug.

KINKEL, K.; FREI, K.A.; BALLEYGUIER, C.; CHAPRON, C. Diagnosis of endometriosis with imaging: a review. **European radiology**, v. 16, n. 2, p. 285-298, fev. 2006.

KIRSCHNER, M.A.; SAMOJLIK, E.; DREJKA, M.; SZMAL, E.; SCHNEIDER, G.; ERTEL, N. Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 70, p. 473-479, 1990.

KISSEBAH, A.; EVANS, D.P.; PEIRIS, A.; WILSON, C.R. Endocrine characteristics in regional obesities: role of sex steroids. In: VAGUE, J.; BJORNTORP, P.; GUY-GRAND, B.; REBUFFE-SCRIVE, M.; VAGUE, P. (eds). **Metabolic Complications of Human Obesities**. Amsterdam, NL: Elsevier Scientific Publisher, 1985.

KLEINBERG, D.L.; NOEL, G.L.; FRANTZ, A.G. Galactorrhea: a study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors. **N Engl J Med**, v. 296, n. 11, p. 589-600, 1977.

[KLENOV, V.E.](#); [JUNGHEIM, E.S.](#) Obesity and reproductive function: a review of the evidence. [Curr Opin Obstet Gynecol](#), v. 26, n. 6, p. 455-460, Dec. 2014.

KONING, A.M.H.; KUCHENBECKER, W.K.H.; GROEN, H.; HOEK, A.; LAND, J.A.; KHAN, K.S.; MOL, B.W.J. Economic consequences of overweight and obesity in infertility: a framework for evaluating the costs and outcomes of fertility care. **Human Reproduction Update**, v. 16, n.3, p. 246–254, 2010.

KRASSAS, G.E. Thyroid disease and female reproduction. **Fertil Steril**, v. 74, p. 1063-1070, 2000.

KRASSAS, G.E.; PONTIKIDES, N.; KALTSAS, T.; PAPADOPOULOU, P.; PAUNKOVIC, J.; PAUNKOVIC, N.; DUNTAS, L.H. Disturbances of menstruation in hypothyroidism. **Clin Endocrinol**, v. 50, p. 655-659, 1999.

[KUCHENBECKER, W.K.](#); [GROEN, H.](#); [ZIJLSTRA, T.M.](#); [BOLSTER, J.H.](#); [SLART, R.H.](#); [VAN DER JAGT, E.J.](#); [KOBOLD, A.C.](#); [WOLFFENBUTTEL, B.H.](#); [LAND, J.A.](#); [HOEK, A.](#) The subcutaneous abdominal fat and not the intraabdominal fat compartment is associated with anovulation in women with obesity and infertility. [J Clin Endocrinol Metab](#), v. 95, n. 5, p. 2107-2112, 2010 May.

KUCZMARSKI, R.J.; CARROL, M.D.; FLEGAL, K.M.; TROIANO, R.P. Varying body mass index cutoff points to describe overweight prevalence among U.S.adults: NHANES III (1988 to 1994). **Obes Res**, v. 5, p. 542-548, 1997.

LAKE, J.K.; POWER, C.; COLE, T.J. Women's reproductive health: the role of body mass index in early and adult life. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 21, p. 432–438, 1997.

LA MARCA, A.; SPADA, E.; SIGHINOLFI, G.; ARGENTO, C.; TIRELLI, A.; GIULINI, S. et al. Age-specific nomogram for the decline in antral follicle

count throughout the reproductive period. **Fertil Steril**, v. 95, n. 2, p. 684-688, 2011.

LAMBERT-MESSERLIAN, G.; ROBERTS, M.B.; URLACHER, S.S.; AH-CHING, J.; VIALI, S.; URBANEK, M.; MCGARVEY, S.T. First assessment of menstrual cycle function and reproductive endocrine status in Samoan women. **Hum Reprod**, v. 26, n. 9, p. 2518-2524, Sep. 2011.

LANDRES, I.V., MILKI, A.A.; LATHI, R.B. Karyotype of miscarriages in relation to maternal weight. **Hum Reprod**, v. 25, p. 1123-1126, 2010.

LARSEN, U. Research on infertility: which definition should we use? **Fertil Steril**, v. 83, p. 846-852, 2005.

LAURITSEN, M.P.; PINBORG, A.; LOFT, A. et al. Revised criteria for PCOS in WHO Group II anovulatory infertility – a revival of hypothalamic amenorrhea?. **Clin Endocrinol**, v. 82, p. 584-591, 2015.

LEADER, A. Pregnancy and motherhood: the biological clock. **Sex Reprod Menopause**, v. 4, p. 3-6, 2006.

LEGRO, R.S.; DODSON, W.C.; GNATUK, C.L.; ESTES, S.J.; KUNSELMAN, A.R.; MEADOWS, J.W.; KESNER, J.S.; KRIEG, JR., E.F.; ROGERS, A.M.; HALUCK, R.S.; COONEY, R.N. Effects of Gastric Bypass Surgery on Female Reproductive Function. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 97, n. 12, p. 4540-4548, 2012 Dec.

LENZ, S.; LAURITZEN, J. G. Ultrasonically guided percutaneous aspiration of human follicles under local anesthesia: a new method of collecting oocytes for in vitro fertilization. **Fertil Steril**, v. 38, p. 673-677, 1982.

LI, T.C.; NUTTAL, L.; KLENTZERIS, L.; COOK, I.D. How well does ultrasonographic measurement of endometrial thickness predict the results of histological dating? **Hum Reprod**, v. 7, p. 1-5, 1992.

LYNCH, K.E.; MUMFORD, S.L.; SCHLIEP, K.C.; WHITCOMB, B.W.; ZAREK, S.M.; POLLACK, A.Z.; BERTONE-JOHNSON, E.R.; DANAHER, M.; WACTAWSKI-WENDE, J.; GASKINS, A.; SCHISTERMAN, E.F. Assessment of Anovulation in Eumenorrheic Women: Comparison of Ovulation Detection Algorithms. **Fertil Steril**, v. 102, n. 2, p. 511–518.e2., 2014.

LINHARES, A. D.; CHAVES, F. S.; DO AMARAL, W. N.; DE CASTRO, E. C. Revisão sistemática da variação da contagem de folículos antrais ovarianos durante o ciclo menstrual. **Reprodução & Climatério**, v. 29, n.1, p. 21-26, 2014.

LIU, K; CASE, A. Advanced reproductive age and fertility. **J Obstet Gynecol Can**, v. 33, n. 11, p. 1165-1175, Nov 2011.

LLOYD, G.E.R. (Ed.) **Hippocratic writings**. London: Penguin Books, 1978.

MALCOLM, C.E.; CUMMING, D.C. Does anovulation exist in eumenorrheic women? **Obstet Gynecol**, v. 102, n. 2, p. 317-318, 2003.

MANCINA, R.; BARNI, T.; CALOGERO, A.E.; Filippi, S.; Amerini, S.; Peri, A.; Susini, T.; Vannelli, G.B.; Burrello, N.; Forti, G.; Maggi, M. Identification, characterization, and biological activity of endothelin receptors in human ovary. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 82, p. 4122, 1997.

MANN, H.B.; WHITNEY, D.R. On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. **Annals of Mathematical Statistics**, v. 18, p. 50-60, 1947.

MANSOURIAN, A.R. Female reproduction physiology adversely manipulated by thyroid disorders: a review of literature. **Pak J Biol Sci**, v. 16, n. 3, p. 112-120, fev. 2013.

MARSHALL, J.C.; DALKIN, A.C.; HAISENLEDER, D.J.; GRIFFIN, M.L.; KELCH, R.P. GnRH pulses--the regulators of human reproduction. **Trans Am Clin Climatol Assoc**, v. 104, p. 31-46, 1993.

MARTINS, W.P.; MAUAD-FILHO, F.; ARAUJO, C.H.M.; FERRIANI, R.A.; REIS, R. Síndrome dos ovários policísticos / Polycystic ovary syndrome. **Femina**, v. 34, n. 10, p. 659-665, out. 2006. Ilus.

MARTINS, W.P.; VIEIRA, C.V.R.; TEIXEIRA, D.M.; BARBOSA, M.A.P.; DASSUNÇÃO, L.A.; NASTRI, C.O. Ultrasound for monitoring controlled ovarian stimulation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 43, p. 25-33, 2014.

MASCARENHAS, M.N.; FLAXMAN, S.R.; BOERMA, T.; VANDERPOEL, S., STEVENS, G.A. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. **PLoS Med**, v.9, n. 12, e1001356, 2012.

MASCARENHAS, M.N.; CHEUNG, H.; MATHERS, C.D.; STEVENS, G.A. Measuring infertility in populations: constructing a standard definition for use with demographic and reproductive health surveys. **Popul Health Metr**, v. 10, n. 1, p. 10-17, 31 Aug. 2012.

MACHTINGER,R.; COMBELLES, C.M.H.; MISSMER, S.A.; CORREIA, K.F.; FOX, J.H.; RACOWSKY, C. **The association between severe obesity and characteristics of failed fertilized oocytes.** *Hum Reprod*, v. 27, p. 3198-3207, 2012.

MCGEE, E.A.; HSUEH, A.J. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocr Rev*, v. 21, n. 2, p. 200-214, Apr 2000.

MENON, S.; TIMMS, P.; ALLAN, J. A.; ALEXANDER, K.; ROMBAUTS, L.; HORNER., P.; KELTZ, M.; HOCKING, J.; HUSTON, W. M. Human and Pathogen Factors Associated with Chlamydia trachomatis-Related Infertility in Women. *Clin Microbiol Rev*, v. 28, n. 4, p. 969-985, 2015 Oct.

[MERHI, Z.](#); [MCGEE, E.A.](#); [BUYUK, E.](#) Role of advanced glycation end-products in obesity-related ovarian dysfunction. *Minerva Endocrinol*, v. 39, n. 3, p. 167-174, Sep 2014.

METWALLY, M.; PREECE, R.; THOMAS, J.; LEDGER, W.; LI, T. C. A proteomic analysis of the endometrium in obese and overweight women with recurrent miscarriage: preliminary evidence for an endometrial defect. *Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E*, v. 12, n. 75, 2014.

MIKOLAJCZYK, R.T.; STANFORD, J.B.; ECOCHARD, R. Multilevel model to assess sources of variation in follicular growth close to the time of ovulation in women with normal fertility: a multicenter observational study. *Reprod Biol Endocrinol*, v. 6, p. 61, Dec. 2008.

MOORE, KEITH L. **Embriologia clínica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

MORRISON, J.A.; GLUECK, C.J.; DANIELS, S.; WANG, P.; STROOP, D. Ramifications of adolescent menstrual cycles ≥ 42 days in young adults. *Fertil Steril*, v. 96, n. 1, p. 236-240, Jul. 2011.

MOTTA, A.B. The hole of obesity in the development of polycystic ovary syndrome. *Curr Pharm Des*, v. 18, p. 2482-2491, 2012.

MUTLU, M. F., ERDEM, M., ERDEM, A., YILDIZ, S., MUTLU, I., ARISOY, O., OKTEM, M. 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. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, v. 30, n. 5, p. 657–665, 2013.

MUTSAERTS, M.A.Q.; GROEN, H.; BOGT, N.C.W.; BOLSTER, J.H.; LAND, J.A., BEMELMANS, W.J. et al. The LIFESTYLE study: costs and effects of a structured lifestyle program in overweight and obese subfertile women to reduce the need for fertility treatment and improve reproductive outcome. A

randomised controlled trial. **BMC Women's Health**, v. 10, n. 22, 2010.
Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2907305/>>.
Acessado em 30 set 2016.

NARDO, L.G.; CHOULIARAS, S. Definitions and Epidemiology of Unexplained Female Infertility. In: **Unexplained Infertility**. Springer New York, 2015. p. 21-25.

NELSON, S.M.; FLEMING, R. Obesity and reproduction: impact and interventions. **Curr Opin Obstet Gynecol**, v.19, n. 4, p 384-389, 2007a.

[NELSON, S.M.](#); [FLEMING, R.F.](#) The preconceptional contraception paradigm: obesity and infertility. **Hum Reprod**, v. 22, p. 912–915, 2007b.

NG, E.H.; HO, P.C. Ageing and ART: a waste of time and money? **Best Pract. Res Clin Obstet Gynaecol**, v. 21, p. 5-10, 2007.

NHI - National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health (2011). **The Practical Guide: Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults** (NIH Publication No. 00-4084).
Disponível em: <http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/prctgd_c.pdf>.
Acessado em 25 mai 2015.

NICE. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). **Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems**. London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists (UK); 2013 Feb. (NICE Clinical Guidelines, No.156.). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247932/>>. Acessado em 10 ago 2015.

NORGAN, N.G.; JONES, .P.R. The effect of standardizing the body mass index for relative sitting height. **Int J Obes Relat Metab Disord**. v.19, p. 206-208, 1995.

OGDEN, C.L.; CARROLL, M.D.; KIT, B.K.; FLEGAL, K.M. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. **JAMA**, v. 311, n. 8, p. 806-814, Feb. 2014.

OLIVEIRA, F.R.; LEMOS, C.N.C.D. Obesidade e reprodução. **Femina**, v. 38, n. 5, p. 245-249, Mai 2010.

ORUÇ, A.S.; YILMAZ, N.; GÖRKEM, U; INAL, H.A.; SEÇKIN, B.; GÜLERMAN, C. Influence of ultrasound-guided artificial insemination on pregnancy rates: a randomized study. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 289, n. 1, p. 207-212, Jan 2014.

PADHY, N.; LATHA, M.; SATHYA, B.; VARMA, T.R. Antral follicle size in the down regulated cycle and its relation to in vitro fertilization outcome. **J Hum Reprod Sci**, v. 2, n. 2, p. 68-71, 2009.

PANDEY, S.; PANDEY, S.; MAHESHWARI, A.; BHATTACHARYA, S. The impact of female obesity on the outcome of fertility treatment. **J Hum Reprod Sci**, v. 3, n.2, May - Aug 2010. Disponível em: <<http://www.jhrsonline.org/article.asp?issn=0974-1208;year=2010;volume=3;issue=2;spage=62;epage=67;aulast=pandey>>. Acessado em 24 mar 2016.

PARSONS, T. J., POWER, C., LOGAN, S., SUMMERBELT, C. D. Childhood predictors of adult obesity: a systematic review. **International Journal of Obesity**, v. 23, 1999.

PASQUALI, R.; PELUSI, C.; GENGHINI, S.; CACCIARI, M.; GAMINERI, A. Obesity and reproductive disorders in women. **Hum Reprod Update**, v. 9, p. 359–372, 2003.

PASQUALI, R.; GAMBINERI, A. Metabolic effects of obesity on reproduction. **Reprod Biomed Online**, v. 12, n. 5, p. 542-551, Mai 2006.

PASQUALI, R.; PATTON, L.; GAMBINERI, A. Obesity and infertility. **Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes**, v. 14, n. 6, p. 482-487, 2007.

PEARSON, K. On the criterion that a given system of deviations from the probable in the case of correlated system of variables is such that it can be reasonably supposed to have arisen from random sampling. **Philosophical Magazine**, v. 50, p. 157-175, 1900.

POLOTSKY, A.J.; DOBLADO, M.A. Obesity and the HPO Axis. In JUNGHEIM, E.S. **Obesity and Fertility: A Practical Guide for Clinicians**. NewYork:Springer, 2015. p. 5-11.

POPAT, V.B.; PRODANOV, T.; CALIS, K.A.; NELSON, L.M. The menstrual cycle. A biological marker of general health in adolescents. Integrative Reproductive Medicine Unit, Intramural Research Program on Reproductive Annals of the New York Academy of Sciences. **Ann NY Acad Sci**, v. 1135, p. 43-51, 2008.

POPPE, K.; VELKENIERS, B. Female infertility and the thyroid. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, v. 18, p. 153-165, 2004.

PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. Myomas and reproductive function. **Fertil Steril**, v. 86, p. 194-199, 2006.

PRIETO, L.; QUESADA, J.F.; CAMBERO, O.; PACHECO, A.; PELLICER, A.; CODOCEO, R.; GARCIA-VELASCO, J.A. Analysis of follicular fluid and serum markers of oxidative stress in women with infertility related to endometriosis. **Fertil Steril**, v. 98, p. 126-130, 2012.

PURCELL, S.H.; MOLEY, K.H. The impact of obesity on egg quality. **J Assist Reprod Genet**, v. 28, p. 517-524, 2011.

RAMLAU-HANSEN, C.H.; THULSTRUP, A.M.; NOHR, E.A.; BONDE, J.P.; SORENSEN, T.I.; OLSEN, J. Subfecundity in overweight and obese couples. **Hum Reprod**, v. 22, p. 1634-1637, 2007.

RAZALI, N.M.; WAH, Y.B. Power comparisons of Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Liliefors and Anderson-Darling tests. **Journal of Statistical Modeling and Analytics**, v. 2, n. 1, p. 21-33, 2011.

RASCH V. Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: Risk factors for spontaneous abortion. **Acta Obstet Gynecol Scand**, v. 82, p. 182-188, 2003.

REMOALDO, P. C.; MACHADO, H. C. **O sofrimento oculto – Causas, Cenários e Vivências da Infertilidade**. Porto: Edições Afrontamento, 2008, 208 p.

RESENDE, L.O.T.; REIS, R.M.; FERRIANI, R.A.; VIREQUE, A.A.; SANTANA, L.F.; SILVA, A.C.J.; MARTINS, W.P. Concentração dos hormônios esteroides no fluido folicular de folículos ovarianos maduros e imaturos de pacientes com síndrome dos ovários policísticos submetidas à fertilização in vitro. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 32, n. 9, Set. 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032010000900006&lng=en&nrm=iso>. Acessado em 28 Aug 2014.

REVONTA, M.; RAITANEN, J.; SIHVO, S.; KOPONEN, P.; KLEMETTI, R.; MANNISTO, S.; LUOTO, R. Health and life style among infertile men and women. **Sex Reprod Health**, v. 1, p. 91-198, 2010.

RICH-EDWARDS, J.W.; GOLDMAN, M.B.; WILLETT, W.C.; HUNTER, D.J.; STAMPFER, M.J.; COLDITZ, G.A. et al. Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder. **Am J Obstet Gynecol**, v. 171, p. 171-177, 1994.

RICHMOND, J.R.; DESHPANDE, N.; LYALL, H.; YATES, R.W.; FLEMING, R. Follicular diameters in conception cycles with and without multiple pregnancy after stimulated ovulation induction. **Hum Reprod**, v. 20, p. 756-760, 2005.

RITTENBERG, V.; SESHADRI, S.; SUNKARA, S.K.; SOBALEVA, S.; OTENG-NTIM, E.; EL-TOUKHY, T. Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. **Reproductive biomedicine online**, v. 23, n. 4, p. 421-439, 2011.

ROBKER, R.L. Evidence that obesity alters the quality of oocytes and embryos. **Pathophysiology**, v. 15, n. 2, p. 115-121, 2008.

ROBKER, R.L. et al. Obese women exhibit differences in ovarian metabolites, hormones, and gene expression compared to moderate weight women. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 94, n. 5, p. 1533-1540, 2009.

ROGERS, J.; MITCHELL, G.W. The Relation of Obesity to Menstrual Disturbances. **N Engl J Med**, v. 247, n. 2, p. 53-55, 1952.

ROVEI, V.; DAMASSO, P.; GENNARELLI, G.; LANTIERI, T.; BASSO, G.; BENEDETTO, C.; REVELL, I.A. IVF outcome is optimized when embryos are replaced between 5 and 15 mm from the fundal endometrial surface: a prospective analysis on 1184 IVF cycles. **Reprod Biol Endocrinol**, v. 11, p. 114, 2013.

SALAZAR, E.L.; CALZADA, L. The role of progesterone in endometrial estradiol- and progesterone-receptor synthesis in women with menstrual disorders and habitual abortion. [**Gynecol Endocrinol**](#), v. 23, n. 4, p. 222-225, Apr 2007.

SALMASSI, A.; SCHMUTZLER, A.G.; SCHAEFER, S.; KOCH, K.; HEDDERICH, J.; JONAT, W.; METTLER, L. Is granulocyte colony-stimulating factor level predictive for human IVF outcome? **Hum Reprod**, v. 20, n. 9, p. 2434-2440, 2005.

SANCHEZ, E.G.M. Influência dos mecanismos fisiopatológicos da hiperprolactinemia moderada na ovulação de mulheres inférteis. Goiânia: UFG, 2015. 85f. Tese (Doutorado) – Programa de PósGraduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2015. Disponível em: <<https://repositorio.bc.ufg.br/tede/bitstream/tede/5467/5/Tese%20-%20Eliane%20Gouveia%20de%20Morais%20Sanchez%20-%202015.pdf>>. Acessado em 10 set 2016.

SASAKI, R.S.A.; APPROBATO, M.S.; MAIA, M.C.S.; FLEURY, E.A.B.; GIVIZIEZ, C.R.; ZANLUCHI, N. Patients' auto report of regularity of their menstrual cycles. Medical history is very reliable to predict ovulation. A cross-

sectional study. **JBRA Assist. Reprod**, v. 20, n. 3, p. 118-122, 2016.
Disponível em: <<http://www.jbra.com.br/trab/pub/edicoes.php?ano=2016&numero=3>>. Acessado em 10 set 2016.

SASSON, I.E.; TAYLOR, H.S. Stem cells and the pathogenesis of endometriosis. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1127, p. 106-115, Apr. 2008.

SCOTT, R.T. JR.; ELKIND-HIRSCH, K.E.; STYNE-GROSS, A.; MILLER, K.A.; FRATTARELLI, J.L. The predictive value for in vitro fertility delivery rates is greatly impacted by the method used to select the threshold between normal and elevated basal follicle-stimulating hormone. **Fertil Steril**, v. 89, n. 4, p.868-878, Epub 2007 Jul 2008.

SENAPATI, S.; BARNHART, K. Managing Endometriosis Associated Infertility. **Clin Obstet Gynecol**, v. 54, n. 4, p. 720-726, Dec. 2011.

SGARBI, J.A.; TEIXEIRA, P.F.S.; MACIEL, L.M.Z.; MAZETO, G.M.F.S.; VAISMAN, M.; MONTENEGRO JUNIOR, R.M.; & WARD, L.S. Consenso brasileiro para a abordagem clínica e tratamento do hipotireoidismo subclínico em adultos: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 57, n. 3, p. 166-183, Abr. 2013.
Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302013000300003&lng=en&nrm=iso>.
Acessado em 15 Jan 2016.

SHAPIRO, S.S.; WILK, M.B. An Analysis of Variance Test for Normality (Complete Samples). **Biometrika**, v. 52, n. 3/4, p. 591-611, 1965.

SHARARA, F.I.; BEATSE, S.N.; LEONARDI, M.R.; NAVOT, D.S.R.T. JR. Cigarette smoking accelerates the development of diminished ovarian reserve as evidenced by the clomiphene citrate challenge test. **Fertil Steril**, v. 62, p. 257-262, 1994.

SHARMA, R.; BIEDENHARN, KR; FEDOR, J.M., AGARWAL, A. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. **Reprod Biol Endocrinol**, v. 11, n. 66, 2013. Disponível em:
<<http://www.rbej.com/content/11/1/66>>. Acessado em 12 mar 2016.

SILVA, T.M.; MAIA, M.C.S.; ARRUDA, J.T.; BRITO, M.Z.P.; RAMOS, M.S.; APPROBATO, M.S. Gravidez por FIV com FSH elevado pós cirurgia de endometriose severa: relato de caso. **JBRA**, v. 17, n. 4, Jul-Aug 2013.
Disponível em: <http://redlara.com/PDF_RED/JBRA_04_2013_090813.pdf>.
Acessado em 10 set 2016.

SOUZA, F.A.C.; DIAS, R.; FERNANDES, C.E.; PIMENTEL, F., DIAS, D. Menstrual irregularity: a possible clinical marker of metabolic dysfunction in

women with class III obesity. **Gynecological Endocrinology**, v. 26, n. 10, p. 768-772, Oct. 2010.

SOUZA, M.M.; MUNARI, D. B.; SOUZA, S.M.B.; ESPERIDIÃO, E.; MEDEIROS, M. *Qualificação de professores do ensino básico para educação sexual por meio da pesquisa-ação*. **Cienc Cuid Saúde**, v. 9, n. 1, p. 91-98, 2010.

SOZEN, I.; ARICI, A. Cellular biology of myomas: interaction of sex steroids with cytokines and growth factors. **Obstet Gynecol Clin North Am**, v. 33, p. 41-58, 2006.

SPEROFF, L.; FRITZ, M.A. **Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility**. 7thed. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, PA: 2005: p. 540.a.

SPEROFF, L.; FRITZ, M.A. Femaly Infertility. In: Speroff & Fritz .**Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility**. 7thed.Lippincott Williams &Wilkins: Philadelphia, PA, 2005: p.1013.b.

STEIN, I.F.; LEVENTHAL, M.L. Amenorrhoea associated with bilateral polycystic ovaries. **AJOG**, v. 29, p. 181-191, 1935.

8. **TABET, M; FLICK, L.H.; TUULI, M.G.; MACONES, G.A.; CHANG, J.J. Prepregnancy body mass index in a first uncomplicated pregnancy and outcomes of a second pregnancy. Am J Obstet Gynecol, v. 213, n. 4, p. 548.e1-7, Oct 2015.**

TAKAHASHI, T.; OHNISHI, J. Molecular mechanism of follicle rupture during ovulation. **Zoolog Sci**, v. 12, p. 359, 1995.

TAVARES, T.B., NUNES, S.M., SANTOS, M.O. Obesidade e qualidade de vida: revisão da literatura. **Rev Med Minas Gerais**, v. 20, n. 3, p. 359-366, 2010.

TEIXEIRA, A.C. **Novas contribuições da ultrassonografia transvaginal no diagnóstico da endometriose ovariana**. 2012. 152f. Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica. Defesa: Curitiba, 2011. Disponível em:
<<http://dspace.c3sl.ufpr.br/dspace/bitstream/handle/1884/32332/R%20-%20D%20-%20ARILDO%20CORREA%20TEIXEIRA.pdf?sequence=1>>.
Acessado em 11 fev 2015.

TENA, G.; MORAN, C.; ROMERO, R.; MORAN, S. Ovarian morphology and endocrine function in polycystic ovary syndrome. **Arch Gynecol Obstet**, v. 284, n. 6, p. 1443-1448, dec. 2011.

THE ROTTERDAM ESHRE/ASRM-SPONSORED PCOS CONSENSUS 1. WORKSHOP GROUP. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril**, v. 81, n. 1, p. 19-25, 2004.

TILLY, J.L.; TILLY, K.I.; PEREZ, G.I. The genes of cell death and cellular susceptibility to apoptosis in the ovary: A hypothesis. **Cell Death Differ**, v 4, p. 180, 1997.

TRISCHITTA, V. Relationship between obesity-related metabolic abnormalities and sexual function. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 26, p. 62-64, 2003.

UNITED NATIONS. **Population Commission, United Nations. Reproductive Rights and Reproductive Health: A Concise Report.** POP/623. Geneva, 1996.

VAGUE, J., VAGUE, P., BOYER, J; CLOIX, M.C. Anthropometry of obesity, diabetes, adrenal and beta-cell functions. In: Rodriguez RR, Vallance-Owen J (eds). **Diabetes**. Amsterdam, NL: Ed. Excerpta Medica, p. 517, 1970.

VAN DER STEEG, J.W.; STEURES, P.; EIJKEMANS, M.J.; HABBEMA, J.D.; HOMPES, P.G.; BURGGRAAFF, J.M.; OOSTERHUIS, G.J.; BOSSUYT, P.M.; VAN DER VEEN, F.; MOL, B.W. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. **Hum Reprod**, v. 23, p. 324-328, 2008.

VAHRATIAN, A.; SMITH, Y.R. Should access to fertility-related services be conditional on body mass index? **Hum Reprod**, v. 24, n.7, p. 1532–1537, 2009.

VERCELLINI, P.; MADDALENA, S.; DE GIORGI, O.; PESOLE, A.; FERRARI, L.; CROSIGNANI, P.G. Determinants of reproductive outcome after abdominal myomectomy for infertility. **Fertil Steril**, v. 72, p. 109-114, 1999.

VERNINI, J.M.; MORELI, J.B., MAGALHÃES, C.G., COSTA, R.A.A., RUDGE, M.V.C.; CALDERON, I. M. P. Maternal and fetal outcomes in pregnancies complicated by overweight and obesity. **Reproductive Health**, v. 13, n.1, p. 100, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5002321/?tool=pubmed>>. Acessado em 30 set 2016.

VILELA, J.R.; CARDOSO, M.T.O.; FRANCO JÚNIOR, J.G.; PONTES, A. Acurácia da histerossonografia versus ultrassonografia transvaginal em mulheres inférteis candidatas às técnicas de reprodução assistida / Sonohysterography accuracy versus transvaginal ultrasound in infertile women candidate to assisted reproduction techniques. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 34, n. 3, p. 122-127, mar. 2012. tab.

YI, X.; LI, Q.; ZHANG, J.; WANG, Z. A meta-analysis of maternal and fetal outcomes of pregnancy after bariatric surgery. **Int J Gynaecol Obstet**, v. 130, n. 1, p. 3-9, Jul. 2015.

WEI, S.; SCHMIDT, M.D.; DWYER, T.; NORMAN, R.J.; VENN, A.J. Obesity and Menstrual Irregularity: Associations with SHBG, Testosterone, and Insulin. **Obesity**, v. 17, n. 5, p. 1070-1076, May. 2009.

WEISS, R. V.; CLAPAUCH, R. Female infertility of endocrine origin. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo , v. 58, n. 2, Mar 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302014000200144&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 01 Nov 2014.

WILCOXON, F. Individual comparisons by ranking methods. **Biometrics Bulletin**, v. 1, n. 6, p. 80-83, 1945.

WINDHAM, G.C.; MITCHELL, P.; ANDERSON, M.; LASLEY, B.L. Cigarette smoking and effects on hormone function in premenopausal women. **Environ Health Perspect**, v.113, p. 1285-1290, 2005.

WINDHAM, G.C.; FENSTER, L.; SWAN, S.H. Moderate maternal and paternal alcohol consumption and the risk of spontaneous abortion. **Epidemiology**, v.3, p. 364-370, 1992.

WISER, A.; GONEN, O.; GHETLER, Y.; SHAVIT, T.; BERKOVITZ, A.; SHULMAN, A. Monitoring stimulated cycles during in vitro fertilization treatment with ultrasound only – preliminary results. **Gynecological Endocrinology**, v. 28, n. 6, p. 429-431, 2012.

WOLFF, O.H. Obesity in childhood. A study of the birth weight, the height and the onset of puberty. **Q J Med**, v. 24, p 109-122, 1955.

WOO, J. **A short History of the development of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**. 2008. Disponível em: <<http://www.ob-ultrasound.net/history3.html>>. Acessado em 23 abr 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Infertility definitions and terminology**. Disponível em: <<http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/>>. Acessado em 06 dez 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Infecundity, infertility, and childlessness in developing countries. Demographic and Health Surveys (DHS) Comparative reports No. 9, 2004.** Disponível em: <<http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/DHS-CR9.pdf?ua=1>>. Acessado em 06 dez 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Obesity and Overweight, Fact sheet No. 311. Geneva: In World Health Organization, update jan 2015.** Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>>. Acessado em 19 abr 2015.

YILMAZ, N.; KILIC, S.; KANAT-PEKTAS, M.; GULERMAN, C.; MOLLAMAHMUTOGLU, L. The relationship between obesity and fecundity. **J Womens Health**, v. 18, n. 5, p. 633-636, 2009.

YOO, J.H.; CHA, S.H.; PARK, C.W.; KIM, J.Y.; YANG, K.M.; SONG, I.O.; KOONG, M.K.; KANG, I.S.; KIM, H.O. Serum anti-Mullerian hormone is a better predictor of ovarian response than FSH and age in IVF patients with endometriosis. **Clin Exp Reprod Med**, v. 38, p. 222-227, 2011.

ŽÁČKOVÁ, T.; JÄRVELÄ, I.Y.; TAPANAINEN, J.S.; FEYEREISL, J. Assessment of endometrial and ovarian characteristics using three dimensional power Doppler ultrasound to predict response in frozen embryo transfer cycles. **Reproductive Biology and Endocrinology: RB & E**, v. 7, n. 151, 2009.

9. ZAWADSKI, J.K.; DUNAIF, A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome; towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR and Haseltine F (eds), Polycystic Ovary Syndrome. Blackwell Scientific, Boston, p. 377-384, 1992.

ZEGERS-HOCHSCHILD, F.; ADAMSON G. D.; MOUZON, J.; ISHIHARA O.; MANSOUR, R.; NYGREN, K.; SULLIVAN, POEL S. (2009). The ICMART and the WHO revised glossary on ART terminology, 2009. **Fertil Steril**, v. 92, n. 5, p. 1520-1524, Nov. 2009. Disponível em: <[http://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(09\)03688-7/pdf](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(09)03688-7/pdf)>. Acessado em 23 nov 2014.

Anexo – Relação das variáveis analisadas no estudo. Lab Rep HC/UFG, 2016.

Dados		
Status Ovulatório	Ovulou Não Ovulou	Ovulatória Anovulatória
Exposição	IMC >25Kg/m ² IMC ≤ 25Kg/m ²	Sobrepeso/Obesidade IMC normal
Identificação e descrição	n° do prontuário Abreviatura do nome da paciente Abreviatura do nome do marido Data da primeira consulta no ambulatório Data do início da monitorização da ovulação Telefones fixo e/ou celular	
Clínicos	Idade (anos) Idade da primeira menstruação (menarca) em anos Número de gestações Número de partos Número de cesarianas Número de abortamentos Tempo de tentativa de engravidar em meses Ligadura tubária bilateral (LTB)	Gesta Paridade Tempo de exposição Presente Ausente
Ultrassonográficos	Dia do ciclo do início da monitorização da ovulação CFA entre 2° e 5° dia do ciclo Diâmetro máximo do folículo alcançado antes da ovulação Dia provável da ovulação Espessura endometrial máxima alcançada antes da ovulação	
Laboratoriais	Dosagem sérica do FSH (UI/L) Dosagem sérica da prolactina (mcg/L) Dosagem sérica do TSH (mcg/L) Sorologia para Clamídia	Positiva Negativa Indeterminada

IMC= Índice de Massa Corporal; CFA= Contagem de Folículos Antrais;
Kg/m²= quilograma por metro quadrado; LTB= Ligadura Tubária Bilateral;

FSH= Hormônio Folículo Estimulante; UI/L= Unidade Internacional por Litro;
mcg/L= micrograma por Litro; TSH= Hormônio Estimulante da Tireoide.

Anexo 2 - Ficha codificada desenvolvida pela OMS e ajustada para o padrão americano.

 		Ficha doada por:  Assistência Farmacêutica (62) 3216-3500 Medicamentos para reprodução humana.							
Universidade Federal De Goiás / Departamento de Gineco-Obstetrícia Serviço de Reprodução Humana - HC/FG-UFG - Mod 005/07									
Reg. Comput.:		Obs:							
Nome:									
End.:									
Fone: ()		Pront.:							
Data da anamnese		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%;">Dia</td> <td style="width: 33%;">Mês</td> <td style="width: 33%;">Ano</td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </table>		Dia	Mês	Ano			
Dia	Mês	Ano							
Data de nascimento		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%;">Dia</td> <td style="width: 33%;">Mês</td> <td style="width: 33%;">Ano</td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </table>		Dia	Mês	Ano			
Dia	Mês	Ano							
HISTÓRIA DA FERTILIDADE									
Infertilidade ☐ primária ☐ secundária ☐ nenhuma Número e resultados de gravidez(es) prévia(s)		União Atual União anteriores							
(a) Nascidos viáveis		(a) <table border="1" style="width: 40px; height: 20px;"></table>							
(b) Abortos espontâneos		(b) <table border="1" style="width: 40px; height: 20px;"></table>							
(c) Aborto induzido*		(c) <table border="1" style="width: 40px; height: 20px;"></table>							
(d) Ectópico*		(d) <table border="1" style="width: 40px; height: 20px;"></table>							
(e) Molar*		(e) <table border="1" style="width: 40px; height: 20px;"></table>							
Números de filhos vivos na união:		<table border="1" style="width: 40px; height: 20px;"></table>							
Complicações no pós-parto ou de abortos na última gravidez		☐ não ☐ sim*							
Duração da infertilidade		<table border="1" style="width: 40px; height: 20px;"></table> meses							
Métodos contraceptivos usados desde a última gravidez ou alguma vez se infertilidade primária		☐ nenhum ☐ DIU ☐ outro* ☐ anticoncepcional oral							
Investigação e/ou tratamentos prévios para infertilidade		☐ não ☐ sim*							
História de doenças com possível efeitos adversos na fertilidade									
História de doença sistêmica		☐ não ☐ diabetes ☐ tuberculose ☐ doença da tireóide ☐ outra*							
História de tratamento médico		☐ não ☐ sim*							
História de cirurgia		☐ não ☐ apendicectomia não complicada* ☐ apendicectomia complicada* ☐ ginecológica ☐ outra(s)*							
História de doença inflamatória pélvica desde a última gravidez ou alguma vez se infertilidade primária		☐ não ☐ sim* <table border="1" style="width: 40px; height: 20px;"></table> número total de episódios							
História de DST, desde a última gravidez, ou em qualquer momento se infertilidade primária		☐ não ☐ gonorréia ☐ clamídia ☐ outra*							
História de corrimento vaginal intenso desde a última gravidez, ou alguma vez se infertilidade primária		☐ não/normal ☐ excessivo ou anormal*							
História de descarga mamilar		☐ não ☐ sim*							
Outros fatores com possíveis efeitos adversos na fertilidade									
Fatores ambientais ou ocupacionais		☐ não ☐ sim*							
Uso excessivo de álcool ou drogas		☐ não ☐ sim*							

HISTÓRIA MENSTRUAL E DA OVULAÇÃO

Idade da menarca anos

Amenorréia secundária ☐ não

Regularidade menstrual ☐ normal (25-35 dias)

Duração do ciclo intermenstrual (intervalo) média

Sangramento menstrual ☐ normal

Categoria menstrual ☐ regular

Primeiro dia do último período menstrual espontâneo

Dia	Mês	Ano

Dismenorréia ☐ não ou mínima

☐ amenorréia primária

☐ sim

☐ anormal

ciclo mais curto (e.g. 28)

ciclo mais longo (e.g. 34)

☐ anormal*

☐ algomenorréia

☐ amenorréia secundária

☐ polimenorréia

☐ irregular

☐ intensa

☐ progressiva

HISTÓRIA COITAL

Conhecimento e uso do período fértil ☐ sim

Frequência de relações vaginais por mês ☐ adequada

Dispareunia ☐ não

☐ não

☐ inadequada*

☐ superficial

☐ profunda

EXAME FÍSICO

Altura (Cm)

Peso (Kg)

Peso normal para altura

Alteração de peso maior que 10% no último ano ☐ não

Pressão sang. sistólica diastólica

Exame físico geral ☐ normal

Distribuição dos pelos ☐ normal

Desenvolvimento das mamas ☐ normal

Galactorréia ☐ não

☐ não

☐ sim*

☐ anormal*

Escore de Ferriman e Gallwey

Estágio de Tanner

☐ sim*

EXAME PÉLVICO

Genitália externa ☐ normal

Hímen ☐ rompido

Genitália interna ☐ normal

☐ anormal

☐ intacto

☐ anormalidade adquirida*

☐ anormalidade congênita*

PERFIL ENDÓCRINO E OVULATÓRIO

Prolactina (ng/ml) ☐ normal

Prolactina (ng/ml) ☐ normal

Se repetida colocar valor menor

Sela Túcica ☐ normal

Campo visual ☐ normal

Tireóide-TSH (uUI/ml) ☐ normal

Estradiol (pg/ml) ☐ normal

Teste de retirada de progesterona ☐ positivo

FSH (mUI/ml) ☐ normal

Progesterona (ng/ml) ☐ ovulatório

Progesterona (repetição) ☐ ovulatório

Curva de temperatura basal ☐ bifásico

Dia estimado da ovulação

Evidência ultrassonográfica de ovulação ☐ sim

Biópsia endometrial ☐ secretora

Cultura para TB no tecido endometrial ☐ negativa

Conclusão do estado ovulatório ☐ consistentemente ovulatório

☐ elevada

☐

☐ elevada

☐

☐ não feito

☐ anormal*

☐

☐ não feito

☐ anormal*

☐

☐ não feito

☐ hipotireoidismo ☐ hipertireoidismo ☐ não feito

☐ baixo

☐

☐ não feito

☐ negativo

☐

☐ não feito

☐ aumentado

☐

☐ não feito

☐ não-ovulatório

☐

☐ não feito

☐ não-ovulatório

☐

☐ não feito

☐ não bifásico

☐

☐ outro padrão* ☐ não feito

☐ não

☐

☐ não feito

☐ não secretora

☐

☐ não feito

☐ positiva

☐

☐ não feito

☐ consistentemente não ovulatório

☐

☐ ovulação inconsistente

INVESTIGAÇÃO ÚTERO-TUBO-PERITONEAL

Cavidade uterina(pela USG)	☐ normal	☐ anormalidade adquirida*	☐ não feito
		☐ anormalidade congênita*	
Teste de permeabilidade tubária		☐ ocluído	☐ outras anormalidades*
(a) Lado direito	☐ normal	☐ ocluído	☐ outras anormalidades*
(b) Lado esquerdo	☐ normal		
Laparoscopia	☐ normal	☐ aderências*	☐ não feito
		☐ anormalidade congênitas*	
		☐ anormalidade ovarianas adquiridas*	
		☐ outras anormalidades tubárias adquiridas*	
		☐ anormalidades uterinas adquiridas*	
		Endometriose (classificação da ASRM)	

INVESTIGAÇÃO GERAL

Screening de sangue e urina	☐ normal	☐ anormal*	☐ não feito
Anticorpos para Rubéola	☐ positivo	☐ positivo	☐ não feito

OUTRAS INVESTIGAÇÕES RELEVANTES

Teste pós-coito (TPC)	☐ normal	☐ anormal*	☐ não feito
Cariótipo (leucócitos)	☐ normal	☐ anormal*	☐ não feito
Investigações adicionais	☐ normal	☐ anormal*	☐ não feito

DIAGNÓSTICOS

- | | |
|---|--|
| ☐ Disfunção sexual
☐ Hiperprolactinemia
☐ Lesão orgânica da região hipotálamo-hipofisária
☐ Amenorréia com FSH elevado
☐ Amenorréia com estrógeno endógeno adequado
☐ Amenorréia c/ estrógeno baixo
☐ Oligomenorreia
☐ Menstruação e/ou ovulação irregular
☐ Ciclo regular com anovulação
☐ Anormalidades congênitas
☐ Oclusão tubária bilateral | ☐ Aderências pélvicas
☐ Endometriose
☐ Lesão uterina ou cervical adquirida
☐ Lesão tubária adquirida
☐ Lesão ovariana adquirida
☐ Tuberculose genital
☐ Causas iatrogênicas
☐ Causas sistêmicas (c. g. hipotireoidismo)
☐ Diagnóstico não estabelecido (não realizado laparoscopia)
☐ Teste pós-coito anormal
☐ Causa não demonstrável
☐ Causa masculina* |
|---|--|

Nome do entrevistador principal: Data:

Faixa normal de alguns hormônios: Prolactina 3 a 20 ng/ml / Estradiol: 188 a 355 ng/ml (pico ovulatório)
 FSH: 1a 15 nUI/ml. Menopausa > 30 (3º dia ciclo) / Progesterona: <5,65 anovulação: /5,65 - 9,9 LUF /≥ 10 ovulação
 *Estradiol basal < 80 pg/ml em mulheres com 38-42 anos com FSH normal tem bom prognóstico
 Fonte desta ficha: OMS
 Tradução e Editoração de texto: Klayvison Koslyk Alves / Mario Approbato*

Anexo 3 – Planilha de monitorização da ovulação.

LAB: REPRODUÇÃO HUMANA / DEPT: GINECO-OBSTETRÍCIA / FM/HC-UFG
 MONITORIZAÇÃO ULTRASSONOGRÁFICA DA OVULAÇÃO (ver 07/2014) N° LAUDO: _____

PACIENTE: _____ DN: ____/____/____

CONJUGE: _____ DN: ____/____/____

PRONTUÁRIO: _____ FONES: _____

COMPROVANTE: () DATA: ____/____/____ VALOR: R\$ _____ PROCEDIMENTO: _____

MÉDICO: _____ ACO: ____/____ ATÉ: ____/____ TERMOS: () EOC () PROCED.

RESULTADO ECOGRÁFICO

DUM: ____/____/____

DATA	DIA DO CICLO	DIÂMETRO FOLICULAR OVÁRIO DIREITO (mm)	DIÂMETRO FOLICULAR OVÁRIO ESQUERDO (mm)	ENDOMÉTRIO (mm)	TIPO

HDA: _____

ESQUEMA DE INDUÇÃO: _____

POSIÇÃO UTERINA: AV() AVF() RV1() RV2() RV3() RV() / () Centrado () Direita () Esquerda

OBS: _____

CONCLUSÃO: _____

EXAMES/ PROCEDIMENTO:

DATA: ____/____/____ FSH: _____ LH: _____ PRL: _____ TSH: _____ E2: _____ CLAMIDIA: _____ SOROLOGIA DATA: ____/____/____ SÊMEN/ DATA: ____/____/____ A+B: _____ () RECUPERADO TEMP: _____ SOROLOGIA DATA: ____/____/____	OVIDREL às ____ HS DE ____/____/____ COLETA DE FOLÍCULOS: DATA: ____/____/____ HORA: ____ HS FOLÍCULOS POR OVÁRIO: DIREITO: _____ ESQUERDO: _____ LAVADOS: _____ LAVADOS: _____ N° ÓVULOS: _____	TESTE DO COLO: DATA: ____/____/____ Sonda N° _____ OU _____ () SEM DIFICULDADE () DIFÍCIL () POZZI () SANGRAMENTO OBS: _____ _____ _____
--	--	--

() COITO PROGRAMADO () IUI () FIVETE () ICSI () TRANSF. DE EMBRIÕES/ N° EMBRIÕES: _____ () EMBRIÕES CONGELADOS: _____ DATA: ____/____/____ HORA: ____ HS CATETER: _____ () PINÇADO COM POZZI () SANGRAMENTO () FÁCIL	OBS: _____ _____ _____ _____
--	---------------------------------------

Anexo 4 – Características da distribuição da amostra e teste de escolha para avaliar se os parâmetros são pareados. Lab Rep HC/UFG, 2016.

n	Média	Assimetria	Erro padrão	Valor de Z	Teste de Shapiro-Wilk (p)	Distribuição Normal
-----	-------	------------	-------------	------------	-------------------------------	---------------------

Idade(anos)							
Anovulatórias	110	32,45	-0,901	0,230	-3,92	0,000*	Não
Ovulatórias	118	32,60	-0,977	0,223	-4,38	0,000*	Não
Menarca(anos)							
Anovulatórias	110	12,56	1,401	0,230	6,09	0,000*	Não
Ovulatórias	118	12,61	0,127	0,223	0,57	0,002*	Não
Gestações							
Anovulatórias	110	1,25	1,150	0,230	5,00	0,000*	Não
Ovulatórias	118	1,36	0,667	0,223	2,99	0,000*	Não
Paridade							
Anovulatórias	110	0,95	1,037	0,230	4,51	0,000*	Não
Ovulatórias	118	0,99	0,935	0,223	4,19	0,000*	Não
Abortamentos							
Anovulatórias	110	0,29	3,183	0,230	13,84	0,000*	Não
Ovulatórias	118	0,37	2,012	0,223	9,02	0,000*	Não
Cesáreas							
Anovulatórias	110	0,45	1,574	0,230	6,84	0,000*	Não
Ovulatórias	118	0,43	1,494	0,223	6,70	0,000*	Não
Folículos Antrais							
Anovulatórias	110	12,86	0,406	0,230	1,76	0,003*	Não
Ovulatórias	118	13,32	0,160	0,223	0,72	0,029*	Não
FSH(UI/L)							
Anovulatórias	110	6,11	0,143	0,230	0,62	0,059	Sim
Ovulatórias	118	5,92	-0,010	0,223	-0,04	0,686	Sim
Prolactina (mcg/L)							
Anovulatórias	110	12,17	0,349	0,230	1,52	0,002*	Não
Ovulatórias	118	12,09	0,268	0,223	1,20	0,016*	Não
TSH (mU/L)							
Anovulatórias	110	1,82	0,687	0,230	2,99	0,009*	Não
Ovulatórias	118	1,77	0,819	0,223	3,67	0,000*	Não

$p=0,05$; * $p, 0,05$.

Anexo 5 – Médias e valores de p do teste t, Mann-Whitney e teste de Fisher, para avaliação do pareamento das variáveis. Lab Rep HC/UFG, 2016.

	Média	Teste de t	Teste de Mann-Whitney	Teste de Fisher
Idade (anos)				
Anovulatórias	32,45		0,745	
Ovulatórias	32,60			
Menarca (anos)				
Anovulatórias	12,56		0,621	
Ovulatórias	12,61			
Gestações				
Anovulatórias	1,25		0,346	
Ovulatórias	1,36			
Paridade				
Anovulatórias	0,95		0,844	
Ovulatórias	0,99			
Abortamentos				
Anovulatórias	0,29		0,191	
Ovulatórias	0,37			
Cesárias				
Anovulatórias	0,45		0,917	
Ovulatórias	0,43			
LTB prévia				
Anovulatórias	30,9%			0,420
Ovulatórias	28,8%			
Folículos Antrais				
Anovulatórias	12,95		0,294	
Ovulatórias	13,32			
FSH (UI/L)				
Anovulatórias	6,11	0,425		
Ovulatórias	5,92			
Prolactina (mcg/L)				
Anovulatórias	12,17		0,957	
Ovulatórias	12,09			
TSH (mU/L)				
Anovulatórias	1,824		0,350	
Ovulatórias	1,775			
$p=0,005$				

Anexo 6 – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
GOIÁS - GO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PERFIL OVULATÓRIO DE PACIENTES INFÉRTEIS COM SOBREPESO E OBESIDADE ATENDIDAS NO CENTRO DE REPRODUÇÃO HUMANA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

Pesquisador: Reinaldo Satoru Azevedo Sasaki

Área Temática: Reprodução Humana (pesquisas que se ocupam com o funcionamento do aparelho reprodutor, procriação e fatores que afetam a saúde reprodutiva de humanos, sendo que nessas pesquisas serão considerados "participantes da pesquisa" todos os que forem afetados pelos procedimentos delas):
(Reprodução Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 2

CAAE: 45023215.6.0000.5078

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas Universidade Federal de Goiás - GO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.235.590

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo retrospectivo, analisando pacientes de um Centro de Reprodução Humana (HC UFGO), através da revisão de prontuários de pacientes submetidas à monitorização da ovulação, visando (através de estudo de caso-controle), avaliar a influência do sobrepeso sobre a ovulação. Autor faz um sumário - no item Metodologia Proposta - 1) casos: pacientes que não ovularam; 2) controles: pacientes que ovularam; 3) exposição: obesidade. Previsão de análise de 110 indivíduos que ovularam e 110 que não ovularam, previamente atendidas no referido centro.

O estudo é a tese de doutorado do pesquisador responsável.

Objetivo da Pesquisa:

Conhecer o perfil ovulatório e sua associação com o índice de massa corporal em pacientes inférteis atendidos em um centro de reprodução humana.

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica

Bairro: St. Leste Universitário

CEP: 74.605-020

UF: GO

Município: GOIANIA

Telefone: (62)3269-8338

Fax: (62)3269-8426

E-mail: cephcufig@yahoo.com.br

Continuação do Parecer: 1.235.590

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: sem contato com pacientes por ser pesquisa sem intervenções, através da análise de prontuários (dados de exames e controles previamente realizados). Termo de confidencialidade (a quebra seria o maior risco) assinado pelo responsável.

Benefícios: Através das informações obtidas, orientar melhor as pacientes com sobrepeso, caso seja constatado que o Índice de Massa Corpórea aumentado interfira na ovulação.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Ver Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentação requerida apresentada.

TCLE=solicitada dispensa, por se tratar de análise retrospectiva em prontuários restrita.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Apesar de ser pesquisa na área temática especial: reprodução humana, entendemos que a mesma não envolve critérios que caberiam análise da CONEP.

O pesquisador assinalou como área de estudo - área temática especial: reprodução humana - reprodução assistida. Solicitamos corrigir a área temática para: reprodução humana - reprodução humana que não necessita de análise por parte da CONEP.

O PESQUISADOR FEZ A CORREÇÃO SOLICITADA.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, a Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas/UFG - CEP/HC/UFG, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº. 466 de 2012 e na Norma Operacional nº. 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Lembramos que o pesquisador responsável deverá encaminhar ao CEP/HC/UFG, através de Notificação via Plataforma Brasil, os relatórios trimestrais/semestrais do andamento da pesquisa, encerramento, conclusões e publicações.

O CEP/HC/UFG pode, a qualquer momento, fazer escolha aleatória de estudo em desenvolvimento para avaliação e verificação do cumprimento das normas da Resolução 466/12 e suas complementares.

Situação: Protocolo aprovado.

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica

Bairro: St. Leste Universitário

CEP: 74.605-020

UF: GO

Município: GOIANIA

Telefone: (62)3269-8338

Fax: (62)3269-8426

E-mail: cephcufg@yahoo.com.br

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
GOIÁS - GO**



Continuação do Parecer: 1.235.590

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_422439.pdf	18/02/2015 09:47:24		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	documento11.pdf	26/04/2015 09:10:19		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	documento16e17.pdf	26/04/2015 09:11:05		Aceito
Folha de Rosto	documento3.pdf	26/04/2015 09:12:13		Aceito
Outros	documento16e17.pdf	26/04/2015 09:13:12		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	documento15projeto.pdf	26/04/2015 09:13:52		Aceito
Outros	documento1.pdf	26/04/2015 09:14:50		Aceito
Outros	documento2.1.pdf	26/04/2015 09:15:24		Aceito
Outros	documento2.2.pdf	26/04/2015 09:16:09		Aceito
Outros	documento4.pdf	26/04/2015 09:16:47		Aceito
Outros	documento5.pdf	26/04/2015 09:17:53		Aceito
Outros	documento6.pdf	26/04/2015 09:21:14		Aceito
Outros	documento7.pdf	26/04/2015 09:22:07		Aceito
Outros	documento8.pdf	26/04/2015 09:22:58		Aceito
Outros	documento9.pdf	26/04/2015 09:24:00		Aceito
Outros	documento10.pdf	26/04/2015 09:24:35		Aceito
Outros	documento13.pdf	26/04/2015 09:25:27		Aceito
Outros	documento14.pdf	26/04/2015 09:26:31		Aceito
Outros	18CVReinaldo Satoru Azevedo Sasaki.pdf	26/04/2015 09:27:47		Aceito
Outros	documento19.pdf	26/04/2015 09:28:26		Aceito

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica
Bairro: St. Leste Universitário **CEP:** 74.605-020
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3269-8338 **Fax:** (62)3269-8426 **E-mail:** cephcufig@yahoo.com.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
GOIÁS - GO



Continuação do Parecer: 1.235.590

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_422439.pdf	26/04/2015 09:29:24		Aceito
Outros	mudanças solicitadas pela CEP.pdf	15/08/2015 23:40:04		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_422439.pdf	15/08/2015 23:44:37		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

GOIANIA, 18 de Setembro de 2015

Assinado por:

JOSE MARIO COELHO MORAES
(Coordenador)

Anexo 7 – Aceite do artigo “Há alteração do dia da ovulação em pacientes com sobrepeso ou obesidade? Estudo transversal” na Revista Reprodução & Climatério.

[Leopoldo Tso <ees.recli.31.3aab2d.377c5651@eesmail.elsevier.com>](mailto:ees.recli.31.3aab2d.377c5651@eesmail.elsevier.com)

Para: reinaldo_sasaki@yahoo.com.br

CC: jdrezett@gmail.com dr@waldemar.med.br

Jul 16 em 11:34 AM

Ms. Ref. No.: RECLI-D-16-00032R1

Title: Há alteração do dia da ovulação em pacientes com sobrepeso ou obesidade? Estudo transversal
Reprodução & Climatério

Dear Ms. Reinaldo Satoru Azevedo Sasaki Sasaki,

I am pleased to inform you that your paper "Há alteração do dia da ovulação em pacientes com sobrepeso ou obesidade? Estudo transversal" has been accepted for publication in Reprodução & Climatério.

Below are comments from the editor and reviewers.

Thank you for submitting your work to Reprodução & Climatério.

Yours sincerely,

Leopoldo de Oliveira Tso
Editor-in-Chief
Reprodução & Climatério

Comments from the editors and reviewers:

Prezado autor,

primeiramente agradeço a submissão de seu artigo à Reprodução & Climatério e informo que o mesmo foi aprovado para publicação. O manuscrito passará por revisão ortográfica e diagramação pela equipe da Elsevier e, caso seja necessário, a mesma irá contatá-lo para eventuais esclarecimentos ou autorização para pequenas correções.

Atenciosamente,

Leopoldo de Oliveira Tso
Editor

Anexo 8 – Normas da Revista Reprodução e Climatério para publicação de artigos.

Instruções aos autores

A **Revista Reprodução & Climatério** publica artigos originais, artigos de atualização, opiniões, breves comunicações, relatos de caso e cartas ao editor (no máximo 500 palavras), na área de medicina reprodutiva, climatério, ginecologia endócrina e sexualidade. São aceitos artigos em português, espanhol ou inglês.

Acessar a Plataforma Elsevier – sistema de submissão dos artigos da revista Reprodução e Climatério.

Os originais devem ser escritos em folha A4, com espaço duplo e margens de 3 cm, em páginas numeradas. A fonte a ser utilizada é a Times New Roman, tamanho 12.

Os originais devem ser preparados na seguinte sequência:

Página de Rosto: título do trabalho em português e inglês (o título não deverá ser colocado em negrito ou caixa alta), título conciso (de 2 a 4 palavras, para constar no alto da página), nome completo dos autores (exemplo: Patrick Steptoe), nome da(s) instituição(s) onde o trabalho foi desenvolvido, nome, endereço e e-mail do autor para correspondência.

Resumo: Deverá conter no máximo 200 palavras e ser estruturado, contendo Objetivos, Material e Métodos, Resultados, Conclusões e Uniterms. Evitar, no resumo, abreviações e referências bibliográficas. Deverá ser acrescentado um resumo conciso, de 2 ou 3 linhas com as principais conclusões do trabalho, para ser colocado no índice da revista. Para artigos de atualização, comunicações breves, opiniões e relatos de casos, não é necessário que o Resumo seja estruturado.

Abstract: Versão pra o inglês do texto do Resumo, acompanhado de Uniterms.

Texto do trabalho: Deverá conter Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão e Referências Bibliográficas. As abreviações devem ser restritas e sempre definidas na primeira aparição no texto. Eventuais tabelas deverão ser numeradas em algarismos arábicos, com título explicativo do conteúdo. Não se colocam traços verticais e limita-se os horizontais a um acima da tabela e um ao final. As figuras, fotos ou desenhos devem ser limitados ao estritamente necessário, e serão numerados em algarismos arábicos, com legenda explicativa. Tabelas, fotos, figuras e desenhos devem ser enviados em páginas separadas. Nas referências bibliográficas, as citações devem obedecer às normas de Vancouver. Maiores esclarecimentos poderão ser obtidos no site: www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Numere as referências por ordem de entrada no trabalho e use estes números para as citações no texto. Todos os autores devem ser citados, exceto quando houver mais de 6 autores, quando se pode citar os 6 primeiros seguidos pela expressão latina et al.

Anexo 9 – Artigo “Há alteração do dia da ovulação em pacientes com sobrepeso ou obesidade? Estudo transversal” publicado na Revista Reprodução & Climatério.



Reprodução & Climatério

<http://www.sbrh.org.br/revista>



Artigo Original

Há alteração do dia da ovulação em pacientes com sobrepeso ou obesidade? Estudo transversal



Reinaldo Satoru Azevedo Sasaki*, Mário Silva Aprobato, Mônica Canêdo Silva Maia, Eliamar Aparecida de Barros Fleury e Ferreira, Christiane Ricaldoni Giviziez e Neuma Zanluchi

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Goiás

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 2 de junho de 2016

Aceito em 16 de julho de 2016

On-line em 23 de novembro de 2016

Palavras-chave:

Infertilidade

Ciclo menstrual

Obesidade

R E S U M O

Introdução: A função primordial do ciclo menstrual é promover a capacidade reprodutiva da mulher e alterações nesse ciclo impactam na fertilidade feminina. A obesidade é frequentemente associada a alterações do ciclo menstrual.

Objetivo: Avaliar se existe diferença do dia da ovulação entre pacientes com índice de massa corpórea (IMC) normal e aquelas com sobrepeso ou obesidade em pacientes inférteis que não apresentam síndrome de ovários policísticos.

Métodos: Estudo transversal feito em ambulatório de reprodução humana. Foram avaliados dois grupos, um com 71 pacientes com IMC normal e outro de 45 pacientes com IMC que indicava sobrepeso/obesidade. Foi analisado a seguir o dia da ovulação das pacientes de cada grupo. As amostras incluíram pacientes de 18 a 38 anos, sem síndrome de ovários policísticos, com as variáveis que pudessem interferir na ovulação pareadas, o que garantia a homogeneidade dos grupos.

Resultados: As pacientes com sobrepeso ou obesidade tiveram a ovulação em média no 14,62º dia do ciclo e as pacientes com IMC normal em média no 14,21º dia. Não houve significância estatística entre os grupos.

Conclusão: Não houve diferença estatística do dia da ovulação entre as pacientes com IMC normal e aquelas com sobrepeso ou obesidade, que não apresentavam outras comorbidades que pusessem afetar a fertilidade.

© 2016 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondência.

E-mail: reinaldo.sasaki@yahoo.com.br (R.S. Sasaki).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recli.2016.07.001>

1413-2087/© 2016 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob

Are there change in ovulation day in patients with overweight or obesity? Cross-sectional study

ABSTRACT

Keywords:
Infertility
Menstrual cycle
Obesity

Background: The primary function of the menstrual cycle is to promote the reproductive capacity of women and changes in this cycle impact on female fertility. Obesity is often associated with changes in the menstrual cycle.

Objective: Assess whether there is difference between ovulation's day in patients with normal BMI and those with overweight or obesity in infertile patients without Polycystic Ovary Syndrome.

Methods: Cross-sectional study in Human Reproduction Outpatient Clinic. Two groups, one with 71 patients with normal BMI and the other with 45 patients with a BMI indicating overweight/obesity. It was next analyzed the day of ovulation of patients in each group. The samples included patients 18-38 years without Polycystic Ovary Syndrome, with the variables that could interfere with ovulation, matched, ensuring the homogeneity of the groups.

Results: Patients with overweight or obese had an average ovulation in 14.62^o day of the cycle, and patients with normal BMI average at 14.21^o day, with no statistical significance between groups.

Conclusion: there was no statistical difference of day of ovulation among patients with normal BMI and those with overweight or obesity, which had no other comorbidities that would put affect fertility.

© 2016 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A menstruação é a descamação endometrial cíclica decorrente das interações dos hormônios produzidos pelo hipotálamo, pela hipófise e pelos ovários, que formam o chamado eixo hipotálamo-hipofisário-ovariano. A integridade desse eixo é essencial para a ovulação regular e consequentemente para um ciclo menstrual regular. Fatores extraeixo podem influenciar nesse sistema complexo de retroalimentação.¹ Como a função primordial do ciclo menstrual é promover a capacidade reprodutiva da mulher, alterações nesse ciclo impactam na fertilidade feminina.

A obesidade é um dos fatores extraeixo hipotálamo-hipofisário-ovariano que pode influenciar no ciclo menstrual. Ela pode ser conceituada como uma doença caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, devido a balanço energético positivo, acarreta repercussões na saúde, com perda importante na qualidade e no tempo de vida.² Nos Estados Unidos da América, 68% da população adulta apresentam sobrepeso e 34,9% estão obesos.³ Segundo o Ministério da Saúde do Brasil, no conjunto da população adulta das capitais brasileiras a prevalência do excesso de peso é de 52,5%, maior entre homens (56,5%) do que entre mulheres (49,1%). A obesidade entre as mulheres nas capitais brasileiras é de 16% (BRASIL, 2014).⁴

As causas da obesidade são multifatoriais e resultam de interação de fatores genéticos, metabólicos, sociais, comportamentais e culturais. Vários distúrbios fisiopatológicos são causados pela obesidade, principalmente nas pessoas com índice de massa corpórea (IMC) acima de 30 kg/m². Podem ser citados os distúrbios cardiovasculares, endócrinos e

metabólicos, respiratórios, gastrointestinais, dermatológicos, musculoesqueléticos e psicossociais, neoplasias, aumento do risco cirúrgico e anestésico, diminuição da agilidade física e distúrbios na gestação e na fertilidade, como ausência de ovulação.⁵ Muitos estudos, porém, se limitam a pacientes com sobrepeso e obesidade associados à síndrome de ovários policísticos. Devido à crescente prevalência de sobrepeso e obesidade, é importante investigar os seus efeitos sobre a saúde reprodutiva das mulheres e melhor quantificar a força de associação com o dia da ovulação e a irregularidade menstrual.⁶

O tema deste estudo é a avaliação do dia da ovulação e sua relação com o IMC em pacientes inférteis e o objetivo da pesquisa é avaliar se existe diferença do dia da ovulação entre pacientes com IMC normal e aquelas com sobrepeso ou obesidade em pacientes inférteis que não apresentam síndrome de ovários policísticos.

Revisão

Ciclo menstrual

O ciclo menstrual pode ser dividido em três fases: fase folicular ou proliferativa, a ovulação propriamente dita e a fase lútea ou secretória. A fase lútea tem duração fixa de 14 dias, enquanto a fase folicular pode variar em um ciclo normal. A ovulação é que define a regularidade do ciclo. Tanto fatores extras quanto intraovarianos regulam a foliculogênese, deve haver um equilíbrio entre eles.⁷ Qualquer desequilíbrio entre os fatores extras e intraovarianos pode resultar em uma foliculogênese anormal.⁸

Dentre os fatores extraovarianos, um dos mais importantes, se não o mais, é a ação do hipotálamo, que secreta em pulsos o hormônio regulador das gonadotropinas (GnRH), que é transportado para a hipófise anterior. Nessas células são produzidos, armazenados e secretados o hormônio folículo estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH). Esses hormônios estimulam os ovários a desenvolver um folículo dominante, que secreta níveis crescentes de estrogênio, que por sua vez proliferam o endométrio. O estrogênio, por sua vez, inibe a secreção das gonadotropinas na hipófise anterior e por inibição indireta no hipotálamo (retroalimentação negativa) diminui os níveis de LH e FSH. Acima de certo nível de estrogênio a retroalimentação negativa é revertida e a liberação de LH da hipófise é estimulada. Esse "pico de LH" desencadeia a ovulação. Após a ovulação, as células foliculares remanescentes no ovário luteinizam-se e forma-se o corpo lúteo, que secreta estrogênio, mas predominantemente progesterona. Esse hormônio, por sua vez, diferencia o endométrio em tecido secretor e esponjoso, necessário para a implantação do óvulo fertilizado. Caso não ocorra essa implantação, a gonadotropina coriônica humana não é produzida e o corpo lúteo involui. A queda dos níveis de estrogênio e progesterona derivados do corpo lúteo provoca a descamação do endométrio e, conseqüentemente, a menstruação. Alterações nesse sistema podem resultar em alterações na ovulação, que levará a alterações do ciclo menstrual.^{1,9,10}

Infertilidade, obesidade e ciclo menstrual

A Organização das Nações Unidas define saúde reprodutiva como um completo bem-estar físico, mental e social, e não meramente a ausência de doença ou enfermidade em todos os aspectos relacionados ao sistema reprodutivo e às suas funções e aos seus processos.¹¹

A infertilidade é uma doença do sistema reprodutivo, definida pela incapacidade de se conseguir uma gravidez clínica após 12 meses ou mais de uma relação sexual regular e desprotegida.¹²⁻¹⁴ Mulheres acima de 35 anos, porém, devem ser encaminhadas para a propedêutica de infertilidade após seis meses de tentativa de engravidar sem sucesso.^{12,15}

A Organização Mundial de Saúde estima que 48,5 milhões de casais no mundo são inférteis e que entre 1990 e 2010 a prevalência de infertilidade primária e secundária pouco mudou na maior parte do planeta.¹⁶ Estima-se que 7,4% dos casais americanos sejam inférteis e que no mundo até 15% das pessoas tenham algum distúrbio de fertilidade, principalmente em nações industrializadas.¹⁷ A infertilidade deve, portanto, ser considerada como um processo de doença merecedor de investigação e de tratamento.

A obesidade é frequentemente associada a alterações do ciclo menstrual. Ela levaria ao aumento da duração da fase folicular e ao alongamento do ciclo menstrual e cerca de 30 a 47% das mulheres com sobrepeso e obesas teriam ciclos menstruais irregulares.¹⁸ Essa irregularidade tem associação tanto com o aumento do índice de massa corpórea quanto com a obesidade central. Vários estudos encontraram associações entre excesso de peso ou obesidade e menstruação irregular em mulheres.^{19,20} Nas pacientes ovulatórias, a fase lútea ou secretória do ciclo é relativamente fixa em torno de 14 dias.⁷ Portanto, alterações intra ou extraovarianas que influenciam

na ovulação ocorrerão na primeira fase do ciclo. Por exemplo, alterarão o dia da ovulação.

Metodologia

Estudo transversal feito no Laboratório de Reprodução Humana do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, que atende pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS). A todas as pacientes foram solicitados os seguintes exames bioquímicos: FSH entre o 2º e o 4º dia do ciclo, LH, prolactina, TSH, estradiol, sorologia para HIV I e II, HbsAg, anti-HCV, imunofluorescência IgG para clamídia, VDRL, anti-HBC IgG e IgM, HTLV I e II e sorologia para citomegalovírus. A monitoração da ovulação foi feita entre o 2º e o 5º dia do ciclo, com novas avaliações a partir do 10º dia do ciclo até ocorrer a ovulação, ou até o 16º dia caso não ocorra desenvolvimento de folículos dominantes ou colapso folicular. O equipamento de ultrassonografia usado foi o modelo LOGIQ P6 da General Electric (GE).

Foram avaliados 456 laudos de monitoração ecográfica da ovulação feita entre janeiro de 2011 e dezembro de 2015. Foram incluídas no estudo as pacientes com infertilidade havia pelo menos um ano, com exame completo de monitoração da ovulação, idade entre 18 e 38 anos completos, ausência de folículos acima de 10 mm no 1º exame da monitoração, soma de número de folículos antrais entre seis e 24 contados entre o 2º e o 5º dia do ciclo, ausência de ooforectomia, ausência de miomas acima de 40 mm e/ou submucosos e/ou de endometriomas. Foram então selecionadas 154 pacientes que ovularam no ciclo monitorado. Em um segundo momento, foi acessado o prontuário completo da paciente e foram aplicados os critérios de exclusão. Consolidaram-se 118 pacientes.

A presença de ovulação foi considerada apenas naqueles ciclos em que o folículo alcançou pelo menos 16 mm de diâmetro. O cálculo do dia da ovulação foi feito de acordo com o protocolo sugerido por Mikolajczyk et al. (2008).²¹ Caso o folículo tenha alcançado diâmetro maior ou igual a 18 mm, o dia da ovulação foi considerado como o dia imediatamente após o maior diâmetro folicular alcançado, antes de ser detectado o colapso do folículo. No caso do diâmetro folicular ter sido entre 16 e 18 mm, o segundo dia após o exame antes do colapso foi considerado o dia da ovulação. Se o intervalo entre esses exames fosse maior do que cinco dias, a paciente seria excluída do estudo. Considerou-se colapso folicular o desaparecimento do folículo ou a diminuição de pelo menos 70% do diâmetro.

Os critérios de inclusão foram aplicados no momento da avaliação dos laudos de monitoração da ovulação. Foram critérios de inclusão: pacientes com infertilidade havia pelo menos um ano, com exame completo de monitoração da ovulação, idade entre 18 e 38 anos completos, ausência de folículos acima de 10 mm no 1º exame da monitoração, soma de número de folículos antrais entre seis e 24 contados entre o 2º e o 5º dia do ciclo, ausência de cistectomia ou ooforectomia prévia, ausência de miomas acima de 40 mm e/ou submucosos e/ou de endometriomas.

As pacientes foram separadas em dois grupos: aquelas com IMC normal e aquelas com sobrepeso e obesidade. Foram avaliadas a variáveis: idade, idade da menarca, tempo de tentativa de engravidar (tempo de exposição). Os antecedentes

obstétricos foram: paridade, gestações e abortamentos espontâneos prévios. Os parâmetros do ciclo durante a monitoração da ovulação analisados foram: contagem de folículos antrais entre o 2º e o 5º dia do ciclo, presença de miomas e/ou endometriomas, presença ou não de ovulação, dia da ovulação e diâmetro máximo do folículo alcançado em milímetros nas pacientes. Os exames sanguíneos catalogados foram o hormônio folículo estimulante (FSH) entre o 2º e o 4º dia do ciclo, prolactinemia e hormônio estimulante da tireoide (TSH).

Selecionados os grupos, foram avaliados os prontuários das pacientes e aplicados nesse momento os critérios de exclusão: mulheres com dosagem do hormônio folículo estimulante (FSH) acima de 10UI/L, diagnóstico de endometriose estádios III e IV, TSH menor do que 0,4 ou acima de 4,5mU/L, prolactinemia acima de 20ng/mL, diagnóstico de síndrome de ovários policísticos, tabagistas ou aquelas que relataram ingerir bebidas alcoólicas com frequência.

Para a comparação do grupo das pacientes com IMC normal e aquelas com sobrepeso ou obesidade, eles devem ter características semelhantes para não influenciar na avaliação das variáveis de estudo. Ambos os grupos devem ter reserva ovariana semelhante, avaliadas neste estudo pela idade, pelo FSH e pela contagem de folículos antrais por meio da ultrassonografia entre o 2º e o 5º dia do ciclo. Verificou-se que as amostras dos grupos também eram semelhantes segundo a idade da primeira menstruação (menarca), o número de gestações, de partos, abortamentos e cesarianas, a quantidade de folículos antrais contada entre o 2º e o 5º dia do ciclo, relato de LTB e o valor dos exames laboratoriais de FSH (UI/L), prolactina (mcg/L) e TSH (mU/L).

Todos os critérios de inclusão e exclusão se baseiam no fato que são fatores que influenciam o ciclo menstrual e a fertilidade da mulher e podem se tornar fatores confundidores.

Para as análises estatísticas, foi usado o programa SPSS 22.0. Para a avaliação do pareamento os dados foram submetidos ao testes de Shapiro-Wilk, cálculo do desvio padrão e valor de Z para avaliação do tipo de distribuição dos dados: normal ou não normal. A seguir foi aplicado o teste de t de Student para variáveis de distribuição normal e o de Mann-Whitney para as de distribuição não normal. O teste usado para avaliar se o dia da ovulação era diferente entre os grupos de IMC normal e com sobrepeso ou obesidade foi o de qui-quadrado de Pearson.

Resultados

A avaliação das variáveis propostas para garantir a homogeneidade entre os grupos de IMC normal e sobrepeso/obesidade demonstrou que as médias estavam pareadas (tabela 1).

A média de idade das pacientes que tinham IMC dentro da normalidade foi de 32,34 anos; a primeira menstruação (menarca) ocorreu entre 9 e 17 anos, com média de 12,81; tinham tido até cinco gestações (média = 1,32); até quatro partos (média = 0,91), até duas cesarianas (média = 0,35); até três abortamentos prévios (média = 0,38) e tentavam engravidar (exposição) entre 88 e 192 meses (média = 88,50). O IMC variou de 19,06 a 25,32 kg/m² (média = 22,47 kg/m²). A contagem de folículos antrais foi entre seis e 21 (média = 13,18). A ovulação aconteceu entre o 9º e o 21º dia do ciclo (média = 14,21º dia), o

Tabela 1 – Valores de p dos testes t, de Mann-Whitney e de Fisher para avaliação do pareamento das variáveis

	Valor de p Teste t	Valor de p Teste de Mann-Whitney
Idade (anos)		0,745
Menarca (anos)		0,621
Gestações		0,346
Paridade		0,844
Abortamentos		0,191
Cesárias		0,917
Folículos Antrais		0,294
FSH (UI/L)	0,425	
Prolactina (mcg/L)		0,957
TSH (mU/L)		0,350
FSH, hormônio folículo estimulante; TSH, hormônio estimulante da tireoide. p = 0,005.		

diâmetro máximo alcançado do folículo antes de se romper foi de 14 a 28 mm (média = 19,04 mm) e a espessura endometrial máxima medida antes da rotura do folículo foi de 9,63 mm. Nos exames bioquímicos, a dosagem de FSH das pacientes do grupo controle foi de 2,90 a 9,9UI/L (média = 6,10UI/L), a de prolactina de 4,58 a 20 mcg/L (média = 12,47mcg/L) e a de TSH de 0,560 a 4,387mU/L (média = 1,878mU/L) (tabela 2).

Os resultados das variáveis das pacientes que apresentaram IMC de sobrepeso e obesidade estão relacionados na tabela 3. A média de idade foi de 33,07 anos; a primeira menstruação (menarca) ocorreu entre nove e 17 anos, com média de 12,23; tinham tido até 45 gestações (média = 1,32); até quatro partos (média = 0,91), até três cesarianas (média = 0,57); até três abortamentos prévios (média = 0,38) e tentavam engravidar (exposição) entre 36 e 228 meses (média = 105). O IMC variou de 25,08 a 34,10 kg/m² (média = 28,47 kg/m²). A contagem de folículos antrais foi entre seis e 22 (média = 13,39). A ovulação aconteceu entre o 11º e o 19º dia do ciclo (média = 14,62º dia), o diâmetro máximo alcançado do folículo antes de se romper foi de 15 a 27 mm (média = 18,61 mm) e a espessura endometrial máxima medida antes da rotura do folículo foi de 9,98 mm. Nos exames bioquímicos, a dosagem de FSH das pacientes do grupo controle variou de 10 a 8,43UI/L (média = 5,58UI/L), a de prolactina de 4,70 a 20 mcg/L (média = 11,60mcg/L) e a de TSH de 0,530 a 4,220mU/L (média = 1,515mU/L).

As pacientes com sobrepeso ou obesidade tiveram a ovulação entre o 11º e o 19º dia do ciclo, com média no 14,62º dia do ciclo, e as pacientes com IMC normal entre o 9º e 21º dia do ciclo, em média no 14,21º dia. Não houve significância estatística entre os grupos (tabela 4).

Discussão

As pacientes com sobrepeso e obesidade foram agrupadas devido a haver baixa quantidade de pacientes com obesidade I e II e nenhuma com obesidade III, pois há uma orientação do serviço de diminuir o IMC antes da feitura até mesmo da investigação da infertilidade.

Para a comparação do grupo das pacientes com IMC normal com o grupo das pacientes com sobrepeso ou obesidade, eles

Tabela 2 – Características das pacientes com IMC normal. Lab Rep HC/UFG 2015

	n	Mínimo	Máximo	IC	Média ± DP
Idade (anos)	71	20	38	31,36-33,32	32,34 ± 4,04
Menarca	71	9	17	12,40-13,22	12,81 ± 1,69
Gesta	71	0	5	0,99-1,65	1,32 ± 1,36
Para	71	0	4	0,61-1,22	0,91 ± 1,25
Cesária	71	0	2	0,19-0,52	0,35 ± 0,69
Aborto	71	0	3	0,20-0,56	0,38 ± 0,75
Exposição (meses)	71	88,00	192,00	75,88-101,12	88,50 ± 52,15
IMC (kg/m ²)	71	19,06	25,32	22,05-22,89	22,47 ± 1,74
Antrais	71	6	21	12,28-14,07	13,18 ± 3,69
Diâmetro folicular (mm)	71	14	28	18,37-19,72	19,04 ± 2,79
Espessura endometrial (mm)	68	5,00	19,00	9,00-10,25	9,63 ± 2,59
Dia da ovulação	71	9	21	13,64-14,79	14,21 ± 2,43
FSH (UI/L)	71	2,90	9,90	5,71-6,49	6,10 ± 1,61
Prolactina (mcg/L)	71	4,58	20,00	11,55-13,40	12,47 ± 3,82
TSH (mU/L)	71	0,560	4,387	1,680-2,076	1,878 ± 0,818

DP, desvio padrão; FSH, hormônio foliculo estimulante; IC, intervalo de confiança; IMC, índice de massa corpórea; TSH, hormônio estimulante da tireoide.

Tabela 3 – Características das pacientes com sobrepeso/obesidade. Lab Rep HC/UFG 2015

	n	Mínimo	Máximo	IC	Média ± DP
Idade (anos)	45	21	38	31,89-34,25	33,07 ± 3,87
Menarca	45	9	17	11,73-12,72	12,23 ± 1,63
Gesta	45	0	4	0,99-1,65	1,32 ± 1,36
Para	45	0	4	0,61-1,22	0,91 ± 1,25
Cesária	45	0	3	0,33-0,81	0,57 ± 0,79
Aborto	45	0	3	0,20-0,56	0,38 ± 0,75
Exposição (meses)	45	36,00	228,00	88,93-121,07	105,00 ± 52,86
IMC (kg/m ²)	45	25,08	34,10	27,66-29,27	28,47 ± 2,65
Antrais	45	6	22	12,13-14,64	13,39 ± 4,14
Diâmetro do foliculo (mm)	45	15	27	17,78-19,45	18,61 ± 2,74
Espessura endometrial (mm)	44	5,00	17,00	9,15-10,80	9,98 ± 2,71
Dia da ovulação	45	11	19	14,04-15,20	14,62 ± 1,93
FSH (UI/L)	45	1,00	8,43	5,11-6,04	5,58 ± 1,52
Prolactina (mcg/L)	45	4,70	20,00	10,33-12,87	11,60 ± 4,18
TSH (mU/L)	45	0,530	4,220	1,278-1,756	1,515 ± 0,785

DP, desvio padrão; FSH, hormônio foliculo estimulante; IC, intervalo de confiança; IMC, índice de massa corpórea; TSH, hormônio estimulante da tireoide.

devem ter características semelhantes para não influenciar na avaliação das variáveis de estudo. Ambos os grupos devem ter reserva ovariana semelhante, avaliadas neste estudo pela idade, pelo FSH e pela contagem de foliculos antrais por meio da ultrassonografia entre o 2º e o 5º dia do ciclo.²² Outros fatores podem influenciar a ovulação, como a função tireoideana e níveis séricos de prolactina. Por esse motivo, tanto os valores de TSH quanto da prolactinemia foram verificados quanto ao pareamento. Apesar de a idade da primeira

menstruação (menarca) e o número de gestações (gesta), de partos (paridade), de abortamentos e de cesarianas não terem uma relação direta com a reserva ovariana ou com a possibilidade de ovulação durante o ciclo ovulatório, consideramos importante avaliar o pareamento também dessas variáveis, para garantir a homogeneidade dos grupos.

Para diminuir o possível viés na função ovariana causada pela endometriose, optamos por não incluir as pacientes com endometriose. Não incluímos aquelas pacientes em

Tabela 4 – Dia da ovulação em pacientes com sobrepeso ou obesidade e com IMC normal

	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	DP	Z	Valor de p
Sobrepeso/obesidade	45	14,62	14	11	19	1,93	-4,527	0,463
IMC normal	71	14,21	14	9	21	2,43		

DP, desvio padrão; IMC, índice de massa corpórea.

χ^2 de Pearson.

p=0,05.

que no início da monitoração basal da ovulação apresentavam 12 ou mais folículos em pelo menos um dos ovários e excluímos aquelas em que ao se analisar o prontuário havia diagnóstico de síndrome de ovários policísticos. Também não incluímos pacientes com miomas acima de 5 cm, cistectomizadas ou ooforectomizadas, pois essas últimas têm diminuição da reserva ovariana e alterações na ovulação.²³

Devido à possibilidade de interferência do tabagismo no ciclo ovariano,^{17,24,25} e à impossibilidade de quantificar o número de cigarros fumados ao dia e por quantos anos, todas as pacientes tabagistas foram excluídas do estudo. Também foram excluídas as pacientes que relataram uso de bebidas alcoólicas, pois a ingestão de álcool pode causar anovulação e disfunção na fase lútea.^{17,26-28}

Outra possibilidade de vícios em estudos caso-controle refere-se ao viés de seleção por incorreções ou limitações no delineamento do estudo, o que afeta a comparabilidade entre os grupos. Um dos motivos deve-se ao fato de que os princípios da comparabilidade na seleção de controles geralmente são influenciados pelo princípio da eficiência, ou seja, disponibilidade de recursos e tempo. O viés de seleção foi atenuado pela rigidez dos critérios de inclusão e de exclusão. O viés do observador foi atenuado, pois além do pareamento houve cegamento quanto à seleção dos grupos IMC normal e sobrepeso/obesidade e o dia em que ocorreu a ovulação.

O ciclo menstrual pode ser considerado como um evento cíclico, com o seu ápice na ovulação e seu término na ausência de fecundação e descamação endometrial. Envolve mecanismos anatômicos e funcionais complexos com macro e microrregulação, muitos dos quais ainda pouco conhecidos ou mesmo totalmente desconhecidos. Muitos fatores podem influenciar esse ciclo em diversos níveis hormonais e celulares e a obesidade, como uma doença que envolve alterações metabólicas e fisiológicas, está associada à ruptura do controle do ciclo. Ao mesmo tempo em que para menstruar há necessidade de um nível mínimo de gordura corporal, a obesidade está associada a menarca mais precoce, ciclos mais longos e ou irregulares.^{18,29-31}

Apesar de a maioria das mulheres obesas não apresentar infertilidade, a obesidade influencia o controle do ciclo e a ovulação, impacta negativamente na fertilidade feminina³¹ e mesmo após o controle da irregularidade menstrual esse impacto parece persistir.^{32,33} Com o aumento da prevalência de crianças e mulheres com sobrepeso e obesidade, a associação desses sobre o ciclo menstrual, a regularidade menstrual e consequentemente sobre a fertilidade, adquire cada vez mais maior importância.

Nosso estudo não corroborou, porém, a suspeita de ovulação tardia nas pacientes com sobrepeso/obesidade, pois não houve diferença estatística do dia da ovulação entre as pacientes com IMC normal e aquelas com sobrepeso ou obesidade, apesar de a associação do excesso de peso com ciclos menstruais irregulares ser bem estabelecida na literatura.²⁰ Haveria um aumento da duração da fase folicular, já que a fase lútea é relativamente fixa. Poucos estudos, porém, avaliaram o dia da ovulação monitorado, compararam pacientes com IMC normal e com sobrepeso ou obesidade, como o de Legro

et al. (2012).¹⁸ Eles observaram que a fase folicular das pacientes obesas diminuiu após cirurgia bariátrica. Muitos estudos, ainda, incluem ou não excluem com cuidado a presença de síndrome de ovários policísticos, que é uma síndrome com estreita relação com a obesidade. Consideramos que somente o fato de a paciente apresentar sobrepeso ou obesidade, sem outras comorbidades, não seria fator suficiente por si para a ovulação ocorrer tardiamente.

Não há uma relação de causa e efeito estabelecida entre sobrepeso e infertilidade, pode ser possível que ambos sejam sintomas de uma mesma patologia. Apesar de a obesidade diminuir a fertilidade, não está claro quanto de perda de peso poderia incrementá-la nas pacientes com IMC acima do normal. A prova da eficácia da redução de peso é ainda limitada devido à falta de grandes estudos controlados, bem como relação custo-eficácia.³⁴ No momento, não há diretrizes baseadas em evidências sobre o tratamento de fertilidade em mulheres subférteis com sobrepeso e obesidade. Na Holanda, em alguns centros de tratamento, em caso de excesso de peso feminino o tratamento não é feito e orientações para diminuir os níveis de IMC diferem entre clínicas. Em outros centros de fertilidade as mulheres com sobrepeso ou obesas são tratadas independentemente do seu IMC. A Sociedade Britânica de Fertilidade aconselha informar às mulheres com IMC de 30 kg/m² que elas tendem a demorar mais tempo para engravidar e àquelas com esse mesmo IMC e que não estão ovulando que perder peso aumenta as chances de concepção. Embora não haja suficiente evidência convincente de que a redução de peso, eventualmente, leva a mais gestações espontâneas, objetiva-se diminuir as complicações do excesso de peso na gestação.^{14,35}

Fica aberta aos médicos e aos serviços de reproduções estabelecidos no Brasil a determinação de protocolos de tratamento, desde que respeitada essa resolução. Na feitura do tratamento em pacientes com sobrepeso e obesidade, deve-se então levar em conta a chance de possibilidade de sucesso, o risco de saúde a que essa paciente estaria exposta tanto durante o tratamento de infertilidade e os riscos possíveis ao feto e ao recém-nascido. Todos os devidos esclarecimentos desses riscos devem ser comunicados e documentados, quando da decisão de se fazer o tratamento. Reforça-se, portanto, a necessidade de estabelecimento de protocolos de decisões, de risco e de tratamento em cada situação específica, notadamente nas situações de sobrepeso e obesidade, e a associação ou não de ambas a outras comorbidades na paciente em questão.

Limitações

Em nosso estudo, e como acontece na maioria dos serviços de investigação da infertilidade, a monitoração da ovulação é feita em um único ciclo e pode haver variações entre o crescimento folicular de ciclos de uma mesma mulher²¹ e avaliação equivocada nas avaliações de um ciclo isoladamente.

Apesar dos cuidados para não serem incluídas pacientes com SOP, essa é uma entidade polimorfa e caso a paciente não

tenha tido diagnóstico clínico prévio ou ovários com aspecto policístico ao exame ecográfico, situações subclínicas podem não ter sido detectadas.

Conclusão

Não houve diferença estatística do dia da ovulação entre as pacientes com IMC normal e aquelas com sobrepeso ou obesidade, que não apresentavam outras comorbidades que pusessem afetar a fertilidade.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
2. World Health Organization (WHO). Infertility definitions and terminology. 2013 [acessado em 06 dezembro 2014]. Disponível em: <<http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/>>.
3. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*. 2014;311:806-14.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigitel Brasil 2014: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde; 2014 [acessado em 29 janeiro 2016]. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2014.pdf>.
5. Tavares TB, Nunes SM, Santos MO. Obesidade e qualidade de vida: revisão da literatura. *Rev Med Minas Gerais*. 2010;20:359-66.
6. Wei S, Schmidt MD, Dwyer T, Norman RJ, Venn AJ. Obesity and menstrual irregularity: associations with SHBG, testosterone, and insulin. *Obesity*. May 2009;17:1070-6.
7. Artini PG, Monteleone P, Toldin MRP, Matteucci C, Ruggiero M, Cela V, et al. Growth factors and folliculogenesis in polycystic ovary patients. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2007;2:215-23.
8. Frank SS, Stark J, Hardy K. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2008;14:367-78.
9. Popat VB, Prodanov T, Calis K, Nelson LM. The menstrual cycle. A biological marker of general health in adolescents. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1135:43-51.
10. Gray SH. Menstrual disorders. *Pediatrics in Review*. 2013;349910:5-19.
11. United Nations Organization. Population Commission. Reproductive rights and reproductive health: a concise report. 1996. POP/623. Geneva.
12. ASRM. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2013;99:63.
13. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. The ICMART and the WHO revised glossary on ART terminology, Nov 2009. *Fertil Steril*. 2009;92:1520-4.
14. Nice. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists (UK); 2013 Feb. (Nice Clinical Guidelines, n°.156.) [acessado em 10 agosto 2015]. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247932/>>.
15. Liu K, Case A. Advanced reproductive age and fertility. *J Obstet Gynecol Can*. 2011;33:1165-75.
16. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med*. 2012;9:e1001356.
17. Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM, Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013;11 [acessado em 12 março 2016]. Disponível em: <<http://www.rbej.com/content/11/1/66>>.
18. Legro RS, Dodson WC, Gnatuk CL, Estes SJ, Kunselman AR, Meadows JW, et al. Effects of gastric bypass surgery on female reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:4540-8.
19. Pasquali R, Patton L, Gambineri A. Obesity and infertility. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007;14:482-7.
20. Chin V, Censani M, Lerner S, Conroy R, Oberfield S, McMahon D, et al. Gonadal dysfunction in morbidly obese adolescent girls. *Fertil Steril*. 2014;101:1142-8.
21. Mikolajczyk RT, Stanford JB, Ecochard R. Multilevel model to assess sources of variation in follicular growth close to the time of ovulation in women with normal fertility: a multicenter observational study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2008;6:61.
22. Silveira CF, Coutinho LMA, Amaral WNA, Castro EC. A contagem dos folículos antrais na predição de resultados em ciclos de fertilização in vitro: uma revisão sistemática. *Reprod Clim*. 2013;28:68-73.
23. Horikawa T, Nakagawa K, Ohgi S, Kojima R, Nakashima A, Ito M, et al. The frequency of ovulation from the affected ovary decreases following laparoscopic cystectomy in infertile women with unilateral endometrioma during a natural cycle. *J Assist Reprod Genet*. 2008;25:239-44.
24. ASRM. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine: smoking and infertility. *Fertil Steril*. 2008;90 Suppl 5:S254-9.
25. ASRM. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Smoking and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012;98:1400-6.
26. Hakim RB, Gray RH, Zacur H. Alcohol and caffeine consumption and decreased fertility. *Fertil Steril*. 1998;70:632-7.
27. Gill J. The effects of moderate alcohol consumption on female hormone levels and reproductive function. *Alcohol*. 2000;35:417-23.
28. Rasch V. Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: risk factors for spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003;82:182-8.
29. Nardo LG, Chouliaras S. Definitions and epidemiology of unexplained female infertility. In: *Unexplained Infertility*. New York: Springer; 2015. p. 21-5.
30. Frisch RE. Critical weight at menarche, the initiation of the adolescent growth spurt, and control of puberty. In: Grumbach MM, Grave GD, Mayer FE, editors. *Control of the onset of puberty*. New York: John Wiley; 1974. p. 403-23.
31. ASRM. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction: an educational bulletin. *Fertil Steril*. 2008;90:S21-9.
32. Jensen TK, Scheike T, Keiding N, Schaumburg I, Grandjean P. Fecundability in relation to body mass and menstrual cycle patterns. *Epidemiology*. 1999;10:422-8.
33. Bolumar F, Olsen J, Rebagliato M, Saez-Lloret I, Bisanti L. Body mass index and delayed conception: a European multicenter

-
- study on infertility and subfecundity. *Am J Epidemiol.* 2000;151:1072–9.
34. Koning AMH, Kuchenbecker WKH, Groen H, Hoek A, Land JA, Khan KS, et al. Economic consequences of overweight and obesity in infertility: a framework for evaluating the costs and outcomes of fertility care. *Human Reproduction Update.* 2010;16:246–54.
35. Balen AH, Anderson RA. Impact of obesity on female reproductive health: British Fertility Society, Policy and Practice Guidelines. *Hum Fertil (Camb).* 2007;10:195–206.

Anexo 10 – Aceite do artigo “AUTO REPORT OF REGULARITY OF PATIENT’S MENSTRUAL CYCLES. MEDICAL HISTORY IS VERY RELIABLE TO PREDICT OVULATION. A CROSS-SECTIONAL STUDY” pelo JBRA Assisted Reproduction.

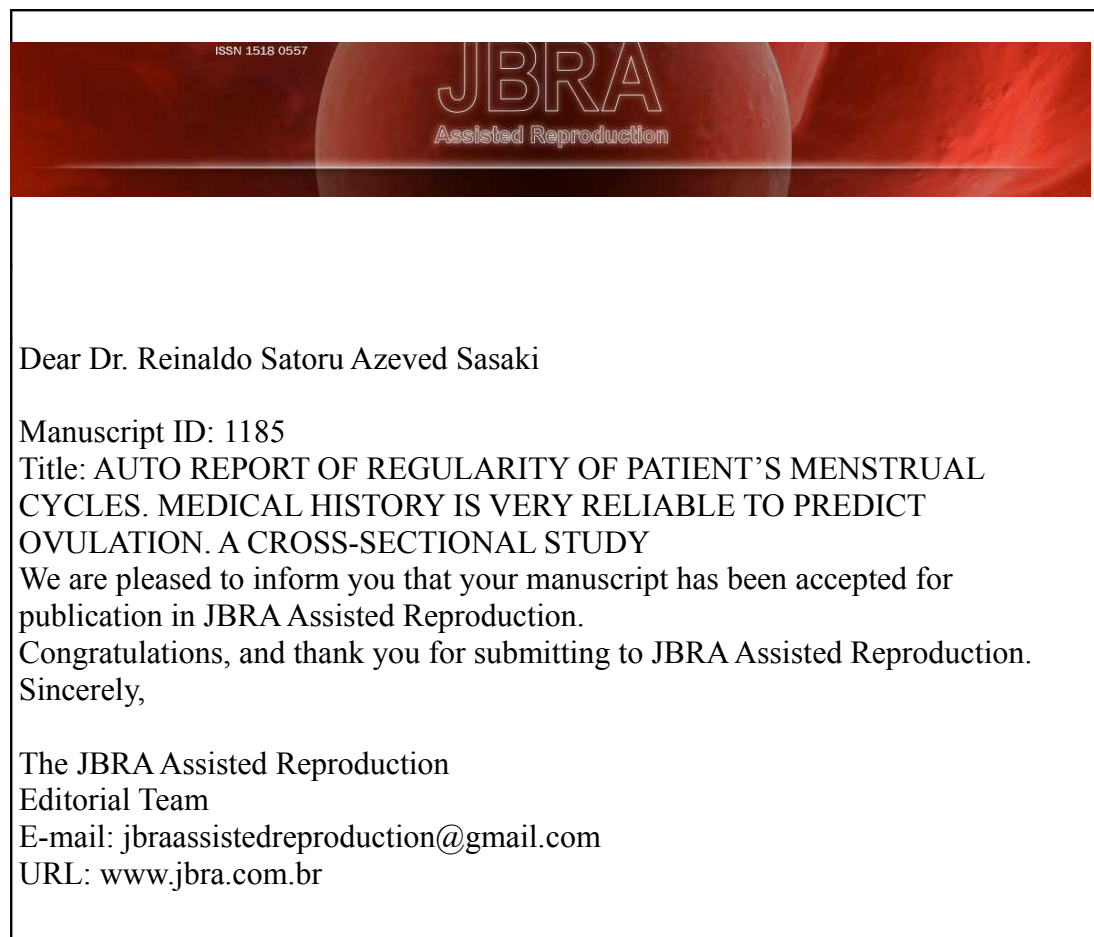
[Reinaldo Sasaki <reinaldo_sasaki@yahoo.com.br>](mailto:reinaldo_sasaki@yahoo.com.br)

Para

[Dr. Mario Approbato FM-HC-UFG Monica Biomedica Eliamar Aparecida de Barros Fleury E. Ferreira FleuryNeuma Zanluchi](#)

Jun 27 em 4:57 PM

Em Segunda-feira, 27 de Junho de 2016 6:49, JBRA <root@dell.mzo.com.br> escreveu:



Anexo 11 – Normas para publicação do JBRA Assisted Reproduction.

Instructions for Authors

GENERAL INFORMATION

1. JBRA Assisted Reproduction (JBRA Assist Reprod) is the official publication by both the Brazilian Society of Assisted Reproduction (SBRA – www.sbra.com.br), the Latin America Network of Assisted Reproduction (www.redlara.com) and Pronúcleo - Brazilian Association of Embryologists destined to scientific-based and quarterly issued papers. It is designated to specialists and researchers in the health area, in particular to gynecologists, andrologists, biologists, urologists and embryologists. Basic and clinical studies in the areas of assisted reproduction, infertility, reproductive genetics, reproductive immunology, andrology, reproductive microbiology, laboratory in assisted reproduction and gynecological endocrinology will be accepted for evaluation in the form of original articles, reviews, update articles and case reports (as detailed below). Articles must be submitted in English.
2. Papers submitted to JBRA Assisted Reproduction must be original, that is, they cannot have been either published or submitted for analysis by other journals, partially or in the whole. In cases where the illustrations have been published previously, an authorization must be granted and the source cited.
3. The Instructions for Authors by JBRA Assisted Reproduction is comprised of the recommendations given by the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. The complete version of the text is available at www.icmje.org. Manuscripts not in accordance with the instructions presented herein will be returned for modifications to be made before the Editorial Board has evaluated them. Authors should state that the study was approval by the Research Ethics Committee /REC from the institution where it was carried out (or from another that has a constituted and been appropriately designed), also mentioning the approval or exemption of the free informed consent by the same committee. If needed, the journal reserves the right to require the authors its sending. When studies in humans are being reported, authors should indicate if the study processes are in accordance with the ethics standards defined by the committee in charge for studies in humans (institutional or national, if applicable) and in accordance with the 1975 Helsinki declaration, which was reviewed in 2013. If studies are performed in animals, authors must indicate

if the institutional/national guidelines for care and use of animals were followed. In any research, be it clinical or experimental.

4. Every article published in JBRA Assisted Reproduction undergoes a review process by specialists (peer review). Submitted articles are primarily sent to editors for an initial evaluation as to the scope of the work and the editorial demands of the journal. In case of a positive evaluation, the article is then sent to two reviewers specialized in the appropriate area. Every process is anonymous, that is, reviewers are not aware of author's identity and place of origin and vice versa. After the articles are evaluated by reviewers, they can be accepted without alterations, refused or returned to authors along with suggestions for modifications. Each article may return to its author several times for clarification and alteration, without necessarily meaning a future acceptance of the article.

5. The co-authorship concept connotes substantial contribution in the creation and planning of the paper, analysis and interpretation of data not to mention the writing and critical revision of the text. Significant contributions given to the study which do not fit these criteria must be cited in the acknowledgements section.

6. Clinical trials articles should be registered in the **Clinical Trials Registry** validated by the criteria established by the **World Health Organization and by the International Committee of Medical Journal Editors** (for instance, www.actr.org.au, www.clinicaltrials.gov, www.ISRCTN.org, <http://www.wumin.ac.jp/ctr/index.htm> and www.trialregister.nl). The study identification number shall be presented at the end of the abstract.

PREPARATION OF ORIGINAL PAPERS

Preferably use Microsoft Word® processor. Papers should be typed in Times New Roman font sized 12, single-spaced and aligned to the left. Every section should be started on a new page in the following order: title page, abstract and keywords, text, acknowledgements, references, tables, figure legends and figures. All of the pages should be numbered consecutively.

Abbreviations should be spelled out in the first mention in the text; and after the first appearance, only the abbreviation should be used. In the abstract, the use of abbreviations should be avoided.

Chemicals should be presented by their generic name. If relevant, commercial name of the substance and the manufacturer's name must be informed in parentheses.

The presentation of units of measurements should follow the International System (IS).

Genes of animals should be presented in italics with capital letter initials (example: Sox2); genes of human beings should also be presented in italics; however, with all capital letters (example: SOX2). Proteins should follow the

same pattern: capital/small, without italics, though.

Title Page

The title page should carry the following information:

- Concise and comprehensive title, representing the content of the article
- Short running head (no more than 40 characters including letters and spaces)
- Information about support given in the form of loan, equipment or drugs
- Congresses where the study was presented

Abstract

The content of the texts should not exceed 250 words.

For original articles, the abstract should be structured as follows: Objective, Methods, Results and Conclusion. For case reports, reviews and update articles, the abstract should not be structured. The use of abbreviations should be avoided in the abstract, and references should not be cited. Right after the abstract, three to six keywords should be presented.

Acknowledgements

This part is dedicated to acknowledging the work of those who have helped intellectually, but whose contribution does not justify co-authorship or those people or institutions who have given material support.

References

In the text, the citations will be identified by the author's last name in parentheses followed by the publication year.

Examples: one author (Steptoe, 1978), two authors (Edwards & Steptoe, 1980), and more than two authors (Van Steirteghem et al., 1988).

The references should be presented in alphabetical order (each author's surname followed by his/her first two initials), and should not be numbered. Papers by the same author should be chronologically organized; papers by the same author in the same year should be identified with letters after each year (2000a, 2000b, etc.). The presentation of references will follow the format proposed in the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (see examples below). All references cited in the list should be mentioned in the text and vice-versa.

Tables And Figures

Tables and figures (graphs, photographs, etc.) should be numbered in Arabic numerals according to the order in which they appear in the text and should have individual legends, presented at the end of the paper.

In the tables, use horizontal lines only, and each piece of information should be in an independent cell. Explanations about items in the tables should be presented in footnotes identified by the following symbols, in this sequence: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡.

Figures must be submitted in electronic formats such as .jpg, .gif or .tif, with a

minimum resolution of 300 dpi.

Anexo 12 - Artigo publicado no Jornal Brasileiro de Reprodução Assistida:
“AUTO REPORT OF REGULARITY OF PATIENT’S MENSTRUAL CYCLES.
MEDICAL HISTORY IS VERY RELIABLE TO PREDICT OVULATION. A
CROSS-SECTIONAL STUDY”.

Patients' auto report of regularity of their menstrual cycles. Medical history is very reliable to predict ovulation. A cross-sectional study

Reinaldo S. A. Sasaki¹, Mario S. Approbato¹, Mônica C. S. Maia¹, Eliamar Aparecida de B. Fleury², Christiane R. Giviziez³, Neuma Zanluchi⁴

¹Human Reproduction Center - Department of Obstetrics and Gynecology, Clinical Hospital - Goiás Federal University, Goiânia/GO, Brazil

²EMAC- Goiás Federal University - Goiânia/GO, Brazil

³Goiás Federal University - Jataí/GO, Brazil

⁴Hospital de Doenças Tropicais - Goiânia/GO, Brazil

ABSTRACT

Objective: Infertility of ovulatory cause can account for a quarter of infertility etiologies and one of the questions in the patients' clinical history is about their self-perception of the regularity of their menstrual cycles. The aim of this study was to assess whether the information on menstrual regularity is consistent with the assessment of the presence or absence of ovulation.

Methods: Cross-sectional study. The inclusion criteria were: patients with infertility for at least one year, complete examination and ovulation monitoring, aged between 18 and 38 years completed. The patients were divided into two paired groups: those who reported regular menstrual cycles and those who reported irregular cycles. In the ultrasonographic monitoring of ovulation we separated those who ovulated from those who did not ovulate, and applied the Fischer's test.

Results: Among the 199 patients who reported having regular menstrual cycles, 113 had proven ovulation upon ultrasound monitoring and 86 patients did not ovulate. Among the 29 patients who reported irregular cycles, 24 did not ovulated at the cycle monitoring. The Fisher's exact test was applied and the p-value found was significant.

Conclusion: The story of the patient in the clinical interview about the presence of regular or irregular menstruation correlates with the presence or absence of ovulation, it should be taken into consideration in the reasoning regarding the infertility etiology. This report would be important to guide the patient's ovulatory regularity diagnosis.

Keywords: Infertility, Menstrual Cycle, Ovulation Detection, Ultrasonography.

INTRODUCTION

With female puberty, women reach fertility through the beginning of the monthly reproductive cycles that prepare the body for pregnancy (Moore, 2004). The menstrual cycle consists of all the physiological changes caused by the integrated action of the cortex-hypothalamus-pituitary-ovarian-uterine axis, and ends and begins with menstruation. The patterns of menstrual bleeding are considered relevant indicators of reproductive health, but few studies focus specifically on these aspects. Menstrual irregularities in the reproductive life of extremes are well known, however cycle variability in patients within reproductive age is not so clear. Bleeding patterns are hypothetically associated with hormonal fluctuations during the cycle. In the medical history of couple with infertility are the usual questions about the patient's menstrual regularity. Information is often based on the patient's memory, sometimes caught off guard by the question. The aim of this study is to assess whether the information

on menstrual regularity is consistent with the assessment of the presence or absence of ovulation and if it is important as a component of the patient's clinical history.

Review

Menstrual Cycle

The menstrual cycle can be divided into three phases: the follicular or proliferative stage, ovulation, and the luteal or secretory phase. The luteal phase has a fixed duration of 14 days, while the follicular phase can vary within a normal cycle. Ovulation is what defines a regular cycle. Both extra and intraovarian factors regulate folliculogenesis and there should be a balance between them (Artini *et al.*, 2007). Any imbalance between the extra and intra ovarian factors may result in abnormal folliculogenesis (Frank *et al.*, 2008). Among ovarian factors, one of the most, if not the most important, is the hypothalamus action, secreting the gonadotropin regulating hormone (GnRH) in pulses, which is transported to the anterior pituitary, where the cells produce, store, and secrete both the follicle-stimulating hormone (FSH) as well as the luteinizing hormone (LH). These hormones stimulate the ovaries to develop a dominant follicle, which secretes increasing levels of estrogen, which in turn cause endometrium proliferation. Estrogen inhibits the secretion of gonadotropins in the anterior pituitary and hypothalamus by indirect inhibition (negative feedback), and decreases the levels of LH and FSH. Above a certain level of estrogen, negative feedback is reversed and the release of LH from the pituitary gland is stimulated. This "LH peak" triggers ovulation. After ovulation, the remaining follicular cells in the ovary luteinize and form the corpus luteum, which secretes estrogen, but predominantly progesterone. This hormone, in turn, transforms the endometrium into a secretory and spongy tissue, necessary for the implantation of the fertilized ovum. If there is no implantation, human chorionic gonadotropin is not produced, and the corpus luteum regresses. Falling levels of estrogen and progesterone derivatives of the corpus luteum causes sloughing of the endometrium and thus menstruation.

Changes in the system can result in changes in ovulation, which will lead to changes in the menstrual cycle (Speroff & Fritz, 2005; Popat, 2008; Gray, 2013). This gonadotropin control process operates in the microenvironment of a follicle; however, the composition of the fluid mainly influences oocyte quality, and not so much the menstrual cycle itself (Chang *et al.*, 2002; Salmassi *et al.*, 2005).

Infertility and menstrual cycle

The United Nations define reproductive health as a complete physical, mental and social wellbeing, and not merely the absence of disease or infirmity in all matters relating to the reproductive system and to its functions and processes (United Nations, 1996). Infertility is a disease of the repro-

ductive system, defined by the inability to achieve a clinical pregnancy after 12 months or more of regular, unprotected sexual intercourse (ASRM, 2013; Zegers-Hochschild *et al.*, 2009; NICE, 2013). According to the American Society of Reproductive Medicine and the AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) in the United States, because of the decline in fertility and increased time to conception after the age of 35, women aged above 35 years of age should be referred to the investigation of infertility after six months of trying to get pregnant without success (Liu & Case, 2011; ASRM, 2013). The WHO estimates that 48.5 million couples worldwide are infertile, and that between 1990 and 2010, the prevalence of primary and secondary infertility changed little in most of the planet (Mascarenhas *et al.*, 2012). It is estimated that 7.4% of American couples are infertile, and in the world there is up to 15% of people with some fertility disorder, especially in industrialized nations (Sharma *et al.*, 2013). Infertility should, therefore, be considered a disease process worthy of investigation and treatment. In the UK the principal causes of infertility factors are: men's factors (30%), ovulatory disorders (25%), tubal lesions (20%), uterus or peritoneal changes. Approximately 25% of infertility cases are of unknown etiology and in about 40% of cases, both partners had changes (NICE, 2013). The key features are regular menstrual cycles, frequency, intensity and duration of flow, but each of these characteristics shows considerable variability.

The nomenclature of menstrual disorders suffered a series of recommendations, eliminating Latin American terms of imprecise meaning, at the World Congress of Gynecology and Obstetrics of the International Federation of Gynecology and Obstetrics in Cape Town in 2009. If the interval between periods varies over 20 days, the cycle is considered irregular. As to frequency, the cycle is considered normal if the interval between the periods is between 24 and 38 days, infrequent menstrual bleeding being the name given to one or two bleeding episodes within a period of 90 days, and frequent menstrual bleeding represents more than four bleeding episodes during the same period in a given year. The duration of bleeding is considered normal if it is 4.5 to 8 days, and it is called abbreviated when it is below 4.5 days and extend-

ed if the duration is over 8 days. The normal volume is empirical and objectively perceived by the woman, being normal for a volume of 5 to 80ml of monthly blood loss, mild if less than 5 ml and accentuated above 80ml (Fraser *et al.*, 2011). Table 1 summarizes these recommendations.

MATERIALS AND METHODS

Type of study

Cross-sectional

Local and study population

The study was carried out at the Human Reproduction Laboratory of the University Hospital, which serves patients of the Brazilian Public Healthcare System (SUS). The study was approved by the Ethics Committee of the University Hospital - Federal University of Goiás. The following biochemical tests were requested for all patients: FSH between 2nd and 4th day of the cycle, LH, prolactin and thyroid-stimulating hormone (TSH). Ovulation monitoring was performed starting at the 2nd to the 5th day of the cycle, with reviews at the 10th day of the cycle until ovulation happened or until day 16, if there were no dominating follicles developing or follicular collapse. The ultrasound equipment used was a LOGIQ P6 model, manufactured by General Electrics (GE). The examinations were performed by doctors of the Human Reproduction Center HC-UFG.

Design and variables

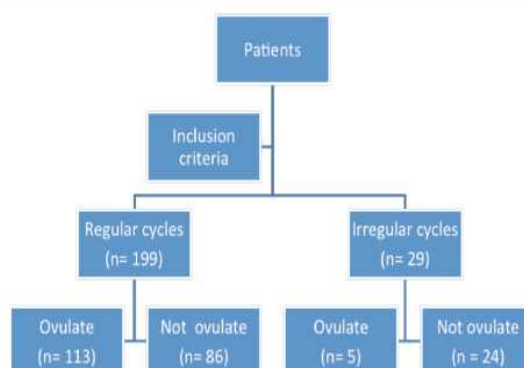
We evaluated 413 ultrasound monitoring reports of ovulation conducted between January 2011 and December 2015. The study included patients with infertility for at least one year, full examination of monitoring ovulation, aged between 18 and 38 years, no more than 10 mm follicles on 1st examination monitoring, the sum of the number of antral follicles between 6 and 24 between 2nd and 5th day of the cycle, absence of oophorectomy, no more than 40mm fibroids and/or submucosal and/or endometriosis tumors, FSH below 10UI/L, TSH between 0.5 and 4.5mU/L, and serum prolactin < 20mcg/L. We did not include patients diagnosed with polycystic ovary syndrome, smokers or those who reported drinking alcohol frequently.

The patients were divided into two groups: those who reported having a regular cycle and those who reported

Table 1. Clinical dimensions of menstruation and menstrual cycle, and description of normal limits

	Denomination	References
Menstruation and menstrual cycle		
Monthly frequency (days)	Frequent	<24
	Normal	24-38
	Infrequent	>38
Regularity of menstruation		
Variation in 12 months (days)	Absent	
	Regular	2-20 days
	Irregular	>20 days
Duration of flow (days)	Prolonged	>8.0
	Normal	4.5-8.0
	Shortened	<4.5
Volume of monthly blood loss (mL)	Increased	>80
	Normal	5-80
	Light	<5

Fraser *et al.*, 2011

Figure 1. Study design**Table 2.** Results from the t-test for unrelated samples, Mann-Whitney and Fisher's exact test to assess the pairing of variables.

	t test (P)	Mann-Whitney (P)	Fisher (P)
Age (years)		0.745	
Menarche (years)		0.621	
Pregnancies		0.346	
Parity		0.844	
Abortions		0.191	
Caesarean		0.917	
Tubal sterilization			0.420
Antral follicle count		0.294	
FSH (UI/L)	0.425		
Prolactin (mcg/L)		0.957	
TSH (mU/L)		0.350	

P=0.05

Table 3. Association between the cycle regularity report and presence or absence of ovulation.

	n	Irregular	Regular	P-value	OR	CI (95%)
Not ovulated	110	24	86	<0.0001	6.307	2.3121-17.2046
Ovulated	118	5	113			

OR= Odds Ratio; CI = Confidence Interval.

irregularity of cycles. The definition of a regular cycle has been established in accordance with the International Federation of Gynecology and Obstetrics - FIGO (Table 1). The monitoring then identified those who ovulated and those who did not ovulate in the cycle in question (figure 1).

The presence of ovulation was found only in those cycles in which the follicle reached at least 16mm in diameter. The ovulation day calculation was performed according to the protocol suggested by Mikolajczyk *et al.* (2008). If the follicle reached 18mm or greater diameter, the ovulation day is considered as the day immediately following the largest follicle reaching a diameter before collapsing. In the case of follicular diameter between 16 and 18 mm, the second day after the examination before the collapse was considered as the day of ovulation. If the interval between these exams were more than five days, the patient was excluded

from the study. A follicle collapse was considered upon the disappearance or decrease of at least 70% of its diameter.

To compare the groups of those who reported that they had a regular cycle and those who reported irregularity of cycles, they had to have similar characteristics so as to not influence the evaluation of the study variables. Both groups had to have a similar ovarian reserve, evaluated in this study by age, FSH, and the antral follicle count by ultrasound between the 2nd and 5th day of the cycle. Other factors can influence ovulation, such as thyroid function and serum prolactin levels. For this reason, both TSH values were matched as to the prolactinaemia between case and control groups. Although the menarche age, the number of pregnancies, births (parity), abortion, caesarean sections and Bilateral Tubal Ligation (BTL), do not have a direct relationship with the ovarian reserve or the possi-

bility of ovulation during the ovulatory cycle, we consider it important to also pair these variables, to ensure group comparability. Samples of the groups were thus paired according to age, the age of first menstruation (menarche), the number of pregnancies, births, abortions and cesarean sections, the number of antral follicles counted between 2nd and 5th day of the cycle, BTL count, and the amount of laboratory tests of FSH (IU/L), prolactin (mcg/L) and TSH (mU/L) (Table 2). All inclusion criteria were based on the fact that they are factors that influence the menstrual cycle and fertility of women, and they may become confounders.

Statistical analysis

The paired data was submitted to the Shapiro-Wilk test, standard deviation calculation and value of Z to evaluate the type of data distribution: normal or not normal. The t test was used for normally distributed variables and the Mann-Whitney's test for non-normal distribution and Fischer's test for binomial variables. The test to evaluate the correlation between the cycle of regular reporting and presence or absence of ovulation, was the Fischer's test. The program used to perform the statistical tests was the SPSS 22.0.

RESULTS

Only the variable with FSH values had a normal distribution curve ($P > 0.05$) according to the Shapiro-Wilk test. For this variable, there was the parametric t-test to assess the similarity between the groups. The other variables showed values with non-normal distribution ($P < 0.05$), and submitted to the Mann-Whitney's test. The groups were subjected to statistical tests to see whether they were similar to the average of the variables desirable for the pairing. Therefore, all variables of interest were matched to ensure the homogeneity between the case and control groups.

There were 199 patients who reported regular cycles and 29 who reported irregular cycles. Among the 199 patients who reported having regular menstrual cycles, 113 (57.78%) ovulated upon ultrasound monitoring and 86 (42.22%) patients did not. Among the 29 patients who reported having irregular cycles, 24 (82.76%) did not ovulate upon the cycle monitoring. Therefore, the patients who self-reported having irregular cycles had more than six times the likelihood of not ovulating in a menstrual cycle (Odds Ratio= 6.307). The chi-square Fisher test was found significant ($P < 0.0001$) (Table 2).

DISCUSSION

Menstruation can be conceptualized as the resulting periodic bleeding cycle (Deligeoroglou & Tsimaris, 2010). The ovarian cycle, because of the importance in steroidogenesis, and the endometrial cycle reflecting the end of the physiological changes of the shaft in the endometrium, name the phases of the menstrual cycle. Therefore, the proper functioning of the cortex, hypothalamic-pituitary-ovarian, endometrial axis is reflected on the regularity of menses and ovulation (Popat *et al.*, 2008) and concludes in primary closing events for reproductive purposes: ovulation physiological endometrial changes and formation of the corpus luteum.

The fertility rate of women with long or irregular cycles is smaller, even in women with normal body mass index (Jensen *et al.*, 1999). Infertility of ovulatory cause can reach up to a quarter of infertility etiologies and one of the questions in the clinical history of the patient is about the perception of the regularity of menstrual cycles. Evaluation of menstrual regularity, however, may not be a safe clinical parameter for the diagnosis of ovulation; there may be a lack of ovulation in women with regular menstrual cycles, and ovulation present in those with irregular menstrual cycles. In patients with amenorrhea,

lack of ovulation is expected and widely known (Lauritsen *et al.*, 2015). But many women cannot properly report on their cycle interval, days and amount of bleeding, stating only that the menstrual cycle is irregular. The assessment of ovulation through complementary examination such as ultrasound becomes a more accurate diagnosis of the presence of ovulation and the findings of Malcon & Cumming (2003) cast doubt on the concept of anovulatory cycles in eumenorrheic women (Malcolm & Cumming, 2003). Eumenorrheic women may have anovulatory cycles, like so, there is no absolute relationship between menstrual regularity and ovulation, and the anovulation may be a subclinical cycle dysfunction (Hambridge *et al.*, 2013). Carmina & Lobo (1999) observed 20 to 50% of anovulatory cycles in patients with self-reported regular cycles, but also observed that patients with prolonged interval between cycles do not necessarily have anovulation.

Another motivation for this study was to strengthen, together with current data, the need to take a detailed medical history, important for the initial investigation of infertility by the clinician. With technological advances, the clinical history often goes into the background, and the general gynecologist feels inhibited and uncertain about the importance of the anamnesis.

In our study, the patients who reported having regular menstrual cycles, correlated with ovulation monitoring showed the presence of ovulation, and who reported irregular menstrual cycles showed correlation with lack of ovulation on ultrasound scans. In the absence of other diseases, the report that the menstrual cycle is irregular, can facilitate and even drive the reasoning for the diagnosis of anovulation, given the significance of the statistical results.

CONCLUSION

The patient's information in the clinical interview about the presence of regular or irregular menstruation correlates with the presence or absence of ovulation. It is a question that should continue to be asked when collecting information from the clinical history, and should be valued when looking for the etiology of infertility. This report would be important to guide the diagnosis of ovulatory regularity of the patient.

CONFLICT OF INTERESTS

No conflict of interests have been declared.

Corresponding author:

Reinaldo Satoru Azevedo Sasaki
Centro de Reprodução Humana Hospital das Clínicas
Goiânia/GO - Brasil
E-mail: reinaldo_sasaki@yahoo.com.br

REFERENCES

- Artini PG, Monteleone P, Toldin MRP, Matteucci C, Ruggiero M, Cela V, Genazzani AR. Growth factors and folliculogenesis in polycystic ovary patients. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2007; 2:215-23.
- ASRM - Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2013; 99: 63.
- Carmina E, Lobo RA. Do hyperandrogenic women with normal menses have polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril.* 1999; 71:319-22.
- Chang CL, Wang TH, Horng SG, Wu HM, Wang HS, Soong YK. The concentration of inhibin B in follicular fluid: relation to oocyte maturation and embryo development. *Hum Reprod.* 2002;17:1724-8.

- Deligeoroglou E, Tsimaris P. Menstrual disturbances in puberty. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2010; 24:157-71
- Frank SS, Stark J, Hardy K. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2008;14:367-78.
- Fraser IS, Critchley HO, Broder M, Munro MG. The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. *Semin Reprod Med.* 2011;29:383-90.
- Gray SH. Menstrual Disorders. *Pediatr Rev.* 2013;34:6-19.
- Hambridge HL, Mumford SL, Mattison DR, Ye A, Pollack AZ, Bloom MS, Mendola P, Lynch KL, Wactawski-Wende J, Schisterman EF. The influence of sporadic anovulation on hormone levels in ovulatory cycles. *Human Reproduction.* 2013; 28:1687-94.
- Jensen TK, Scheike T, Keiding N, Schaumburg I, Grandjean P. Fecundability in relation to body mass and menstrual cycle patterns. *Epidemiology.* 1999;10:422-8.
- Lauritsen MP, Pinborg A, Loft A, Petersen JH, Mikkelsen AL, Bjerre MR, Nyboe Andersen A. Revised criteria for PCOS in WHO Group II anovulatory infertility – a revival of hypothalamic amenorrhea? *Clin Endocrinol.* 2015; 82:584–91.
- Liu K, Case A; Reproductive Endocrinology and Infertility Committee; Family Physicians Advisory Committee; Maternal-Fetal Medicine Committee; Executive and Council of the Society of Obstetricians. Advanced reproductive age and fertility. SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011; 33: 1165-75.
- Malcolm CE, Cumming DC. Does anovulation exist in eumenorrheic women? *Obstet Gynecol.* 2003;102:317-8.
- Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. *PLoS Med.* 2012; 9:e1001356.
- Mikolajczyk RT, Stanford JB, Ecochard R. Multilevel model to assess sources of variation in follicular growth close to the time of ovulation in women with normal fertility: a multicenter observational study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2008;6:61.
- Moore KL. *Embriologia clínica.* 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.
- NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence. Fertility: Assessment and treatment of people with Fertility Problems. NICE Clinical Guidelines, No.156.) London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists (UK); 2013.
- Popat VB, Prodanov T, Calis KA, Nelson LM. The menstrual cycle. A biological marker of general health in adolescents. *Ann NY Acad Sci.* 2008;1135:43-51.
- Salmassi A, Schmutzler AG, Schaefer S, Koch K, Hedderich J, Jonat W, Mettler L. Is granulocyte colony-stimulating factor level predictive for human IVF outcome? *Hum Reprod.* 2005; 20:2434-40.
- Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM, Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013;11:66.
- Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, PA; 2005.
- United Nations. Population Commission, United Nations. Reproductive Rights and Reproductive Health: A Concise Report. POP/623. United Nations; 1996.
- Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, Sullivan PS, Vanderpoel S; International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology; World Health Organization. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Fertil Steril.* 2009; 92:1520-4.

Anexo 13 – Normas para publicação no Journal of Woman's Health

9.1.1.



Author Benefits Program

Author Benefits Program

9.1.2.

Manuscript Submission Guidelines

10. Mary Ann Liebert, Inc. Submission Benefits Package

Your submission to *Journal of Women's Health* provides you with robust tools and support to ensure maximum impact and readership for your work. By submitting your manuscript, you'll receive:

- Rapid, rigorous peer-review and editorial attention
- Immediate deposit to PubMed and other indexing services upon online publication
- Exposure to thousands of thought-leaders in your field, maximizing readers, citations, and downloads
- Fast Track online-ahead-of-print publication
- Global availability in over 170 countries
- Open Access publication options

10.1.1.

Submitting Your Manuscript

Submitting your manuscript to *Journal of Women's Health* delivers a comprehensive benefits program that ensures high-quality review of your research and maximum impact for your work. *Journal of Women's Health* carries a manuscript processing charge* of \$49.00 USD upon submission of each new manuscript.

Upon payment, you will be provided a Manuscript Submission Code, and will be prompted to enter this information when uploading your files to our peer-review system. *Please note:* Securing a token does not automatically create an account in our peer-review system. If you do not already have an account, you will be asked to create one before you can begin your submission.

Submissions do not need to be completed at once. Submitting authors/agents may begin the submission process, save their work, and return to the site to complete the upload(s) at a later time. There is no limit on the number of times one can save their work and subsequently resume the submission. Doing so will not incur additional charges.

Click here to submit your paper via our fast and user-friendly electronic submission system.

10.1.2.

Manuscript Revisions

Processing charges and submission codes are NOT required for revisions to previously submitted papers. To upload a revision of a paper, the submitting author should log in to their Author Center at <http://mc.manuscriptcentral.com/womenshealth> and click on "Revised Manuscripts in Draft." The paper will appear in this area, and the submitting author will be able to upload revised files without paying any charges or entering a submission code.

Please be sure to follow the Instructions for Authors below on Manuscript Preparation. Authors whose submissions do not comply with the Instructions for Authors will have their papers un-submitted so that the file(s) may be adjusted accordingly. Directions regarding the necessary corrective actions will be provided in an email to the corresponding author at the time the paper is un-submitted. The submitting author/agent will then be provided the opportunity to re-upload the corrected file(s). If a paper is un-submitted, the paper will reside in the corresponding author's "Author Center" as a draft, and the submitting author/agent will be able to make the necessary adjustments and re-upload the paper without incurring another manuscript processing charge.

**The manuscript processing charge is independent of editorial decision and is non-refundable.*

10.1.3.

Instructions for Authors

Journal of Women's Health, a peer-reviewed journal, focuses on diseases and medical conditions that hold greater risk for and are more prevalent among women. It features clinically oriented papers, but review papers and case reports are also considered for publication. The emphasis of the Journal is on clinical research, especially in clinical trials, and on the basic science components relevant to those trials. The Journal does not publish papers that have been submitted elsewhere.

Be prepared to enter:

- The title of the article.
- You will be asked to enter the full names and institutional affiliations of all authors, the name (with complete address, phone and fax numbers, and e-mail address) to whom correspondence should be directed.
- A running title of no more than 45 characters (including spaces).
- Provide a structured Abstract of no more than 250 words, stating the background, methods, results (including the sample size), and conclusions drawn from the study.
- You will be asked to enter 3–5 keywords or phrases.
- Papers should contain original data concerning the course (prognosis), cause (etiology), diagnosis, treatment, prevention, or economic analysis of a clinical disorder or an intervention to improve the quality of healthcare.

You will also be asked for the names and e-mail addresses of at least five potential preferred reviewers familiar with the field. Please make sure preferred reviewers are not from your university or institution with whom you have collaborated. Anyone whom the author does not want to be considered should also be named as a non-preferred reviewer.

The author will also be asked to confirm that the material has not been published or submitted for publication elsewhere. All material published in the Journal will be copyrighted by Mary Ann Liebert, Inc.

AUTHORSHIP

All authors, including the co-authors, should be responsible for a significant part of the manuscript. All authors and co-authors should have taken part in writing the manuscript, reviewing it, and revising its intellectual and technical content. Any author whose name appears on a paper assumes responsibility and accountability for the

results.

PREPARATION OF MANUSCRIPT

All manuscripts must be prepared in accordance with the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted for Biomedical Journals." Prepare text of manuscripts in Microsoft word double spaced. Leave ample margins on the sides, top, and bottom of pages. The order of items in the manuscript is: title page, abstract, text, acknowledgments, references, reprint address, legends, and tables. Each page, including the title page, must be numbered in the upper right-hand corner. Number pages consecutively.

Text. Maximum word count should not exceed 4000 words. In general, the text (which must be double spaced) should be organized under the headings: Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, and Conclusions. Use only standard abbreviations, which can be found in the AMA's *Manual for Authors & Editors* or the *Council of Biology Editors Style Manual*. At first usage, spell out terms and give abbreviations in parentheses. Thereafter, use only abbreviations. It is not necessary to spell out standard units of measure, even at first usage. Use generic names for drugs if possible. If you wish to use a proprietary drug name the first time it appears, use the generic name followed by the proprietary name, manufacturer, and city in parentheses.

Acknowledgments. The author should acknowledge only those people and their institutions that have made significant contributions to the study.

Letters to the Editor

Journal of Women's Health will consider Letters to the Editor commenting on the scientific content of an article published in the Journal. Letters should not exceed 400-500 words of text and 5 references. Letters submitted for publication must be original and must not be submitted to any other publication simultaneously.

Disclosure Statement

Immediately following the Acknowledgments section, include a section entitled "Author Disclosure Statement." In this portion of the paper, authors must disclose any commercial associations that might create a conflict of interest in connection with submitted manuscripts. This statement should include appropriate information for EACH author, thereby representing that competing financial interests of all authors have been appropriately disclosed according to the policy of the Journal. It is important that all conflicts of interest, whether they are actual or potential, be disclosed. This information will remain confidential while the paper is being reviewed and will not influence the editorial decision. Please see the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals at <http://www.icmje.org/index.html#conflicts> for further guidance. If no conflicts exist, the authors must state "No competing financial interests exist."

When naming your figure files, please label them with the corresponding author's last name, followed by a period (.), and then list the figure number. Ex: Jones.Fig1. Label figures and tables inside the files in addition to naming the file with the figure or table number. (ie: When figures or table files are opened, the figure or table number should appear inside the file.)

10.1.4. IMPORTANT:

Please upload individual files of all manuscript material — do NOT upload a single PDF file containing all text, figure, and table files of your paper. Once all individual files are uploaded on to Manuscript Central, the system will automatically create a single PDF proof for you and the peer-review process.

If no conflicts exist, the authors must state "No competing financial interests exist."

References. References must be prepared double spaced and numbered consecutively as they are cited in the text (using superscript numbers). References appearing for the first time in tables and figures must be numbered in sequence with those cited in the text where the table or figure is mentioned. Use journal abbreviations as provided by MEDLINE, National Library of Medicine. List all authors when there are six or less. When there are more than six, list the first three, followed by et al. If references to personal communications or unpublished data are used, they are not to be in the list of references. They should be referred to in the text in parentheses: (F. P. Haseltine, personal communication). Include, among the references, papers accepted but not yet published; designate the journal, and add "In Press." The maximum number of references may not exceed 100.

Sample references are:

- *Journal paper with up to six authors:* 1. Karan LD, Hoegerman GS. Chemical dependency, HIV infection, and motherhood: A case presentation and discussion. *Pediatr AIDS HIV Infect* 1991;2:284-295.
- *Journal paper with more than six authors:* 2. Marana R, Luciano AA, Muzii L, et al. Reproductive outcome after ovarian surgery: Suturing versus nonsuturing of the ovarian cortex. *J Gynecol Surg* 1991;7:155-162.
- *Book:* 3. Pritchard JA, MacDonald PC, Gant NF. Williams obstetrics, 17th ed. Norwalk, CT: Appleton-Century-Crofts, 1985:457-469.
- *Edited book:* 4. Baggish MS, Barbot J, Valle RF, eds. Diagnostic and operative hysteroscopy. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1989.
- *Chapter in a book:* 5. March CM. Hysteroscopy for infertility. In: Baggish MS, Barbot J, Valle RF, eds. Diagnostic and operative hysteroscopy. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1989:136-145.

Reprint Address. Following the references, provide the name and complete address of the person to whom reprint requests should be sent.

Legends. You may enter the legends for each image as you upload each individual file, or you may upload a separate file for legends. Each legend for illustrations must be double spaced. In the legend, provide explanations for any abbreviations, arrows, etc. on the art work. If the illustration is taken from a copyrighted publication, credit must be given in the legend.

Tables. Prepare tables double spaced, each as a separate file, and provide a title for each table. Cite tables in sequence in the text. Explain abbreviations used in the body of the table in footnotes. If the table is taken from a copyrighted publication, credit must be given in a footnote. Maximum tables in a submission is 5. Tables must be saved in Microsoft word.

Figures. Cite figures consecutively in the manuscript within parentheses: *Example:* These keratotic areas can be confused with condyloma (Fig. 8A). A legend should be supplied for each illustration, and all legends numbered consecutively and provided (double spaced). Figures should be numbered in the order cited in the text. Images should not show the name of the manufacturer. Maximum figures in a submission is 5.

Electronic submission of art follows these caveats:

- Do not include any illustrations as part of your text file.
- Do not prepare any figures in Word as they are not workable.
- Line illustrations must be submitted at 1200 DPI.
- Halftones and color photos should be submitted at a minimum of 300 DPI.
- Adobe is the preferred software. Do NOT submit PowerPoint files.
- Save art as either TIFF or EPS files. Avoid submitting JPEG files.
- Color art must be saved as CYMK not RGB.

PERMISSIONS

Materials taken from other sources must be accompanied by a written statement from both author and publisher giving permission to the Journal for reproduction. If clearance is required by the author's institution, statements concerning such clearance should be provided in the manuscript. Obtain and submit written permission from authors to cite unpublished data or papers still in press.

REPRINTS

Reprints may be ordered by following the special instructions that will accompany page proofs, and should be ordered at the time the corresponding author returns the corrected page proofs to the Publisher. Reprints ordered after an issue is printed will be charged at a substantially higher rate.

PUBLISHER

The Journal is published by Mary Ann Liebert, Inc., 140 Huguenot Street, New Rochelle, NY 10801-5215. Telephone: (914) 740-2100; fax: (914) 740-2101; E-mail: info@liebertpub.com

Anexo 14 – Artigo submetido para publicação do Journal of Woman's Health

JOURNAL OF Women's Health

Journal of Women's Health

OVULATORY STATUS IN OVERWEIGHT WOMEN

Journal:	<i>Journal of Womens Health</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Sasaki, Reinaldo ; Universidade Federal de Goias, Department of Gynecology and Obstetrics. Laboratory of Human Reproduction.; Approbato , Mário ; Universidade Federal de Goias, Department of Gynecology and Obstetrics Giviziez, Christiane; Universidade Federal de Goias, Department of Gynecology and Obstetrics. Laboratory of Human Reproduction. Fleury, Eliamar; Universidade Federal de Goias, Department of Gynecology and Obstetrics. Laboratory of Human Reproduction. Zanluchi, Neuma; Hospital for tropical diseases Maia , Mônica ; Universidade Federal de Goias, Department of Gynecology and Obstetrics. Laboratory of Human Reproduction
Keyword:	obesity, reproductive health, Menstrual Cycle, gynecology
Manuscript Keywords (Search Terms):	ovulation, ultrasonography, overweight, obesity
Abstract:	Background: Obesity is one of the extra hypothalamic-pituitary-ovarian axis factors that can influence ovulation and the menstrual cycle. As menstrual regularity is closely related to the presence or absence of ovulation, study the association of these factors with body mass index will help this quantification. Objective: To evaluate the association between the absence of ovulation in the ultrasonographic monitoring of ovulation cycle and changes in the weight of infertile patients of a university of infertility. Materials and Methods: Case-control study with 228 patients treated at a university center in Goiania, divided according to the absence (cases = 110) or the presence of ovulation (controls = 118) and evaluated as: normal body mass or above normal. Data analysis was performed using SPSS 22.0. Differences in proportions were assessed by X² test Pearson, Fisher and Wilcoxon test. The value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. Results: The groups were comparable in age, age at menarche, number of pregnancies, deliveries, cesarean sections and abortions, number of antral follicles, dosage of FSH, prolactin and TSH. Among the anovulatory patients, 57 were overweight, while among ambulatory patients, 44 were in this same category of BMI. The odds ratio was 1.8655, with significant p value ($p < 0.05$). Conclusion: There was a combination of lack of ovulation in ultrasound

Mary Ann Liebert Inc., 140 Huguenot Street, New Rochelle, NY 10801

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
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
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

	monitoring the ovulation cycle with increased body mass index, there was therefore a higher risk of anovulation in patients with BMI higher than normal.

SCHOLARONE™
Manuscripts

Mary Ann Liebert Inc., 140 Huguenot Street, New Rochelle, NY 10801

Introduction

The integrity of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis is essential for ovulation and regular menstrual cycles, and external factors may influence this complex feedback system.¹

Obesity is one of the factors that can influence the menstrual cycle. It can be defined as a disease characterized by excessive accumulation of body fat, due positive energy balance, causing health effects, with significant loss in quality and lifetime.² According to the Ministry of Health of Brazil, in the adult population of the Brazilian capitals, the prevalence of overweight is 49.1% among women. In Goiania, the state capital of Goiás (Brazil), 48.1% of women are overweight and 16.3% are obese.³

Due to the increasing prevalence of overweight and obesity, it is important to investigate their effects on the reproductive health of women and quantify the strength of association with ovulation and menstrual irregularity.⁴ As menstrual regularity is closely related to endocrine physiology and ovulation, study the association of these factors with body mass index (BMI) will help this quantification.

The objective of the research is to assess whether there is an association between the presence or absence of ovulation in the presence of overweight / obesity calculated by BMI in infertile patients of a university service, which do not have Polycystic Ovary Syndrome.

Materials and methods

Case-control study performed at the Human Reproduction Laboratory of the Clinical Hospital (Lab Rep HC/UFG). It was evaluated 1.356 ultrasound monitoring reports of ovulation performed in service between January 2011 and December 2015. For n calculation, with 80% power test, the number of cases and control needed was 105 each.

After collecting the data of ovulation monitoring form, it was named case the anovulatory patients in the cycle. The study included patients with infertility for at least one year, aged 18 to 38 years, no more than 10 mm follicle on 1st examination, antral follicle count between 3 and 12 in each ovary counted between 2 and the 5th day of the cycle, absence of prior cystectomy or oophorectomy, and endometriomas's absence. It was selected 148 cases.

The control group, consisting of reports of patients who ovulate on the monitored cycle, was randomly selected, and the same inclusion criteria of group of cases it was applied. The presence of ovulation in the control group was considered only in those cycles in which the follicle reached at least 16mm in diameter. It was considered follicular collapse the disappearance or decrease of at least 70% of the diameter. It was selected 154 controls.

Later, the medical records of patients were accessed, and applied exclusion criteria, consolidating a total of 110 cases (patients who did not ovulate on the monitored cycle) and 118 cases (patients who ovulated on the monitored cycle). Exclusion criteria were patients with low weight (BMI <18.5 kg/m²), follicle stimulating hormone (FSH) above 10 IU/L, diagnosis of

endometriosis stages III and IV, Hormone Stimulant Thyroid (TSH) lower than 0.4 or higher than 4,5 mU/L, prolactinaemia above 20 ng/ml, diagnostic Polycystic Ovary Syndrome and smokers. The inclusion and exclusion criteria are based on the fact that they are factors that influence the menstrual cycle and fertility of women (confounders). At this point we have access to BMI data of patients, verifying the presence or absence of exposure factor (overweight/obesity). Henceforth, the presence of overweight or obese patients will be denominated "BMI above the normal."

The ovulatory status of the study variables was: absence or presence of ovulation monitored in the cycle. The exposure variables were BMI normal or patients classified with a BMI above normal (Figure 1).

Patients were classified according to BMI according to the WHO as normal weight (18.5 to 24 kg/m²), above normal (> 25 Kg/m²).²

Patients were subjected to biometric examination with an assessment of height and weight on a scale WELMY, W110H model. The monitoring of the ovulation was performed starting at 2° to 5° day of the cycle, with new reviews from the 10th day of the cycle until ovulation occurs or until day 16 if not occur developing follicle(s) dominating or follicular collapse. The counting of antral follicles was performed according to the technical recommendations of Broekmans et al. (2010) between the 2nd and 4th day of the spontaneous menstrual cycle.⁵ The ultrasound equipment used was LOGIQ P6 model manufactured by General Electrics (GE). The examinations were performed by doctors of Human Reproduction Laboratory HC-UFG.

Comparability between the case and control groups was confirmed by checking the pairing of the following variables: age (years), the first menstruation age (menarche), number of pregnancies, of children born up to 22 weeks of gestational age (Parity), number of abortions, the counted number of antral follicles between 2 and 5th day of the cycle, presence of bilateral tubal ligation (BTL) and the value of laboratory tests of FSH (IU/L), prolactin (mcg/L) and TSH (mU/L).

To assess whether the patients in the case group and the control group had a different BMI on the classification of the WHO between normal weight or overweight, it was performed chi-square statistical test's Pearson (χ^2) and calculated the Odds Ratio. For the statistical analysis we used the SPSS 22.0 Program.

In the study, we used the database of medical records of patients in the Human Reproduction Laboratory of the Clinica's Hospital, Federal University of Goiás. No informed consent of patients was needed. The study was approved by the Ethics Committee of the Clinica's Hospital, Federal University of Goiás.

Results

After evaluation of the statistical tests of case and control groups to see if they were comparable, it was found that the variables are matched, not being necessary adjustments. (Table 1).

In Table 2 are described average, confidence interval and the standard deviation of the variables of the groups of anovulatory and ovulatory patients.

The height of anovulatory patients ranged from 1.40 to 1.80 m ($\bar{x} = 1.60 \pm 0.07$), the weight between 41.5 and 105 kg ($\bar{x} = 65.60 \text{ Kg} \pm 12.52$) and BMI between 18.11 and 38.96 kg/m² ($\bar{x} = 25.64 \text{ Kg/m}^2 \pm 4.24$). In the group of ovulatory patients, height was 1.45 to 1.73 m ($\bar{x} = 1.60 \pm 0.063$), weight 45.2 to 97.5 Kg ($\bar{x} = 63.29 \text{ Kg} \pm 10.77$) and BMI 18.25 to 36.40 kg/m² ($\bar{x} = 24.76 \text{ Kg/m}^2 \pm 3.81$).

Table 3 and Figure 2 relates the distribution of patients, according to ovulation, categorized by BMI. From a total of 228 patients, 110 were anovulatory according monitoring ovulation and 118 were ovulatory. Among the anovulatory patients, 57 were overweight, while among ovulatory patients, 44 were in this same category of BMI. The odds ratio was 1.8087, with significant p value ($p < 0.05$).

Discussion

Infertility is a disease of the reproductive system, defined by the inability to achieve a clinical pregnancy after 12 months or more of regular and unprotected sexual intercourse.⁶ WHO estimates that 48.5 million couples worldwide are infertile.⁷ Ovulatory infertility can reach up to a quarter of infertility etiologies. As obesity acts on ovarian function, evaluation parameters of the body mass of the infertile patient took relevant role.^{8,9} Ovulation sets the cycle regularity, and both extra factors as intraovarian regulate folliculogenesis and should be a balance between them. Any imbalance between the extra and intra ovarian factors may result in an abnormal folliculogenesis.¹⁰

The clinical evaluation of menstrual regularity, however, may not be a reliable parameter for the diagnosis of ovulation. The assessment of ovulation by ultrasound becomes a more accurate diagnosis of ovulation.¹¹

Obesity is a complex multifactorial disease, developed by the interaction between the person's genotype and the environment.¹² The report that obesity impact on fertility dates back to Hippocrates, who wrote in his "Essay on the Scythians":

People with such a constitution cannot be prolific [...] obesity and flaccidity are to blame. The uterus is unable to receive the semen and they menstruate little and infrequently.¹³

Most obese women do not have fertility disorders, but obesity may negatively influence the menstrual cycle and fertility, and one mechanism, is the absence of ovulation.¹⁴ Estudos encontraram associações entre excesso de peso ou obesidade e menstruação irregular em mulheres.¹⁵ Beyond risks during pregnancy, the obesity on puerperium is associated with the occurrence of infectious complications in the postpartum period, such as infection of surgical wounds, urinary tract infection and need of antibiotics.¹⁶

The methodology of the study was careful, and selection bias was mitigated by the rigidity of the inclusion and exclusion criteria. Comparability of the groups was ensured by evaluation of the pairing of the possible confounding

variables. The observer bias was mitigated because there was blinding about the exposure factor in both the study group and in the control group, avoiding bias in collecting information.

Although most obese women do not exhibit infertility, when obesity influences the cycle control and ovulation, can have impact negative on female fertility.¹⁴ With the increasing prevalence of children and women with overweight and obesity, the interference of those with menstrual regularity, and consequently on fertility, acquires increasingly greater importance. There are many studies involving infertile patients with overweight and obesity, but the samples in most cases include or are limited to patients with polycystic ovaries. In this research, the lack or absence of ovulation was assessed by analyzing the body mass index of patients, excluding those with polycystic ovaries.

Our results were coincident with many studies in the literature, such as Kuchenbecker et al. (2010), who observed association between anovulation and overweight.¹⁷ It also corroborated with other studies that indicate increased risk of oligo and anovulation in obese women, as Brewer and Balen (2010) and Oliveira (2010), even among those women who have regular menstrual cycles.^{18, 19, 20} Obesity had also been associated with oligomenorrhea and anovulation by Yilmaz et al. (2009).²⁰ The chance of patients with BMI above normal did not ovulate is about 1.8 times greater than in those patients with normal BMI.

It is possible that both the excess weight and infertility are symptoms of the same pathology. Although obesity decreases fertility, it is unclear how much weight loss could increase it in overweight patients.²¹

The fertility treatment in subfertile women with overweight and obesity differs between countries and treatment centers. In the Netherlands, in some centers, in case of excess weight women, the treatment is not performed. At other fertility centers women overweight or obese are treated regardless of their BMI. The British Fertility Society advises inform women with a BMI above 30 kg/m² that they tend to take longer to get pregnant and if they are not ovulating, weight loss increases the chances of conception. While there is enough convincing evidence that weight reduction, eventually leads to more spontaneous pregnancies, the objective is to reduce the complications of excess weight during pregnancy.⁹

The American Society for Reproductive Medicine and the American College of Obstetrics no published guidelines for clinical management of obese infertile patients.²² The institutions that restrict the treatment of overweight patients justify the restrictions by high costs and limited funding of the procedures, decrease of the success and increased risk of complications in pregnancy.²³ Restrictions on fertility treatments in patients with high BMI often do not address issues of justice and may violate a woman's right to autonomy. Those patients with increased BMI can be discriminated and without access to treatment.

Our study indicates that patients with excess body mass, without other diseases were associated with anovulation. It is a contribution to clarify these issues.

Limitations

We considered as a limiting factor, the fact that in our study, monitoring of ovulation is performed in a single cycle, and there may be variations between the follicular growth cycles of the same woman. However, this procedure to monitor in one cycle is adopted by most human reproduction services.²⁴

Conclusions

There was an association of lack of ovulation to ultrasonographic monitoring of ovulation cycle with increased body mass index, with higher risk of anovulation in patients above the normal weight.

Author disclosure statement

No competing financial interest exists.

BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

1. Speroff L, Fritz MA. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p.540.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Obesity and Overweight, Fact sheet No. 311. Geneva: In World Health Organization, update jan 2015. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> . Accessed Apr 19, 2015.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigitel Brasil 2014: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. Available at: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2014.pdf. Accessed Jan 29, 2016.
4. Wei S, Schmidt MD, Dwyer T, Norman RJ, Venn AJ. Obesity and Menstrual Irregularity: Associations With SHBG, Testosterone, and Insulin. Obesity 2009 May;17(5):1070-76.

5. Broekmans FJM, De Ziegler D, Howles CM, Gougeon A, Trew G, Olivennes

F. The antral follicle count: Practical recommendations for better
standardization. *Fertil Steril* 2010;94(3):1044-51.

6. ASRM. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*

2013;99:63. Available at:

https://www.asrm.org/uploadedFiles/ASRM_Content/News_and_Publications/Practice_Guidelines/Committee_Opinions/Definitions_of_infertility.pdf. Accessed
Apr 18, 2015.

7. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA.

National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A
Systematic Analysis of 277 Health Surveys. *PLoS Med* 2012;9(12):e1001356.

8. Nardo LG, Chouliaras S. Definitions and Epidemiology of Unexplained

Female Infertility. In: *Unexplained Infertility*. New York: Springer; 2015.p.21-25.

9. NICE. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health

(UK). Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems.

London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists (UK); 2013 Feb.

(NICE Clinical Guidelines, No.156). Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247932/>. Accessed 10 ago 2015.

10. Frank SS, Stark J, Hardy K. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2008;14(4):367-378.

11. Malcolm CE, Cumming DC. Does anovulation exist in eumenorrheic women? *Obstet Gynecol* 2003;102(2):317-318.

12. NHI - National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health (2011). The Practical Guide: Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults (NIH Publication No. 00-4084). Available at: http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/prctgd_c.pdf. Accessed May 25, 2015.

13. Lloyd GER, ed. Hippocratic writings. London: Penguin Books, 1978.

14. ASRM. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction: an educational bulletin. *Fertil Steril* 2008;90:S21-S29.

15. Chin V, Censani m, Lerner S, Conroy R, Oberfield S, McMahon D, Zitsman J, Fennoy I. Gonadal dysfunction in morbidly obese adolescent girls. *Fertil Steril* 2014;101(4):1142-48.

Mary Ann Liebert Inc., 140 Huguenot Street, New Rochelle, NY 10801

16. Paiva LV et al. Obesidade materna em gestações de alto risco e complicações infecciosas no puerpério. Rev Assoc Med Bras Ago 2012;58(4):p.453-58.
17. Kuchenbecker WK, Groen H, Zijlstra TM, Bolster JH, Slart RH, Van Der Jagt EJ, Kobold AC, Wolffenbuttel BH, Land JA, Hoek A. The subcutaneous abdominal fat and not the intraabdominal fat compartment is associated with anovulation in women with obesity and infertility. J Clin Endocrinol Metab 2010 May;95(5):2107-12.
18. Brewer CJ, Balen AH. The adverse effects of obesity on conception and implantation. Reproduction 2010;140:347-364.
19. Oliveira FR, Lemos CNCD. Obesidade e reprodução. Femina 2010 May;38(5):245-249.
20. Yilmaz N, Kilic S, Kanat-Pektas M, Gulerman C, Mollamahmutoglu L. The relationship between obesity and fecundity. J Womens Health 2009;18(5):633-636.
21. Koning AMH, Kuchenbecker WKH, Groen H, Hoek A, Land JA, Khan KS, Mol BWJ. Economic consequences of overweight and obesity in infertility: a

framework for evaluating the costs and outcomes of fertility care. Human
Reproduction Update 2010;16(3):246–254.

22. Vahratian A, Smith YR. Should access to fertility-related services be
conditional on body mass index? Hum Reprod 2009;24(7):1532–37.

23. Nelson S, Fleming R. ESHRE ETHICS AND LAW TASK FORCE. ESHRE
Task Force on Ethics and Law 23: medically assisted reproduction in singles,
lesbian and gay couples, and transsexual people. Human Reproduction
2014;29(9):1859–65. Available at: [https://www.eshre.eu/Specialty-](https://www.eshre.eu/Specialty-groups/Special-Interest-Groups/Ethics-and-Law/Documents-of-the-Task-Force-Ethics-Law.aspx)
[groups/Special-Interest-Groups/Ethics-and-Law/Documents-of-the-Task-Force-](https://www.eshre.eu/Specialty-groups/Special-Interest-Groups/Ethics-and-Law/Documents-of-the-Task-Force-Ethics-Law.aspx)
[Ethics-Law.aspx](https://www.eshre.eu/Specialty-groups/Special-Interest-Groups/Ethics-and-Law/Documents-of-the-Task-Force-Ethics-Law.aspx). Accessed May 12, 2016.

24. Mikolajczyk RT, Stanford JB, Ecochard R. Multilevel model to assess
sources of variation in follicular growth close to the time of ovulation in women
with normal fertility: a multicenter observational study. Reprod Biol Endocrinol
2008 Dec;6:61.

Table 1 – Characteristics of the two study groups. Lab Rep HC/UFG 2016.

	Case (n= 110)	Control (n= 118)	p Value
Age (years)	32,45 ± 4,13	32,66 ± 3,95	0,745*
Menarch (years)	12,56 ± 1,75	12,61 ± 1,67	0,621*
Pregnancies	1,25 ± 1,50	1,36 ± 1,36	0,346*
Parity	0,95 ± 1,22	0,99 ± 1,26	0,844*
Abortions	0,29 ± 0,76	0,37 ± 0,74	0,191*
Number of antral follicles	12,86 ± 4,37	13,32 ± 3,86	0,294*
Fsh (U/l)	6,11 ± 1,98	5,92 ± 1,61	0,425**
Prolactin (mcg/L)	12,17 ± 4,04	12,09 ± 3,98	0,957*
TSH (mU/L)	1,82 ± 0,749	1,775 ± 0,844	0,350*

Lab Rep HC/UFG= Human Reproduction Laboratory of the Clinica's Hospital;
n= number; *= Teste de Mann-Whitney; **= Teste de t

Table 2 - Frequency distribution of the variables of groups of anovulatory and ambulatory patients according to BMI. Lab Rep HC/UFG 2016.

	Case (n= 110)		Control (n= 118)	
	Average (SD)	CI (95%)	Average (SD)	CI (95%)
Age (years)	32,45 ± 4,13	31,67 - 33,24	32,66 ± 3,95	31,91 - 33,37
Menarch	12,56 ± 1,75	11,16 - 13,24	12,61 ± 1,67	12,28 - 12,90
Pregnancies	1,25 ± 1,50	-0,28 - 1,08	1,36 ± 1,36	1,07 - 1,56
Parity	0,95 ± 1,22	-0,36 - 0,76	0,99 ± 1,26	0,73 - 1,20
Abortions	0,29 ± 0,76	-0,36 - 0,76	0,37 ± 0,74	0,23 - 0,49
Exposure (months)	80,97 ± 50,88	71,32 - 90,64	93,96 ± 4,36	7,11 - 8,74
Weight (Kg)	65,60 ± 12,52	53,25- 70,55	63,29 ± 10,77	61,33 - 65,26
Stature (m)	1,60 ± 0,07	1,55- 1,65	1,60 ± 0,063	1,58 - 1,61
BMI (Kg/m²)	25,64 ± 4,24	20,95 - 27,09	24,76 ± 3,81	24,07 - 25,46
Number of antral follicles	12,86 ± 4,37	6,11 - 17,89	13,32 ± 3,86	12,59 - 14,04
FSH (UI/L)	6,11 ± 1,98	5,50 - 8,42	5,92 ± 1,61	5,62 - 6,20
Prolactin (mcg/L)	12,17 ± 4,04	8,51 - 18,85	12,09 ± 3,98	11,32 - 12,80
TSH (mU/L)	1,824 ± 0,749	1,683 - 1,966	1,775 ± 0,844	1,622 - 1,929

Lab Rep HC/UFG= Human Reproduction Laboratory of the Clinica's Hospital;
n= number; CI= Confidence Interval; SD= Standard Deviation.

Table 3 – Distribution of 228 patients according to ovulation, categorized according to BMI. Lab Rep HC/UFG 2016.

	n	Anovulatory (case)	Ovulatory (control)	OR	CI	p* Value
BMI above normal	101	57	44	1,8087	1,0664 – 3,0677	0,0273
BMI Normal	127	53	74			
Total	228	110	118			

Lab Rep HC/UFG= Human Reproduction Laboratory of the Clinica's Hospital;
n= number; * $\chi^2=4,871$, Pearson's test; OR= *Odds Ratio*; CI= Confidence
Interval.

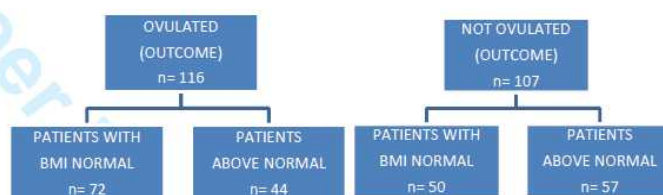


Figure 1 – Evaluation of the flow chart of the presence of ovulation in overweight and normal patients. Lab Rep HC-UFG 2016.

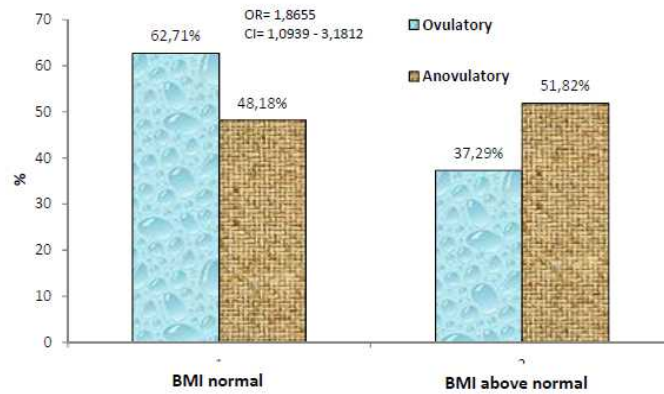


Figure 2 - Distribution of 228 patients according ovulation categorized according to BMI. Lab Rep HC/UFG 2016.