

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Clomifeno versus Progesterona em Protocolo de Estimulação Ovariana em Pacientes com Baixa Resposta Ovariana: Ensaio Clínico Randomizado Aberto

Pesquisador: RICARDO FRANCALACCI SAVARIS

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 91577925.0.0000.5327

Instituição Proponente: HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 7.908.665

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo do projeto e das Informações Básicas da Pesquisa PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2277839, de 06/10/2025.

Este estudo é um ensaio clínico randomizado de não-inferioridade aberto que visa comparar a eficácia do uso oral de progesterona micronizada versus clomifeno como adjuvantes ao protocolo de estimulação como bloqueadores da ovulação espontânea e no número de oócitos captados em pacientes com baixa resposta ovariana. Serão incluídas 200 pacientes classificadas como POSEIDON grupos 3 e 4, randomizadas para receber progesterona (200 mg via oral) ou clomifeno 100mg/dia, iniciando no segundo ou terceiro dia do ciclo menstrual até o dia da indução da ovulação (trigger). O desfecho primário será a taxa de inibição da ovulação nos ciclos com CC versus Progesterona. Os desfechos secundários incluem a taxa de nascidos vivos cumulativa por ciclo de aspiração folicular, o número de oócitos recuperados, taxa de fertilização, número de embriões disponíveis e taxa de gravidez clínica. O estudo será conduzido na Clínica Proser em Porto Alegre, com seguimento de 24 meses por paciente.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário

Comparar a taxa de inibição da ovulação nos ciclos com CC versus Progesterona.

Endereço: Av. Protásio Alves, nº 211, Portão 4, Bloco C, 5º andar

Bairro: Rio Branco

CEP: 90.410-000

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-6246

Fax: (51)3359-6246

E-mail: cep@hcpa.edu.br

Continuação do Parecer: 7.908.665

Objetivos Secundários

- Comparar o perfil das pacientes
- Comparar o número de oócitos recuperados entre os grupos
- Avaliar a taxa de maturação oocitária (oócitos MII)
- Comparar o número de embriões disponíveis para criopreservação
- Analisar a taxa de fertilização e desenvolvimento embrionário
- Comparar as taxas de gravidez clínica e bioquímica
- Comparar as taxas de cancelamento de ciclos
- Comparar a taxa de nascido vivo cumulativa por ciclo de aspiração folicular entre progesterona e clomifeno como adjuvantes ao protocolo PPOS em pacientes com baixa resposta ovariana.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A relação risco/benefício é aceitável.

Riscos:

O presente projeto não acrescenta riscos adicionais aos procedimentos de fertilização assistida que já são feitos na Clínica Proser. Os riscos associados à participação no estudo incluem: Possíveis efeitos adversos dos medicamentos (progesterona: cansaço, inchaço, dor de cabeça, alterações no peso, alterações no apetite, inchaço abdominal e sonolência - 1 a 3 horas após tomada da medicação; clomifeno: ondas de calor, distúrbios visuais, desconforto abdominal).

Benefícios:

Benefícios diretos: acesso a protocolo de estimulação ovariana potencialmente mais eficaz, com monitoramento rigoroso e acompanhamento especializado.

Benefícios indiretos: contribuição para geração de conhecimento científico que pode beneficiar futuras pacientes com baixa resposta ovariana.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- Local de Realização: O estudo será conduzido na Clínica Proser, localizada na R. Vitória, nº 30 - Santana, Porto Alegre - RS, 90620-180, Brasil.

- Delineamento: Ensaio clínico randomizado aberto de não-inferioridade, seguindo as diretrizes CONSORT para ensaios clínicos randomizados.

Endereço: Av. Protásio Alves, nº 211, Portão 4, Bloco C, 5º andar

Bairro: Rio Branco

CEP: 90.410-000

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-6246

Fax: (51)3359-6246

E-mail: cep@hcpa.edu.br

Continuação do Parecer: 7.908.665

- Critérios de Inclusão

Pacientes submetidas ao primeiro protocolo PPOS que preencham os critérios dos grupos POSEIDON 3 e 4:

Grupo POSEIDON 3: mulheres com idade <35 anos com baixa reserva ovariana (CFA<5)

Grupo POSEIDON 4: mulheres com idade ≥35 anos com baixa reserva ovariana (CFA<5)

Indicação para fertilização in vitro ou injeção intracitoplasmática de espermatozoides

Ciclo de estimulação ovariana com protocolo PPOS Consentimento livre e esclarecido assinado

- Critérios de Exclusão

Anormalidades cromossômicas em qualquer dos cônjuges Criopreservação de oócitos, doação de oócitos ou espermatozoides Endometrioma (≥ 3 cm por exame de imagem) Transferência combinada de embriões de diferentes ciclos de estimulação Contraindicação ao uso de progesterona ou clomifeno

- Seleção da Amostra e Recrutamento

As pacientes elegíveis serão identificadas durante consultas de rotina na Clínica Proser. O recrutamento será realizado de forma consecutiva, com abordagem das pacientes que preencham os critérios de inclusão. O convite para participação será feito pelo médico assistente, com explicação detalhada sobre o estudo e seus procedimentos.

- Cálculo do Tamanho da Amostra

O cálculo do tamanho da amostra foi baseado na literatura (Blackwelder 1982). Espera-se que haja um bloqueio de 97% do pico do LH em ambos os grupos (Gambhir, Gedela, and Mantravadi 2022). Considerando um poder estatístico de 90%, um nível de significância de 5%, e uma diferença não superior de 7% entre os grupos, é necessário ter uma amostra de 100 pacientes por grupo, totalizando 200 pacientes.

- Randomização: A randomização será realizada através de sistema computadorizado com blocos de tamanho variável (4, 6 e 8), estratificada por grupo POSEIDON (3 e 4), usando código de programação em Python. A sequência de randomização será gerada por estatístico independente e mantida em central telefônica.

- Intervenções

Grupo Progesterona: progesterona micronizada 200 mg/dia por via oral à noite entre os dias 2 e 3 do ciclo menstrual até o trigger

Endereço: Av. Protásio Alves, nº 211, Portão 4, Bloco C, 5º andar

Bairro: Rio Branco

CEP: 90.410-000

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-6246

Fax: (51)3359-6246

E-mail: cep@hcpa.edu.br

Continuação do Parecer: 7.908.665

Grupo Clomifeno: Clomifeno 100 mg/dia por via oral por via oral à noite entre os dias 2 e 3 do ciclo menstrual até o trigger.

- Protocolo de Estimulação

Ambos os grupos receberão protocolo de estimulação conforme rotina da clínica ProSER. Esse protocolonão faz parte da pesquisa. Resumidamente, as pacientes receberão gonadotrofinas diariamente na dose de 150-300 UI/dia por via SC, sendo que o crescimento folicular será acompanhado por ultrassonografia. Durante o processo de estimulação, as doses de gonadotrofinas serão ajustadas conforme o desenvolvimento folicular identificado por ultrassonografia transvaginal seriada e níveis hormonais séricos de estradiol. Quando dois ou mais folículos dominantes chegarem a 18 mm de diâmetro, 250 µg de hCG recombinante ou 10.000 UI de hCG por via SC serão administrados para induzir a ovulação, associado o uso de 2 ampolas de análogos do GnRh 0.1 mg no mesmo horário (duplo-trigger)(B. Tu et al. 2024).

A aspiração folicular ocorrerá cerca de 36 horas após a injeção IM.

- Transferência de embriões

A transferência dos embriões ocorrerá após a próxima menstruação no ciclo natural modificado, conforme rotina da clínica. Depois do primeiro dia da menstruação, será feito o acompanhamento do crescimento folicular no ovário por ultrassonografia até atingir 16-18 mm de diâmetro. Nesse dia, nova indução da ovulação será feita com hCG, conforme ciclo anterior. A progesterona micronizada por via vaginal (400 mg) será administrada 40 h após a administração do hCG e será mantida até 12 semanas de uma gestação normal intrauterina.

A transferência do embrião (mórula ou blastocisto) ocorrerá entre o dia 5 e 6 após a ovulação.

- Coleta das variáveis

Os dados serão coletados em formulário eletrônico padronizado (Anexo 1), incluindo:

Características demográficas e clínicas basais Parâmetros de estimulação ovariana

Resultados laboratoriais (número de oócitos, taxa de fertilização, desenvolvimento embrionário)

Desfechos de gravidez e nascimento

Eventos adversos

- Seguimento

As pacientes serão acompanhadas por 24 meses após a aspiração folicular ou até o nascimento do primeiro filho vivo, o que ocorrer primeiro. O seguimento incluirá todos os ciclos de

Endereço: Av. Protásio Alves, nº 211, Portão 4, Bloco C, 5º andar

Bairro: Rio Branco

CEP: 90.410-000

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-6246

Fax: (51)3359-6246

E-mail: cep@hcpa.edu.br

Continuação do Parecer: 7.908.665

transferência de embriões congelados provenientes do ciclo de estimulação do estudo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foi apresentado TCLE.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências emitidas para o projeto no parecer N.º 7.875.355 foram respondidas pelos pesquisadores, conforme carta de respostas adicionada em 06/10/2025 e conforme colado abaixo. NÃO APRESENTA NOVAS PENDÊNCIAS.

PENDÊNCIA ANTERIOR 1. A inibição da ovulação espontânea já é realizada na rotina desses procedimentos, seria realizado de qualquer forma, portanto esse não é um benefício direto da participação na pesquisa. Dessa forma, sugere-se que sejam mencionados apenas benefícios indiretos para aumentar o conhecimento sobre o tópico..

Resposta pesquisadores: Muito obrigado pela observação. O seguinte texto foi acrescentado em azul, o outro foi retirado (em vermelho).

PENDÊNCIA ATENDIDA.

Você está sendo convidada a participar de uma pesquisa cujo objetivo é comparar dois medicamentos (progesterona- P e clomifeno - CC) que são comumente utilizados na assistência para impedir a ovulação espontânea, ao invés do inibidor do GnRH (uma medicação mais cara). A P e o CC são normalmente utilizados como auxiliares no tratamento de fertilização in vitro em mulheres com baixa resposta ovariana. O benefício indireto dessa pesquisa é para aumentar o conhecimento científico sobre esse assunto.

PENDÊNCIA ANTERIOR 2. Modificar o texto para "Esta pesquisa está sendo realizada pela Clínica Proser, e a análise ética foi realizada pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Resposta pesquisadores: Muito obrigado pela observação. Colocamos o seguinte texto no TCLE:

"Esta pesquisa está sendo realizada pela Clínica Proser, e a análise ética foi realizada pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)¿.

Endereço: Av. Protásio Alves, nº 211, Portão 4, Bloco C, 5º andar

Bairro: Rio Branco

CEP: 90.410-000

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-6246

Fax: (51)3359-6246

E-mail: cep@hcpa.edu.br

Continuação do Parecer: 7.908.665

PENDÊNCIA ATENDIDA.

Considerações Finais a critério do CEP:

- Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS N.º 466/2012 e na Norma Operacional CNS/Conep N.º 001/2013, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

- O projeto está aprovado para inclusão 200 participantes no Centro Clínica Proser.

- Os projetos executados no HCPA somente poderão ser iniciados quando seu status no sistema AGHUse Pesquisa for alterado para "Aprovado", configurando a aprovação final da Diretoria de Pesquisa.

- Textos e anúncios para divulgação do estudo e recrutamento de participantes deverão ser submetidos para apreciação do CEP, por meio de Notificação, previamente ao seu uso. A redação deverá atender às recomendações institucionais, que podem ser consultadas na Página da Pesquisa do HCPA, Área do Pesquisador / Execução e Acompanhamento dos Projetos / Recrutamento - Divulgação. Link: <https://sites.google.com/hcpa.edu.br/area-do-pesquisador/projetos/projetos-seres-humanos-e-outros/execu%C3%A7%C3%A3o-e-acompanhamento-de-projetos-cep#h.w98illx4hhgw>

- Eventos adversos deverão ser comunicados de acordo com as orientações da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep (Carta Circular N.º 13/2020-CONEP/SECNS/MS). Os desvios de protocolo também deverão ser comunicados em relatórios consolidados, por meio de Notificação.

- Deverão ser apresentados relatórios anuais e um relatório final. Estes relatórios deverão ser submetidos acompanhados do Relatório Consolidado de Eventos Adversos Graves (EAGs), conforme preconiza a Carta Circular nº 13/2020-CONEP/SECNS/MS.

- Os modelos disponíveis para Notificação de Eventos Adversos e Relatórios Consolidados de EAGs podem ser consultados na Página da Pesquisa do HCPA, Área do Pesquisador / Execução e Acompanhamento dos Projetos / Eventos adversos e desvios de protocolo. Link: <https://sites.google.com/hcpa.edu.br/area-do-pesquisador/projetos/projetos-seres-humanos-e-outros/execu%C3%A7%C3%A3o-e-acompanhamento-de-projetos-cep#h.w98illx4hhgw>

Endereço: Av. Protásio Alves, nº 211, Portão 4, Bloco C, 5º andar

Bairro: Rio Branco

CEP: 90.410-000

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-6246

Fax: (51)3359-6246

E-mail: cep@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE - HCPA



Continuação do Parecer: 7.908.665

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2277839.pdf	06/10/2025 22:40:39		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CloProv3.docx	06/10/2025 22:40:28	RICARDO FRANCALACCI SAVARIS	Aceito
Outros	Resposta_CloPro_CEP_2277839_1_Oct25.docx	06/10/2025 22:40:19	RICARDO FRANCALACCI SAVARIS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CLOPROV3.docx	06/10/2025 22:40:03	RICARDO FRANCALACCI SAVARIS	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRostoCloProSigned.pdf	25/08/2025 10:41:29	RICARDO FRANCALACCI SAVARIS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 16 de Outubro de 2025

Assinado por:
Daisy Crispim Moreira
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Protásio Alves, nº 211, Portão 4, Bloco C, 5º andar

Bairro: Rio Branco

CEP: 90.410-000

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-6246

Fax: (51)3359-6246

E-mail: cep@hcpa.edu.br