

Paula Andrea Navarro
Ines Katerina Cavallo Cruzeiro
Fernanda Souza Peruzzato
Editoras

Top Temas em **Medicina Reprodutiva**

Boletins Comentados SBRH



Paula Andrea Navarro
Ines Katerina Cavallo Cruzeiro
Fernanda Souza Peruzzato
Editoras

Top Temas em **Medicina Reprodutiva**

Boletins Comentados SBRH

São Paulo, SP
2025





Este é um livro publicado em acesso aberto (*Open Access*) sob a licença *Creative Commons Attribution*, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)**

Top temas em medicina reprodutiva [livro eletrônico] :
boletins comentados SBRH / Paula Andrea Navarro, Ines
Katerina Cavallo Cruzeiro, Fernanda Souza Peruzzato,
editoras. - São
Paulo : SBRH, 2025.

PDF
Bibliografia.
ISBN 978-65-986846-1-7

1. Fertilização humana. 2. Medicina e saúde. 3.
Reprodução humana. 4. Reprodução humana assistida. I.
Navarro, Paula Andrea, ed. II. Cruzeiro, Ines Katerina
Cavallo, ed. III. Peruzzato, Fernanda Souza, ed.

Índices para catálogo sistemático:

1. Reprodução humana : Fisiologia : Ciências médicas 612.6

Eliane de Freitas Leite - Bibliotecária - CRB 8/8415

<https://doi.org/10.4322/978-65-986846-1-7>

As ideias e opiniões emitidas nesta publicação são de exclusiva e inteira responsabilidade dos autores, não exprimindo, necessariamente, o ponto de vista da Editora Cubo.

Capa, projeto gráfico e diagramação

editora cubo
soluções para o universo acadêmico

www.editoracubo.com.br
+55 16 3509-7800

Editoras

Paula Andrea Navarro

Ines Katerina Damasceno Cavallo Cruzeiro

Fernanda Souza Peruzzato

Autores

Camila Dutra de Souza Francisquini

Bacharel em Ciências Biológicas, Mestre e Doutora em Ciência Animal.

Projetos, Dissertação e Tese pautados na avaliação espermática, sendo as avaliações: morfológica, Computer-Assisted Sperm Analysis (CASA) e citometria de fluxo de amostras seminais a fresco, refrigeradas e criopreservadas. Especialista em Embriologia Clínica pela Rede Latino-Americana de Reprodução Assistida, hoje, embriologista sênior e diretora do laboratório da Clínica Conceber, com artigos publicados com foco em ciência básica e inteligência artificial.

Carine de Lima Boa Morte

Biomédica graduada pela UFRJ. Pós-graduada em Reprodução Humana Assistida pelo Instituto Sapientiae. Especialista em Embriologia Clínica pela SBRA. Diretora de laboratório na Clínica Origen Rio.

Carla Maria Franco Dias

Ginecologista e Obstetra pelo Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Médica especialista em Reprodução Humana e Ginecologia Endócrina pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP). Mestre em Ciências na área de Ginecologia e Obstetrícia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP). Membro do Comitê de Famílias Plurais da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana (SBRH)

Cesar Augusto Cornel

Médico especialista em Reprodução Humana. Residente estrangeiro no serviço de reprodução humana em Clamart (França).

Diretor do Embryo – Centro de Reprodução Humana – Curitiba.

Delegado da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana (SBRH).

Danielle Spínola

Embriologista. Mestre pela Unifesp. Fundadora da Fertii e gestora.

Eduardo Camelo de Castro

Especialista em Ginecologia e Reprodução Assistida pela Santa Casa de São Paulo e Febrasgo-AMB. Professor adjunto do Laboratório de Reprodução Humana da Faculdade

de Medicina da Universidade Federal de Goiás (UFG). Diretor da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana (SBRH). Diretor associado da Humana Medicina Reprodutiva.

Elaine Cristina Fontes de Oliveira

Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia pelo Hospital das Clínicas da UFMG. Especialista em Reprodução Humana. Médica do Serviço de Reprodução Humana do Hospital das Clínicas da UFMG. Mestre em Saúde da Mulher pela UFMG.

Fernanda Souza Peruzzato

Sócia e diretora de Laboratório da Clínica Fecondare – Florianópolis/SC.
Biomédica graduada pela UFRGS com habilitação em Reprodução Humana e Genética.
Embriologista sênior certificada pela ESHRE.
Mestre em Biologia Celular e do Desenvolvimento pelo PPGBCD (UFSC) e doutorado em andamento no mesmo Programa.
Coordenadora do Comitê de Embriologia da SBRH.

George Queiroz Vaz

Professor adjunto de Ginecologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Doutorado em Medicina pela UERJ. Mestre Reprodução Humana pela Universidade de Valencia (Espanha). Delegado da Região Sudeste da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana (SBRH). Médico da Clínica Vida – FertGroup.

Giuliano Marchetti Bedoschi

Diretor científico da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana (SBRH). Doutor em Ciências Médicas pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP). Ganador do prêmio CAPES de teses 2019.

Ines Katerina Damasceno Cavallo Cruzeiro

Médica especialista em Reprodução Assistida pela Febrasgo/AMB. Mestre e doutora em Saúde da Mulher pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Coordenadora do Laboratório de Reprodução Humana do Hospital das Clínicas da UFMG. Diretora Técnica da Clínica Lifesearch - Serviço de Reprodução Humana. Diretora da SOGIMIG e da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana (SBRH).

Ivan Henrique Yoshida

Diretor dos laboratórios de reprodução humana do Instituto Ideia Fértil.
Sócio-fundador da Clínica W.IN – Criopreservação de óvulos.
Professor da disciplina de Reprodução Humana do Centro Universitário FMABC.

Maite del Collado

Possui graduação em Medicina Veterinária pela Universidade de Zaragoza (Espanha). Obteve o título de mestre na UNESP (Brasil) e doutorado e pós-doutorado na USP (Brasil) em Biotecnologia Reprodutiva. Cofundadora e assessora científica da Science For Everymind e coordenadora educacional da Associação Instituto Sapientiae.

Matheus Brum Rodrigues da Costa

Médico ginecologista e obstetra especialista em Reprodução Assistida pelo Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCRP-USP). *Fellowship* em

Ginecologia Endócrina pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Uberlândia (UFU).

Natalia Ivet Zavattiero Tierno Cabral

Supervisora do programa de Residência Médica em Reprodução Assistida do Hospital Materno-Infantil de Brasília (HMIB – DF). Membro da Comissão Nacional Especializa (CNE) de Reprodução Humana da Febrasgo. Vice-presidente da Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia do Distrito Federal (SFOB). Delegada da Região Centro-Oeste da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana (SBRH).

Natalia Juliana Nardelli Gonçalves

Head Científica de Reprodução Humana e Gerente de Pesquisa e Desenvolvimento Dasa. Doutorado e pós-doutorado em Genética pela Universidade de São Paulo (USP). Membro do comitê de embriologia da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana (SBRH). Coordenadora do mestrado profissional em inovação diagnóstica ICB/USP. Coordenadora da disciplina de Genética da Infertilidade do Instituto Sapiientiae.

Paula Andrea Navarro

Professora associada do Setor de Reprodução Humana, do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP). Coordenadora dos Ambulatórios de Infertilidade (EST e FERT) do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto-USP. Diretora do Laboratório de Reprodução Assistida do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto-USP. Presidente da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana (SBRH) e coordenadora do Comitê de Infertilidade da SBRH.

Raphael Haber de Souza

Delegado da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana (SBRH) na Região Norte. Diretor da Nascer Medicina Reprodutiva – Belém (PA).

Rui Alberto Ferriani

Professor titular de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP). Chefe Setor Reprodução Humana HC de Ribeirão Preto. Vice-Presidente da Comissão Nacional Especializa (CNE) de Reprodução Humana da Febrasgo.

Sofia Andrade de Oliveira

Ginecologista da Clínica Cenafert (BA), Grupo Huntington. Máster em Reprodução Assistida pela Universidad Rey Juan Carlos (URJC), Madri. Ginecologista e mestra pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Professora assistente da Universidade do Estado da Bahia (Uneb).

Suelen Maria Parizotto Furlan

Médica pela Universidade Federal do Paraná (UFPR). Ginecologista e Obstetra pelo Hospital de Clínicas da UFPR. Especialista em Reprodução Assistida pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP) e Febrasgo. Mestranda em Tocoginecologia na FMRP-USP.

Tamyres Souza Garcia Alvim Ranzato

Biomédica, graduada pela Universidade Federal Fluminense (UFF). Especialista em Reprodução Humana Assistida pela Uninter. Embriologista pleno na Clínica Origen Rio

e Responsável técnica da Andrologia da Clínica Origen Rio. Autora, coautora e revisora de artigos científicos de revistas nacionais e internacionais na área da Reprodução Humana Assistida.

Thomas Gabriel Miklos

Título de Habilitação em Reprodução Assistida pela AMB-Febrasgo. Mestre e Doutor em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Professor na Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo e Universidade Santo Amaro (Unisa). Chefe do Setor de Infertilidade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Vinicius Medina Lopes

Especialista em Reprodução Assistida pela Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo). Médico e Diretor da Clínica VERHUM – Videoendoscopia e reprodução humana. Diretor da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana (SBRH). Mestre pela Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (UnB).

Agradecimentos

Agradecemos o empenho, dedicação e esforço dos membros dos Comitês de Infertilidade e Embriologia da SBRH, que prontamente atenderam, com o máximo de cuidado e qualidade, ao convite para a elaboração dos boletins nestes dois últimos anos.

Comitê de Infertilidade

Coordenadora

Paula Andrea Navarro

Membros

César Augusto Cornel
Eduardo Camelo de Castro
George Queiroz Vaz
Giuliano Marchetti Bedoschi
Ines Katerina Damasceno Cavallo Cruzeiro
Natalia Ivet Zavattiero Tierno Cabral
Nilka Fernandes Donadio
Raphael Haber de Souza
Rui Alberto Ferriani
Sofia Andrade de Oliveira
Thomas Gabriel Miklos
Vinicius Medina Lopes

Comitê de Embriologia

Coordenadora

Fernanda Souza Peruzzato

Membros

Camila Dutra de Souza Francisquini
Carine de Lima Boa Morte
Danielle Spinola Tibaldi
Ivan Henrique Yoshida
Maite Del Collado
Natalia Gonçalves
Vanessa Rodrigues Alves

Também gostaríamos de deixar registrado o nosso especial agradecimento à ORGANON, pelo apoio financeiro para a publicação desta obra.

Paula Andrea Navarro
Ines Katerina Cavallo Cruzeiro
Fernanda Souza Peruzzato
Editoras



Sumário

Apresentação	10
<i>Paula Andrea Navarro</i>	
Comitê de Infertilidade	12
Boletim 1. Falha recorrente de implantação	13
<i>Carla Maria Franco Dias, Paula Andrea Navarro</i>	
Boletim 2. Recomendações práticas em testes diagnósticos adjuntos (Add-ons) em medicina reprodutiva	18
<i>Paula Andrea Navarro, Eduardo Camelo de Castro</i>	
Boletim 3. Add ons em medicina reprodutiva – Recomendações clínicas (Parte 1)	24
<i>Ines Katerina Damasceno Cavallo Cruzeiro, Natalia Ivet Zavattiero Tierno Cabral</i>	
Boletim 4. Add-ons em medicina reprodutiva – Recomendações clínicas (Parte 2)	28
<i>Ines Katerina Damasceno Cavallo Cruzeiro, Natalia Ivet Zavattiero Tierno Cabral</i>	
Boletim 5. Infertilidade – definição, quando e como investigar	32
<i>Cesar Cornel, Giuliano Bedoschi</i>	
Boletim 6. Infertilidade sem causa aparente	36
<i>Vinicius Medina Lopes, Rui Alberto Ferriani</i>	
Boletim 7. Marcadores de reserva ovariana: quando solicitar e como interpretar	43
<i>Sofia Andrade de Oliveira, Raphael Haber de Souza</i>	
Boletim 8. Dengue: orientações para atendimento de tentantes	46
<i>Ines Katerina Damasceno Cavallo Cruzeiro, Elaine Cristina Fontes de Oliveira</i>	
Boletim 9. Protocolo de prevenção da síndrome de hiperestimulação ovariana moderada e grave	53
<i>George Vaz, Thomas Gabriel Miklos, Paula Andrea Navarro</i>	
Boletim 10. Abordagem da infertilidade em mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos	63
<i>Thomas Gabriel Miklos, George Vaz, Paula Andrea Navarro</i>	

Boletim 11. Criopreservação eletiva de oócitos por declínio da fertilidade relacionado à idade	71
<i>Cesar Cornel, Giuliano Bedoschi</i>	
Boletim 12. Número de embriões para transferência durante a FIV/ICSI	76
<i>Sofia Andrade de Oliveira, Giuliano Marchetti Bedoschi</i>	
Boletim 13. Manejo clínico de embriões mosaicos	85
<i>Matheus Brum, Paula Andrea Navarro</i>	
Boletim 14. Suporte de fase lútea	90
<i>Carla Maria Franco Dias, Suelen Maria Parizotto Furlan, Paula Andrea Navarro</i>	
Comitê de Embriologia	96
Boletim 1. Assisted Hatching, PGT-A e PGT-A não invasivo	97
<i>Highlights do guideline ESHRE 2023 sobre Add-ons</i>	
<i>Camila Dutra de Souza Francisquini, Carine de Lima Boa Morte, Fernanda Souza Peruzzato</i>	
Boletim 2. Ativação oocitária artificial, maturação oocitária <i>in vitro</i>, Time Lapse e ICSI para fator não masculino	102
<i>Highlights do guideline ESHRE 2023 sobre Add-ons</i>	
<i>Ivan H. Yoshida, Maite del Collado</i>	
Boletim 3. Teste/tratamento de danos ao DNA espermático, medição do estresse oxidativo seminal, ativação artificial de espermatozoides e métodos avançados de avaliação e seleção de espermatozoides	108
<i>Highlights do guideline ESHRE 2023 sobre Add-ons</i>	
<i>Danielle Spínola</i>	
Boletim 4. Recomendação do guia europeu para número de embriões a ser transferido: qual o impacto do teste genético pré-implantacional (PGT-A) na tomada de decisão?	115
<i>Comitê de Embriologia SBRH apresenta: Highlights do guideline ESHRE</i>	
<i>Natalia Nardelli Gonçalves, Fernanda Souza Peruzzato</i>	
Boletim 5. Resultados baseados em evidências após criopreservação de oócitos para fertilização <i>in vitro</i> com óvulos de doadores e criopreservação de oócitos planejada (2021)	117
<i>Comitê de Embriologia SBRH apresenta: Highlights do guideline ASRM</i>	
<i>Camila Dutra, Fernanda Souza Peruzzato</i>	
Boletim 6. Comitê de Embriologia SBRH apresenta: Atualizações do Consenso de Istambul	124
<i>Fernanda Souza Peruzzato, Carine de Lima Boa Morte, Tamyres Ranzato</i>	

Apresentação

A infertilidade é considerada uma doença de saúde pública, que acomete cerca de uma a cada seis pessoas em idade reprodutiva, com devastadoras consequências à saúde física e emocional dos envolvidos. Grande parte dos casos precisa recorrer às técnicas de reprodução assistida (TRA) para o seu tratamento. Todavia, o acesso populacional às TRAs continua bastante limitado em todo o mundo. No Brasil, cerca de 95% dos ciclos de RA são realizados em clínicas particulares. Na atualidade, temos apenas 10 serviços públicos de reprodução assistida no Brasil, sem custeio pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Ampliar o acesso às TRAs é uma necessidade, e para que os custos sejam reduzidos, sem comprometimento da eficácia e segurança, o uso de medicina baseada em evidências é uma estratégia imperativa, assim como a incorporação das TRAs ao *pool* de procedimentos oferecidos pelo SUS.

A medicina reprodutiva é uma área em constante evolução, impulsionada por avanços tecnológicos e científicos que buscam melhorar a fertilidade e oferecer soluções eficazes e seguras para casais e pacientes que enfrentam dificuldades para conceber. Entretanto, as técnicas acessórias aplicadas nos ciclos de fertilização *in vitro*, chamadas de *add-ons*, têm sido cada vez mais utilizadas, sem que haja evidências científicas de boa qualidade da sua eficácia e/ou segurança, mas, certamente, agregando custos expressivos aos tratamentos, o que torna o acesso populacional ainda mais limitado.

Considerando este complexo cenário e o importante papel social e educativo da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana (SBRH), tanto para profissionais médicos e não médicos, como para a sociedade civil, no início da minha gestão na presidência desta sociedade propus a elaboração de boletins, pelos membros dos Comitês de Infertilidade e Embriologia, que abordassem de modo resumido os conteúdos mais importantes e controversos da medicina reprodutiva, resumindo os mais atualizados e importantes *guidelines* internacionais baseados em evidências científicas, que passaram a ser divulgados de modo aberto e gratuito no site da Sociedade a partir do segundo semestre de 2023.

Contando com o apoio da atual vice-presidente da SBRH e membro do Comitê de Infertilidade desta sociedade, Dra. Ines Katerina Cruzeiro, e da coordenadora do Comitê de Embriologia da SBRH, Dra. Fernanda Peruzzato, revisamos e organizamos todos os boletins, elaborados cuidadosamente pelos membros desses dois comitês, ao longo dos dois últimos anos, originando este *ebook*, publicado com o objetivo de fornecer protocolos de conduta atualizados, baseados em evidências científicas, tradu-



Este é um capítulo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença **Creative Commons Attribution**, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

zidos para o português, servindo como uma referência de literatura de qualidade para profissionais que atuam na medicina reprodutiva em todo o Brasil. Nossa intenção é mantê-los atualizados e capacitados para oferecer as melhores práticas a todos os pacientes e casais que necessitam das técnicas de reprodução humana assistida, garantindo um atendimento eficaz, seguro, humanizado e custo-efetivo. Pretendemos também, com a publicação deste livro, prover protocolos de condutas em medicina reprodutiva, baseados em evidências científicas, chancelados pela SBRH, que podem ser úteis para balizar as políticas de saúde pública, visando ampliar o acesso populacional às TRAs no nosso país.

Dessa forma, esperamos cumprir a tarefa de fornecer informações atualizadas e de qualidade aos profissionais de saúde, contribuindo para a sua atualização contínua, e oferecer também suporte a todos aqueles que buscam realizar o sonho da paternidade e/ou maternidade. A SBRH deseja a todos uma leitura boa e proveitosa!

Paula Andrea Navarro
Presidente da SBRH (2023-2025)



Comitê de Infertilidade

Falha recorrente de implantação

Carla Maria Franco Dias
Paula Andrea Navarro

DEFINIÇÃO

Até o presente, não há um consenso internacional sobre a definição de falha recorrente de implantação (RIF). Nesse contexto, é importante refletirmos que a fertilidade humana é relativamente baixa, sendo a taxa de gravidez por ciclo muito influenciada pela idade da mulher e variando, em média, de 15% a 20% quando a mulher tem menos de 40 anos. Por outro lado, é relevante salientarmos que, na atualidade, mesmo os mais conceituados laboratórios de reprodução assistida não melhoram a qualidade dos gametas (óvulos e espermatozoides) e, conseqüentemente, não otimizam a qualidade embrionária, que é determinada, preponderantemente, pela qualidade gamética. Dessa forma, a definição de falha recorrente de implantação, situação em que investigação e/ou intervenções adicionais podem ser consideradas, deve levar em consideração a idade da mulher e a qualidade embrionária.

A Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE)¹ publicou em 2023 uma recomendação prática sobre falha recorrente de implantação, sugerindo que esta seja definida como a ausência de um teste de gravidez positivo (dosagem do hCG sanguíneo ou urinário) após um determinado número de transferências embrionárias (TE), em que a chance cumulativa prevista de implantação bem-sucedida associada a esse número de tentativas é superior a 60%. Essa definição parece-nos sensata e será melhor apresentada a seguir.

Pacientes cujo histórico indica que sua chance de conceber até o momento ainda não atingiu este limite devem ser aconselhados a simplesmente prosseguir para outro ciclo de tratamento de reprodução assistida (TRA), evitando gastos, perda de tempo e desgaste desnecessários com abordagens diagnósticas e terapêuticas não embasadas cientificamente. Após o estabelecimento do diagnóstico de RIF, investigações e/ou intervenções adicionais devem ser consideradas e serão apresentadas.

CÁLCULO DO LIMITE DISCRIMINATÓRIO DA RIF

A avaliação da taxa de implantação associada às transferências embrionárias deve ser feita de maneira individualizada, levando em consideração características próprias do paciente/casal. Como



Este é um capítulo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença **Creative Commons Attribution**, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

acima descrito, diversos fatores impactam sobremaneira nesse cálculo, como, por exemplo, a idade materna, a taxa de euploidia (se rastreada) e o número de embriões em estágio de clivagem ou de blastocistos transferidos, e devem ser considerados (vide tabela abaixo).

O cálculo do limite discriminatório para diagnóstico individualizado de RIF nem sempre é fácil ou viável. Uma abordagem alternativa, a fim de estimar a taxa de implantação cumulativa, é basear-se na taxa de gestação clínica obtida em grupos específicos, como apresentado na Tabela 1 a seguir:

Tabela 1. Tabela ilustrando a definição de RIF segundo a recomendação do ESHRE, com base na prática clínica.

	Idade materna (anos)	Limite discriminatório > 60%
Embriões não testados quanto à ploidia	< 35	Intervir após 3 TE
	35 -39	Intervir após 4 TE
	≥ 40	Intervir após 6 TE
Embriões euploides segundo análise por PGT-A	< 35	Intervir após 2 TE
	35 -39	Intervir após 2 TE
	≥ 40	Intervir após 2 TE

INVESTIGAÇÃO COMPLEMENTAR E POSSÍVEIS INTERVENÇÕES

As recomendações a seguir assumem que foi realizada a propedêutica inicial de investigação de infertilidade previamente ao tratamento de reprodução assistida (TRA): anamnese e exame físico da mulher e do homem, ultrassonografia pélvica 2D, avaliação da função ovulatória (calendário menstrual/ exames hormonais), avaliação da reserva ovariana (contagem de folículos antrais ou dosagem de hormônio antimulleriano) e espermograma.

Reavaliação do estilo de vida

- Hábitos de vida podem mudar ao longo do tratamento de infertilidade e devem ser reavaliados e otimizados. Tabagismo, obesidade, excesso de café e consumo de álcool foram associados a taxas mais baixas de sucesso na TRA.
- Dosagem e tratamento de deficiência de vitamina D não são recomendados.

Reavaliação da espessura endometrial

- Em caso de endométrio fino documentado, recomenda-se reavaliar o esquema de estradiol utilizado.
- Histeroscopia pode ser considerada para exclusão de Síndrome de Asherman.
- A realização de injúria endometrial não é recomendada. Não está bem estabelecida em qual situação haveria benefício de realização da injúria.
- A administração de fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) apresenta evidências conflitantes e não é recomendada. Os eventos adversos relacionados ao seu uso incluem: mucosite, aumento do baço, hepatomegalia, hipotensão transitória, epistaxe, anormalidades urinárias, osteoporose, exacerbação da artrite reumatoide, anemia e pseudogota.
- Infusão intrauterina de plasma rico em plaquetas (PRP) não é recomendada. Dados sobre efeitos colaterais, complicações e desfechos adversos não foram avaliados e não há consenso sobre a metodologia de preparo.

Pesquisa de Síndrome de Anticorpo Antifosfolípide (SAAF)

- Pesquisa de anticorpos antifosfolípidos é recomendada para pacientes com fatores de risco para trombofilia (pex.: aborto recorrente e histórico de trombose).
- A pesquisa de SAAF pode ser considerada em mulheres com RIF sem fatores de risco para trombofilias.

Avaliação do cariótipo do casal

- Cariótipo pode ser considerado para confirmar a ausência de anomalia cromossômica nos pais.
- Se anomalia cromossômica é detectada, recomenda-se o aconselhamento genético e, quando relevante, testes genéticos pré-implantacionais (PGT).

Avaliação anatômica da cavidade uterina

- Ultrassonografia 3D pode ser considerada, se não tiver sido realizada previamente.
- Histeroscopia pode ser considerada, principalmente quando há suspeita de anomalia uterina visualizada na ultrassonografia transvaginal.

Avaliação da função endometrial e testes de receptividade endometrial

- Não existem dados suficientes para recomendar o uso rotineiro de qualquer teste de receptividade endometrial disponível comercialmente. Apesar disso, a avaliação da função endometrial por meio desses testes pode ser considerada.

Avaliação de endometrite crônica

- Avaliação de endometrite crônica pode ser considerada e, se diagnosticada, o tratamento com antibióticos pode ser considerado.

Avaliação do microbioma uterino e vaginal

- A avaliação do microbioma uterino e vaginal não é recomendada. Não está bem estabelecida a fisiologia do microbioma ao longo do ciclo menstrual e dos tratamentos de reprodução assistida, bem como não há consenso acerca da metodologia ideal para sua investigação.

Avaliação metabólica e endócrina

- A avaliação da função tireoidiana pode ser considerada. No contexto da TRA, os níveis séricos de TSH > 4 mUI/l (hipotireoidismo subclínico) ou $< 0,4$ mUI/l (hipertireoidismo subclínico) podem ser considerados disfunção tireoidiana e requerem acompanhamento e tratamento adicionais.
- Avaliação dos níveis séricos de progesterona na fase folicular tardia e na fase lútea média e suplementação individualizada pode ser considerada.

Avaliação imunológica

- Pesquisa de Células Natural Killer (NK) uterinas e periféricas não é recomendada. Ainda faltam estudos mais bem validados para avaliar a quantificação e distribuição das células uNK, bem como não estão bem estabelecidas a sua função e as estratégias de tratamento.
- Avaliação de desequilíbrios de linfócitos T não é recomendada. Os estudos disponíveis são pequenos e apresentam resultados inconsistentes.
- Avaliação dos níveis de citocinas no sangue periférico não é recomendada. Os estudos disponíveis são pequenos, e a análise é demorada e dispendiosa.
- Avaliação de compatibilidade HLA-C não é recomendada. Mais pesquisas são necessárias para a compreensão do papel do HLA-C, visto que sua expressão ocorre mais tardiamente na placentação.

Avaliação de fatores relacionados ao embrião

- Avaliação do escore mitocondrial (mtDNA) do embrião não é recomendada. O conteúdo de mtDNA é variável, de acordo com o dia de desenvolvimento do embrião, a qualidade do embrião, a idade materna e a capacidade de implantação.
- Uso de inteligência artificial para avaliação de qualidade embrionária não é recomendado. Os dados ainda são preliminares e não foram estudados no contexto da falha de implantação.
- Teste genético pré-implantacional para aneuploidias pode ser considerado, principalmente em mulheres com idade avançada.

- Transferência embrionária em estágio de blastocisto pode ser considerada. Embriões em estágio de blastocisto apresentam menor risco de aneuploidias e melhor sincronização com o endométrio.
- *Assisted hatching* não é recomendado. Os estudos disponíveis não demonstraram melhora nas taxas de gestação clínica e nascidos vivos. Entretanto, pode haver algum benefício em grupos específicos de pacientes.

Análise seminal

- A hibridização *in situ* fluorescente de espermatozoides (FISH) e fragmentação de DNA espermático não são recomendadas. Não há padronização sobre as metodologias e o limiar para valores normais.
- Uso de antioxidantes, *magnetic activated cell sorting*, injeção intracitoplasmática de espermatozoides morfolologicamente selecionados (IMSI ou super-ICSI) e recuperação testicular cirúrgica de espermatozoides não possuem estudos de qualidade suficiente para serem recomendados.

Outras intervenções

- Infusão intralipídica intravenosa (intralipid) não é recomendada. O uso do intralipid tem sido empírico. Faltam estudos controlados maiores para confirmar os potenciais benefícios na RIF. Efeitos adversos descritos incluem: hepatomegalia, icterícia, colestase, esplenomegalia, trombocitopenia, leucopenia e síndrome de sobrecarga de gordura.
- Administração de imunoglobulina intravenosa (IGIV) não é recomendada. As populações estudadas são pequenas e faltam ECRs. Os efeitos adversos descritos incluem: meningite asséptica, insuficiência renal, tromboembolismo, reações hemolíticas, reações anafiláticas, doença pulmonar, enterite, distúrbios dermatológicos e doenças infecciosas.
- Infusão intrauterina de células mononucleares do sangue periférico autólogo não é recomendada. Os estudos disponíveis são pequenos, sem conformidade em relação à técnica de preparação, sem dados acerca dos efeitos colaterais e com definições inconsistentes para RIF.
- Injeção intrauterina de gonadotrofina coriônica (hCG) não é recomendada. Os estudos publicados são pequenos, não controlados e heterogêneos em relação à dosagem e ao momento de administração do hCG, ao volume de infusão e ao tipo de ciclo de transferência (fresco ou congelado).
- Heparina de baixo peso molecular (HBPM) não é recomendada. Não foi demonstrado aumento da taxa de gestação clínica e de nascidos vivos em pacientes com RIF.
- Pré-tratamento com agonista de GnRH e inibidor de aromatase não é recomendado, embora algum benefício possa ser identificado em alguns pacientes específicos com RIF.

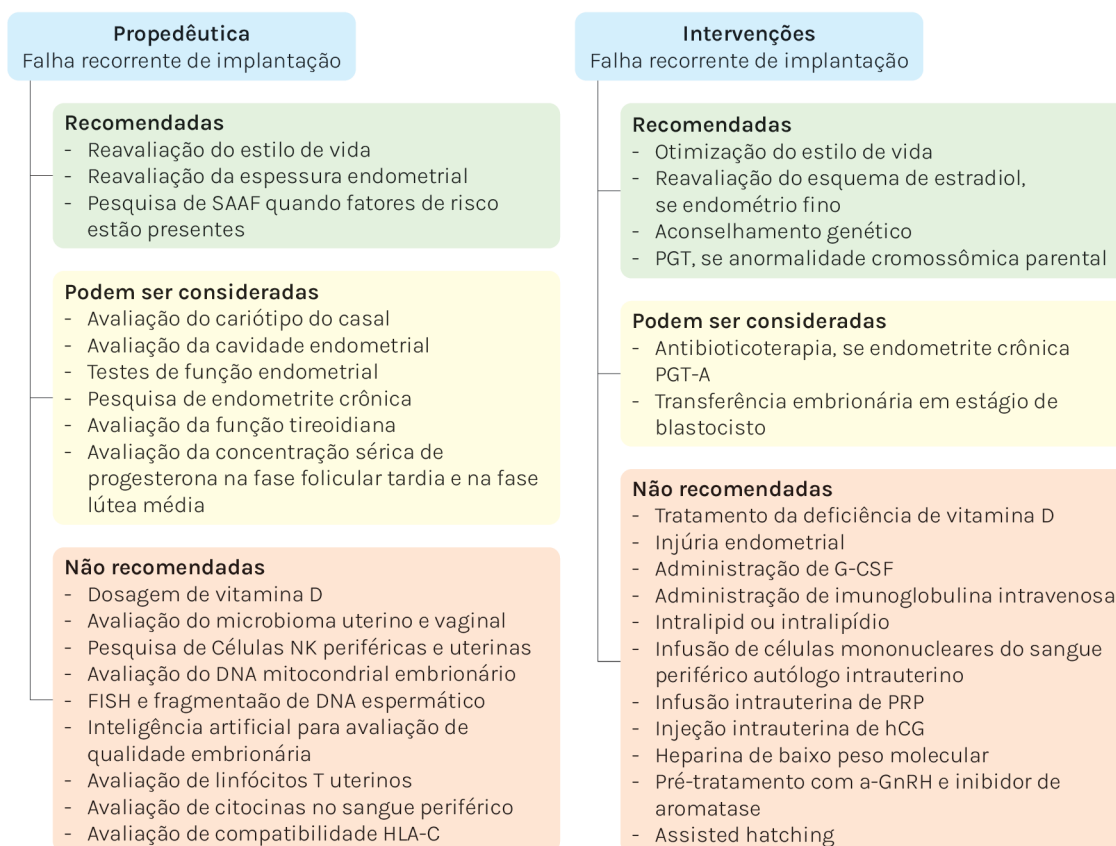
Outras intervenções sugeridas, ainda sem estudos adequados para RIF: time-lapse; sildenafil; técnica de transferência embrionária; transferência de embrião criopreservado; meio de transferência suplementado com ácido hialurônico e doação de gametas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento da infertilidade apresenta impacto psicossocial importante na vida dos pacientes, principalmente quando os resultados são negativos. Portanto, recomenda-se que o profissional e o serviço de reprodução assistida estejam abertos a ouvir e a esclarecer potenciais dúvidas de maneira empática e respeitosa.

Os processos envolvidos, os resultados possíveis e os prognósticos relacionados ao tratamento devem ser discutidos de forma clara e honesta. Isto inclui individualizar o diagnóstico de falha recorrente de implantação, com base nas chances de uma implantação bem-sucedida do paciente/casal, e restringir as investigações e as intervenções àquelas apoiadas por uma justificativa clara e com dados científicos sobre seu benefício e segurança. Investir tempo e dinheiro realizando investigações e/ou intervenções não embasadas cientificamente não parece ser o melhor caminho a seguir.

A RIF é uma entidade desafiadora, e os tratamentos propostos estão em intensa investigação. Espera-se que as recomendações atuais estejam em constante atualização nos próximos anos (Figura 1).



Nota: SAAF: Síndrome de Anticorpo Antifosfolípide. NK: natural killer. FISH: hibridização fluorescente in situ. DNA: ácido desoxirribonucleico. HLA-C: antígeno leucocitário humano C. PGT: teste genético pré-implantação. PGT-A: teste genético pré-implantação para rastreamento de aneuploidia. G-CSF: fator estimulador de colônias de granulócitos. PRP: plasma rico em plaquetas. hCG: gonadotrofina coriônica humana. A-GnRH: agonista do hormônio liberador de gonadotrofinas. Assisted hatching: eclosão assistida (abertura da zona pelúcida). Fonte: Cimadomo et al.².

Figura 1. Resumo da propedêutica e das intervenções que são recomendadas, podem ser consideradas ou não são recomendadas em pacientes com RIF segundo a ESHRE, 2023.

BIBLIOGRAFIA

1. Wyns C, De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Motrenko T, Smeenk J, et al. ART in Europe, 2017: results generated from European registries by ESHRE. Hum Reprod Open. 2021;2021(3):hoab026. <http://doi.org/10.1093/hropen/hoab026>. PMID:34377841.
2. Cimadomo D, de Los Santos MJ, Griesinger G, Lainas G, Le Clef N, McLernon DJ, et al. ESHRE good practice recommendations on recurrent implantation failure. Hum Reprod Open. 2023;2023(3):hoad023. <http://doi.org/10.1093/hropen/hoad023>. PMID:37332387.

Recomendações práticas em testes diagnósticos adjuntos (Add-ons) em medicina reprodutiva

Paula Andrea Navarro
Eduardo Camelo de Castro

O nascimento do primeiro bebê oriundo de fertilização *in vitro* (FIV) ocorreu em 1978, de modo que temos apenas 45 anos de evolução das técnicas de reprodução assistida (TRA) em seres humanos. Paralelamente a isto, se, por um lado, um grande e crescente número de pessoas requer tratamentos de reprodução assistida para tentar constituir as suas famílias, por outro, o acesso aos tratamentos é bastante limitado, a taxa de abandono antes de obter o sucesso gestacional é elevada. Mesmo em países onde os tratamentos são custeados pelo governo, as taxas de sucesso obtidas são inferiores às desejadas, e os dados de segurança para a prole são limitados, sobretudo a médio e longo prazo. Em conjunto, esses fatores estimulam o desenvolvimento rápido de novas intervenções diagnósticas e terapêuticas, que deveriam prover maior eficácia às TRA, com adequada segurança e custo justificável. Nesse contexto, reforçamos que é altamente desejável o desenvolvimento de novas metodologias e a sua adequada avaliação e validação em estudos experimentais e clínicos. Todavia, a imensa maioria dessas intervenções adjuntas (também chamadas “add-ons”) é introduzida precocemente na prática clínica, sem evidências científicas de boa qualidade relativas à sua eficácia, segurança e custo-efetividade, o que, além de agregar custo a procedimentos já de alto custo e baixo acesso, sem prover aumento real do sucesso dos procedimentos, pode, eventualmente, até mesmo comprometer os resultados. Preocupadas com esse cenário, várias sociedades de medicina reprodutiva internacionais têm se posicionado, sobretudo nos últimos cinco anos, em relação às recomendações relativas à utilização desses testes e intervenções adjuntas.

A Sociedade Brasileira de Reprodução Humana (SBRH), nas próximas edições dos boletins do seu Comitê de Infertilidade, irá resumir as recomendações da Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE), publicadas em setembro de 2023¹, consideradas por esta Sociedade como as mais completas e atualizadas no momento.

Neste boletim, resumiremos os testes diagnósticos adjuntos. O Comitê de Embriologia da SBRH irá resumir-los considerando a visão dos embriologistas (vide boletim embriologia) e, finalmente, iremos sumarizar os testes e intervenções clínicos adjuntos nos próximos capítulos.

Para a compreensão das quatro frases-padrão que serão usadas para formular as recomendações do *Guideline* da ESHRE, assim como de suas implicações, observar a Tabela 1.



Este é um capítulo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença [Creative Commons Attribution](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

Tabela 1. Descrição das quatro frases-padrão que serão usadas para formular as recomendações do *Guideline* da ESHRE, assim como de suas implicações.

Terminologia	Implicações
Recomendado	O teste/intervenção pode ser aplicado para a maioria dos pacientes ou para um grupo específico para o qual possa ser relevante
Pode ser considerado	O teste/intervenção pode ser aplicado após uma discussão aprofundada sobre possíveis benefícios e riscos e com monitoramento, acompanhamento e avaliação rigorosos
Atualmente não recomendado para uso clínico de rotina	O teste/intervenção não deve ser aplicado rotineiramente aos pacientes nesta fase, mas isso pode mudar quando mais evidências sobre eficácia e segurança estiverem disponíveis. Opcionalmente, a intervenção pode ser aplicada a um grupo específico de pacientes.
Não recomendado	Com base em preocupações de segurança e/ou falta de eficácia e/ou falta de fundamentação biológica, o teste/intervenção não deve ser aplicado aos pacientes. Avaliações adicionais desses testes/intervenções podem ser feitas, mas apenas em ambientes de pesquisa rigorosos

Fonte: Lundin et al.².

TESTES DIAGNÓSTICOS

Histeroscopia diagnóstica para rastreamento

Recomendação

- Os resultados de três estudos clínicos randomizados (RCTs) multicêntricos recentes, de alta qualidade, **não** demonstraram melhora significativa nas taxas de nascidos vivos (NVs) após histeroscopia diagnóstica realizada antes do tratamento de fertilização *in vitro*.
- No entanto, em pacientes com falha recorrente de implantação (RIF), a histeroscopia pode oferecer benefícios potenciais e **pode ser considerada**, conforme indicado pelas Recomendações de Boas Práticas sobre RIF da ESHRE¹, resumidas no primeiro Boletim do Comitê de Infertilidade da SBRH (vide capítulo anterior).

Testes de receptividade endometrial

Os mecanismos relacionados à receptividade do endométrio humano são complexos e não bem compreendidos. Ainda assim, há testes, já disponíveis e comercializados no mercado, que se destinam a avaliar a receptividade endometrial e classificam o endométrio como pré-receptivo, receptivo ou proliferativo. Os resultados do referido teste têm sido utilizados para orientar a transferência embrionária personalizada (pTE), em que o momento da transferência embrionária (TE) é definido de acordo com o resultado do teste. Esses testes têm sido aplicados principalmente em pacientes que apresentam falha recorrente de implantação, mas também em receptoras de ovócitos doados e pacientes com bom prognóstico.

Apesar de estudos observacionais terem sugerido a possibilidade da pTE promover aumento das taxas de NVs, os RCTs, que fornecem evidências de melhor qualidade, **não** confirmaram estes achados.

O maior e mais recente RCT publicado é um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, realizado em 30 centros nos EUA, incluindo 767 mulheres que tinham pelo menos um blastocisto euploide criopreservado. As pacientes foram randomizadas para um **grupo de intervenção**, submetido a transferência de embrião criopreservado dependendo do resultado do teste de receptividade, com a duração de exposição à progesterona ajustada antes da transferência, se indicado pelo teste de receptividade, ou para um **grupo controle** submetido a TE no momento-padrão, independentemente dos resultados do teste de receptividade. Este estudo evidenciou que, nas mulheres com pelo menos um blastocisto euploide criopreservado, o uso de testes de receptividade endometrial para orientar o momento da TE **não** melhorou significativamente a taxa de NV em comparação com a TE padrão (respectivamente, 58,5% (223/381) versus 61,9% (239/386); RR 0,95; IC 95% 0,79 a 1,13)³.

Recomendação

- Os testes de receptividade endometrial atualmente disponíveis **não são recomendados**.

Testes e tratamentos de imunologia reprodutiva, incluindo células natural killer (NK), receptor semelhante à imunoglobulina de células NK (KIR) e testes imunológicos HLA (Human Leucocyte Antigen)

Testes imunológicos

Salienta-se que esta seção não se aplica a mulheres com doenças autoimunes, incluindo doenças da tireoide e síndrome do anticorpo antifosfolípide, ou a mulheres que estejam fazendo tratamentos imunológicos, como esteroides, para outras indicações médicas.

Baseada na ideia de que a mãe e o feto são geneticamente diferentes, surgiu uma visão controversa de que o “feto é rejeitado”, a menos que haja uma modificação da resposta imune materna. Mais recentemente, foi feita a afirmação de que são os leucócitos dominantes no endométrio, as células NK uterinas (uNK), quem pode “matar o feto”. Todavia, estudos recentes mostram que isso é incorreto, uma vez que o feto está separado do sistema imunológico materno pela placenta e as uNK são apenas fracamente citolíticas, não sendo capazes de matar as células da placenta^{4,5}.

Há diferentes testes imunológicos avaliados e já aplicados na medicina reprodutiva, incluindo a análise da quantidade e função das células NK no sangue, tipagem de receptores semelhantes à imunoglobulina de células NK (KIR) e genótipos HLA, células T reguladoras (Tregs), proporções Th1/Th2 e citocinas, como o fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF). Todavia, **não** há uma justificativa clara para a realização de qualquer um desses testes⁴. Além disso, é importante ressaltar que as populações imunológicas uterinas locais são bastante diferentes daquelas presentes no sangue. As células NK são avaliadas como números, percentagens, proporções ou com ensaios funcionais. A proporção de leucócitos mononucleares sanguíneos que são células NK varia amplamente em indivíduos normais (5-25%). Apesar disso, um limite arbitrário (normalmente cerca de 12%) tem sido utilizado pelas clínicas para inferir que níveis acima desse limite são anormais.

Receptor semelhante à imunoglobulina de células NK (KIR) e testes imunológicos HLA (Human Leucocyte Antigen)

A razão pela qual a genotipagem de mulheres para uma família de receptores NK, nomeadamente KIRs, foi introduzida por algumas clínicas é que eles são altamente polimórficos, o que significa que as mulheres têm o seu próprio repertório herdado de genes KIR. Alguns membros da família KIR ligam-se a ligantes HLA-C expressos pelas células trofoblásticas invasoras da placenta⁶. Vários estudos sobre distúrbios da gravidez, como a pré-eclâmpsia, que ocorrem no final da gestação estão associados a certas combinações de variantes genéticas KIR maternas e HLA-C fetais⁶. Isso sugere que o sucesso da placentação depende, em parte, das interações entre as células uNK e o trofoblasto, mas exatamente como o uNK media funcionalmente isso ainda é desconhecido. Além disso, todas as evidências até agora apontam para o aumento do número de células uNK no início da gravidez atuando num processo fisiológico, e não há evidências de que sejam prejudiciais à gravidez⁷.

Recomendação

- Há falta de uma lógica biológica clara e de relevância clínica para os exames de sangue que avaliam vários parâmetros imunológicos e incerteza quanto à sua seleção e interpretação. Para as células uNK, existe uma ambiguidade geral em relação ao seu papel na função e implantação endometrial, e nenhum consenso estabelece intervalos de referência normais confiáveis. Além disso, quaisquer alterações observadas nos parâmetros imunológicos e nos testes de células uNK podem ser atribuídas aos efeitos da diferenciação global alterada do endométrio secretor após a ovulação em resposta à progesterona, em vez de ter um papel causal. A genotipagem KIR e HLA requer mais estudos em grandes coortes clinicamente bem caracterizadas de grupos étnicos semelhantes com controles

apropriados. As razões detalhadas pelas quais **estes testes não devem ser introduzidos atualmente** são descritas na revisão de Moffett et al.⁸.

- Exames de sangue periférico para parâmetros imunológicos e testes de células uNK **não são recomendados**.
- Atualmente, a genotipagem KIR e HLA **não é recomendada para uso clínico de rotina**.

Tratamentos imunomoduladores

Vários tratamentos foram propostos para modular de alguma forma o sistema imunológico durante o processo de implantação e, assim, tentar melhorar a implantação e a taxa de nascidos vivos. Esses tratamentos incluem esteroides, infusão de emulsão lipídica (intralipídica), imunoglobulina intravenosa (IVIG), terapia de imunização de leucócitos (LIT), tacrolimus, agentes antifator de necrose tumoral (anti-TNF), G-CSF e hidroxicloroquina. Mais recentemente, alguns desses tratamentos (por exemplo, LIT, G-CSF e células mononucleares do sangue periférico – PBMC) foram infundidos no útero. O uso de IVIG para abortos recorrentes é abordado na diretriz da ESHRE sobre Perda Gestacional Recorrente, recentemente publicada¹.

Recomendação

- Tratamentos imunomoduladores, como Intralipid, IVIG, rh-LIF, PBMCs e anti-TNF, carecem de justificativa biológica e de evidência de benefício clínico. Além disso, potenciais efeitos colaterais graves foram relatados em outras populações de pacientes. Dessa forma, esses tratamentos **não** são recomendados.

Uma visão geral de todas as recomendações sobre testes diagnósticos adjuntos em medicina reprodutiva com seu nível de evidência, relação benefício versus dano e outras considerações que contribuam para sua formulação estão disponíveis na Tabela 2.

Tabela 2. Visão geral de todas as recomendações sobre testes diagnósticos adjuntos em medicina reprodutiva com a sua relação benefício versus dano, nível de evidência de eficácia e segurança, considerações e recomendação.

Intervenção	Benefícios vs. danos	Nível de evidência de eficácia (TNV/TGC)	Nível de evidência de segurança	Considerações	Recomendação
Histeroscopia Diagnóstica para Rastreamento	Pacientes não selecionados: nenhum benefício na TNV RIF: pode ter efeito benéfico na TNV Nenhuma evidência de efeito na taxa de aborto espontâneo As complicações são mínimas	⊕⊕○○	⊕⊕○○	/	Atualmente, a histeroscopia diagnóstica para rastreamento não é recomendada para uso clínico . A histeroscopia diagnóstica para rastreamento pode ser considerada em pacientes com falha recorrente de implantação.
Testes de Receptividade Endometrial	Sem efeito na TNV Efeitos inconclusivos na cTNV Ausência de dados de segurança; biópsia pode ser dolorosa	⊕⊕○○	Sem dados	Heterogeneidade clínica e metodológica nas populações de pacientes (número de ciclos prévios com falha), comparações reportadas e unidade de análise (por casal ou por ciclo)	Os testes de receptividade disponíveis na atualidade não são recomendados . KIR e genotipagem HLA não são recomendadas para uso clínico .
Testes e Tratamentos Imunológicos	Testes Imunológicos Tratamentos Imunológicos	⊕○○○ ⊕⊕○○	Sem dados Sem dados	Ausência de racionalidade para estes testes, assim como falta de padronização Ausência de racionalidade para estes testes, assim como falta de padronização	Testes no sangue periférico para parâmetros imunes e testes de células NK uterinas não são recomendados Tratamentos de imunomodulação, como intralípide, IVIG, rHLIF, PBMCs e anti-TNF não são recomendados.

Nota: 1 Grau de Qualidade das Evidências: ⊕⊕⊕⊕: conjunto de evidências é de alta qualidade (evidências, pelo menos, de ensaios clínicos randomizados e controlados); ⊕⊕⊕⊕: o conjunto de evidências é de qualidade moderada (evidências de RCTs ou de uma série de estudos observacionais mostrando um grande efeito semelhante); ⊕⊕○○: o conjunto de evidências é de baixa qualidade (principalmente dados de estudos observacionais); ⊕○○○: o conjunto de evidências é de qualidade muito baixa (poucos dados de estudos observacionais); cTNV: taxa acumulada de nascidos vivos; TGC: taxa de gestação clínica; IVIG: infusão intravenosa de imunoglobulina; rHLIF: fator inibidor da leucemia humana recombinante; PBMC: célula mononuclear do sangue periférico; PGT-A: teste genético pré-implantacional para aneuploidia; RIF: falha repetida de implantação; RCT: ensaio clínico randomizado; KIR: receptor tipo imunoglobulina de células natural killer; UNK: células uterinas natural killer; TNF: fator de necrose tumoral; PBMC: célula mononuclear do sangue periférico. **Fonte:** Lundin et al.².

BIBLIOGRAFIA

1. Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, Middeldorp S, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. Hum Reprod Open. 2023;2023(1):hoad002. PMID:36873081.
2. Lundin K, Bentzen JG, Bozdag G, Ebner T, Harper J, Le Clef N, et al. Good practice recommendations on add-ons in reproductive medicine. Hum Reprod. 2023;38(11):2062-104. <http://doi.org/10.1093/humrep/dead184>. PMID:37747409.
3. Doyle N, Jahandideh S, Hill MJ, Widra EA, Levy M, Devine K. Effect of timing by endometrial receptivity testing vs standard timing of frozen embryo transfer on live birth in patients undergoing *in vitro* fertilization: a randomized clinical trial. JAMA. 2022;328(21):2117-25. <http://doi.org/10.1001/jama.2022.20438>. PMID:36472596.
4. Moffett A, Shreeve N. First do no harm: uterine natural killer (NK) cells in assisted reproduction. Hum Reprod. 2015;30(7):1519-25. <http://doi.org/10.1093/humrep/dev098>. PMID:25954039.
5. Moffett A, Shreeve N. Local immune recognition of trophoblast in early human pregnancy: controversies and questions. Nat Rev Immunol. 2023;23(4):222-35. <http://doi.org/10.1038/s41577-022-00777-2>. PMID:36192648.
6. Moffett A, Colucci F. Co-evolution of NK receptors and HLA ligands in humans is driven by reproduction. Immunol Rev. 2015;267(1):283-97. <http://doi.org/10.1111/imr.12323>. PMID:26284484.
7. Alecsandru D, Garcia-Velasco JA. Why natural killer cells are not enough: a further understanding of killer immunoglobulin-like receptor and human leukocyte antigen. Fertil Steril. 2017;107(6):1273-8. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.04.018>. PMID:28501365.
8. Moffett A, Chazara O, Colucci F, Johnson MH. Variation of maternal KIR and fetal HLA-C genes in reproductive failure: too early for clinical intervention. Reprod Biomed Online. 2016;33(6):763-9. <http://doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.08.019>. PMID:27751789.

Add ons em medicina reprodutiva – Recomendações clínicas (Parte 1)

Ines Katerina Damasceno Cavallo Cruzeiro
Natalia Ivett Zavattiero Tierno Cabral

INTRODUÇÃO

A medicina reprodutiva oferece uma taxa cumulativa de Nascido Vivo (NV) por captação oocitária inferior à desejada por pacientes e médicos. O médico assistente guiado pelo desejo de melhorar as taxas de sucesso, por pressão dos pacientes ou por motivos comerciais, pode introduzir terapias alternativas chamadas de adjuntas ou Add ons. A evidência científica sobre a segurança e a eficácia destas terapias pode ser limitada, e muitas delas aumentam muito os custos do tratamento. Neste boletim, resumiremos as intervenções clínicas adjuntas da Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE)¹, publicadas em setembro de 2023.

PLASMA RICO EM PLAQUETAS (PRP)

O PRP é um concentrado autólogo de plaquetas obtido através da centrifugação do sangue periférico. Os fatores de crescimento liberados pelas plaquetas estimulam mitose celular, angiogênese, condrogênese e quimiotaxia. No contexto da infertilidade, a hipótese é que a infusão intrauterina de PRP poderia auxiliar nos casos de endométrio fino/refratário e Falha Recorrente de Implantação (RIF), e, recentemente, na Perda Gestacional Recorrente (PGR). A injeção intraovariana ajudaria mulheres más respondedoras ou com Insuficiência Ovariana Prematura (IOP)

Ainda não está claro se o PRP é realmente capaz de melhorar as taxas de sucesso para pacientes com endométrio fino/ refratário, nem na RIF ou na PGR, assim como em mulheres más respondedoras ou com IOP. A qualidade dos estudos é baixa e faltam dados sobre a segurança da exposição embrionária ao PRP. Além disso, os dados sobre efeitos colaterais, complicações e desfechos adversos não foram avaliados e não há consenso sobre a metodologia de preparo.

Recomendação

- Infusão intrauterina de PRP **não é recomendada** para endométrio fino ou RIF, assim como a Infusão de PRP nos ovários.



Este é um capítulo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença [Creative Commons Attribution](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

DuoStim

O *DuoStim* consiste em um protocolo de dupla estimulação ovariana dentro de um mesmo ciclo menstrual, sendo realizado na fase folicular e, posteriormente, na fase lútea, indicado principalmente para pacientes com baixa resposta ou que estejam em contexto de urgência para preservação da fertilidade, como pacientes oncológicas. O objetivo é recuperar maior quantidade de oócitos possíveis no menor intervalo de tempo.

Recomendação

- Atualmente, são necessários mais estudos e, portanto, evidências mais fortes que demonstrem a eficácia e a segurança do protocolo *DuoStim* para uma prática rotineira. Entretanto, o método pode ser considerado para preservação urgente da fertilidade.
- *DuoStim* **não é recomendado** para uso clínico de rotina.

INTERVENÇÕES ADJUNTAS DURANTE A ESTIMULAÇÃO OVARIANA

O uso das medicações adjuntas não é recomendado pela ESHRE. Não existem evidências que justifiquem o uso da Metformina para reduzir risco de Síndrome de Hiperestimulação Ovariana (SHO), nem melhorar taxa de nascidos vivos. O Hormônio do Crescimento (GH) também não é ainda recomendado para pacientes más respondedoras, por falta de estudos robustos sobre eficácia e segurança, assim como o uso da testosterona, seja gel ou oral, também não está recomendado por falta de evidência dos benefícios clínicos. O uso do AAS não melhora resposta ovariana, nem taxas de gravidez. A Sildenafil e a Indometacina também não tiveram sua eficácia comprovada, além de necessitarem ainda de estudos sobre a segurança do seu uso.

Recomendação

- As evidências atuais **não apoiam** o uso de Metformina, GH, Testosterona, DHEA, Aspirina, Indometacina e Sildenafil como adjuvantes na estimulação ovariana, nem antes e nem durante o estímulo ovariano.

DISPOSITIVOS PARA CULTURA: INTRAVAGINAL E INTRAUTERINO

Existem dois tipos de dispositivos para cultura *in vivo* de gametas e embriões, cujo objetivo é substituir parte ou todo o sistema de cultura que ocorreria na incubadora: o intravaginal e o intrauterino².

Dispositivo para cultivo intravaginal

Neste dispositivo, utiliza-se uma cápsula, na qual são colocados os oócitos e espermatozoides ou os oócitos já inseminados por ICSI, que é inserida na vagina, semelhante a um diafragma. Após 3 a 5 dias, o dispositivo é removido e o material avaliado, transferido ou armazenado. Estudos ainda são pequenos, alguns sugerem mesma eficácia, porém o custo-efetividade ainda precisa ser melhor avaliado.

Dispositivo de cultivo intrauterino

Dispositivo similar ao intravaginal é utilizado para cultura intrauterina, porém com apenas um estudo, com casuística muito pequena ainda.

Recomendação

- **Não é recomendado** uso clínico de dispositivos de cultivo intravaginal ou intrauterino devido à limitada qualidade da informação disponível até o momento.

ÁCIDO HIALURÔNICO

Diversas substâncias foram propostas e testadas com o objetivo de aumentar as taxas de implantação nos meios de transferência, sendo o Ácido Hialurônico (AH) uma delas³. Consiste em pré-incubar o embrião em meio enriquecido com AH, por 10 minutos, a 4 horas antes da transferência.

Dados ainda são escassos, mas trabalhos mais recentes sugerem leve melhora na taxa de NV nas transferências a fresco, o que não foi visto nas transferências de embriões congelados. Além disso, observou-se aumento nas taxas de gestação múltipla com uso de alta dose de AH. Os dados disponíveis, além de escassos, são muito heterogêneos, necessitando ainda cautela e maior investigação.

Recomendação

- **Recomenda-se** a adição de ácido hialurônico ao meio de transferência.
- Não há evidências de efeitos benéficos em transferência de embriões congelados.
- O monitoramento da taxa de gravidez múltipla é aconselhável.

INJÚRIA ENDOMETRIAL

A injúria endometrial é baseada na indução da decidualização do endométrio, desencadeando uma resposta inflamatória, modulação genética para melhorar a taxa de implantação e sincronidade entre o endométrio e o embrião. A revisão sistemática e a meta-análise mais recente da Cochrane com 37 RCTs (N=8.786 mulheres) não conseguiram definir benefício da injúria endometrial na taxa de NV e de gestação clínica. Os autores ainda concluem que a injúria endometrial não tem efeito sobre o risco de abortamento.

Recomendação

- **Não é recomendada** a injúria endometrial rotineira na prática clínica.

O resumo das recomendações clínicas da ESHRE para o uso de ADD ONS em TRA estão na tabela abaixo. As demais recomendações clínicas estão incluídas na Parte 2 deste boletim.

ADDs ON: RECOMENDAÇÕES DAS INTERVENÇÕES CLÍNICAS DA ESHRE - Parte 1

INTERVENÇÃO	RECOMENDAÇÃO	OBSERVAÇÃO
PRP intrauterino ou ovariano	Não é recomendada	Faltam dados sobre eficácia e segurança.
DuoStim de rotina	Não é recomendada	Deve ser considerado em casos de preservação da fertilidade urgente.
Medicações adjuntas: Metformina, GH, Testosterona, AAS, Indometacina e Sildenafil	Não é recomendada	Metformina não recomendada para prevenir SHHO Testosterona e GH não recomendados por falta de estudos robustos.
Dispositivos para cultivo embrionário intrauterino	Não é recomendada	Estudos pequenos sugerem alguma eficácia, porém custo-efetividade precisa ser avaliado.
Dispositivo para cultivo intravaginal	Não é recomendada	Apenas um estudo muito pequeno.
Adição do Ácido Hialurônico no meio de transferência	É recomendada	Faltam evidências para uso rotineiro nas TECs. Recomenda-se monitorar taxas de gravidez múltipla.
Injúria Endometrial	Não é recomendada	RCT e meta-análise recente não demonstraram melhora nas taxas de NV.

Nota: PRP: Plasma Rico em Plaquetas; TEC: Transferência de Embrião Congelado; NV: Nascidos Vivos.
Fonte: Lundin et al.⁴.

ADD ON: RECOMENDAÇÕES DAS INTERVENÇÕES CLÍNICAS DA ESHRE - Parte 1

INTERVENÇÃO	RECOMENDAÇÃO	OBSERVAÇÃO
Lavagem uterina com HCG	Não é recomendada	Dados de eficácia conflitantes.
Administração intrauterina de G-CSF	Não é recomendada	Dados heterogêneos e poucos casos. Segurança não pode ser ainda comprovada.
Administração endometrial de meio de cultura sobrenadante	Não é recomendada	Dados escassos.
Exposição uterina ao plasma seminal	Não é recomendada	Dados escassos sobre eficácia e segurança.

Nota: PRP: Plasma Rico em Plaquetas; TEC: Transferência de Embrião Congelado; NV: Nascidos Vivos.

Fonte: Lundin et al.⁴.

BIBLIOGRAFIA

1. Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, Kolibianakis E, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. Hum Reprod Open. 2020;2020(2):hoaa009. <http://doi.org/10.1093/hropen/hoaa009>. PMID:32395637.
2. Blockeel C, Mock P, Verheyen G, Bouche N, Le Goff P, Heyman Y, et al. An in vivo culture system for human embryos using an encapsulation technology: a pilot study. Hum Reprod. 2009;24(4):790-6. <http://doi.org/10.1093/humrep/dep005>. PMID:19273881.
3. Heymann D, Vidal L, Or Y, Shoham Z. Hyaluronic acid in embryo transfer media for assisted reproductive technologies. Cochrane Database Syst Rev. 2020;9(9):CD007421. PMID:32876946.
4. Lundin K, Bentzen JG, Bozdag G, Ebner T, Harper J, Le Clef N, et al. Good practice recommendations on add-ons in reproductive medicine. Hum Reprod. 2023;38(11):2062-104. <http://doi.org/10.1093/humrep/dead184>. PMID:37747409.
5. Lensen S, Wilkinson J, van Wely M, Farquhar C. Comments on the methodology of an endometrial receptivity array trial. Reprod Biomed Online. 2021;42(1):283. <http://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.09.027>. PMID:33067123.
6. Lucena E, Saa AM, Navarro DE, Pulido C, Lombana O, Moran A. INVO procedure: minimally invasive IVF as an alternative treatment option for infertile couples. ScientificWorldJournal. 2012;2012:571596. <http://doi.org/10.1100/2012/571596>. PMID:22645435.

Add-ons em medicina reprodutiva – Recomendações clínicas (Parte 2)

Ines Katerina Damasceno Cavallo Cruzeiro
Natalia Ivett Zavattiero Tierno Cabral

INTRODUÇÃO

A medicina reprodutiva oferece uma taxa cumulativa de Nascido Vivo (NV) por captação oocitária inferior à desejada por pacientes e médicos. O médico assistente guiado pelo desejo de melhorar as taxas de sucesso, por pressão dos pacientes ou por motivos comerciais, pode introduzir terapias alternativas chamadas de adjuntas ou Adds on. A evidência científica sobre a segurança e a eficácia destas terapias pode ser limitada, e muitas delas aumentam muito os custos do tratamento. Neste boletim, resumiremos as intervenções clínicas adjuntas da Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE), publicadas em setembro de 2023, que não foram abordadas no capítulo anterior.

CÉLULAS-TRONCO

Em pacientes más respondedoras, a aplicação de células-tronco no ovário ou na artéria ovariana poderia ajudar a promover o recrutamento folicular. Já para mulheres com endométrio fino ou aderências intrauterinas, a infusão de células tronco promoveria regeneração epitelial e endométrio mais favorável.

Não existem estudos controlados e randomizados até o momento sobre o tema, e existem preocupações importantes sobre a segurança dessa técnica. Existe inclusive uma preocupação importante sobre efeito cancerígeno em longo prazo

Recomendações

- A terapia com células-tronco para endométrio fino ou más respondedoras **não é recomendada.**

GLICOCORTICOIDES

O uso de glicocorticoides tem sido proposto com o objetivo de melhorar o processo de foliculogênese no contexto da reprodução assistida¹. Meta-análises não mostram diferença significativa nas taxas de



Este é um capítulo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença **Creative Commons Attribution**, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

NV entre o grupo que fez uso de corticoide durante o estímulo ovariano e o grupo controle. Além disso, estudos em animais levantam a questão de possíveis problemas para o feto.

Recomendação

- O uso de glicocorticoides **não é recomendado**.
- Importante ressaltar que os esteroides usados por pacientes sabidamente com doenças autoimunes, antes ou durante o tratamento, não é considerado como tratamento adicional.

FREEZE-ALL ELETIVO

A estratégia de *freeze-all* é quando todos os embriões obtidos no ciclo são rotineiramente vitrificados, evitando a Transferência Embrionária a fresco (TE)². A justificativa seria que o endométrio e o embrião estão assíncronicos devido aos elevados níveis de hormônios sexuais. As evidências atuais não mostram melhora nas taxas de nascidos vivos, nem nas taxas cumulativa de NV, com maior tempo até alcançar a gravidez na estratégia *freeze-all* eletivo. Além disso, parece não ter custo-efetivo e pode estar relacionada a maiores riscos gestacionais. A estratégia *freeze-all* somente deve ser considerada em casos com indicação clínica, como risco de SHO, patologia endometrial e casos de PGT. Nestes casos, não é considerada um ADD ONS.

Recomendação

- A estratégia *Freeze-all* eletivo **não é recomendada** de rotina na prática clínica.

INJEÇÃO INTRACITOPLASMÁTICA DE ESPERMATOZOIDE (ICSI) SEM FATOR MASCULINO

A ICSI foi inicialmente difundida para os casos de infertilidade por fator masculino grave. No entanto, com o decorrer dos anos, o seu uso passou a ser implementado em vários outros contextos de reprodução assistida. Em pacientes com baixa resposta, idade materna avançada ou infertilidade sem causa aparente, por exemplo, os estudos não mostraram diferenças significativas nas taxas de NV em detrimento da Fertilização *In Vitro* (FIV) convencional.

Além de não ter evidência sobre as vantagens do uso da ICSI em ciclos sem fator masculino grave, os custos desta técnica são mais elevados.

Os trabalhos sobre a segurança da técnica ainda são controversos, os defeitos encontrados podem estar relacionados à causa da infertilidade e não à técnica da ICSI propriamente dita.

Entretanto, alguns tratamentos específicos, como a biópsia embrionária, podem exigir o uso eletivo da ICSI³.

Recomendação

- ICSI **não é recomendada** de rotina para infertilidade sem fator masculino.

TERAPIA ANTIOXIDANTE

Os antioxidantes são nutrientes, como vitaminas e minerais, que, supostamente, são capazes de proteger as células contra os efeitos do estresse oxidativo.

Com relação à fertilidade feminina, revisão sistemática da Cochrane conclui que o uso de antioxidantes pode ter algum benefício para a mulher subfértil, porém a qualidade da evidência ainda é muito baixa^{4,5}.

Sobre o uso de antioxidantes e a fertilidade masculina, revisão da Cochrane não evidenciou melhora na taxa de NV, quando excluídos estudos com maior risco de viés.

Recomendação

- **Não é recomendada** a terapia com antioxidantes para reprodução assistida.

TERAPIAS ALTERNATIVAS

As terapias alternativas podem ser utilizadas isoladas ou em conjunto com o tratamento convencional. Elas incluem vários procedimentos, como: acupuntura, reflexologia, nutrição, fitoterapia chinesa, *mindfulness*, hipnoterapia, massagem, ioga, reiki, meditação, técnica de programação neurolinguística, cinesiologia e desintoxicação.

Avaliar terapias complementares por meio de RCTs é um desafio, devido à ausência de um grupo controle adequado e a uma metodologia consistente. Os dados ainda são muito controversos sobre benefício em relação a NV, necessitando mais estudos padronizados para uma conclusão mais robusta.

Recomendação

- Acupuntura, medicina chinesa fitoterápica e outras terapias complementares **não são recomendadas**.

Muitos esforços têm sido feitos em novas tecnologias e técnicas para melhorar as taxas de sucesso da FIV. Entretanto, o uso prematuro dessas inovações, fora do contexto de pesquisa, sem comprovação da eficácia e da segurança, deve ser visto com cautela, pois pode onerar muito o tratamento, expor os pacientes a riscos e não haver benefícios clínicos.

O resumo das recomendações clínicas da ESHRE para o uso de ADD ONS em TRA, Parte 2, está na tabela abaixo⁶. As demais recomendações clínicas estão incluídas no boletim anterior da SBRH.

ADDs ON: RECOMENDAÇÕES DAS INTERVENÇÕES CLÍNICAS DA ESHRE - Parte 2

INTERVENÇÃO	RECOMENDAÇÃO	OBSERVAÇÃO
Células-tronco para IOP/Baixa reserva	Não é recomendada	Trabalhos ainda iniciais, preocupação importante sobre segurança.
Células-tronco para endométrio fino	Não é recomendada	Trabalhos ainda iniciais, preocupação importante sobre segurança.
Glicocorticoides	Não é recomendada	Uso para doenças autoimunes durante as TRA não é considerado ADD ONS.
Freeze-all eletivo	Não é recomendada	Congelamento total de embriões com indicação clínica (SHO, patologias endometriais e PGT) não é considerado ADD ONS.
ICSI para fator não masculino	Não é recomendada	Pode ser usado eletivamente em casos de PGT.
Terapia antioxidante mulher	Não é recomendada	Meta-análise mostrou leve benefício, mas qualidade dos dados muito baixa.
Terapia antioxidante homem	Não é recomendada	Sem benefícios nos trabalhos com melhor qualidade.
Acupuntura, medicina chinesa fitoterápica e outras terapias	Não é recomendada	Faltam trabalhos sobre eficácia em relação a NV.

Nota: TRA: Técnica de Reprodução Assistida; SHO: Síndrome de Hiperestimulação Ovariana; PGT: Teste Genético Pré-Implantacional.

Fonte: Lundin et al.⁷.

BIBLIOGRAFIA

1. Kalampokas T, Pandian Z, Keay SD, Bhattacharya S. Glucocorticoid supplementation during ovarian stimulation for IVF or ICSI. Cochrane Database Syst Rev. 2017;2017(5):CD004752. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD004752.pub2>. PMID:28349525.
2. Zaat T, Zagers M, Mol F, Goddijn M, van Wely M, Mastenbroek S. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. Cochrane Database Syst Rev. 2021;2(2):CD011184. PMID:33539543.

3. Dang VQ, Vuong LN, Luu TM, Pham TD, Ho TM, Ha AN, et al. Intracytoplasmic sperm injection versus conventional in-vitro fertilization in couples with infertility in whom the male partner has normal total sperm count and motility: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10284):1554-63. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00535-3](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00535-3). PMID:33894833.
4. De Ligny W, Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Fleischer K, de Bruin JP, et al. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;5(5):CD007411. PMID:35506389.
5. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hart RJ. Antioxidants for female subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;8(8):CD007807. PMID:32851663.
6. Franasiak JM, Polyzos NP, Neves AR, Yovich JL, Ho TM, Vuong LN, et al. Intracytoplasmic sperm injection for all or for a few? *Fertil Steril*. 2022;117(2):270-84. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.12.001>. PMID:35125175.
7. Lundin K, Bentzen JG, Bozdag G, Ebner T, Harper J, Le Clef N, et al. Good practice recommendations on add-ons in reproductive medicine. *Hum Reprod*. 2023;38(11):2062-104. <http://doi.org/10.1093/humrep/dead184>. PMID:37747409.

Infertilidade – definição, quando e como investigar

Cesar Cornel
Giuliano Bedoschi

DEFINIÇÃO DE INFERTILIDADE

A infertilidade é historicamente caracterizada como uma doença marcada pela incapacidade de estabelecer uma gravidez clínica após 12 meses de relações sexuais regulares e desprotegidas, ou ainda, devido a uma limitação na capacidade de reprodução individual ou conjugal, manifestando-se como uma deficiência funcional¹.

A nova definição de infertilidade preconizada pela ASRM (American Society for Reproductive Medicine) reconhece explicitamente a necessidade de intervenção médica, incluindo mas não se limitando ao uso de gametas ou embriões doados, para alcançar uma gravidez bem-sucedida, seja individualmente ou com um parceiro. Esta inclusão reflete uma abordagem mais abrangente e inclusiva, alinhando-se com o reconhecimento das “novas famílias”. Tal reconhecimento abraça não apenas casais heteroafetivos enfrentando dificuldades de fertilidade, mas também indivíduos solteiros e casais do mesmo sexo que desejam construir uma família. Esta perspectiva moderna destaca a importância de acessibilidade e igualdade no tratamento da infertilidade, garantindo que todas as pessoas, independentemente de sua configuração familiar, possam buscar apoio para realizar o sonho da parentalidade².

QUANDO DEVEMOS INVESTIGAR?

A determinação do momento adequado para iniciar a investigação da infertilidade é crucial e deve equilibrar as preocupações do casal com o risco de investigações excessivas em casais que possuem uma chance razoável de concepção espontânea. Em pacientes sem nenhuma etiologia conhecida que sugira uma capacidade reprodutiva comprometida para qualquer um dos parceiros, a avaliação deve ser iniciada após 12 meses, quando a parceira feminina tem menos de 35 anos de idade, e após 6 meses, quando a parceira feminina tem 35 anos de idade ou mais. Casais em que a parceira feminina possua mais de 40 anos podem necessitar de uma avaliação e tratamento mais imediatos. Esse critério temporal leva em consideração a influência significativa da idade na fertilidade feminina, com redução das taxas de fecundidade e aumento das taxas de aborto espontâneo à medida que a idade da mulher avança, e na



Este é um capítulo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença [Creative Commons Attribution](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

urgência de diagnóstico e tratamento adequados para casais em diferentes faixas etárias². Intervenções para avaliação de causas possíveis de infertilidade podem ser iniciadas em menos de um ano, com base na história médica, sexual e reprodutiva, idade, achados físicos e testes diagnósticos do indivíduo.

A presença de um fator potencial de infertilidade na história do casal exige uma abordagem mais imediata. Em situações em que há históricos médicos ou indicativos de possíveis complicações reprodutivas, é prudente iniciar as investigações mais cedo. Finalmente, é razoável começar as investigações sempre que os pacientes apresentarem preocupações ou dúvidas sobre sua capacidade de conceber, garantindo que todas as questões sejam abordadas prontamente e de maneira personalizada.

A investigação adequada da infertilidade permite não apenas identificar a(s) causa(s) da incapacidade de um casal conceber, mas também serve a múltiplas finalidades essenciais para um manejo adequado dessa condição complexa. Inicialmente, o processo ajuda o casal a entender as razões subjacentes à dificuldade de conceber, proporcionando não apenas um senso de clareza, mas também um alívio emocional significativo. O trabalho conjunto de uma equipe multidisciplinar envolvendo o apoio médico-psicológico permite a tomada de decisões conscientes e informadas sobre as opções de tratamento disponíveis.

Além disso, a investigação é vital para identificar quaisquer patologias associadas ou subjacentes. Muitos casos de infertilidade estão diretamente relacionados a condições médicas tratáveis ou gerenciáveis, e ao identificá-las, não só se pode melhorar as chances de concepção, mas também a saúde geral do casal. Um prognóstico preciso é outro resultado importante da investigação, fornecendo aos médicos e ao casal informações valiosas sobre as chances efetivas de sucesso com diferentes tratamentos de fertilidade. Isso é fundamental para o planejamento futuro e para estabelecer expectativas realistas.

A elaboração de um plano de tratamento personalizado é uma etapa-chave que se segue à investigação, permitindo a escolha das intervenções mais adequadas para maximizar as chances de uma concepção bem-sucedida. Isso pode incluir desde métodos naturais até tecnologias avançadas de reprodução assistida.

Por fim, cada investigação de infertilidade contribui para o avanço do conhecimento médico na área da medicina reprodutiva. Isso não apenas beneficia o casal em questão, mas também amplia a compreensão das causas e dos tratamentos da infertilidade, ajudando futuros casais a enfrentar desafios semelhantes. Portanto, a investigação da infertilidade é uma prática que transcende o caso individual, tendo um impacto positivo na saúde reprodutiva como um todo.

COMO INVESTIGAR?

Ao avaliar a infertilidade, é fundamental reconhecer que as causas podem ser amplamente categorizadas em masculinas, femininas, do casal ou, em alguns casos, permanecer inexplicadas. Toda avaliação deve iniciar por uma boa anamnese com informações precisas da história pregressa individual, familiar e conjugal, pois além das causas anatômicas, não devemos menosprezar informações sobre o comportamento sexual do casal e também progresso, como início de atividade sexual e número de parceiros. Antecedentes de violência sexual e gravidez não desejada anteriormente podem justificar fatores comportamentais concorrentes. Objetivamente, a avaliação masculina compreende avaliar os fatores que afetam a qualidade e quantidade de espermatozoides, enquanto a feminina compreende a investigação funcional e anatômica, como a ovulação, a saúde das trompas de Falópio e a condição do útero. Com uma frequência expressiva, a infertilidade do casal resulta de uma combinação de fatores de ambos os parceiros, exigindo uma abordagem integrada para diagnóstico e tratamento. Assim, recomenda-se sempre a investigação conjunta do casal para que o diagnóstico seja realizado o mais breve possível. A demora na investigação pode acarretar em prejuízo nos tratamentos, frustração e muitas vezes desistência por parte de continuidade. Contudo, mesmo após uma avaliação extensiva, cerca de 15% dos casos são classificados como infertilidade inexplicada, em que as causas específicas não são identificadas.

A investigação da infertilidade feminina deve incluir a avaliação do estado ovulatório, a estrutura e a permeabilidade do trato reprodutivo feminino³.

Recomenda-se o uso da histerossalpingografia ou da histerossonossalpingografia para avaliar a permeabilidade tubária. Em mulheres com ciclos menstruais regulares, variando de 21 a 35 dias, testes adicionais para confirmar a ovulação geralmente não são necessários, a menos que haja manifestações de hiperandrogenismo. Os testes de reserva ovariana não devem ser usados como exames de triagem em mulheres que não atendem aos critérios de infertilidade, mas podem complementar a avaliação de mulheres inférteis.

Além dos casos em que exista o diagnóstico de infertilidade, os exames realizados na avaliação da fertilidade podem ser justificados em mulheres que buscam tratamentos com sêmen de doador, que sofreram perdas gestacionais recorrentes ou que realizarão tratamento de reprodução assistida no contexto de aplicação dos testes genéticos pré-implantação em situações de fertilidade presumida.

Não se recomendam a inclusão de laparoscopia, testes avançados de função espermática, testes pós-coital, testes de trombofilia, testes imunológicos, cariótipo e biópsia endometrial como parte da avaliação rotineira da infertilidade sem outras indicações clínicas específicas.

A avaliação e o manejo dos homens em um casal enfrentando infertilidade seguem um processo passo a passo, que incluem a avaliação e a consulta sobre as opções de tratamento. Um entendimento crescente das condições gerais de saúde associadas à infertilidade masculina é essencial tanto para o aconselhamento quanto para o diagnóstico da causa subjacente da infertilidade.

A avaliação inicial da fertilidade masculina deve começar com um histórico reprodutivo detalhado, considerado um princípio clínico. Além disso, a avaliação inicial deve incluir uma ou mais amostras de espermograma. Essas análises são fundamentais para avaliar a qualidade e a quantidade dos espermatozoides, que são indicadores críticos da fertilidade masculina⁴.

Homens com um ou mais parâmetros anormais do espermograma ou com suspeita de infertilidade masculina devem ser avaliados por um especialista em reprodução humana, que realizará uma história clínica completa e exame físico, além de outros testes direcionados, conforme indicado.

Além disso, em casais que enfrentaram ciclos de tratamento de reprodução assistida sem sucesso ou perdas gestacionais recorrentes (duas ou mais perdas), a avaliação da fertilidade masculina deve ser considerada.

Avaliações hormonais, incluindo a medição do hormônio folículo-estimulante (FSH) e testosterona, devem ser realizadas em homens inférteis que apresentem libido diminuída, disfunção erétil, oligozoospermia ou azoospermia, testículos atroficos ou evidências de anormalidade hormonal na avaliação física. Esta abordagem é recomendada para identificar e tratar possíveis causas endócrinas subjacentes à infertilidade.

Homens com azoospermia devem passar por uma avaliação clínica para diferenciar a obstrução do trato genital de uma produção espermática prejudicada, baseando-se inicialmente no volume do sêmen, exame físico e níveis de FSH.

Para homens com infertilidade primária e azoospermia ou oligozoospermia severa (menos de 5 milhões de espermatozoides/mL), acompanhada de FSH elevado ou atrofia testicular, é recomendada a análise de cariótipo e microdeleção do cromossomo Y, visando identificar causas genéticas para a produção espermática comprometida.

O teste de portador da mutação do Regulador da Condutância Transmembrana da Fibrose Cística (CFTR), incluindo a avaliação do alelo 5T, deve ser recomendado para homens com agenesia dos ductos deferentes ou azoospermia obstrutiva idiopática, a fim de identificar possíveis causas genéticas da condição.

Para homens portadores de uma mutação CFTR, é aconselhável que a parceira feminina também passe por uma avaliação genética, ampliando a compreensão das implicações reprodutivas do casal.

A análise da fragmentação do DNA espermático não é recomendada na avaliação inicial do casal infértil. Essa análise pode ser considerada em etapas subsequentes, dependendo de casos específicos, como perdas gestacionais recorrentes.

Homens com aumento de células redondas no espermograma (mais de 1 milhão/mL) devem ser avaliados para diferenciar células brancas de células germinativas, e a presença de células brancas deve levar a uma avaliação da presença de infecção.

Testes de anticorpos antiespermatozoides não devem ser realizados na avaliação inicial da infertilidade masculina, e a biópsia testicular diagnóstica não deve ser rotineiramente realizada para diferenciar entre azoospermia obstrutiva e azoospermia não obstrutiva.

CONCLUSÃO

O reconhecimento da infertilidade como uma condição complexa que afeta muitos casais em todo o mundo é essencial. A abordagem multidisciplinar, que inclui avaliação detalhada tanto do parceiro masculino quanto do feminino, é fundamental para entender as causas subjacentes e fornecer o tratamento mais eficaz. Os avanços na medicina reprodutiva têm ampliado significativamente as opções disponíveis para casais enfrentando desafios de fertilidade, permitindo a muitos a realização do sonho de construir uma família. Enfatizamos a importância do diagnóstico precoce e objetivo, permitindo uma abordagem personalizada, baseados em uma compreensão profunda dos fatores que contribuem para a infertilidade. Este boletim destaca a necessidade de um suporte compassivo e informado aos casais durante sua jornada de fertilidade, reforçando a esperança e o potencial de sucesso através da ciência e da empatia.

BIBLIOGRAFIA

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril.* 2017;108(3):393-406. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.005>. PMID:28760517.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. American Society for Reproductive Medicine. Definition of infertility: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2023;120(6):1170. [http://doi.org/10.1016/S0015-0282\(23\)01971-4](http://doi.org/10.1016/S0015-0282(23)01971-4).
3. Penzias A, Azziz R, Bendikson K, Cedars M, Falcone T, Hansen K, et al. Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2021;116(5):1255-65. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.08.038>. PMID:34607703.
4. Schlegel PN, Sigman M, Collura B, De Jonge CJ, Eisenberg ML, Lamb DJ, et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part I. *Fertil Steril.* 2021;115(1):54-61. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.11.015>. PMID:33309062.

Infertilidade sem causa aparente

Vinicius Medina Lopes
Rui Alberto Ferriani

Esta publicação apresenta, de forma prática, os principais pontos abordados no último *guide-line* de infertilidade sem causa aparente (ISCA), da Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE).

INTRODUÇÃO

A infertilidade sem causa aparente acomete cerca de 30% dos casais inférteis. Este é um diagnóstico de exclusão, quando não são encontradas na mulher anormalidades na função ovulatória, trompas, útero, cérvix e pelve, em mulheres até 40 anos. O parceiro deve apresentar normalidade na função testicular, anatomia gênito-urinária e espermograma normais. O casal deve ter passado por pelo menos 12 meses de tentativas, com relações desprotegidas, a cada 2-3 dias, na janela fértil.

Para ser enquadrado como um caso de ISCA, os ciclos menstruais devem ser regulares, com intervalos de 24-38 dias, com até 8 dias de fluxo. A variação dos ciclos deve ser de 7-9 dias entre o mais curto e o mais longo. Os critérios de normalidade do sêmen são os adotados pela Organização Mundial de Saúde (OMS), sexta edição (Tabela 1). Quando a primeira análise está abaixo do percentil 5, um segundo exame deve ser realizado com intervalo de 3 meses.

DIAGNÓSTICO

Ovulação

- Em mulheres com ciclos regulares, os testes para confirmar a ovulação não são recomendados de forma rotineira.

Recomendações

- Em mulheres com ciclos regulares, se a confirmação for necessária, testes urinários para detecção do pico de LH, monitorização ultrassonográfica ou dosagem da progesterona na fase lútea tardia



Este é um capítulo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença [Creative Commons Attribution](#), que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

podem ser utilizados. O teste considerado padrão ouro para confirmar a ovulação é a ultrassonografia transvaginal.

Tabela 1. Valores de referência para o percentil 5 de homens na população¹.

Parâmetro	5o percentil	95% intervalo de confiança
Volume de sêmen	1,4 ml	1.3-1.5 ml
Concentração de espermatozoides	16 x 10 ⁶ por ml	15-18 x 10 ⁶ por ml
Número total de espermatozoides	39 x 10 ⁶ por ejaculado	35-40 x 10 ⁶ por ejaculado
Motilidade total (MP+NP)	42%	40-43%
Motilidade progressiva (MP)	30%	29-31%
Motilidade não progressiva (NP)	1%	1-1%
Espermatozoides imóveis (IM)	20%	19-20%
Vitalidade	54%	50-56%
Formas normais	4%	3.9-4.0%

Função do corpo lúteo

Inexiste uma referência de concentração mínima de progesterona necessária para que uma gestação ocorra. Mesmo na presença de um limite mínimo de progesterona sérica, na fase lútea média, em que haja pior prognóstico em termos de nascido vivo, não há evidências de que a administração de progesterona exógena melhore a perspectiva gestacional.

Recomendações

- Em mulheres com ciclos menstruais regulares, não está recomendada de forma rotineira a dosagem da progesterona sérica na fase lútea.
- Na investigação de mulheres inférteis, a biópsia de endométrio para avaliação histológica não está recomendada, na ausência de outras indicações.

Reserva ovariana

A maior parte dos trabalhos evidencia a inexistência de relação entre reserva ovariana e as chances de concepção espontânea. Mulheres com baixa reserva ovariana, desde que menstruem regularmente, apresentam as mesmas chances de concepção espontânea, em relação às mulheres com boa reserva na mesma faixa etária.

Estas observações excluem a baixa reserva ovariana como causa de infertilidade.

Recomendações

- Em mulheres com ciclos regulares, a avaliação da reserva ovariana não está indicada para diagnosticar a etiologia da infertilidade, nem para prever a probabilidade de concepção espontânea entre 6-12 meses.

Fator tubário

Os fatores de risco para obstrução tubária são: passado de infecção por clamídia, Doença Inflamatória Pélvica (DIPa) ou peritonite; endometriose, cirurgia pélvica, incluindo salpingectomia para tratamento de gestação ectópica.

A **histerossalpingografia** (HyCoSy) é mais segura em relação à histerossalpingografia (HSG) e laparoscopia, e pode ser realizada concomitantemente à ultrassonografia, permitindo a avaliação da cavidade uterina e trompas em apenas um teste. A não utilização de anestesia geral ou exposição à irradiação seriam outras vantagens da HyCoSy.

Recomendações

- HyCoSy e HSG são testes válidos para avaliar a permeabilidade tubária em comparação com a laparoscopia e cromotubagem.
- A HSG e a HyCoSy apresentam a mesma capacidade diagnóstica, e a seleção da técnica depende da preferência do médico e da paciente.
- Em pacientes de alto risco para anormalidades tubárias, a avaliação da permeabilidade é necessária.
- Pode-se considerar a realização de testes de sorologias para clamídia, com intuito de avaliar a permeabilidade tubária de maneira não invasiva e diferenciar as pacientes de baixo ou alto risco para obstrução tubária.

Fator uterino

Apesar de a ultrassonografia em 2D mostrar bons resultados no diagnóstico das patologias uterinas, o exame em 3D mostra-se mais eficaz e deve ser realizado quando possível.

A histeroscopia e a HyCoSy evidenciam algumas patologias que poderiam passar despercebidas pela ultrassonografia, como pólipos ou septo. Apesar disso, como a presença desses achados dificilmente teriam algum impacto na gestação, esses exames não têm indicação rotineira.

Em relação à acessibilidade e custos da HyCoSy e histeroscopia, a HyCoSy deve ser priorizada quando a avaliação da cavidade uterina for necessária.

Recomendações

- A ultrassonografia, de preferência em 3D, está recomendada para excluir anormalidades uterinas nas pacientes com ISCA.
- Quando a ultrassonografia sugere que a cavidade uterina se encontra normal, não há necessidade de nenhuma outra avaliação.
- A ressonância magnética nuclear (RMN) não é recomendada como primeira linha de investigação do útero nos casos de ISCA.

Laparoscopia

Apesar de existirem outros métodos para avaliação do fator tubário, a laparoscopia é o único que permite a visualização direta da permeabilidade das trompas, a anatomia da pelve e a presença de endometriose mínima e leve.

Considerando que a laparoscopia diagnóstica não é isenta de riscos, necessita de anestesia geral, período de convalescência e apresenta custo elevado, esse procedimento só está indicado em pacientes com resultado anormal de HSG ou alto risco de doença tuboperitoneal.

Recomendação

- A laparoscopia não está recomendada de forma rotineira para pacientes com ISCA.

Fator cervical/vaginal

Em relação ao teste pós-coital, a taxa cumulativa de gestação é similar entre aquelas com teste positivo e negativo. Além disso, como é um teste invasivo para a paciente e não modifica a conduta a ser adotada, esse teste não é recomendado na investigação da infertilidade.

Quanto à microbiota vaginal, existe uma dificuldade para avaliar a sua importância, tendo em vista a grande variação de métodos de detecção apresentada nas publicações. Outro viés são o período do ciclo em que as amostras são coletadas e a definição de dominância lactobacilar. Tampouco existem evidências de que a correção de uma flora vaginal anormal melhoraria a fertilidade. Portanto, não há evidências para realização de teste de microbiota vaginal em casais com ISCA.

Recomendações

- A avaliação da microbiota vaginal só deve ser realizada em caráter de pesquisa científica.
- O teste pós-coital não é recomendado para casais com ISCA.

Fator masculino

Não há benefícios na realização de ultrassonografia com doppler em homens com exame físico e espermograma normais. Porém, em casos de anomalia nos parâmetros seminais, o exame pode ser benéfico no diagnóstico etiológico.

A realização de pesquisa de anticorpos antiespermatozoides apresenta vários questionamentos devido à qualidade dos trabalhos relacionando o exame com a fertilidade e a falta de parâmetro de normalidade. Portanto, o exame **não** está recomendado em casais com ISCA.

Várias meta-análises sugerem um efeito adverso da elevada fragmentação do DNA espermático na concepção espontânea e assistida. Existem diferentes testes que avaliam a fragmentação do DNA espermático. Apresentam diferentes valores de referência e capacidade em prever o sucesso de concepção espontânea ou através de reprodução assistida. Portanto, o exame ainda **não** está recomendado na pesquisa do casal com ISCA.

A estrutura anormal da cromatina dos espermatozoides pode danificar o DNA. Porém, existem poucos trabalhos validando os testes, valores de referência, e tampouco a aplicação clínica dos testes que avaliam a condensação da cromatina espermática. Portanto, ainda **não** está recomendado em casos de ISCA.

A incidência de aneuploidia espermática é rara em homens férteis. É mais comum em homens com defeitos na espermatogênese, azoospermia, oligozoospermia, ou em casos de homens cuja parceira tem perda gestacional recorrente. Desse modo, a pesquisa para aneuploidia espermática **não** está recomendada nos casos de ISCA.

Não há dúvidas de que a integridade do eixo hipotálamo-hipófise-testicular é fundamental para espermatogênese. Este *guideline* considera que a presença de uma amostra seminal normal seria o suficiente para atestar a funcionalidade deste eixo, **não** sendo necessária a dosagem de qualquer hormônio.

Recomendações

- Exames de imagens não são recomendados nos casos de análise seminal com critérios de normalidade pela OMS.
- Não há evidências de benefícios na pesquisa de anticorpos antiespermatozoides nos casos de análise seminal com critérios de normalidade pela OMS.
- A pesquisa para fragmentação de DNA espermático, testes de aneuploidia e de condensação da cromatina espermática não estão recomendados quando a análise seminal se encontra nos critérios de normalidade da OMS.
- Não está recomendada a dosagem de hormônios relacionados ao eixo hipotálamo-hipófise-testicular nos casos de análise seminal com critérios de normalidade pela OMS.
- O diagnóstico de papilomavírus humano (HPV) ou testes de microbiologia não estão recomendados nos casos de análise seminal com critérios de normalidade pela OMS.

Condições sistêmicas

Recomendações

- A avaliação do índice de massa corpórea (IMC) é considerada boa prática pré-concepcional.
- A dosagem do hormônio tireoestimulante (TSH) é considerada uma boa prática pré-concepcional. Nos casos de normalidade, nenhuma investigação adicional tireoidiana está recomendada.
- A pesquisa para doença celíaca na parceira pode ser considerada.
- A avaliação do estresse oxidativo no sêmen pode ser considerada no contexto de pesquisa científica.
- A pesquisa para anticorpos tireoidianos ou antiespermatozoides no soro não está recomendada.
- A pesquisa de trombofilias em mulheres com ISCA não está recomendada.
- A avaliação do estresse oxidativo na mulher não está recomendada.
- Testes genéticos, inclusive cariótipo do casal, não são recomendados.
- A dosagem de vitamina D e prolactina não está recomendada.

TRATAMENTOS

Sabe-se que após a avaliação do casal infértil e diagnóstico de ISCA, alguns casais terão gestação espontânea. O grupo de melhor prognóstico para que isso aconteça é aquele em que as mulheres são mais jovens e com pouco tempo de infertilidade.

Não há evidências de superioridade ou consenso entre os modelos disponíveis que avaliam os fatores prognósticos para obtenção de uma gestação espontânea.

A utilização de um desses modelos pode ajudar na decisão sobre adotar uma conduta expectante ou iniciar algum tipo de tratamento, levando em consideração o desejo do casal.

O uso de indutores da ovulação associado a coito programado **não** aumenta a perspectiva de gravidez em relação à conduta expectante.

Recomendações

- A decisão em adotar a conduta expectante deve ser tomada de acordo com o prognóstico do casal.
- A inseminação intrauterina (IIU) associada à hiperestimulação ovariana controlada é a primeira linha de tratamento em casais com ISCA.
- Se utilizado o esquema de gonadotrofinas em baixa dose, com intuito de reduzir as chances de gestação múltipla, deve ser feita adequada monitorização da resposta ovariana.
- A indicação da fertilização *in vitro* (FIV) deve ser individualizada, levando em consideração a idade da mulher, duração da infertilidade, gestação e tratamentos prévios.
- A histerossalpingografia utilizando meio de contraste oleoso deve ser priorizada em relação ao contraste solúvel em água. Os riscos e benefícios em realizar o *flushing* tubário devem ser discutidos com o casal.
- A injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) não apresenta melhores resultados em relação à FIV convencional, portanto, não está recomendado seu uso rotineiro em casais com ISCA.
- A histeroscopia não está indicada quando não há evidências de anormalidade nos exames de imagens de rotina.
- A injúria endometrial não está recomendada.

Terapias alternativas

Apesar de o custo não ser elevado, não existem boas evidências para o uso rotineiro de antioxidantes para homens e mulheres com ISCA.

As evidências para uso de acupuntura em casais com ISCA são de baixa qualidade e se restringem basicamente aos tratamentos de FIV. Não existe consenso sobre os pontos a serem agulhados ou momentos certos para realizar o procedimento.

Recomendações

- Estão recomendados os exercícios físicos regulares, dieta saudável e terapia comportamental quando indicada.
- Terapias antioxidantes para homens e mulheres com ISCA provavelmente não são recomendadas.
- O uso de acupuntura, para as mulheres, provavelmente não é recomendado.
- O uso de inositol, para as mulheres, provavelmente não é recomendado.
- O apoio psicológico, incluindo psicoterapia, deve ser recomendado de acordo com as necessidades do casal.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A abordagem de um casal que tem dificuldades de engravidar deve ser sempre baseada em fatores prognósticos, como tempo de exposição à concepção e idade, principalmente da mulher. Casos sem causa aparente necessitam de um planejamento de conduta a ser tomada, que vão de conduta expec-

tante, inseminação intrauterina (IUI) com indução de ovulação e FIV. Indução de ovulação simples em mulheres com ciclos regulares não deve ser feito. Este protocolo da ESHRE não aborda o tipo de indução de ovulação para IUI, mas deixa claro que, se gonadotrofinas forem usadas, devem ser com monitorização. O protocolo da ASRM coloca como primeira opção o uso de indutores orais, destacando que a chance é maior com gonadotrofinas, mas custos e riscos de gestações múltiplas são também maiores. Todo o planejamento deve ser feito com limite de tentativas em cada abordagem, não excedendo mais de 3 a 6 ciclos de tentativas.

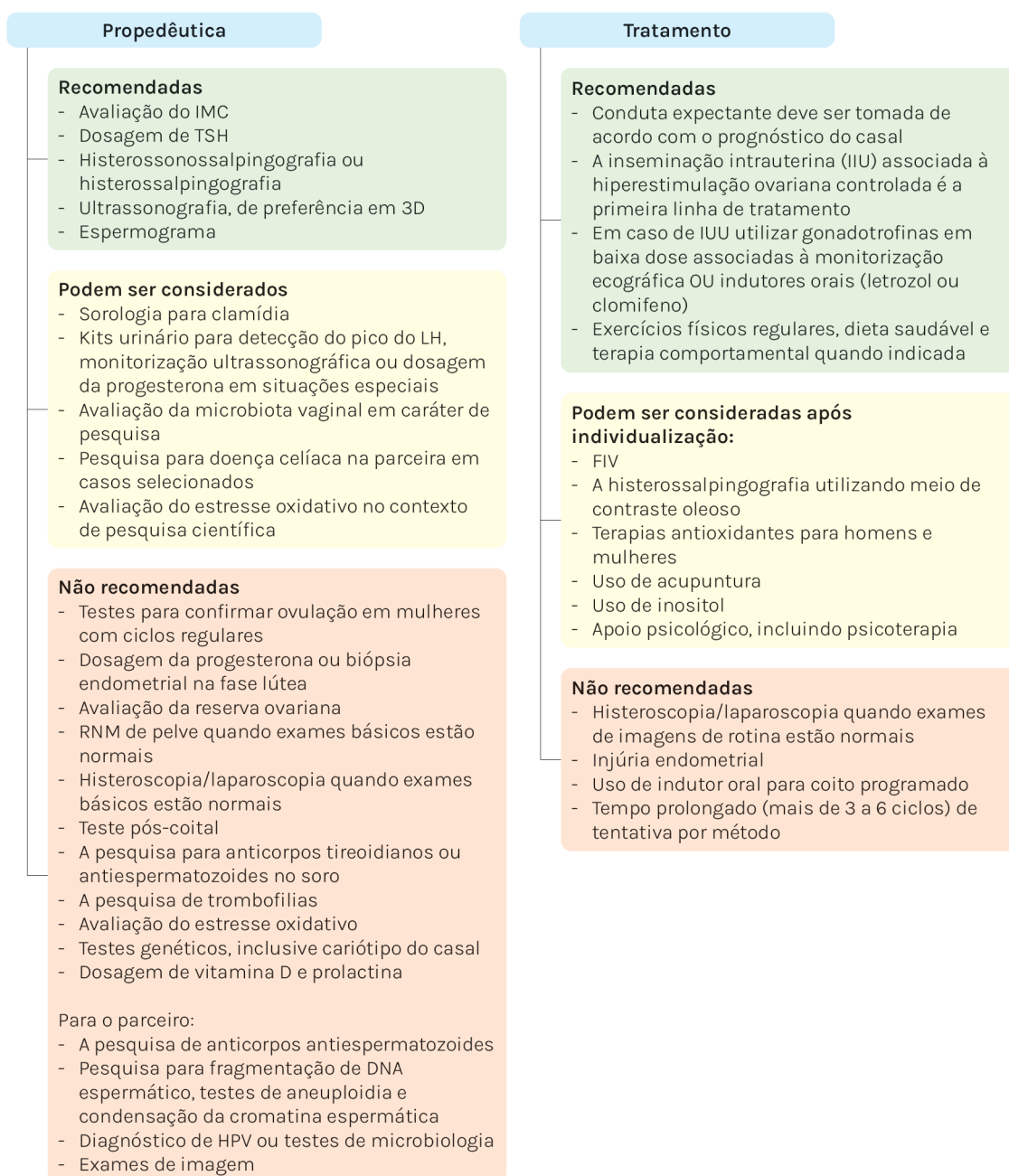


Figura 1. Resumo da propedêutica e das intervenções que são recomendadas podem ser consideradas ou não são recomendadas em casais com infertilidade sem causa aparente, segundo a ESHRE².

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 6th ed. Geneva: WHO; 2021.
2. Romualdi D, Ata B, Bhattacharya S, Bosch E, Costello M, Gersak K, et al. Evidence-based guideline: unexplained infertility. Hum Reprod. 2023;38(10):1881-90. <http://doi.org/10.1093/humrep/dead150>. PMID:37599566.

Marcadores de reserva ovariana: quando solicitar e como interpretar

Sofia Andrade de Oliveira
Raphael Haber de Souza

Esta publicação aborda os principais marcadores de reserva ovariana, resumindo o último *Guideline* publicado pelo Comitê de Prática da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM).

INTRODUÇÃO

A redução da reserva ovariana ocorre pelo processo de atresia folicular ao longo do envelhecimento da mulher. No entanto, entre as mulheres de mesma idade, existe uma variação da reserva, a depender de fatores genéticos e/ou ambientais. Para melhor entendimento de tal variação, os testes ou marcadores de reserva ovariana podem ser utilizados.

A avaliação da reserva ovariana, definida como o número de oócitos restantes nos ovários, é uma ferramenta importante para prever a quantidade de folículos que irão se desenvolver em resposta à Estimulação Ovariana Controlada (EOC) em ciclos de Fertilização *in vitro*, ou seja, os testes de reserva ovariana adicionam informações prognósticas ao processo de aconselhamento e planejamento do tratamento de reprodução assistida.

Os marcadores não devem ser utilizados para definir qualidade oocitária, nem para avaliar prognóstico em casais que planejam gravidez natural, visto que os marcadores de reserva ovariana são preditores ruins de potencial reprodutivo. Portanto, tais testes não devem ser usados, isoladamente, para indicar a criopreservação planejada de oócitos, por exemplo. As decisões relativas à criopreservação de oócitos devem ser baseadas nos planos reprodutivos e na idade da mulher. A idade é um preditor muito mais forte de sucesso reprodutivo do que a reserva ovariana¹.

PRINCIPAIS MARCADORES DE RESERVA OVARIANA

- **Contagem de Folículos Antrais (CFA):** é um método ecográfico para analisar de modo direto a reserva ovariana, sendo idealmente realizada na fase folicular precoce, preferencialmente através da ultrassonografia transvaginal. É feita a contagem em ambos os ovários e a somatória dos folí-



Este é um capítulo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença **Creative Commons Attribution**, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

culos antrais, que são aqueles que medem entre 2 e 10 mm em diâmetro médio das maiores medidas no maior plano bidimensional do ovário. Possui baixa variabilidade entre os ciclos e alta confiabilidade quando realizada em centros experientes, já que é uma avaliação observador dependente.

- **Hormônio Antimülleriano (AMH):** tal hormônio é produzido pelas células da granulosa dos folículos primários, pré-antrais e antrais precoces, e, portanto, a análise da reserva ovariana através desse marcador é feita de forma direta. Pode ser avaliado em qualquer fase do ciclo sem mudança do valor preditivo do teste, sendo essa possibilidade uma grande vantagem do método. Trata-se de um teste mais sensível que o FSH e seus níveis tendem a se reduzir antes da elevação do FSH. O resultado pode estar alterado – o nível tende a reduzir-se – em mulheres que utilizam contraceptivos hormonais.
- **Hormônio Folículo Estimulante (FSH):** trata-se de um hormônio produzido pela adenohipófise. Sua análise como marcador de reserva ovariana é feita de forma indireta e o ideal é que a avaliação aconteça na fase folicular precoce, pois sofre bastante variação durante o ciclo menstrual. A relação do FSH com a reserva ovariana é inversamente proporcional, ou seja, quanto maior o nível, maior a necessidade ovariana de estímulo hormonal para que ocorra o desenvolvimento folicular, demonstrando menor reserva ovariana. Tem como principais vantagens o fácil acesso e o baixo custo, e suas principais desvantagens são as variações intraciclo, a menor sensibilidade quando comparado com o AMH e a CFA, e a grande influência que sofre com o uso de anticoncepcional hormonal.
- **Estradiol:** é um marcador indireto de reserva ovariana. Também deve ser coletado na fase folicular precoce e só tem validade quando associado aos resultados dos níveis de FSH. A ocorrência de FSH normal e estradiol elevado pode sugerir baixa reserva ovariana.
- **Inibina B:** trata-se de hormônio produzido pelos folículos pré-antrais e, portanto, sua avaliação é direta. Deve ser coletado em fase folicular precoce e acaba sendo pouco utilizado na prática pela difícil disponibilidade de acesso.

A combinação de testes de reserva ovariana não parece ser melhor que cada teste individualmente em prever baixa resposta em tratamentos reprodutivos ou em taxa de nascidos vivos, nem para determinar dose de gonadotrofinas na FIV.

A CFA e a dosagem sérica do AMH são os marcadores mais recomendados para uso na prática diária, devido a facilidade de acesso, maior sensibilidade e especificidade, quando comparados aos outros testes de reserva ovariana.

Apesar de serem considerados bons para prever a resposta ovariana na FIV, os dados atuais não apoiam o uso do AMH e da CFA para recusa do início do tratamento, caso evidenciem baixa reserva. Portanto, valores extremamente baixos de AMH podem ser usados para aconselhar adequadamente as mulheres sobre a resposta ovariana à EOC e o rendimento abaixo do ideal, mas não devem ser usados para impedir o tratamento. No entanto, apesar dos estudos serem conflitantes, de um modo geral, o AMH e a CFA, como variáveis independentes, parecem ser, fracamente, preditores de gravidez, qualidade oocitária e taxa de nascido vivo.

QUANDO SOLICITAR A AVALIAÇÃO DE MARCADORES DE RESERVA OVARIANA?

Ao cuidar de um casal com infertilidade, os médicos usam fatores, como idade e diagnósticos, para aconselhar pacientes individuais e adaptar o plano de tratamento. O objetivo dos testes de reserva ovariana é adicionar informações prognósticas ao aconselhamento e ao processo de planejamento para ajudar os casais a escolher entre as opções terapêuticas, uma vez que o teste de reserva ovariana indica apenas quantidade, e não a qualidade do conjunto de oócitos restantes. No entanto, é importante ressaltar que os testes de reserva ovariana não são infalíveis e não devem ser o único critério usado para negar à paciente acesso às tecnologias de reprodução assistida ou outros tratamentos. A evidência de baixa reserva ovariana não significa necessariamente incapacidade de conceber.

Marcadores de reserva ovariana não devem ser usados como testes de fertilidade para mulheres que não são inférteis ou que não tiveram a sua fertilidade testada (Tabela 1). Consequentemente, os marcadores de reserva ovariana não devem ser usados para promover a criopreservação planejada de oócitos. As decisões relativas à criopreservação de oócitos devem ser tomadas com base nos planos reprodutivos e na idade da mulher. A idade é um preditor muito mais forte do sucesso reprodutivo do que a reserva ovariana. Todos os prestadores de cuidados de saúde são encorajados a conversar com seus pacientes sobre seus planos reprodutivos em todas as fases da vida reprodutiva. Abrir este diálogo e educar os pacientes contribuem para o processo, pois facilitam sua tomada de decisão.

Tabela 1. Resumo dos marcadores de reserva ovariana.

Marcador de reserva ovariana	Fase do ciclo menstrual para avaliação	Relação com o estoque folicular	Características
AMH	Qualquer fase do ciclo	Direta (produzido pelas células da granulosa dos folículos primários, pré-antrais e antrais precoces).	Mais sensível que o FSH e tende a reduzir-se na baixa reserva ovariana antes da elevação de FSH. Pode estar reduzido em mulheres que utilizam contraceptivos hormonais.
Contagem de folículos antrais	Idealmente na fase folicular precoce	Direta (soma do número de folículos antrais – entre 2 e 10 mm – em ambos os ovários visualizados à ultrassonografia)	Possui baixa variabilidade entre os ciclos e alta confiabilidade quando realizada em centros experientes, já que é uma avaliação observador dependente.
FSH	Folicular precoce	Indireta (FSH elevado sugere baixa reserva ovariana)	Específico, porém não muito sensível. Varia muito conforme a fase do ciclo.
Estradiol	Folicular precoce	Indireta (FSH normal e estradiol elevado sugerem baixa reserva ovariana)	Só tem validade quando associado ao resultado das concentrações séricas de FSH.
Inibina B	Folicular precoce	Direta (produzida pelos folículos pré-antrais)	Em desuso pela dificuldade de acesso.

Fonte: Penzias et al.².

BIBLIOGRAFIA

1. Grisendi V, Mastellari E, La Marca A. Ovarian reserve markers to identify poor responders in the context of poseidon classification. *Front Endocrinol.* 2019;10:281. <http://doi.org/10.3389/fendo.2019.00281>. PMID:31139145.
2. Penzias A, Azziz R, Bendikson K, Falcone T, Hansen K, Hill M, et al. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2020;114(6):1151-7. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.09.134>. PMID:33280722.

Dengue: orientações para atendimento de tentantes

Ines Katerina Damasceno Cavallo Cruzeiro
Elaine Cristina Fontes de Oliveira

INTRODUÇÃO

As epidemias de dengue já são conhecidas no Brasil há mais de 40 anos. A primeira documentação clínica e laboratorial da doença ocorreu entre 1981 e 1982 no estado de Roraima (Boa Vista). Desde então, a dengue tem se manifestado de forma endêmica, com baixos níveis de transmissão, intercalada com períodos epidêmicos, picos de transmissão entre outubro de um ano e maio do ano seguinte. Em 2023, foram notificados 1.658.816 casos prováveis de dengue em nosso país, concentrados principalmente na região Sudeste (56,41%), seguidos pelas regiões Sul (23,8%) e Centro-Oeste (11,5%). Já em 2024, o Brasil vem enfrentando um cenário alarmante da doença. Até o final de abril, foram notificados 4.127.571 casos de dengue em todo o território nacional, com recorde de óbitos confirmados (1.937) em relação ao número de mortes registradas nos últimos 20 anos. O maior número de casos se deu nos estados de Minas Gerais (1.225.588) e São Paulo (1.026.561), sendo a maioria dos infectados (55,1%) mulheres. Além disso, é necessário ressaltar a elevada incidência de mulheres acometidas (cerca de 785.170 casos) na faixa etária em idade reprodutiva (dos 20 aos 39 anos).

O vírus da dengue (DENV) é um arbovírus, pertencente à família Flaviviridae, gênero Flavivirus. Sua transmissão ocorre através da picada da fêmea do mosquito *Aedes spp* infectada, sendo o *Aedes aegypti* e o *Aedes albopictus* os principais vetores de transmissão em áreas tropicais e subtropicais. O DENV apresenta quatro sorotipos distintos (DENV 1, 2, 3 e 4). A infecção por um sorotipo geralmente confere imunidade por aquele sorotipo, entretanto, uma nova infecção por sorotipos heterólogos aumenta o risco de doença grave.

Vários estudos relataram transmissão materno-fetal do DENV, embora os riscos sejam extremamente baixos. A dengue pode ser transmitida verticalmente (transplacentária) ou durante o período perinatal. A amamentação foi proposta como uma via de transmissão vertical de DENV, com alguns casos descritos na literatura. A transmissão sexual dos DENVs é questionável.

Sabe-se que a maioria das infecções por DENV ocorre de forma assintomática ou oligossintomática, apresentando-se como uma doença febril leve e inespecífica. Cerca de 20% das infecções por DENV resultam em sintomas como febre, desconforto articular e muscular, erupções cutâneas, náuseas e cefaleia intensa. Porém, uma pequena porcentagem dos casos pode se apresentar com um quadro de maior



Este é um capítulo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença [Creative Commons Attribution](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

gravidade, caracterizado por extravasamento de plasma, sangramento ou comprometimento grave de órgãos, como coração, intestino e pulmões.

O diagnóstico clínico presuntivo da dengue deve ser suspeito em pacientes com sintomas clínicos típicos associados à exposição epidemiológica (residência ou viagem para áreas endêmicas nas últimas duas semanas).

O diagnóstico laboratorial da dengue (Quadro 1) pode ser feito através da detecção do antígeno viral no sangue, soro ou tecido, isolamento viral ou detecção de anticorpos. A sensibilidade de cada método depende do período da doença em que ele é realizado.

O tratamento da dengue é suportivo. Uma vez que não existem terapias antivirais específicas para a doença, o foco deve se concentrar na prevenção da doença com medidas como controle do vetor, medidas de proteção individual e no desenvolvimento de uma vacina contra o DENV.

O objetivo desta nota é orientar o médico assistente no atendimento de mulheres em idade reprodutiva tentando engravidar e seus parceiros, sobre medidas de prevenção de dengue, suspeita clínica da doença e conduta diante de casos positivos para a doença durante os tratamentos de Reprodução Assistida.

DEVO REALIZAR O EXAME DA DENGUE DE ROTINA ANTES DOS PROCEDIMENTOS DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA?

Segundo o Centro de Controle e Prevenção de Doenças americano (CDC), o teste para o vírus da dengue não é recomendado para pacientes assintomáticos ou como *screening* pré-concepcional.

Pacientes com sintomas consistentes com dengue podem realizar tanto os testes moleculares quanto sorológicos durante os primeiros sete dias de doença. Após sete dias, apenas os testes sorológicos devem ser feitos.

Atenção: sintomas de dengue se assemelham à infecção por zika vírus, e teste sorológico para zika deve ser realizado para diagnóstico diferencial em casos suspeitos, por causa de riscos gestacionais importantes envolvidos.

QUAIS SÃO OS TESTES DIAGNÓSTICOS DE DENGUE MAIS COMUMENTE REALIZADOS?

Durante a fase aguda da doença (até os primeiros sete dias após o início dos sintomas), o vírus da dengue está normalmente presente no sangue ou em fluidos derivados do sangue, tais como soro ou plasma. Tanto o RNA do DENV identificado por testes moleculares quanto a proteína não estrutural NS1 podem ser detectados. O CDC recomenda que, para pacientes sintomáticos, durante os primeiros sete dias de doença, qualquer amostra de soro deve ser testada por um teste NAT (Nucleic Acid Amplification Test) ou NS1 e um teste de anticorpos IgM. O teste NAT é altamente sensível e específico para a dengue, permitindo o diagnóstico preciso da infecção durante os estágios iniciais da doença.

Quadro 1. Métodos diagnósticos laboratoriais.

CONFIRMAÇÃO PELOS SEGUINTE RESULTADOS
Detecção da proteína NS1 reagente : ensaio imunoenzimático - ELISA
Isolamento viral positivo
RT-PCR detectável: até 5o dia de início da doença
Detecção de anticorpos IgM por testes sorológicos (ELISA): a partir do sexto dia de início da doença)
Aumento ≥ 4 vezes nos títulos de anticorpos no PRNT ou test IH, utilizando amostras pareadas (fase aguda e convalescente com menos de 14 dias de intervalo)

IH: Inibição da hemaglutinação; PRNT: teste de neutralização por redução de placas

Já durante a fase de convalescença (período além de sete dias após o início dos sintomas), as pacientes com resultados negativos nos testes (NAT ou NS1 e anticorpos IgM) nos primeiros sete dias de doença devem ter uma amostra testada para teste de anticorpos IgM. Deve-se ressaltar que os anticorpos IgM contra DENV podem permanecer detectáveis por três meses ou mais após a infecção.

QUAIS SÃO OS SINTOMAS SUGESTIVOS DE DENGUE?

Deve-se considerar caso suspeito de dengue todo paciente que apresente doença febril aguda, com duração máxima de sete dias, acompanhada de pelo menos dois dos sinais ou sintomas, como cefaleia, dor retro-orbitária, mialgia, artralgia, prostração ou exantema, associados ou não à presença de sangramentos ou hemorragias, com história epidemiológica positiva, tendo estado nos últimos 15 dias em área suspeita.

Ficar atento aos sinais de alarme: dor abdominal intensa (referida ou à palpação) e contínua; vômitos persistentes; acúmulo de líquidos (ascite, derrame pleural, derrame pericárdico); hipotensão postural e/ou lipotímia; hepatomegalia >2 cm abaixo do rebordo costal; sangramento de mucosa; letargia e/ou irritabilidade; aumento progressivo do hematócrito.

QUANDO DEVE SER REALIZADA A NOTIFICAÇÃO DA DENGUE?

Uma vez que a dengue é suspeita e/ou confirmada, ela deve ser obrigatoriamente notificada pelo Serviço de Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde (SMS), já que é de notificação compulsória no Brasil.

QUAIS DEVEM SER AS ORIENTAÇÕES EM RELAÇÃO À DENGUE PARA O CASAL QUE DESEJA ENGRAVIDAR?

Para mulheres que desejam engravidar e que vivem em áreas endêmicas, devem ser orientadas medidas de proteção contra a doença e a vacinação. As medidas de proteção contra a dengue incluem: evitar áreas com alta incidência de mosquitos; uso de repelentes (para mulheres usar os recomendados para gestantes) em corpo e roupas; uso de roupas que cubram a maior parte do corpo. Medidas adicionais de proteção consistem no uso de mosquiteiros sobre a cama e na instalação de telas em portas e janelas. Além disso, é crucial manter o ambiente livre de água parada para evitar a reprodução do mosquito *Aedes aegypti*.

QUAIS OS REPELENTES IDEAIS PARA MULHERES TENTANTES?

Os repelentes com os seguintes princípios ativos são considerados seguros na gestação, portanto, ideais para mulheres tentantes: N,N-diethyl-metatoluamida (DEET), icaridina, IR3535, óleo de eucalipto limão (OLE), para-mentano-diol (PMD) e 2-undecana.

QUAIS SÃO AS VACINAS PARA DENGUE DISPONÍVEIS NO BRASIL?

Atualmente encontram-se licenciadas duas vacinas de dengue no Brasil: a CYD-TDV (Dengvaxia®) e a TAK-003 (Qdenga®).

A Dengvaxia® apresentou um alto grau de eficácia para receptores soropositivos no momento da vacinação, mas uma eficácia muito menor naqueles que eram soronegativos. A vacina CYD-TDV, por

aumentar o risco de hospitalização em indivíduos soronegativos, foi licenciada para administração apenas em indivíduos anteriormente soropositivos para dengue, para pessoas entre 9 e 45 anos. Assim, um teste que confirme dengue prévia é necessário antes da aplicação dessa vacina. A vacina CYD-TDV é administrada por via subcutânea em três doses nos meses 0, 6 e 12. Os efeitos colaterais mais comuns incluem dor, prurido ou dor no local da injeção, dores de cabeça, desânimo e desconforto geral. Esses efeitos colaterais desaparecem dentro de alguns dias.

Já a Qdenga® é uma vacina tetravalente de vírus vivo atenuado que compreende as quatro cepas do DENV, apresentando a estrutura principal do DENV-2 e os respectivos genes de pré-membrana e envelope dos sorotipos DENV-1, DENV-3 e DENV-4. Os ensaios clínicos demonstraram que a TAK-003 é bem tolerada e imunogênica em adultos saudáveis sem exposição prévia à infecção por DENV que vivem em regiões não endêmicas de dengue, bem como em adultos e crianças que vivem em áreas endêmicas. Está indicada, em bula, para prevenção da dengue em crianças a partir de 4 anos de idade até os 60 anos. A Qdenga® deve ser administrada por via subcutânea em um esquema de duas doses, com intervalo de 3 meses (0 e 3 meses).

Ainda existe uma vacina tetravalente de vírus vivo atenuada através de mutagênese dirigida com uma cepa quimérica DENV-2/-4 (National Institute of Health, licenciada para Butantan e Merck) sendo desenvolvida no Brasil.

É importante ressaltar que o Brasil é o primeiro país a oferecer o imunizante no sistema público de saúde, e a vacina contra a dengue entrou no Calendário Nacional de Vacinação em fevereiro de 2024.

A VACINA PARA DENGUE PODE SER USADA NAS TENTANTES?

Até o momento, nem a Dengvaxia® nem a Qdenga® foram licenciadas para o uso em gestantes, uma vez que não existem dados suficientes para determinar a segurança dessas vacinas na gestação. Recomenda-se, portanto, excluir gravidez antes de vacinar.

QUANTO TEMPO DEVE-SE AGUARDAR ENTRE A VACINA DA DENGUE E A GRAVIDEZ?

A recomendação geral é esperar pelo menos 28 dias após a vacinação contra a dengue antes do início das tentativas de gestação e os procedimentos de reprodução assistida.

QUANTO TEMPO DEVE-SE AGUARDAR ENTRE A DENGUE E O INÍCIO DOS TRATAMENTOS DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA?

Ideal para procedimentos eletivos é aguardar 30 dias após término dos sintomas. Recomenda-se repetir hemograma e coagulograma antes de iniciar os procedimentos de reprodução assistida.

EXISTE ALGUMA RECOMENDAÇÃO ESPECÍFICA EM RELAÇÃO À DENGUE PARA PACIENTES QUE SERÃO SUBMETIDAS ÀS TÉCNICAS DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA?

Devem ser discutidas medidas de proteções gerais contra a dengue, tais como evitar picadas de mosquito e eliminação de possíveis criadouros do *Aedes*. O aconselhamento pode incluir a possibilidade de adiar o tratamento durante surtos de dengue e o risco de suspensão do ciclo em caso de dengue grave. A mulher deve ser orientada sobre o maior risco de gravidade, hospitalização e mortalidade da dengue em gestantes, e que a dengue foi associada a um aumento de natimorto e morte neonatal. A infecção por dengue também foi associada a um aumento de risco de aborto espontâneo, prematuridade e baixo peso ao nascer. A associação entre a dengue e os desfechos do nascimento foi mais forte durante

a fase aguda da doença (primeiros 10 dias após o início da doença). O risco maior de parto prematuro foi devido tanto ao início precoce do parto quanto ao parto precoce em razão de intervenções médicas (por exemplo, cesariana) necessárias por causa da preocupação com risco materno.

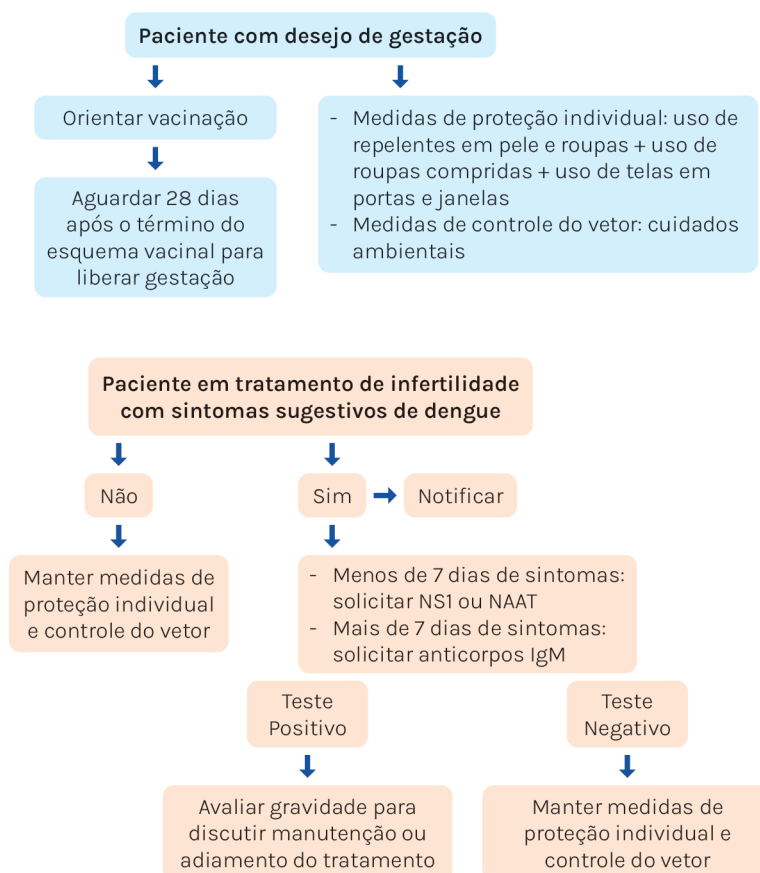
SE A MULHER TESTAR POSITIVO PARA DENGUE ENQUANTO ESTIVER INDUZINDO OVULAÇÃO PARA FIV/CONGELAMENTO ÓVULOS, O QUE DEVE SER FEITO?

Não existem dados na literatura para responder a essa questão. Se uma mulher testou positivo para dengue durante o seu tratamento de reprodução assistida, é importante que ela informe imediatamente sua clínica de fertilidade e seu médico especialista. Este poderá avaliar a situação e fornecer orientações específicas com base no estágio do tratamento, na gravidade dos sintomas da dengue e nas recomendações de saúde pública locais.

Dependendo da gravidade da infecção e do estágio do tratamento, pode ser necessário adiar o tratamento até que a mulher se recupere completamente da dengue para garantir a segurança dela e do embrião. Se a paciente tiver condições clínicas, pode-se, em alguns casos, realizar a coleta ovular com congelamento total dos óvulos ou dos embriões, para uma gravidez mais segura. Recomenda-se realizar hemograma no dia da coleta ovular, devido ao risco de sangramento. Importante individualizar cada caso e priorizar a saúde e a segurança em todas as situações.

ATENÇÃO: Quadro de síndrome de hiperestimulação ovariana pode piorar ainda mais o quadro de dengue, potencializando desidratação e extravasamento de líquido.

IMPORTANTE: Lembrar de suspender anticoagulantes e antiagregantes plaquetários por causa do risco de sangramento em mulheres com dengue, exceto em casos de indicação formal de manutenção



desses medicamentos quando o risco de suspensão supera o risco de manter (por exemplo: angioplastia recente, prótese cardíaca mecânica, etc.).

SE O HOMEM TESTAR POSITIVO PARA DENGUE ENQUANTO ESTIVER FAZENDO UM TRATAMENTO DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA?

A primeira manifestação da dengue em geral é a febre, que tem duração de dois a sete dias, geralmente alta (39 °C a 40 °C). Se o homem testar positivo durante o tratamento de reprodução assistida, deve-se considerar o possível impacto da doença, especialmente da febre, na qualidade seminal. Em casos com piora dos padrões seminais, pode-se considerar congelamento dos oócitos, com posterior fertilização quando o homem já estiver recuperado clinicamente. Dados sobre o impacto do vírus na qualidade seminal e nas técnicas de reprodução assistida não estão ainda disponíveis.

NOTA TÉCNICA Nº 8/2025/SEI/GSTCO/GGBIO/DIRE2/ANVISA

Em março de 2025, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) emitiu a Nota Técnica nº 8/2025, que atualiza as diretrizes para a seleção e triagem de doadores e pacientes em tratamentos de reprodução humana assistida, considerando os surtos de dengue e Chikungunya no Brasil. Segundo o documento, as seguintes medidas devem ser tomadas com relação à seleção e a triagem de doadores de gametas (oócitos e sêmen) e embriões, nacionais e importados:

- A seleção de doadores deve ser criteriosa com aplicação de questionário de triagem clínica e epidemiológica a cada doação, considerando a avaliação de sinais e sintomas clássicos e neurológicos referentes à infecção pelo DENV.
- Pessoas candidatas à doação e/ou que estejam em processo de estímulo de indução oocitária, se infectadas pelos DENV, após diagnóstico clínico e/ou laboratorial, deverão ser consideradas inaptas por um período de 30 (trinta) dias após a completa recuperação clínica (sem sinais e sintomas);
- Pessoas candidatas à doação e/ou que estejam em processo de estímulo de indução oocitária que apresentem diagnóstico de dengue grave, deverão ser consideradas inaptas por um período de 6 meses (180 dias) após a completa recuperação clínica (sem sintomas);
- Pessoas candidatas à doação que tiveram contato sexual com pessoas que apresentaram diagnóstico clínico e/ou laboratorial de dengue nos últimos 30 (trinta) dias, deverão ser consideradas inaptas por um período de 30 (trinta) dias após o último contato sexual com essa pessoa;
- Pessoas candidatas à doação que tenham recebido a vacina contra a dengue com vírus atenuado deverão ser consideradas inaptas por um período de 30 (trinta) dias após a data da vacinação.

Não há evidências de que o DENV persista em oócitos ou semen criopreservados. Por precaução, em casos em que apareçam sinais e sintomas ou se confirme, após diagnóstico clínico e/ou laboratorial a infecção viral, em até 15 dias após a coleta de material, deve-se discutir com médico responsável e assistente a viabilidade do uso do material deste doador já criopreservado.

Em relação à seleção e a triagem de pacientes que realizam procedimentos de Reprodução Humana Assistida (RHA) para uso próprio, a nota técnica estabelece as seguintes diretrizes:

- Pacientes que foram infectadas pelos DENV ou que estejam em processo de estímulo de indução oocitária, após diagnóstico clínico e/ou laboratorial, devem ser consideradas inaptas por um período de 30 (trinta) dias após a completa recuperação clínica (sem sinais e sintomas);
- Pacientes que apresentem diagnóstico clínico de dengue grave que estejam em processo de estímulo de indução oocitária, deverão ser consideradas inaptas por um período de 6 meses (180 dias) após a completa recuperação clínica (sem sintomas);
- Pacientes que tenham recebido a vacina contra a dengue com vírus atenuado deverão ser consideradas inaptas por um período de 30 (trinta) dias após a data da vacinação.

Essas orientações poderão ser flexibilizadas mediante avaliação médica, em decisão conjunta com o responsável técnico pelo Centro de Reprodução Humana Assistida (CRHA) e os pacientes, desde que seja realizada uma criteriosa análise de risco-benefício e formalizada por meio da liberação excepcional de amostras.

BIBLIOGRAFIA

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota Técnica nº 8/2025: Diretrizes de Vigilância Sanitária para a gestão de riscos em procedimentos de Reprodução Humana Assistida diante do alerta epidemiológico relacionado ao vírus da Dengue (DENV) e Chikungunya (CHIKV) [Internet]. Brasília: Anvisa; 2025 [citado 2025 mar 31]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/sangue-tecidos-celulas-e-orgaos/notas-tecnicas/vigentes/nota-tecnica-gestao-risco-dengue-chikv-reproducao.pdf>.
2. Brar R, Sikka P, Suri V, Singh MP, Suri V, Mohindra R, et al. Maternal and fetal outcomes of dengue fever in pregnancy: a large prospective and descriptive observational study. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;304(1):91-100. <http://doi.org/10.1007/s00404-020-05930-7>. PMID:33389093.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança. 6. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2024.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Dengue: vaccine safe & effectiveness [Internet]. Atlanta: CDC; 2024 [citado 2024 abr 30]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/dengue/vaccine/parents/safety-effectiveness.html>
5. Centers for Disease Control and Prevention. Dengue [Internet]. Atlanta: CDC; 2024 [citado 2024 abr 30]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/dengue/index.html>
6. Henchal EA, Putnak JR. The dengue viruses. *Clin Microbiol Rev*. 1990;3(4):376-96. <http://doi.org/10.1128/CMR.3.4.376>. PMID:2224837.
7. Hou J, Ye W, Chen J. Current development and challenges of tetravalent live-attenuated dengue vaccines. *Front Immunol*. 2022;13:840104. <http://doi.org/10.3389/fimmu.2022.840104>. PMID:35281026.
8. Martin BM, Evans AA, Carvalho DS, Shimakura SE. Clinical outcomes of dengue virus infection in pregnant and non-pregnant women of reproductive age: a retrospective cohort study from 2016 to 2019 in Paraná, Brazil. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):5. <http://doi.org/10.1186/s12879-021-06985-w>. PMID:34983412.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Série histórica: casos prováveis de dengue (2000-2023) [Internet]. Brasília; 2024 [citado 2024 abr 30]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/dengue/situacao-epidemiologica/serie-historica-casos-provaveis-de-dengue-2000-2023/view>
10. Paixão ES, Campbell OM, Teixeira MG, Costa MC, Harron K, Barreto ML, et al. Dengue during pregnancy and live birth outcomes: a cohort of linked data from Brazil. *BMJ Open*. 2019;9(7):e023529. <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023529>. PMID:31345962.
11. Patel SS, Winkle P, Faccin A, Nordio F, LeFevre I, Galindo C. An open-label, Phase 3 trial of TAK-003, a live attenuated dengue tetravalent vaccine, in healthy US adults: immunogenicity and safety when administered during the second half of a 24-month shelf-life. *Hum Vaccin Immunother*. 2023;19(2):2254964. <http://doi.org/10.1080/21645515.2023.2254964>. PMID:37846724.
12. Rathore SS, Oberoi S, Hilliard J, Raja R, Ahmed NK, Vishwakarma Y, et al. Maternal and foetal-neonatal outcomes of dengue virus infection during pregnancy. *Trop Med Int Health*. 2022;27(7):619-29. <http://doi.org/10.1111/tmi.13783>. PMID:35689528.
13. World Health Organization. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. 3rd ed. Geneva: WHO; 2009.

Protocolo de prevenção da síndrome de hiperestimulação ovariana moderada e grave

George Vaz
Thomas Gabriel Miklos
Paula Andrea Navarro

RECOMENDAÇÕES

- Recomenda-se informar e aconselhar as pacientes com nível de hormônio antimülleriano elevado, síndrome dos ovários policísticos (SOP) e com previsão de alta produção de óvulos, sobre o maior risco para síndrome de hiperestímulo ovariano (SHO) em que elas se encontram. Intervenções para reduzir o risco de SHO devem ser focadas nesta população de pacientes. (Força de evidência: nível A; força da recomendação: forte)
- Recomenda-se o emprego de protocolos de estimulação ovariana usando antagonistas do GnRH em vez de protocolos com agonistas do GnRH, quando existe uma preocupação com a SHO. (Força de evidência: nível A; força da recomendação: forte)
- Recomenda-se ajustar a dose de gonadotrofinas com base na individualização de acordo com testes de reserva ovariana, para diminuir o risco de SHO. (Força de evidência: nível B; força da recomendação: moderado)
- Recomenda-se considerar a diminuição da dose inicial de gonadotrofinas e/ou indutores orais da ovulação (citrato de clomifeno e/ou letrozol), para diminuir o risco de SHO. (Força da evidência: nível B; força da recomendação: moderada)
- O uso do *coasting* geralmente não é recomendado como principal estratégia para reduzir o risco de SHO moderada a grave. No entanto, quando outras estratégias eficazes não estão mais disponíveis para reduzir o risco de SHO, realizar o *coasting* em combinação com cabergolina e o congelamento total de embriões pode diminuir o risco. (Força de evidência: nível C; força da recomendação: fraco)
- Recomenda-se usar um agonista do GnRH para desencadear a maturação do oócito (*trigger*) como estratégia de primeira linha para reduzir risco de SHO moderada a grave. (Força da evidência: nível A; força da recomendação: forte)
- Recomenda-se adicionar suporte lúteo adequado ao usar agonista do GnRH como *trigger*, em uma FIV com planejamento de transferência de embriões a frescos. (Força de evidência: nível A; força da recomendação: forte)
- Não é recomendado usar no *trigger* doses menores de hCG como estratégia única para reduzir o risco de SHO moderada a grave. (Força de evidência: nível C; força da recomendação: fraca)



Este é um capítulo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença [Creative Commons Attribution](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

- Em pacientes com risco de SHO moderada a grave, recomenda-se iniciar um agonista da dopamina, como a cabergolina no dia do *trigger* com hCG ou logo depois e continuar por vários dias. (Força de evidência: nível A; força de recomendação: forte)
- Não é recomendado administrar letrozol como uma intervenção para reduzir taxas de SHO moderada a grave. (Força da evidência: nível B; força de recomendação: moderado)
- Não é recomendado administrar antagonista do GnRH na fase lútea como estratégia única para reduzir as taxas de SHO moderada a grave. (Força da evidência: nível C; força da recomendação: fraca)
- Não é recomendado usar aspirina como estratégia primária para reduzir a incidência de SHO. (Força da evidência: nível C; força da recomendação: fraca)
- Não é recomendado administrar metformina com objetivo de reduzir a incidência de SHO em protocolos com antagonistas do GnRH. Entretanto, a metformina pode ser considerada para redução do risco de SHO em mulheres com SOP utilizando protocolo com agonista de GnRH. (Força de evidência: nível B; força da recomendação: moderada)
- Não é recomendado administrar medicamentos como mifepristona, mioinositol, D-quiro-inositol ou glicocorticoides para reduzir as taxas de SHO. (Força da evidência: nível C; força da recomendação: fraca)
- Recomenda-se considerar a estratégia de ciclos de congelamento total dos embriões e subseqüentes transferências de embriões congelados em pacientes com risco de SHO com base em uma alta resposta ovariana ou níveis séricos elevados de estradiol. (Força de evidência: nível A; força da recomendação: forte)
- Não é recomendado usar expansores de volume como albumina, hidroxietilamido ou manitol em pacientes que apresentam alto risco de desenvolver SHO moderada ou grave. (Força da evidência: nível C; força da recomendação: fraco)

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Hiperestímulo Ovariano (SHO) é uma complicação incomum, entretanto grave, associada à estimulação ovariana controlada durante técnicas de reprodução assistida (TRA). Historicamente, a SHO moderada a grave tem sido relatada ocorrendo em aproximadamente 1% a 5% dos casos de ciclos de fertilização *in vitro* (FIV). No entanto, a verdadeira incidência é difícil de delinear, devido a uma falta de definição estrita e consensual.

A descrição tradicional da síndrome geralmente inclui um espectro de sintomas, incluindo distensão e desconforto abdominal, dispneia e achados como aumento ovariano, ascite, hemoconcentração, hipercoagulabilidade e desequilíbrios eletrolíticos. Compreender a fisiopatologia desta condição pode auxiliar na identificação de medidas para prevenir seu desenvolvimento e tratar sintomas associados. As alterações fisiológicas clássicas da SHO incluem vasodilatação arteriolar e aumento da permeabilidade capilar, levando ao um extravasamento do fluido de intravascular para espaços extravasculares, resultando assim em um estado de depleção do volume intravascular e hiponatremia. O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) parece ser parte integrante do desenvolvimento desta condição e está envolvido no desenvolvimento do crescimento folicular, na função do corpo lúteo, na angiogênese e na estimulação endotelial. Em resposta à gonadotrofina coriônica humana (hCG), o VEGF parece mediar a permeabilidade vascular na SHO, como níveis sistêmicos de hCG correlacionando-se positivamente com a gravidade da doença.

A síndrome de hiperestímulo ovariano é classificada em leve, moderada, grave ou crítica, de acordo com a gravidade dos sintomas e achados laboratoriais (Tabela 1), podendo ser ainda classificada pelo momento do seu início como precoce ou tardia. SHO de início precoce ocorre após hiperestimulação ovariana controlada e uso de *trigger* ovulatório com hCG. Sintomas começam 4 a 7 dias após o uso do hCG e geralmente desaparecem com a menstruação. SHO de início tardio normalmente começa em pelo menos 9 dias após o disparo do hCG em resposta ao aumento do hCG da gravidez, é mais grave e

Tabela 1. Classificação da Síndrome de Hiperestimulação Ovariana.

Classificação	Características clínicas	Características bioquímicas
Leve	Distensão abdominal Náusea e vômito Diarreia Aumento do volume ovariano	Sem achados laboratoriais importantes
Moderado	Presença dos sinais da classificação leve + Presença de ascite ao ultrassom	Ht > 41% Leucócitos > 15.000/mL Hipoproteinemia
Grave	Presença das características leve e moderada mais: - Evidência clínica de ascite - Dor abdominal severa - Náusea e vômitos que não respondem ao tratamento - Ganho rápido de peso (>1kg em 24h) - Derrame pleural - Dispneia grave - Oligúria / anúria - Pressão venosa central baixa - Síncope - Trombose venosa	Ht > 55% Leucócitos > 25.000 Cr > 1,6 mg/dL Na < 135 mEq/L K > 5 mEq/L Enzimas hepáticas aumentadas
Crítica Comprometimento funcional de órgãos vitais	Presença das características graves, mais: - Anúria / IRA - Arritmia - Derrame pericárdico - Hidrotórax maciço - Tromboembolismo - Sepsis / SARA / CIVD	Piora de todos os parâmetros encontrados na forma grave

Fonte: American Society for Reproductive Medicine¹.

com curso significativamente prolongado da SHO. SHO grave pode levar a complicações e risco de vida, incluindo derrame pleural, insuficiência renal aguda e tromboembolismo venoso.

Este documento é uma tradução resumida do *guideline: Prevenção da Síndrome de Hiperestímulo Ovariano Moderada e Grave*, da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM), baseada em uma revisão sistemática rigorosa da literatura médica publicada no final de 2023.

O documento original está disponível na íntegra no endereço eletrônico: https://www.asrm.org/practice-guidance/practice-committee-documents/prevention-and-treatment-of-moderate-and-severe-ovarian-hyperstimulation-syndrome-a-guideline/?_t_tags=siteid:01216f06-3dc9-4ac9-96da-555740dd020c,language:en&_t_hit.id=ASRM_Models_Pages_ContentPage/_338e92af-4aaa-494a-8697-08d6e64a2095_en&_t_hit.pos=2.

Esta diretriz de prática clínica foi baseada em revisão sistemática da literatura e seguiu um protocolo metodológico estabelecido pela Equipe de Medicina da Sociedade Americana de Reprodução para formular questões específicas relacionados à prática clínica e tratamentos baseados em evidências para SHO. Os estudos selecionados tiveram a força e as limitações das evidências avaliadas criticamente por membros de uma força-tarefa do Comitê de Práticas da ASRM e classificados quanto à qualidade da evidência (alta qualidade; qualidade intermediária e baixa qualidade) e à força da evidência (nível A – alta confiança na evidência, nível B – moderada confiança na evidência e nível C – baixa confiança na evidência).

QUAL PACIENTE ESTÁ EM ALTO RISCO PARA SHO MODERADA E GRAVE?

A síndrome de hiperestimulação ovariana poderia teoricamente ocorrer em qualquer mulher submetida a estimulação ovariana controlada com gonadotrofinas. No entanto, as evidências indicam que

algumas mulheres possuem um risco aumentado. Limites sugeridos para identificar fatores de risco para SHO, com base em estimativas conservadoras da literatura, são apresentados na Tabela 2.

A identificação de pacientes com maior risco para SHO facilita a implementação de estratégias para diminuir ou eliminar sua incidência. Além disso, por meio da identificação precoce, as pacientes podem ser direcionadas para tratamento adequado e aconselhamento prévio sobre o risco.

Demografia, características básicas

As características basais da paciente são úteis na avaliação do risco de SHO e podem permitir um aconselhamento precoce e uma diminuição do risco antes do tratamento. Pacientes com idade mais jovem, raça negra e infertilidade por distúrbios de ovulação, fator tubário ou infertilidade sem causa aparente estão associadas ao risco aumentado de SHO. Embora a idade mais jovem esteja associada a um risco aumentado de SHO, entre indivíduos hospitalizados com SHO, idade > 40 anos tem sido associada a um aumento do risco de complicações potencialmente fatais. Distúrbios da ovulação, incluindo principalmente a síndrome dos ovários policísticos (SOP), têm sido consistentemente associados a uma maior incidência de SHO. Entre as mulheres com SOP, aquelas com síndrome metabólica parecem estar em menor risco de SHO do que aquelas sem. Finalmente, preditores genéticos do risco de SHO estão sendo aventados mais recentemente, como a variante N680S do receptor de hormônio folículo-estimulante (FSH) e variantes no gene *FLT4*.

Marcadores de reserva ovariana

Embora a demografia possa fornecer dados preliminares para estratificação de risco, os marcadores de reserva ovariana consistentemente provam ser melhores preditores do risco de SHO. Antes do tratamento, níveis de hormônio antimülleriano (AMH) e contagem de folículos antrais (CFA) foram estudados como marcadores de resposta à estimulação ovariana, com vários limiares sugerindo um risco elevado de SHO.

Um nível elevado de AMH prevê consistentemente o risco de SHO, entretanto, os limites para os níveis de AMH são difíceis de determinar e devem ser interpretados com cautela, dada a evolução e variedade de ensaios clínicos. Níveis de AMH > 3,36 ng/mL têm uma sensibilidade e especificidade de 90,5% e 81,3%, respectivamente, em prever SHO.

A contagem de folículos antrais está intimamente relacionada aos níveis de AMH como marcador de reserva ovariana e demonstrou ter também uma relação semelhante com o risco de SHO. Uma CFA > 24 foi associada a um maior risco SHO em comparação com mulheres com CFA < 24.

Fatores relacionados à estimulação

Embora antes do tratamento a identificação de pacientes com risco aumentado de SHO seja o mais desejável, alguns fatores relacionados à estimulação podem revelar aquelas em risco de SHO iminente. Um maior número de folículos maduros no período do gatilho/*trigger* ovulatório, pico elevado de estradiol ou um número elevado de oócitos recuperados demonstraram aumentar o risco para SHO.

Tabela 2. Fatores de risco para síndrome de hiperestímulo ovariano.

Fatores de risco basal	Fatores de risco durante a estimulação ovariana
SOP	>17 folículos maiores que 10 mm no dia do <i>trigger</i>
História prévia de SHO	Estradiol > 3500 pg/ml no dia do <i>trigger</i>
CFA > 24	>15 oócitos coletados
AMH > 3,4 ng/ml	

Nota: SOP = Síndrome dos Ovários Policísticos; CFA = Contagens de Folículos Antrais; AMH = Hormônio Antimülleriano. Fonte: Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org. Prevention of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertil Steril*. 2024 Feb;121(2):230-245. SOP = Síndrome dos Ovários Policísticos; CFA = Contagens de Folículos Antrais; AMH = Hormônio Antimülleriano.

Resumo – Tabela 2

- Há fortes evidências de que fatores associados a uma resposta robusta à estimulação ovariana pre-dispõem a SHO. Isso inclui características básicas, como idade mais jovem e o diagnóstico de SOP, além de marcadores elevados de reserva ovariana, incluindo CFA (>24) e níveis de AMH ($>3,4$ ng/mL). (Nível A)
- Há fortes evidências associando SHO com fatores relacionados à estimulação, como um número elevado de folículos maiores de 10 mm ($>17-19$) na época do gatilho/*trigger* ovariano, níveis elevados de estradiol ($>3.500-5.000$ pg/mL) na época do gatilho/*trigger* ovariano e um aumento do número de oócitos recuperados ($>15-18$). (Nível A)
- Não há evidências suficientes de que uma predisposição genética pode desempenhar um papel na propensão para OHSS. (Nível C)

Recomendação

- Recomenda-se aconselhar pacientes com níveis elevados de AMH, SOP e com previsão de alta produção oocitária, de que elas apresentam risco aumentado de SHO.
- Estratégias para reduzir o risco de SHO devem ser implementadas nesta população de pacientes (Força da evidência: Nível A; força da recomendação: forte).

PREVENÇÃO DA SÍNDROME DE HIPERESTÍMULO OVARIANO**O tipo de protocolo de estimulação influencia o risco de SHO?**

Protocolos com agonista do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) vs. protocolos com antagonistas. Existem estudos demonstrando que protocolos de estimulação utilizando antagonistas de GnRH para supressão da ovulação reduzem a incidência de SHO quando comparados com protocolos que utilizam agonista de GnRH, independentemente do tipo de gatilho, incluindo grandes ensaios clínicos controlados e randomizados (RCTs) e uma revisão sistemática e metanálise da Cochrane com 73 RCTs, com 12.212 participantes.

Doses individualizadas de gonadotrofinas com base no teste de reserva vs. doses fixas de gonadotrofinas. Existem estudos demonstrando que protocolos com doses individualizadas reduzem a incidência de SHO, sem diferenças significativas nas taxas de nascidos vivos, quando comparados a protocolos com doses fixas padronizadas, incluindo grandes ensaios RCTs e uma revisão sistemática e metanálise com 20 RCTs.

Reduzir a dose de gonadotrofinas e/ou suplementar com agentes indutores de ovulação orais. Um estudo de coorte retrospectiva demonstrou que protocolos com redução das doses de gonadotrofinas durante o estímulo apresentavam menor incidência de SHO quando comparados com protocolos de doses fixas. Uma metanálise da Cochrane, incluindo cinco estudos comparando indutores orais da ovulação (letrozol e/ou citrato de clomifeno) com ou sem gonadotrofinas, revelou uma diminuição significativa na incidência de SHO com uso de indutores orais em comparação com gonadotrofinas isoladas.

Resumo

- Existem fortes evidências que apoiam o uso de protocolos com antagonistas de GnRH em vez de protocolos com agonistas de GnRH em estímulos ovarianos controlados para diminuir o risco de SHO. (Nível A)
- Existem evidências moderadas para apoiar a individualização das doses de gonadotrofinas com base no teste de reserva ovariana em comparação com protocolos de doses padronizadas para diminuir o risco de SHO. (Nível B)
- Existem evidências moderadas de que a redução da dose inicial de gonadotrofinas e/ou suplementação com indutores orais da ovulação (citrato de clomifeno e/ou letrozol) podem diminuir o risco de SHO. (Nível B)

Recomendação

- Recomenda-se empregar protocolos de estimulação ovariana usando antagonistas de GnRH em vez de protocolos usando agonistas de GnRH quando existe a preocupação com SHO. (Força da evidência: A; força da recomendação: forte)
- Recomenda-se individualizar a dose de gonadotrofinas com base nos testes de reserva ovarianos para diminuir o risco de SHO. (Força da evidência: B; força da recomendação: moderada)
- Recomenda-se considerar a redução da dose inicial de gonadotrofinas e/ou suplementação com indutores de ovulação oral medicamentos (citrato de clomifeno e/ou letrozol) para diminuir o risco de SHO. (Força da evidência: B; força da recomendação: moderada)

Coasting pode reduzir o risco de SHO?

O “*coasting*” é usado quando há um alto risco de SHO com base nos níveis de estrogênio e no número de folículos. *Coasting* envolve a parada da administração de gonadotrofinas até os níveis de estradiol e os tamanhos dos folículos estarem apropriados para o gatilho final da maturação dos ovócitos.

A duração ideal do *coasting* não foi determinada, com estudos de coorte sugerindo que um *coasting* maior ou igual a 4 dias diminui as taxas de implantação. Um RCT com 300 mulheres encontrou uma redução significativa na incidência SHO com o uso de *coasting* combinado com cabergolina.

Resumo

Há evidências fracas para recomendar o *coasting* para a prevenção da SHO. (Nível C)

Recomendação

O *coasting* geralmente não é recomendado como principal estratégia para reduzir o risco de SHO moderada a grave. No entanto, quando outras estratégias mais eficazes não estão disponíveis para reduzir o risco de SHO, o *coasting*, em combinação com a cabergolina e o congelamento de todos os embriões formados e/ou ovócitos, pode diminuir riscos. (Força da evidência: C; força da recomendação: fraca)

Escolha do trigger para maturação do oócito antes da aspiração folicular

O “gatilho” é a ativação do receptor do hormônio luteinizante (LH) durante uma janela de 24 a 36 horas, mimetizando o pico de LH para induzir a maturação final do oócito antes da aspiração folicular. Uma única injeção de hCG ativa adequadamente o receptor de LH. A administração de gonadotrofina coriônica humana foi o padrão de tratamento por décadas, até o uso de agonistas de GnRH ser introduzido para induzir um aumento endógeno de LH por meio do seu efeito *flare-up*. O hCG humano tem meia-vida mais longa que o LH, levando à estimulação sustentada do receptor de LH mesmo após a aspiração folicular.

Redução nas dosagens de hCG e administração de agonistas de GnRH sozinhos ou em combinação com hCG têm sido amplamente investigadas como métodos para reduzir SHO. A redução da dose do gatilho de hCG para 4.000 UI, em comparação com 6.000 UI ou 10.000 UI, foi examinada em RCTs, sem encontrar resultados consistentes ou diferenças estatisticamente significantes nas taxas de SHO.

Existem muitos estudos que avaliam a ocorrência de SHO em mulheres que fizeram o gatilho com agonista do GnRH em comparação com o gatilho de hCG para a maturação final do oócito. Isto inclui vários RCTs que fornecem fortes evidências de que o gatilho com agonista de GnRH resulta em uma redução significativa no desenvolvimento de SHO. A maioria desses estudos foi realizada em mulheres com alto risco de SHO, incluindo doadoras de ovócitos ou mulheres com SOP.

Resumo

- Há fortes evidências para recomendar o uso de um GnRH agonista para desencadear a maturação do oócito antes da aspiração folicular para reduzir o risco de SHO. (Nível A)
- Há fortes evidências de que as taxas de nascidos vivos são mais baixas em ciclos a fresco autólogos após gatilho com análogos de GnRH, mas não em ciclos doador-receptor. (Nível A)
- Há evidências moderadas de que as taxas de gravidez em ciclos a fresco autólogos não são comprometidas quando agonista do GnRH é usado em combinação com doses baixas hCG no momento

do disparo (gatilho duplo), no momento da retirada dos óvulos, ou durante a fase lútea, em comparação com um gatilho tradicional apenas de hCG. (Nível B)

- Há evidências fracas de que a suplementação repetida de hCG na fase lútea em ciclos autólogos de transferência a fresco melhora as taxas de gravidez, mas aumenta a taxa de SHO. (Nível C)
- Não há evidências suficientes para recomendar uma dose mais baixa de administração de hCG sozinho para desencadear a maturação do oócito antes da recuperação do oócito para reduzir o risco de SHO. (Nível C)

Recomendações

- Recomenda-se o uso de um agonista de GnRH para desencadear a maturação como estratégia de primeira linha para reduzir o risco de SHO moderada a grave. (Força da evidência: A; força da recomendação: forte)
- Recomenda-se adicionar suporte lúteo adequado se estiver usando um agonista de GnRH para desencadear a maturação com planejamento de transferência a fresco. (Força da evidência: A; força da recomendação: forte)
- Não é recomendado usar uma dose mais baixa apenas para hCG gatilho como estratégia para reduzir o risco de SHO moderada a grave. (Força da evidência: C; força da recomendação: fraco)

PAPEL DOS MEDICAMENTOS OU CONGELAMENTO TOTAL PARA PREVENIR SHO

Agonista da dopamina

A fisiopatologia da SHO é amplamente atribuída a um aumento da permeabilidade vascular do ovário e capilares peritoneal causados pela hipersecreção ovariana de VEGF. Foi postulado que o tratamento com um agonista do receptor de dopamina, como a cabergolina, pode resultar em uma redução da produção de VEGF e uma subsequente redução na SHO.

Resumo

- Há fortes evidências de que a administração de agonistas da dopamina perto do momento do disparo do hCG reduz a incidência de SHO moderada a grave. (Nível A)

Recomendação

- Em pacientes com risco de SHO moderada a grave, recomenda-se iniciar um agonista da dopamina, como cabergolina, no dia do *trigger* com hCG ou logo depois e continuar por vários dias. Estudos relataram uma redução na incidência de SHO quando um agonista da dopamina é administrado isoladamente ou em combinação com outras estratégias de redução de risco. (Força da evidência: A; força da recomendação: forte)

Letrozol (inibidor da aromatase)

Níveis séricos elevados de estradiol, tipicamente observados no estabelecimento de uma resposta robusta à estimulação ovariana, estão fortemente associados a um risco aumentado de desenvolver SHO moderada a grave. Estradiol sérico elevado suprime a expressão do receptor KISS1 e aumenta a secreção de VEGF e do óxido nítrico via modulação do receptor de estrogênio. Por causa da relação entre secreção de estradiol e VEGF, foi proposto que a administração de um inibidor da aromatase, como letrozol, após a administração da injeção desencadeadora de hCG, para diminuir os níveis séricos de estradiol e a incidência de SHO.

Resumo

- Existe fraca evidência de que o uso de um inibidor da aromatase, como o letrozol, previne a SHO com base em alguns estudos com resultados contraditórios. Os estudos com um grupo de controle apropriado não relatam redução na incidência de SHO moderada a grave após a administração de letrozole. (Nível C)

Recomendação

- Não é recomendado administrar letrozol como intervenção para reduzir as taxas de SHO moderada a grave (Força da Evidência: C; força da recomendação: fraca).

Antagonista do hormônio liberador de gonadotrofina após a aspiração folicular

Após o uso do gatilho com hCG, a administração de um GnRH antagonista durante a fase lútea foi proposta como uma intervenção potencial para acelerar a luteólise, reduzir a secreção de VEGF ovariana e promover a regressão dos sintomas associados à SHO.

Resumo

- Não existem evidências suficientes de que a administração de um antagonista do GnRH após o gatilho com hCG leve a uma redução estatisticamente significativa das taxas de SHO moderada a grave. (Nível C)

Recomendação

- Não é recomendado administrar um antagonista do GnRH na fase lútea, sozinho, para reduzir as taxas de SHO moderada a grave. A maioria dos estudos não relata redução nas taxas de SHO moderada a grave ou em sinais e sintomas associados à SHO. Algumas evidências de baixa qualidade sugerem uma melhora modesta nos sintomas em mulheres com SHO que receberam um antagonista do GnRH após o gatilho do hCG. (Força da evidência: C; força da recomendação: fraca)

Aspirina

O aumento da ativação plaquetária devido aos níveis de VEGF pode levar à liberação de substâncias como histamina, serotonina, fator de crescimento derivado de plaquetas ou ácido lisofosfatídico, que pode potencializar ainda mais a cascata fisiológica da SHO. Com base nesta teoria, a aspirina tem sido considerada para a redução do risco de SHO. Existem três ensaios randomizados sobre o uso de aspirina para prevenção de SHO.

Resumo

- Existe fraca evidência de que a aspirina reduz a incidência de OHSS com base em um número limitado de estudos mistos. (Nível C)

Recomendação

Não é recomendado usar aspirina como estratégia primária para reduzir a incidência de SHO. (Força da evidência: C; força da recomendação: fraca)

Metformina

A metformina é um medicamento sensibilizador da insulina comumente usado para tratar diabetes tipo 2 e tem sido amplamente estudado em pacientes com SOP. Foi teorizado que a metformina pode afetar a resposta ovariana, reduzindo o número de folículos não periovulatórios, reduzindo assim a secreção de estradiol.

Resumo

- Existem evidências moderadas de que a metformina reduz a incidência de SHO em pacientes com SOP que apresentam alto risco de SHO no contexto de agonistas de GnRH, mas não de protocolos de estimulação com antagonistas. (Nível B)

Recomendação

- Não é recomendado administrar metformina apenas com o objetivo de reduzir a incidência de SHO em protocolos com antagonistas de GnRH porque a maioria dos estudos não relatam um aumento significativo na redução das taxas de SHO em mulheres com SOP que usaram metformina. A metformina

pode, no entanto, ser considerada para redução do risco de SHO entre mulheres com SOP utilizando um protocolo com agonista de GnRH. (Força da evidência: B; força de recomendação: moderada)

ESTRATÉGIAS ADICIONAIS PARA PREVENIR SHO (MIFEPRISTONA, MIO INOSITOL, D-QUIRO-INOSITOL E GLICOCORTICOIDES)

Tratamentos diversos, como a administração de mifepristona, mioinositol, D-qui-ro-inositol e glicocorticoides, foram propostos como potenciais intervenções para reduzir o risco de SHO. Os mecanismos de ação subjacentes a esses potenciais tratamentos têm vários graus de apoio nas evidências.

Resumo

- Não existem evidências suficientes para determinar se estratégias como administração de mifepristona, mioinositol, D-qui-ro-inositol ou glicocorticoides reduzem a incidência de SHO moderada a grave. (Nível C)

Recomendação

- Não é recomendado administrar medicamentos como mifepristona, mioinositol, D-qui-ro-inositol ou glicocorticoides para reduzir as taxas de SHO. (Força da evidência: C; força da recomendação: fraca)

Congelamento total

Criopreservação eletiva de todos os embriões e sua posterior transferência em ciclos não estimulados pode ser usada para evitar o aumento endógeno de hCG associado a uma transferência a fresco, que pode exacerbar os sintomas e a duração da SHO (início tardio).

Resumo

- Existem fortes evidências de que evitar uma transferência de embrião fresco com a criopreservação total de embriões reduz significativamente o risco de SHO moderada a grave, em comparação com ciclos de transferência de embriões a frescos. (Nível A)

Recomendação

Recomenda-se considerar um ciclo de congelamento total e posterior transferência de embriões congelados em pacientes com risco de SHO com base na alta resposta ovariana ou elevação sérica dos níveis de estradiol. Vários estudos de alta qualidade relataram uma redução significativa nas taxas de SHO moderada ou grave quando esta estratégia é empregada. (Força da evidência: A; força da recomendação: forte)

Expansores de volume

A albumina tem baixo peso molecular e meia-vida média de 20 dias. Suas propriedades de ligação e transporte foram hipotetizadas para desempenhar um papel na prevenção da SHO. É importante notar que a albumina é um produto derivado do sangue e pode levar a reações alérgicas, anafilaxia e transmissão de doenças virais ou não identificadas. A albumina aumenta a pressão oncótica plasmática e assim pode contrabalançar o aumento da permeabilidade vascular da angiotensina II. A albumina também pode se ligar a substâncias vasoativas, como fatores relacionados ao sistema renina-angiotensina e VEGF. No entanto, os dados que avaliam a eficácia da albumina na prevenção de SHO são mistos.

Resumo

- Existe fraca evidência de que o uso de expansores de volume como albumina, HES e manitol podem reduzir as taxas de SHO moderada a grave. (Nível C)

Recomendação

- Não é recomendado o uso de expansores de volume como albumina, HES ou manitol em pacientes com alto risco de desenvolver SHO moderada ou grave. (Força da Evidência: C; força da recomendação: fraca)

CONCLUSÕES

A síndrome de hiperestimulação ovariana é uma complicação conhecida da estimulação ovariana controlada. Idealmente, as mulheres em risco desse distúrbio devem ser identificadas antes da estimulação, e protocolos de estimulação que diminuam este risco devem ser selecionados. O uso de protocolos com antagonistas de GnRH, utilizando o agonista do GnRH para desencadear a maturação final do oócito, é uma estratégia particularmente eficaz e deve ser considerada como primeira linha para a prevenção de SHO. Outras estratégias que mostram algum benefício incluem o uso de cabergolina e a criopreservação de todos os embriões formados no ciclo.

BIBLIOGRAFIA

1. American Society for Reproductive Medicine. Prevention of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. Fertil Steril. 2024;121(2):230-45. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.11.013>. PMID:38099867.

Abordagem da infertilidade em mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos

Thomas Gabriel Miklos
George Vaz
Paula Andrea Navarro

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é a endocrinopatia mais comum que afeta mulheres em idade reprodutiva, com impactos ao longo da vida, desde a adolescência até a pós-menopausa, com prevalência entre 10 a 13%. A etiologia da SOP é complexa e a apresentação clínica é heterogênea, com aspectos reprodutivos, metabólicos e psicológicos.

Em 2023, foram atualizadas as recomendações do *guideline* internacional baseado em evidências para avaliação e manejo da Síndrome dos Ovários Policísticos, o qual, além de abordar diversos aspectos da SOP, faz recomendações relativas à abordagem e ao tratamento da infertilidade¹.

Este documento é uma tradução livre e resumida das recomendações com foco nos aspectos reprodutivos do *guideline*, capítulo cinco: *Assessment and treatment of infertility, International Evidence-based Guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023*². O documento original está disponível na íntegra no endereço eletrônico: https://www.monash.edu/_data/assets/pdf_file/0003/3379521/Evidence-Based-Guidelines-2023.pdf

FATORES DE RISCO PRÉ-CONCEPCIONAIS

Pacientes com SOP devem receber cuidados pré-concepcionais específicos a fim de minimizar o risco de diabetes gestacional, parto prematuro, pré-eclâmpsia, aborto espontâneo, maior tempo para concepção e maior risco de Síndrome de Hiperestimulação Ovariana. Ansiedade e depressão também são características da SOP, com triagem de rotina recomendada. A imagem corporal e os transtornos alimentares também são mais prevalentes na SOP, e devem ser considerados e explorados. Em conjunto, estes fatores podem impactar a saúde do relacionamento e a intimidade sexual, e impactar a adesão ao tratamento de fertilidade.

Identificar e corrigir fatores de risco modificáveis, como alteração ponderal, tabagismo, consumo de álcool, drogas recreativas, infecções sexualmente transmissíveis não tratadas, bem como compensar patologias, como diabetes, hipertensão, ansiedade, depressão, entre outras, é recomendado. Enfatizar a suplementação de ácido fólico e adequar o estado nutricional, bem como a vitamina D.



Este é um capítulo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença **Creative Commons Attribution**, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

Estudos clínicos randomizados e controlados (RCTs) mostram o impacto do peso sobre a fertilidade. Assim, pacientes com SOP e IMC > 25 kg/m² apresentam uma menor taxa de gestação e maior taxa de aborto quando comparadas àquelas com SOP de IMC normal. Pacientes devem ser encorajadas a mudar o estilo de vida e corrigir o excesso de peso.

TESTE DE PERMEABILIDADE TUBÁRIA

A infertilidade por fator tubário ocorre em aproximadamente 30% dos casos e não há evidências de que pacientes com SOP apresentem maior incidência de infertilidade por fator tubário.

A pesquisa do fator tubário pode ser realizada por histerossalpingografia, histerossonossalpingografia ou cromotubagem durante videolaparoscopia. Esta pesquisa é fundamental para as pacientes de risco da patologia tubária com antecedentes de peritonite, cirurgias pélvicas, endometriose, doença inflamatória pélvica, infecções sexualmente transmissíveis, entre outros.

A recomendação de consenso é que, em mulheres com SOP e infertilidade devido apenas à anovulação com análise seminal normal, os riscos, benefícios e custos, o tempo e as técnicas de testes de permeabilidade tubária em relação ao custo e à complexidade do tratamento devem ser considerados individualmente, dependendo da história pessoal e da prevalência populacional, antes de se iniciar a indução da ovulação com coito programado ou inseminação intrauterina.

LETROZOL

O Letrozol e o Anastrozol, inibidores da aromatase, são agentes eficazes na indução da ovulação, sendo o Letrozol o mais utilizado. Estas medicações inibem a conversão de androgênios em estrogênios, estimulando a liberação de FSH endógeno e, portanto, estimulando a ovulação. Inicialmente, havia o temor de que o Letrozol pudesse induzir a formação de anomalias fetais. Vários estudos, metanálises e revisões sistemáticas refutaram esta tese, mostrando que o risco de anomalias fetais com Letrozol é semelhante ao da concepção natural ou ao do uso de outros fármacos utilizados em reprodução.

Recomendações

- O Letrozol deve ser o tratamento farmacológico de primeira escolha para a indução da ovulação em mulheres inférteis com SOP, sem outros fatores de infertilidade.
- O uso de Letrozol ainda é *off-label* em muitos países. Quando o seu uso não é permitido, outros agentes de indução da ovulação podem ser utilizados.
- O Letrozol não deve ser administrado quando houver qualquer possibilidade de gestação, embora não haja evidências de aumento de teratogenicidade em comparação a outros agentes indutores da ovulação.

CITRATO DE CLOMIFENO E METFORMINA

O Citrato de Clomifeno (CC) é um modulador seletivo do receptor estrogênico com propriedades estrogênicas e antiestrogênicas, sendo aprovado pela primeira vez para o uso em pacientes com anovulação em 1967. Apresenta boas taxas de ovulação, porém menores taxas de gestação atribuída ao seu efeito antiestrogênico sobre o endométrio e o muco cervical. As taxas de gemelaridade e trigemelaridade são 5 a 7% e 3%, respectivamente, e a ocorrência da Síndrome do Hiperestímulo Ovariano menor que 1%. Foi observado o potencial aumento limítrofe do risco de tumores ovarianos com 12 ciclos ou mais.

A Metformina é uma medicação sensibilizadora da insulina usada para o tratamento de resistência à insulina, agravo este comum na SOP. Ela promove a redução da produção androgênica ovariana, estimulada pela hiperinsulinemia, o que pode favorecer a ovulação.

Recomendações

Metformina versus placebo

- A metformina pode ser usada isoladamente em mulheres com SOP e infertilidade, sem outros fatores de infertilidade associados, para melhorar as taxas de gestação e nascidos vivos, informando as pacientes de que existem outros agentes para indução da ovulação mais eficazes.
- As mulheres devem ser aconselhadas sobre os potenciais efeitos colaterais gastrointestinais leves com a metformina.
- Os encargos com cuidados de saúde, incluindo monitorização, viagens e custos, são menores com a metformina.
- Considerar que a idade e o rastreamento de outros fatores de infertilidade associados precisam ser discutidos antes da prescrição de metformina.

Citrato de clomifeno versus metformina

- O CC pode ser usado como indutor da ovulação, em preferência à metformina, na infertilidade anovulatória por SOP, sem outros fatores de infertilidade, para aumentar a ovulação, a gestação clínica e a taxa de nascidos vivos.
- Devido ao risco de gestação múltipla ser aumentado com o CC (sozinho ou associado a metformina), é aconselhado o monitoramento ultrassonográfico.

Citrato de clomifeno e metformina versus CC sozinho

- Citrato de clomifeno combinado com metformina pode ser usado em vez de citrato de clomifeno sozinho em mulheres com SOP com infertilidade anovulatória e nenhum outro fator de infertilidade, para melhorar as taxas de ovulação e gravidez clínica.

Citrato de clomifeno e metformina versus metformina sozinha

- Citrato de clomifeno combinado com metformina pode ser usado em vez de metformina sozinha em mulheres com SOP com infertilidade anovulatória e nenhum outro fator de infertilidade, para melhorar as taxas de nascidos vivos.
- O monitoramento dos ciclos combinados precisará ser realizado similarmente ao proposto para o citrato de clomifeno sozinho.

Citrato de clomifeno versus letrozol

- Letrozol deve ser usado em vez de citrato de clomifeno em mulheres com SOP com infertilidade anovulatória e nenhum outro fator de infertilidade, para melhorar a ovulação, a gravidez clínica e as taxas de nascidos vivos.
- Evidências atuais não demonstram diferença nas taxas de anormalidade fetal entre a indução da ovulação com letrozol ou citrato de clomifeno e a concepção natural.

GONADOTROFINAS

A indução da ovulação com gonadotrofinas é usada em mulheres anovulatórias com SOP que não apresentaram ovulação induzida pelos indutores orais de primeira linha previamente descritos. Para evitar a superestimulação e a gravidez múltipla, os regimes tradicionais de aumento de dose (regimes de *step-up*) devem ser substituídos por regimes de *step-up* com baixas doses de gonadotrofinas ou regimes de *step-down* com gonadotrofinas usadas sozinhas. Diferentes preparações de gonadotrofinas parecem funcionar igualmente bem. Pode ser difícil prever respostas de estimulação na SOP e atingir um único folículo dominante para reduzir a gravidez múltipla e a hiperestimulação ovariana, e o monitoramento cuidadoso do desenvolvimento folicular por ultrassom é necessário. Prescrever o gatilho ovulatório apenas com dois ou menos folículos acima de 14 mm. A eficácia, a segurança e o papel das

gonadotrofinas em comparação com outros agentes, incluindo agentes de indução de ovulação oral únicos ou combinados ou diatermia/perfuração laparoscópica (*drilling* laparoscópico), não são claros.

Recomendações

- As gonadotrofinas podem ser utilizadas como terapia farmacológica de segunda linha para mulheres com SOP que são anovulatórias e inférteis, sem outros fatores de infertilidade e que falharam na indução oral da ovulação de primeira linha.
- Tanto gonadotrofinas quanto cirurgia ovariana laparoscópica podem ser usadas em mulheres com SOP que são anovulatórias e inférteis, com resistência ao citrato de clomifeno e sem outros fatores de infertilidade, após aconselhamento sobre maior taxa de nascidos vivos e maiores taxas de gravidez múltipla com gonadotrofinas.
- As gonadotrofinas sozinhas podem ser consideradas em vez do citrato de clomifeno no tratamento de mulheres com SOP sem tratamento prévio, com infertilidade anovulatória e sem outros fatores de infertilidade, para melhorar a ovulação, a gravidez clínica e as taxas de nascidos vivos.
- As gonadotrofinas sozinhas podem ser usadas em vez de gonadotrofinas combinadas com citrato de clomifeno em mulheres com SOP que são anovulatórias e inférteis com resistência ou falha ao citrato de clomifeno e nenhum outro fator de infertilidade.
- Gonadotrofinas podem ser consideradas em vez da combinação de citrato de clomifeno e metformina em mulheres com SOP que são anovulatórias e inférteis, com resistência ao citrato de clomifeno e sem outros fatores de infertilidade.
- Quando as gonadotrofinas forem ser prescritas, deve ser considerado:
 - O custo da intervenção para indução da ovulação.
 - A experiência necessária para o uso da intervenção para indução da ovulação.
 - O grau de monitoramento intensivo por ultrassom que é necessário.
- Um protocolo de gonadotrofina de baixa dose deve ser usado para otimizar a chance de desenvolvimento monofolicular.
- As implicações de potencial gravidez múltipla.
- Parece não haver diferença na eficácia clínica das preparações de gonadotrofina disponíveis.
- Ao usar gonadotrofinas, deve-se procurar evitar gravidez múltipla. Considerações aqui incluem cancelar ciclos quando há mais de dois folículos maiores que 14 mm de diâmetro, aconselhando evitar relações sexuais desprotegidas.
- A taxa de nascidos vivos, a taxa de gravidez clínica por paciente e a taxa de ovulação por ciclo são maiores com gonadotrofinas do que com citrato de clomifeno.
- Um protocolo de baixa dosagem de gonadotrofina deve ser usado para otimizar a chance de crescimento monofolicular e minimizar a gravidez múltipla.
- A necessidade de monitoramento ecográfico do ciclo e os custos dos medicamentos, juntamente com a necessidade de injeções múltiplas, influenciarão a escolha pelo uso de gonadotrofina.

CIRURGIA OVARIANA LAPAROSCÓPICA

Observações de que mulheres com SOP retomaram a ovulação regular após biópsias ovarianas levaram ao desenvolvimento de ressecção cirúrgica em cunha por laparotomia. Dados observacionais pareciam promissores, mas a cirurgia foi superada por agentes de indução da ovulação, até que uma cirurgia laparoscópica menos invasiva surgiu. Pequenas variações metodológicas são relatadas (eletrocautério, vaporização a laser, biópsias ovarianas múltiplas e outras), todas com efeitos endócrinos aparentes. Para o propósito desta revisão, a Perfuração Ovariana Laparoscópica (LOD), às vezes também chamada de diatermia ovariana laparoscópica ou Cirurgia Ovariana Laparoscópica (LOS), é um procedimento cirúrgico no qual um instrumento de diatermia (geralmente uma agulha monopolar) é usado para perfurar o córtex ovariano, seguido pela administração de uma corrente elétrica ao estroma ova-

riano. Com esses procedimentos, a síndrome de hiperestimulação ovariana e os riscos de gravidez múltipla parecem ser menores do que com outras opções, mas outros riscos são potencialmente maiores, e o esclarecimento do papel da LOS, particularmente em comparação a outros tratamentos, é necessário em mulheres com SOP e infertilidade.

Recomendações

- A cirurgia ovariana laparoscópica pode ser uma terapia de segunda linha para mulheres com SOP que são anovulatórias e inférteis, com resistência ao citrato de clomifeno e sem outros fatores de infertilidade.
- Ao usar cirurgia ovariana laparoscópica, o seguinte deve ser considerado:
- Custo comparativo da intervenção para indução da ovulação.
- Expertise necessária para o uso seguro da intervenção para indução da ovulação.
- Riscos intraoperatórios e pós-operatórios, que são maiores em mulheres acima do peso saudável.

FERTILIZAÇÃO IN VITRO

As terapias de indução da ovulação são a primeira e a segunda linhas no tratamento da infertilidade em mulheres com SOP, anovulação e nenhum outro fator de fertilidade. No entanto, quando há resistência ou falha das terapias de indução da ovulação, assim como a incapacidade de superar outras causas concomitantes de infertilidade, as terapias de Tecnologia de Reprodução Assistida (ART), incluindo Fertilização *In Vitro* (FIV) e Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI), usada na infertilidade por fator masculino, têm um papel na SOP. A FIV tem custos, riscos e limitações, mas também oferece a oportunidade de gravidez e nascimento vivo. Existem desafios em toda a diversidade de protocolos disponíveis e as preocupações na SOP incluem síndrome de hiperestimulação ovariana, altos níveis de estradiol, maturação endometrial acelerada e, de forma ideal, o uso de intervenções de “congelamento total”. Uma alternativa à FIV completa é a Maturação *In Vitro* (IVM) de oócitos seguida de FIV, usando Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI). O protocolo IVM, particularmente nas circunstâncias em que não são usadas gonadotrofinas, elimina o risco de síndrome de hiperestimulação ovariana, reduz a carga da paciente e oferece uma alternativa potencial de tratamento antes da FIV/ICSI estimulada. As questões de prática clínica aqui incluem indicações, tempo (em que a ART se encaixa nas opções de tratamento) e eficácia comparativa com outros tratamentos, e se os resultados da IVM não estimulada com ICSI são comparáveis à FIV/ICSI estimulada.

Recomendações

- Na ausência de uma indicação absoluta para Fertilização *In Vitro* (FIV)/Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI), a FIV pode ser oferecida a mulheres com SOP e infertilidade anovulatória, se as terapias de indução da ovulação de primeira ou segunda linha falharem.
- Em mulheres com SOP anovulatórias, o uso de fertilização *in vitro* é eficaz e, quando a transferência eletiva de um único embrião é usada, gestações múltiplas podem ser minimizadas.
- Mulheres com SOP submetidas a tratamento de FIV/ICSI devem ser aconselhadas antes de iniciar o tratamento sobre o risco aumentado de síndrome de hiperestimulação ovariana e devem ser oferecidas opções para reduzir o risco.

Protocolo de hormônio liberador de gonadotrofina

Mulheres com SOP correm alto risco de Síndrome de Hiperestimulação Ovariana (SHO) com tratamento de FIV ± ICSI, o que requer cautela e leva à exploração de diferentes protocolos. Um dos métodos propostos para reduzir o risco de SHO é usar um protocolo com antagonista de GnRH (em oposição a um agonista de GnRH) para evitar o pico endógeno de LH.

Recomendações

- O uso de um protocolo de antagonista de GnRH para mulheres com SOP submetidas a FIV/ICSI é recomendado, pois permite o uso de um gatilho com agonista do GnRH, com o congelamento de todos os embriões gerados, se necessário, sem comprometer a taxa cumulativa de nascidos vivos, para reduzir de maneira significativa o risco de SHO.
- O protocolo de antagonista do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) comparado ao protocolo longo com agonista do GnRH para mulheres com SOP submetidas a FIV/ICSI não melhora a taxa clínica de gravidez ou de nascidos vivos, mas reduz o risco de SHO.

Tipo de gatilho

A SHO é reduzida quando o gatilho (*trigger*) é realizado com um análogo agonista do GnRH, que estimula a liberação endógena de FSH e LH, em vez da administração do hCG. Melhores resultados são obtidos com a transferências de embriões pós-descongelamento em ciclos posteriores ao inicial.

Recomendações

- Recomenda-se desencadear a maturação final do oócito com um agonista de GnRH e congelar todos os embriões viáveis em um ciclo de FIV/ICSI com um protocolo de antagonista de GnRH, quando não se pretende transferir embrião fresco ou quando há um risco aumentado de SHO.

Escolha do hormônio folículo estimulante

O FSH pode ser purificado da urina humana (uFSH) ou sintetizado a partir de técnicas de DNA recombinante (rFSH). Preparações urinárias têm impurezas, apresentando atividade de LH conhecida por estimular a produção de andrógenos nas células da teca e completar a maturação dos folículos. No entanto, sabe-se que menos de 1% dos receptores de LH foliculares precisam ser ocupados para provocar a esteroidogênese máxima e, portanto, é possível que o LH endógeno seja suficiente durante a estimulação ovariana controlada para promover a síntese de andrógenos e a maturação do oócito sem a necessidade de atividade extra de LH em preparações de FSH. Os benefícios clínicos de rFSH versus uFSH são tópicos de debate contínuo e ambos os tipos de preparações continuam sendo comumente usados.

Recomendações

- O Hormônio Folículo Estimulante (FSH) urinário ou recombinante pode ser usado em mulheres com SOP submetidas à (hiper)estimulação ovariana (controlada) para FIV/ICSI, com evidências insuficientes para recomendar um tipo específico de preparação de FSH.

Hormônio luteinizante exógeno

O aumento da secreção de LH ou a elevada relação LH/FSH na SOP podem influenciar na fertilidade, com a inibição da maturação de oócitos, efeitos deletérios na esteroidogênese das células da granulosa e na receptividade endometrial, e potencial aumento de aborto precoce. Assim, fica a dúvida se o uso de LH exógeno promoveria melhores ou piores resultados das TRA.

Recomendações

- O tratamento com hormônio luteinizante recombinante exógeno não deve ser usado rotineiramente em combinação com FSH em mulheres com SOP submetidas a hiperestimulação ovariana controlada para FIV/ICSI.

Das recomendações do consenso, não se deve usar de forma rotineira o uso de LH exógeno em protocolos para FIV/ICSI.

Metformina adjuvante

Foi demonstrado que a metformina pode restaurar a ovulação e aumentar as taxas de gravidez na SOP com mecanismos que fornecem uma justificativa fisiológica para o gerenciamento da resistência à insulina na FIV e na SOP. Também foi sugerido que a metformina pode reduzir os níveis séricos de

estradiol durante a estimulação ovariana e também foi levantada a hipótese de que a metformina pode reduzir a produção do fator de crescimento endotelial vascular, ambos fatores importantes envolvidos na fisiopatologia da SHO. Desta forma, é importante explorar a eficácia e a segurança da metformina como um cotratamento em mulheres com SOP, para atingir a gravidez ou nascimento vivo, e reduzir a hiperestimulação ovariana na FIV.

Recomendações

- A terapia adjuvante com metformina pode ser usada antes e/ou durante a estimulação ovariana com FSH em mulheres com SOP submetidas a tratamento de FIV/ICSI com protocolo longo de agonista de GnRH, para reduzir o risco de desenvolver SHO e aborto espontâneo.
- Uma boa prática nos protocolos de FIV em mulheres com SOP é o uso de um protocolo com antagonista de GnRH, pois este dá a flexibilidade de usar um agonista de GnRH como gatilho, com o congelamento de todos os embriões, visando reduzir o risco de SHO. No entanto, se estiver usando um protocolo longo de agonista de GnRH, a metformina pode ser considerada. Se estiver usando metformina, o seguinte pode ser considerado:
- Começar a metformina no início do tratamento com agonista de GnRH.
- Titular gradualmente a metformina até uma dose entre 1.000 mg e 2.500 mg diariamente para minimizar os efeitos colaterais.
- Interromper a terapia com metformina no momento do teste de gravidez ou menstruação, a menos que a terapia com metformina seja indicada por outros fatores.

MATURAÇÃO IN VITRO (MIV)

Quando a FIV é indicada na SOP, os riscos de hiperestimulação ovariana aumentam com a estimulação pelas gonadotrofinas. A MIV de oócitos evita ou minimiza a estimulação ovariana antes da recuperação do oócito, uma vez que a maturação dos oócitos ocorre após a recuperação, evitando assim o risco de SHO. A definição de um ciclo de MIV requer harmonização, pois os ciclos que empregam uma injeção de gatilho de hCG são geralmente associados a taxas de maturação de oócitos assíncronas, taxas de implantação de embriões ruins e taxas de gravidez mais baixas. Dado que a MIV é usada na prática e tem benefícios teóricos, esta questão também foi avaliada.

Recomendações

- O uso de Maturação *In Vitro* (MIV) e ICSI pode ser considerado em mulheres com SOP, como uma alternativa a um ciclo de FIV/ICSI estimulado, em que o(s) embrião(ões) é(são) congelado(s) e transferido(s) em um ciclo subsequente, reconhecendo que não há risco de SHO, mas a taxa cumulativa de nascidos vivos é menor.
- O uso de MIV e ICSI pode ser considerado antes dos ciclos de FIV/ICSI estimulados, reconhecendo tanto os benefícios quanto as limitações.
- A MIV só deve ser considerada em serviços com experiência suficiente.
- A MIV pode ser oferecida como uma opção em mulheres com SHO prévia e em que o risco de SHO grave é considerado inaceitavelmente alto, desde que haja experiência em técnicas de MIV.
- Evidências sugerem que a MIV/ICSI é menos eficaz do que a FIV/ICSI padrão em termos de gravidez clínica por paciente e taxa de nascidos vivos por paciente.

INOSITOL

O inositol é um suplemento nutricional que atua como um segundo mensageiro na sinalização de insulina e FSH e tem nove estereoisômeros. O mio-inositol promove a captação de glicose e também

está envolvido em vias mediadas por FSH que regulam a proliferação e a maturação das células da granulosa. Foi levantada a hipótese de que a superprodução de insulina na SOP aumenta a conversão de mio-inositol em dichiroinositol, alterando as suas proporções.

Recomendações

- O inositol, em qualquer forma, sozinho ou em combinação com outras terapias, deve ser considerado uma terapia experimental em mulheres com SOP e infertilidade, com benefícios e riscos atualmente muito incertos para recomendar o uso desses agentes como terapias de fertilidade.
- Há evidências limitadas, com resultados incertos, sobre o efeito do inositol na ovulação, na gravidez clínica e nas taxas de nascidos vivos.
- Os efeitos colaterais e a segurança do inositol não são conhecidos.
- As mulheres precisam estar cientes de que esses agentes podem ter regulação limitada, com dosagem, qualidade, consistência e combinação com outros agentes variáveis.
- Os objetivos e as preferências pessoais das mulheres devem ser considerados ao discutir terapias complementares.

AGENTES ANTI-OBESIDADE

O excesso de peso é uma grande preocupação para muitas mulheres com SOP. Embora a mudança de estilo de vida tenha um papel fundamental no tratamento da obesidade, a eficácia e a sustentabilidade da perda de peso induzida pelo estilo de vida em pessoas com obesidade significativa são limitadas, e o papel dos agentes farmacológicos antiobesidade na obtenção da perda de peso e potenciais benefícios à saúde associados é bem reconhecido na população em geral, em revisões sistemáticas e diretrizes. Semaglutida, liraglutida, fentermina/topiramato, naltrexona/bupropiona e orlistate são medicamentos antiobesidade aprovados em adultos, cada um dos quais foi comparado ao placebo em RCTs. Esses medicamentos estão sendo cada vez mais usados em adultos para assistência à perda de peso. No entanto, há dados limitados disponíveis em mulheres com SOP e em mulheres em idade reprodutiva.

Recomendações

- Recomendamos o uso de agentes antiobesidade na SOP para resultados reprodutivos apenas em ambientes de pesquisa para estabelecer a eficácia e a segurança.

BIBLIOGRAFIA

1. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(10):2447-69. <http://doi.org/10.1210/clinem/dgad463>. PMID:37580314.
2. Monash University. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome (PCOS) [Internet]. Melbourne; 2023 [citado 2025 mar 10]. Disponível em: <https://www.monash.edu/medicine/mchri/pcos/guideline>

Criopreservação eletiva de oócitos por declínio da fertilidade relacionado à idade

Cesar Cornel
Giuliano Bedoschi

INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A criopreservação eletiva de oócitos é uma técnica inovadora que permite a preservação da fertilidade em mulheres que optam por adiar a maternidade devido a razões pessoais, profissionais ou médicas^{1,2}. A técnica envolve a coleta e congelamento de oócitos para uso futuro, proporcionando uma alternativa viável para mulheres que desejam preservar sua capacidade reprodutiva diante da diminuição natural da fertilidade com o avanço da idade. Esse procedimento tem se tornado cada vez mais relevante no contexto das mudanças sociais e econômicas que levam as mulheres a postergar a constituição de suas famílias^{3,4}. Em relação à terminologia para esse tipo de procedimento, termos como congelamento de óvulos social, não médico e eletivo têm sido fortemente criticados. Stoop e colaboradores sugerem o termo “congelamento de óvulos para exaustão antecipada de gametas”⁵, e o Grupo de Trabalho da ESHRE (2012) utiliza “perda de fertilidade relacionada à idade”⁶. Neste documento, utilizamos “criopreservação de oócitos por declínio da fertilidade relacionado à idade”, reconhecendo que todos os termos carregam suposições normativas implícitas e que não existe terminologia neutra. Além disso, a criopreservação de oócitos pode ser particularmente benéfica para mulheres que enfrentam condições médicas que podem comprometer sua fertilidade, como tratamentos gonadotóxicos ou doenças ovarianas.

CRITÉRIOS PARA A CRIOPRESERVAÇÃO DE OÓCITOS

Os critérios para a criopreservação eletiva de oócitos devem ser bem estabelecidos para garantir a eficácia e a segurança do procedimento. As principais indicações incluem:

- **Idade da Mulher:** A idade é um fator crucial na criopreservação de oócitos. Idealmente, o procedimento deve ser realizado em mulheres jovens, preferencialmente abaixo dos 35 anos, quando a qualidade e a quantidade dos oócitos são superiores. Mulheres entre 35 e 40 anos também podem se beneficiar do procedimento, embora a eficácia possa ser reduzida.
- **Saúde Geral:** Mulheres que desejam realizar a criopreservação de oócitos devem estar em boas condições de saúde, sem doenças que possam comprometer a qualidade dos oócitos ou aumentar os riscos associados à estimulação ovariana.



Este é um capítulo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença **Creative Commons Attribution**, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

- **Histórico Reprodutivo:** Mulheres sem histórico de problemas reprodutivos significativos são candidatas ideais para a criopreservação de oócitos. Aquelas com histórico de endometriose severa, falência ovariana prematura ou outras condições reprodutivas devem ser avaliadas individualmente.
- **Informação e Consentimento:** As candidatas devem ser completamente informadas sobre o procedimento, suas implicações, riscos e taxas de sucesso. O consentimento informado é essencial para garantir que a decisão de proceder com a criopreservação seja tomada com pleno conhecimento de todas as variáveis envolvidas.

ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS

A criopreservação eletiva de oócitos levanta uma série de questões éticas e legais que devem ser cuidadosamente consideradas. A autonomia reprodutiva é um princípio central, garantindo que as mulheres tenham o direito de decidir sobre a preservação de sua fertilidade. No entanto, é fundamental abordar as seguintes considerações:

- **Transparência nas Informações:** As mulheres devem receber informações claras e precisas sobre as taxas de sucesso do procedimento, riscos envolvidos e possíveis complicações a longo prazo. Isso inclui a divulgação das taxas de sobrevivência dos oócitos após descongelamento, taxas de fertilização *in vitro* (FIV) e taxas de nascimentos vivos.
- **Consentimento Informado:** O processo de consentimento informado deve ser robusto, garantindo que as mulheres compreendam plenamente as implicações do procedimento. Isso inclui discussões sobre os riscos médicos, custos financeiros e as possibilidades de não utilização dos oócitos criopreservados.

INFORMAÇÕES E CONSENTIMENTO

O consentimento informado é um componente crítico na criopreservação eletiva de oócitos. O processo deve garantir que as mulheres estejam totalmente cientes dos seguintes aspectos:

- **Eficácia e Taxas de Sucesso:** Informar sobre as taxas de sucesso do procedimento com base em dados clínicos e registros de FIV. Isso inclui a sobrevivência dos oócitos após descongelamento, taxas de fertilização e taxas de nascimentos vivos.
- **Riscos e Complicações:** Discutir os potenciais riscos associados ao procedimento, como a síndrome de hiperestimulação ovariana, complicações durante a coleta de oócitos e possíveis efeitos a longo prazo para a mãe e o filho.
- **Custos:** Detalhar os custos financeiros do procedimento, incluindo a estimulação ovariana, coleta, vitrificação, armazenamento e o eventual uso futuro dos oócitos.
- **Possibilidades de Não Utilização:** Explicar que nem todos os oócitos criopreservados podem ser utilizados no futuro, devido a fatores como mudanças nas circunstâncias pessoais, avanços na tecnologia ou a decisão de não utilizar os oócitos.

ASPECTOS TÉCNICOS E CLÍNICOS

A criopreservação de oócitos envolve várias etapas técnicas e clínicas que devem ser realizadas com precisão para garantir a qualidade dos oócitos coletados:

- **Estimulação Ovariana:** A mulher recebe medicamentos hormonais para estimular o crescimento de múltiplos folículos nos ovários. A resposta à estimulação é monitorada por meio de ultrassonografias e exames de sangue.
- **Coleta de Oócitos:** Os oócitos são coletados por meio de um procedimento de aspiração transvaginal dos folículos, realizado sob sedação ou anestesia leve. Os oócitos coletados são avaliados quanto à sua maturidade e qualidade.

- **Vitrificação:** Os oócitos maduros são submetidos ao processo de vitrificação, uma técnica de congelamento ultrarrápido que previne a formação de cristais de gelo que podem danificar as células. A vitrificação aumenta significativamente as taxas de sobrevivência dos oócitos após o descongelamento.
- **Armazenamento:** Os oócitos vitrificados são armazenados em tanques de nitrogênio líquido a temperaturas extremamente baixas até que sejam necessários para uso futuro.

TAXAS DE SUCESSO E EFICÁCIA

A eficácia da criopreservação de oócitos depende de vários fatores, incluindo a idade da mulher no momento da coleta e a qualidade dos oócitos:

- **Idade e Qualidade dos Oócitos:** A eficácia da criopreservação de oócitos depende de vários fatores, incluindo a idade da mulher no momento da coleta e a qualidade dos oócitos. Mulheres que congelam seus oócitos antes dos 35 anos têm taxas de sucesso significativamente mais altas devido à melhor qualidade e quantidade de oócitos. O estudo de Cobo e colaboradores⁷ demonstrou que a criopreservação de oócitos tem uma taxa cumulativa de nascidos vivos (TCNV) muito alta para aquelas que congelaram antes dos 35 anos, aproximando-se de 95% em casos com 24 ou mais oócitos descongelados e utilizados, enquanto uma TCNV de 42,8% foi observada a partir de 10 oócitos. Em contraste, para aquelas que congelaram após os 35 anos, a máxima TCNV alcançada foi de 50% após o uso de 20 ou mais oócitos descongelados, com uma TCNV de 25,2% para 10 oócitos congelados. Esses dados enfatizam a importância da idade na criopreservação, sendo um fator determinante para o sucesso do procedimento.

Além disso, estudos mostram que os oócitos vitrificados têm altas taxas de sobrevivência após o descongelamento, comparáveis às taxas de fertilização de oócitos frescos. As taxas de nascimentos vivos também são encorajadoras, embora variem de acordo com a clínica e a experiência do profissional. Dados clínicos de registros de FIV indicam que a criopreservação de oócitos pode resultar em taxas de gravidez e nascimentos vivos comparáveis às obtidas com oócitos frescos, especialmente em mulheres jovens. Assim, a idade na criopreservação é um fator-chave, e as pacientes devem ser informadas sobre a importância de congelar os oócitos em uma idade mais jovem para maximizar as chances de sucesso.

- **Probabilidade de Uso dos Oócitos:** Os dados sobre a probabilidade de utilização dos oócitos criopreservados ainda são limitados. Conforme relatado por Alteri e colaboradores⁸, há uma carência de informações abrangentes sobre o tema. No estudo de Cobo e colaboradores⁷, foi observado que apenas 12,1% das mulheres retornaram para utilizar seus oócitos, com um tempo médio de armazenamento de 2,1 anos. Além disso, uma pesquisa conduzida por Stoop e colaboradores⁹ revelou que 29,2% das mulheres indicaram que a probabilidade de usarem seus oócitos congelados era menor do que o inicialmente esperado no momento da coleta dos oócitos. Esses dados sugerem que, apesar do aumento na realização de criopreservação de oócitos, muitos fatores influenciam a decisão das mulheres de utilizar ou não os oócitos armazenados.
- **Taxas de Sobrevivência e Fertilização:** Estudos mostram que os oócitos vitrificados têm altas taxas de sobrevivência após o descongelamento, comparáveis às taxas de fertilização de oócitos frescos. As taxas de nascimentos vivos também são encorajadoras, embora variem de acordo com a clínica e a experiência do profissional.
- **Resultados Clínicos:** Dados clínicos de registros de FIV indicam que a criopreservação de oócitos pode resultar em taxas de gravidez e nascimentos vivos comparáveis às obtidas com oócitos frescos, especialmente em mulheres jovens.

RISCOS E COMPLICAÇÕES

Embora a criopreservação de oócitos seja geralmente segura, existem riscos associados ao procedimento que devem ser discutidos com as pacientes:

- Síndrome de Hiperestimulação Ovariana (SHO): A estimulação ovariana pode levar à SHO, uma condição potencialmente grave caracterizada por inchaço dos ovários e acúmulo de fluidos no abdômen.
- Complicações na Coleta de Oócitos: A aspiração transvaginal de oócitos pode causar dor, sangramento, infecção ou lesões nos órgãos adjacentes, embora esses riscos sejam baixos.
- Riscos Obstétricos: É importante destacar que a gravidez em idade avançada está associada a riscos obstétricos significativos. Esses riscos tendem a aumentar após os 45 anos, conforme relatado por Aoyama e colaboradores¹⁰. Mulheres que engravidam nessa faixa etária enfrentam maiores probabilidades de complicações como hipertensão gestacional, diabetes gestacional, parto prematuro e complicações no parto.
- Efeitos a Longo Prazo: Existem incertezas sobre os efeitos a longo prazo da criopreservação de oócitos tanto para a mulher quanto para os futuros filhos. Estudos a longo prazo são necessários para avaliar esses riscos de forma mais completa.

CRIOPRESERVAÇÃO DE OÓCITOS PATROCINADA POR EMPRESAS

A oferta de criopreservação de oócitos patrocinada por empresas levanta questões éticas significativas. Entre elas estão a coerção e manipulação, em que as mulheres podem sentir-se pressionadas a adiar a maternidade para não comprometer suas carreiras. Goldman e Grifo¹¹ e Mertes¹² discutem que essa prática pode criar um ambiente no qual as funcionárias sentem que não têm liberdade para tirar tempo do trabalho para ter filhos, reforçando a ideia de que o compromisso profissional deve preceder a vida pessoal. Assim, enquanto o benefício pode ser visto como uma forma de apoio à autonomia reprodutiva, é essencial considerar os potenciais impactos negativos e garantir que as mulheres não sejam sutilmente obrigadas a optar pela criopreservação devido a pressões corporativas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS E RECOMENDAÇÕES

Para otimizar a prática clínica da criopreservação eletiva de oócitos, as seguintes recomendações são sugeridas:

- Coleta de Dados e Pesquisa: Incentivar a coleta sistemática de dados e a realização de pesquisas clínicas para aprimorar o conhecimento sobre a eficácia, segurança e impactos a longo prazo do procedimento.
- Educação e Informação: Fornecer informações abrangentes e precisas às mulheres interessadas na criopreservação de oócitos, garantindo que compreendam todas as implicações do procedimento.
- Acesso Equitativo: Promover o acesso equitativo ao tratamento, independentemente da situação socioeconômica, para garantir que todas as mulheres tenham a oportunidade de preservar sua fertilidade.
- Apoio Psicossocial: Oferecer suporte psicológico antes, durante e após o procedimento para ajudar as mulheres a lidar com as emoções e decisões associadas à criopreservação de oócitos.

BIBLIOGRAFIA

1. American Society for Reproductive Medicine. Planned oocyte cryopreservation to preserve future reproductive potential: an Ethics Committee opinion. *Fertil Steril.* 2024;121(4):604-12. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.12.030>. PMID:38430080.
2. ESHRE Task Force on Ethics and Law. Oocyte cryopreservation for age-related fertility loss. *Hum Reprod.* 2020;35(1):99-103.
3. Organisation for Economic Co-operation and Development. OECD Family Database [Internet]. 2025 [citado 2025 mar 11]. Disponível em: <http://www.oecd.org/els/family/database.htm>

4. Baldwin K, Culley L, Hudson N, Mitchell H. Running out of time: exploring women's motivations for social egg freezing. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2019;40(2):166-73. PMID:29648960.
5. Stoop D, van der Veen F, Deneyer M, Nekkebroeck J, Tournaye H. Oocyte banking for anticipated gamete exhaustion (AGE) is a preventive intervention, neither social nor nonmedical. *Reprod Biomed Online*. 2014;28(5):548-51. <http://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.01.007>. PMID:24631381.
6. Dondorp W, de Wert G, Pennings G, Shenfield F, Devroey P, Tarlatzis B, et al. Oocyte cryopreservation for age-related fertility loss. *Hum Reprod*. 2012;27(5):1231-7. <http://doi.org/10.1093/humrep/des029>. PMID:22357771.
7. Cobo A, Garcia-Velasco J, Domingo J, Pellicer A, Remohi J. Elective and Onco-fertility preservation: factors related to IVF outcomes. *Hum Reprod*. 2018;33(12):2222-31. <http://doi.org/10.1093/humrep/dey321>. PMID:30383235.
8. Alteri A, Pisaturo V, Nogueira D, D'Angelo A. Elective egg freezing without medical indications. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(5):647-52. <http://doi.org/10.1111/aogs.13573>. PMID:30758059.
9. Stoop D, Maes E, Polyzos NP, Verheyen G, Tournaye H, Nekkebroeck J. Does oocyte banking for anticipated gamete exhaustion influence future relational and reproductive choices? A follow-up of bankers and non- bankers. *Hum Reprod*. 2015;30(2):338-44. <http://doi.org/10.1093/humrep/deu317>. PMID:25432922.
10. Aoyama K, Pinto R, Ray JG, Hill AD, Scales DC, Lapinsky SE, et al. Association of maternal age with severe maternal morbidity and mortality in Canada. *JAMA Netw Open*. 2019;2(8):e199875. <http://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.9875>. PMID:31441937.
11. Goldman KN, Grifo JA. Elective oocyte cryopreservation for deferred childbearing. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2016;23(6):458-64. <http://doi.org/10.1097/MED.0000000000000291>. PMID:27672732.
12. Mertes H. Does company-sponsored egg freezing promote or confine women's reproductive autonomy? *J Assist Reprod Genet*. 2015;32(8):1205-9. <http://doi.org/10.1007/s10815-015-0500-8>. PMID:26003658.

Número de embriões para transferência durante a FIV/ICSI

Sofia Andrade de Oliveira
Giuliano Marchetti Bedoschi

Este boletim é o resumo traduzido do *Guideline “Number of embryos to transfer during IVF/ICSI”* de 2023 da Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE). O documento original está disponível na íntegra neste endereço eletrônico: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Embryo-transfer>

INTRODUÇÃO

A fertilização *in vitro* (FIV) tem evoluído significativamente ao longo das últimas décadas, permitindo que milhões de pessoas ao redor do mundo alcancem o sonho da parentalidade. No entanto, a transferência de múltiplos embriões durante os procedimentos de FIV aumentou a incidência de gestações múltiplas, o que, por sua vez, está associado a um maior risco de complicações maternas e neonatais.

Nos primeiros anos da FIV e da injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), os clínicos frequentemente transferiam todos os embriões disponíveis para o útero devido às baixas taxas de implantação e às condições subótimas de cultura e criopreservação de embriões. No entanto, com os avanços médicos e técnicos nas técnicas de reprodução assistida, a transferência de múltiplos embriões resultou em um número maior de gestações múltiplas quando comparado com gestações espontâneas.

A prática de transferência de embrião único (*single embryo transfer*; SET) tem se mostrado eficaz em reduzir as gestações múltiplas, sem comprometer as taxas de sucesso de gravidez. Diversas diretrizes internacionais, como as da ESHRE, recomendam essa abordagem como uma estratégia segura e eficiente, especialmente com os avanços na tecnologia de criopreservação de embriões.

O *guideline* da ESHRE utiliza uma metodologia rigorosa baseada em **níveis de evidência** e na **força da recomendação** para fornecer recomendações claras e baseadas nas melhores evidências científicas disponíveis. O nível de evidência indica a qualidade dos estudos que fundamentam cada recomendação, variando desde ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas (nível I) até estudos observacionais ou opiniões de especialistas (níveis inferiores). A força da recomendação, por sua vez, é classificada em diferentes categorias: “A” para recomendações fortes, baseadas em evidências de alta



Este é um capítulo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença **Creative Commons Attribution**, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

qualidade; “B” para recomendações moderadas, com algumas incertezas; e “C” para recomendações mais fracas, fundamentadas em evidências limitadas ou inconsistentes. Essa abordagem permite que as diretrizes sejam aplicadas de forma eficaz, considerando as necessidades específicas dos pacientes e o contexto clínico.

O desenvolvimento dessas diretrizes é conduzido pelo **Grupo de Desenvolvimento de Diretrizes** (*guideline development group*; GDG), que é composto por especialistas em áreas-chave da medicina reprodutiva, como embriologia, endocrinologia reprodutiva, psicologia, segurança e qualidade, além de representantes de pacientes e outros *stakeholders* relevantes. O GDG tem a responsabilidade de revisar as evidências disponíveis e formular recomendações com base em uma avaliação crítica e multidisciplinar, garantindo que as diretrizes sejam clinicamente relevantes e adaptadas às necessidades dos profissionais de saúde e dos pacientes.

Este boletim da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana (SBRH) visa adaptar as recomendações da ESHRE ao contexto brasileiro, fornecendo orientações baseadas em evidências para otimizar a segurança materna e os desfechos neonatais, ao mesmo tempo em que preserva as chances de sucesso na concepção assistida.

CONSEQUÊNCIAS E RISCOS DA GESTAÇÃO MÚLTIPLA

As gestações múltiplas, embora desejadas por muitos casais, estão associadas a um aumento significativo dos riscos médicos para o binômio materno-fetal. Entre os riscos maternos, incluem-se a pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, parto prematuro, hemorragias anteparto e pós-parto, e necessidade de cesariana. Para os recém-nascidos, os riscos incluem prematuridade, baixo peso ao nascer, admissão em unidade de terapia intensiva neonatal (UTI) e mortalidade neonatal.

Estudos demonstram que a transferência de dois ou mais embriões eleva substancialmente as taxas de gestação gemelar ou trigemelar, o que acarreta uma série de complicações obstétricas e neonatais. Em contrapartida, a transferência de um único embrião reduz significativamente esses riscos, sem comprometer as taxas de nascidos vivos, especialmente em pacientes com bom prognóstico.

Diante desses dados, o *guideline* da ESHRE apresenta uma abordagem estruturada para minimizar os riscos relacionados à transferência de múltiplos embriões, fornecendo recomendações baseadas em evidências sobre as melhores práticas para evitar gestações múltiplas de alta ordem. A seguir, detalharemos os principais pontos descritos por essa sociedade, que visam garantir maior segurança materna e neonatal, sem comprometer as taxas de sucesso dos tratamentos de reprodução assistida.

Riscos clínicos relacionados à gestação múltipla

Quais riscos relacionados à gravidez devem ser considerados antes da transferência de mais de um embrião?

- **Recomendação:** Os riscos médicos que devem ser considerados antes da transferência de mais de um embrião incluem um aumento significativo nas complicações maternas, fetais e neonatais. Entre os principais riscos, destacam-se as maiores taxas de pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, parto prematuro, hemorragias anteparto e pós-parto, além de complicações neonatais como baixo peso ao nascer, internação em UTI neonatal e aumento da mortalidade neonatal. **Nível de evidência:** I. **Força da recomendação:** B.
- **Recomendação do Grupo de Desenvolvimento de Diretrizes (GDG):** Sempre que a transferência de mais de um embrião for cogitada, é imprescindível que o paciente receba informações claras e detalhadas sobre os riscos associados. Além disso, um termo de consentimento adicional deve ser assinado pelos pacientes, garantindo que estejam cientes das possíveis complicações.

Questões financeiras relacionadas à gestação múltipla

Quais questões financeiras devem ser consideradas por casais ou indivíduos que estão planejando uma gravidez única ou múltipla?

- **Recomendação 1:** Recomenda-se que sejam avaliados os custos diretos adicionais decorrentes dos cuidados obstétricos relacionados a gestações múltiplas, bem como os custos pediátricos para o cuidado de gêmeos ou trigêmeos. Tais despesas podem incluir consultas médicas, exames adicionais, internações e cuidados neonatais. **Nível de evidência: I. Força da recomendação: B**
- **Recomendação 2:** Deve-se considerar o impacto dos custos indiretos em casos de gestações múltiplas, como aumento nos dias de licença médica, maior necessidade de medicamentos e perda de produtividade, especialmente devido a complicações ou enfermidades das crianças. **Nível de evidência: I. Força da recomendação: C**
- **Recomendação do GDG:** As informações sobre os custos, tanto diretos quanto indiretos, devem ser amplamente discutidas com os pacientes durante a fase de planejamento do tratamento, permitindo uma tomada de decisão bem informada.

Questões psicossociais da gravidez ou parto múltiplo

Quais questões psicossociais devem ser consideradas para casais ou indivíduos que tenham uma gravidez ou parto único ou múltiplo?

- **Recomendação:** Os profissionais de saúde devem estar atentos às potenciais complicações psicossociais decorrentes de gestações múltiplas, como impacto na saúde mental pós-parto, aumento do estresse emocional e possíveis conflitos conjugais. Fatores como características de personalidade, condições sociodemográficas e a dinâmica familiar também influenciam significativamente o bem-estar mental dos pais e filhos, independentemente do número de crianças nascidas. **Nível de evidência: I. Força da recomendação: C**
- **Recomendação do GDG:** As informações sobre as possíveis complicações psicossociais relacionadas às gestações múltiplas devem ser fornecidas aos pacientes durante a fase de planejamento, assegurando que compreendam os desafios emocionais e familiares envolvidos.

CRITÉRIOS CLÍNICOS

A decisão sobre o número de embriões a serem transferidos deve ser cuidadosamente ponderada, levando em conta uma série de fatores clínicos que podem impactar tanto as chances de sucesso quanto os riscos envolvidos no tratamento de FIV. Diversas variáveis influenciam essa decisão, e é fundamental que cada uma delas seja avaliada no contexto individual de cada paciente.

O histórico de tentativas anteriores de FIV é um dos fatores que pode influenciar na decisão, assim como a duração do quadro de infertilidade, que pode suscitar questionamentos sobre a necessidade de transferir mais de um embrião. O histórico reprodutivo prévio da paciente, incluindo gestações anteriores, também é um aspecto a ser analisado durante o processo de tomada de decisão.

A idade da mulher é um critério crucial, uma vez que as chances de sucesso e os riscos associados variam significativamente de acordo com a faixa etária. Além disso, a resposta ovariana, seja ela baixa ou alta, pode ter implicações importantes para a escolha do número de embriões a serem transferidos.

Por fim, as características endometriais, como espessura, morfologia e presença de fluido intra-cavitário ou aderências, também são fatores que devem ser levados em consideração, especialmente dado o crescente interesse em biomarcadores de receptividade endometrial e seu possível impacto nas taxas de implantação.

Na sequência, serão abordadas as evidências e recomendações presentes no *guideline* da ESHRE, que fornecem uma base sólida para a tomada de decisão clínica quanto ao número de embriões a serem transferidos.

Tratamentos anteriores de ART sem sucesso

O número de ciclos de FIV sem sucesso deve ser considerado ao decidir entre a transferência de dois embriões (DET) ou de um único embrião (SET)?

- **Recomendação:** A decisão de realizar DET em vez de SET não deve ser baseada no número de tratamentos de ART anteriores sem sucesso. **Nível de evidência:** I. **Força da recomendação:** D
- **Recomendação do GDG:** O GDG recomenda que a transferência de um único embrião (SET) seja a prática padrão, mesmo em casos de tratamentos anteriores sem sucesso, considerando que não há evidências robustas para apoiar o uso de DET nesses cenários.

Duração da infertilidade

A duração da infertilidade deve ser considerada ao decidir entre DET e SET?

- **Recomendação:** A decisão de realizar DET em vez de SET não deve ser baseada na duração da infertilidade. **Nível de evidência:** I. **Força da recomendação:** D
- **Recomendação do GDG:** O GDG recomenda que a duração da infertilidade, embora seja um critério importante para iniciar o tratamento de FIV, não seja utilizada como fator para justificar a transferência de múltiplos embriões, mantendo o SET como a prática padrão.

Gravidez ou nascimento vivo anterior

Gravidezes ou nascimentos vivos anteriores provenientes de ART devem ser considerados ao decidir entre DET e SET?

- **Recomendação:** A decisão de realizar DET em vez de SET não deve ser baseada em gravidezes ou nascimentos vivos anteriores provenientes de ART. **Nível de evidência:** I. **Força da recomendação:** D
- **Recomendação do GDG:** O GDG recomenda que a transferência de um único embrião seja a abordagem padrão, mesmo em pacientes que tiveram gravidezes ou nascimentos anteriores com sucesso, visando minimizar os riscos de gestações múltiplas.

Idade feminina

A idade feminina deve ser considerada ao decidir entre DET e SET?

- **Recomendação 1:** A decisão de realizar DET em vez de SET não deve ser baseada exclusivamente na idade da mulher. **Nível de evidência:** I. **Força da recomendação:** C
- **Recomendação 2:** Para mulheres com menos de 38 anos, o SET deve ser recomendado. **Nível de evidência:** I. **Força da recomendação:** B
- **Recomendação 3:** Para mulheres com 38 anos ou mais, o SET deve ser a recomendação preferida. **Nível de evidência:** I. **Força da recomendação:** D
- **Recomendação do GDG:** O GDG recomenda fortemente o uso de SET em todas as faixas etárias para minimizar os riscos de complicações associadas à gravidez múltipla, considerando que o SET é seguro e eficaz em mulheres com menos de 38 anos e, também, em mulheres mais velhas.

Resposta ovariana

A resposta ovariana deve ser considerada ao decidir entre DET e SET?

- **Recomendação:** Para pacientes com resposta normal, recomenda-se o SET. **Nível de evidência:** I. **Força da recomendação:** D

- **Recomendação do GDG:** O GDG recomenda o SET em pacientes com baixa ou alta resposta ovariana, visando reduzir os riscos associados a gestações múltiplas, como a síndrome de hiperestimulação ovariana (OHSS), especialmente em pacientes com alta resposta ovariana.

Critérios relacionados ao endométrio

Em ciclos de transferência de embriões frescos, os critérios endometriais devem ser considerados ao decidir entre DET e SET?

- **Recomendação:** A decisão de realizar DET em vez de SET em ciclos frescos não deve ser baseada em características endometriais. **Nível de evidência:** I. **Força da recomendação:** D
- **Recomendação do GDG:** O GDG recomenda que a espessura ou outras características do endométrio não sejam utilizadas como critério decisivo para realizar DET em vez de SET, mantendo a preferência pelo SET, mesmo em ciclos frescos.

Em ciclos de transferência de embriões congelados, os critérios endometriais devem ser considerados ao decidir entre DET e SET?

- **Recomendação:** A decisão de realizar DET em vez de SET em ciclos de embriões congelados também não deve ser baseada em características endometriais. **Nível de evidência:** I. **Força da recomendação:** D
- **Recomendação do GDG:** O GDG recomenda que a transferência de embrião único (SET) seja preferida em ciclos de embriões congelados, independentemente das características endometriais.

Tratamentos com oócitos ou embriões doados

Deve-se aplicar uma estratégia diferente de transferência de embriões em pacientes que utilizam oócitos ou embriões doados?

- **Recomendação 1:** Recomenda-se que apenas o SET seja realizado para pacientes submetidas a ART com óvulos doados. **Nível de evidência:** I. **Força da recomendação:** B
- **Recomendação 2:** Recomenda-se que apenas o SET seja realizado para pacientes submetidas a ART com embriões doados. **Nível de evidência:** I. **Força da recomendação:** D
- **Recomendação do GDG:** O GDG recomenda o SET em todos os casos de tratamento com oócitos ou embriões doados, devido ao aumento de riscos e complicações nas gestações múltiplas nesses casos.

Útero de substituição

Deve-se aplicar uma estratégia diferente de transferência de embriões para gestantes de substituição?

- **Recomendação:** Apenas o SET deve ser realizado em gestações de substituição. **Nível de evidência:** I. **Força da recomendação:** D
- **Recomendação do GDG:** O GDG recomenda que tanto a gestante de substituição quanto os pais pretendidos sejam informados sobre os riscos aumentados de complicações, como parto prematuro e nascimentos múltiplos, associados ao DET. Portanto, o SET é fortemente recomendado.

CRITÉRIOS RELACIONADOS AO EMBRIÃO

A avaliação da qualidade do embrião é essencial para selecionar aquele com maior potencial de implantação. Entre as técnicas não invasivas, a análise morfológica ao longo do desenvolvimento pré-implantacional é amplamente utilizada. O Consenso de Istambul (2011) estabeleceu critérios específicos para embriões em estágio de clivagem e blastocistos¹. No estágio de clivagem, um embrião de boa qualidade deve ter um número adequado de blastômeros, com mínima fragmentação. Para

os blastocistos, a classificação envolve o grau de expansão, a qualidade da massa celular interna e do trofotoderma.

Estudos indicam que a transferência de blastocistos pode aumentar as taxas de nascidos vivos (LBR) em comparação com embriões no estágio de clivagem, mas sem diferenças significativas quando se transfere o mesmo número de embriões. Além disso, há um pequeno risco de GEMELIDADE monoziótica (MZT) após a transferência de embriões, sendo mais frequente com blastocistos. Esses critérios são aplicados tanto para embriões frescos quanto congelados.

A seguir, descreveremos as evidências e recomendações do *guideline* da ESHRE sobre esses critérios.

Transferência de embriões frescos

Na transferência de embriões frescos no estágio de clivagem, os critérios de qualidade dos embriões devem ser considerados ao optar por DET em vez de SET?

- **Recomendação:** Em ciclos de transferência de embriões frescos no estágio de clivagem, a decisão de realizar DET em vez de SET não deve ser baseada nos critérios dos embriões. **Nível de evidência:** I. **Força da recomendação:** B
- **Recomendação do GDG:** As evidências analisadas não mostram aumento nas taxas de nascidos vivos (LBR) ao comparar DET com SET em ciclos frescos com embriões de qualidade semelhante. Quando a qualidade do embrião não é levada em consideração, a transferência de dois embriões no estágio de clivagem resulta em um aumento substancial no risco de gestações múltiplas.

Na transferência de embriões frescos no estágio de blastocisto, os critérios de qualidade dos embriões devem ser considerados ao optar por DET em vez de SET?

- **Recomendação:** Em ciclos de transferência de blastocistos frescos, a decisão de realizar DET em vez de SET não deve ser baseada na morfologia ou qualidade do blastocisto. **Nível de evidência:** I. **Força da recomendação:** B
- **Recomendação do GDG:** Evidências robustas mostram que a transferência de dois blastocistos em ciclos frescos está associada a taxas mais altas de gravidez múltipla em comparação à transferência de um único blastocisto de boa qualidade. Além disso, dados populacionais da Suécia indicam um risco maior de morte neonatal após DET em comparação com SET.

Transferência de embriões descongelados

- **Recomendação do GDG:** Recomenda-se a criopreservação de um embrião por dispositivo, visando facilitar a prática de SET e assegurar a rastreabilidade.

No tratamento com embriões descongelados transferidos no estágio de clivagem, os critérios de qualidade dos embriões devem ser considerados ao optar por DET em vez de SET?

- **Recomendação:** Nos ciclos de transferência de embriões descongelados no estágio de clivagem, a decisão de realizar DET em vez de SET não deve ser baseada nos critérios de qualidade dos embriões. **Nível de evidência:** I. **Força da recomendação:** B
- **Recomendação do GDG:** Não há justificativa para realizar DET em vez de SET com embriões descongelados no estágio de clivagem, pois o aumento da taxa de nascidos vivos com DET está associado a um aumento significativo nas taxas de gestações múltiplas.

Em ciclos de transferência de blastocistos descongelados, os critérios de qualidade dos embriões devem ser considerados ao optar por DET em vez de SET?

- **Recomendação:** Nos ciclos de transferência de blastocistos descongelados, a transferência de embrião único (SET) deve ser aplicada independentemente da qualidade do blastocisto. **Nível de evidência:** I. **Força da recomendação:** D

- **Recomendação do GDG:** A morfologia do blastocisto descongelado não justifica a transferência de dois embriões (DET), pois a melhoria da LBR com DET está diretamente associada a um aumento significativo na taxa de gestações múltiplas.

Morfocinética com tempo real (TL)

Parâmetros derivados da morfocinética com tempo real (TL) devem ser considerados na escolha entre DET e SET?

- **Recomendação:** Parâmetros derivados da imagem TL para a seleção de embriões não devem ser utilizados para optar por DET em vez de SET. **Nível de evidência: I. Força da recomendação: D**
- **Recomendação do GDG:** Embora laboratórios que utilizam tecnologia TL possam melhorar sua confiança na escolha de embriões para transferência ou criopreservação, não há evidências que sustentem a escolha de DET em vez de SET com base nesses parâmetros.

Teste Genético Pré-Implantacional (PGT-A)

O resultado do PGT-A pode ser considerado ao decidir entre DET e SET?

- **Recomendação:** Os resultados do PGT-A não devem ser usados como critério para optar por DET em vez de SET. **Nível de evidência: I. Força da recomendação: D**
- **Recomendação do GDG:** Não há estudos que comparem diretamente os resultados de SET e DET após o PGT-A. No entanto, o PGT-A é considerado uma estratégia compatível com SET, e evidências de baixa a moderada qualidade sugerem que SET após o PGT-A minimiza o risco de gestações múltiplas sem comprometer a taxa de nascidos vivos.

OUTRAS ESTRATÉGIAS PARA TRANSFERÊNCIA DE EMBRIÕES

Transferência de mais de dois embriões

Em qualquer paciente submetida a ART, a transferência de mais de dois embriões deve ser considerada, levando em conta os riscos associados às gestações múltiplas de ordem superior?

- **Recomendação:** A transferência de mais de dois embriões não é recomendada. **Nível de evidência: I. Força da recomendação: D**
- **Recomendação do GDG:** A transferência de três ou mais embriões em ciclos frescos aumenta de forma significativa e inaceitável o risco de gestações múltiplas de alta ordem, além de estar associada a um maior risco de gestações ectópicas e complicações maternas e fetais. Por esses motivos, a prática de transferir mais de dois embriões não deve ser aplicada.

ORIENTAÇÃO AO PACIENTE SOBRE A TRANSFERÊNCIA DE EMBRIÕES

Orientação ao paciente

Quais questões são cruciais para a tomada de decisão sobre o número de embriões a serem transferidos e como devem ser discutidas com os pacientes?

- **Recomendação do GDG:** O GDG recomenda que os profissionais de saúde discutam amplamente com os pacientes as questões envolvidas na decisão sobre o número de embriões a serem transferidos. Os principais tópicos a serem abordados incluem:
 - 1) As consequências médicas, econômicas, sociais e psicológicas associadas à transferência de mais de um embrião, como o aumento do risco de gestações múltiplas e suas complicações;

- 2) Os desejos dos pacientes em relação à formação da família, levando em consideração a quantidade de filhos desejados e o impacto dessa decisão em suas vidas pessoais e familiares;
 - 3) As recomendações clínicas baseadas nas evidências disponíveis para o caso específico do paciente, visando sempre o equilíbrio entre segurança e eficácia no tratamento.
- **Recomendação do GDG:** É fundamental garantir o envolvimento ativo dos pacientes no processo de tomada de decisão, assegurando que a escolha final reflita tanto o julgamento clínico quanto os valores e o contexto pessoal dos pacientes. Além disso, deve-se assegurar que ambos os membros do casal participem da discussão e da decisão, quando aplicável.

CONCLUSÕES

Não há evidências que mostrem que a taxa de nascidos vivos (LBR) em transferências de embrião único seja inferior à de transferências de dois embriões. Ao contrário, os dados publicados indicam claramente que a taxa de nascimentos múltiplos após DET excede significativamente a de SET, o que acarreta riscos maternos e neonatais elevados. Com base nisso, o Grupo de Desenvolvimento de Diretrizes (GDG) recomenda que o SET seja considerado o procedimento padrão, sempre que mais de um embrião estiver disponível para transferência.

As seguintes condições justificam estritamente a utilização do SET:

- Receptores de óvulos doados e embriões doados;
- Gestações com útero de substituição;
- Pacientes com risco de síndrome de hiperestimulação ovariana (OHSS), nas quais está planejada uma transferência de embrião fresco;
- Transferências de blastocistos em ciclos frescos.

Nem o estágio de desenvolvimento do embrião, nem sua morfologia na transferência, tampouco a resposta ovariana à estimulação, justificam a escolha de DET em vez de SET. Além disso, é fundamental que questões relacionadas ao número de embriões transferidos sejam discutidas de forma detalhada com os pacientes, abordando aspectos relacionados às taxas de sucesso, bem como os impactos sobre a saúde, finanças e bem-estar a curto e longo prazo, tanto para recém-nascidos únicos quanto para gêmeos.

Os pacientes devem ser informados especificamente sobre os riscos associados a uma gravidez múltipla e suas potenciais consequências no caso de optar pela transferência de dois embriões em vez de um. Quando a decisão for de transferir mais de um embrião, é necessário que um consentimento informado adicional seja obtido, assegurando que os pacientes compreendam plenamente os riscos envolvidos.

A tabela abaixo sintetiza as principais recomendações da diretriz em relação ao número de embriões a serem transferidos, considerando aspectos clínicos, financeiros e psicossociais.

Aspecto	Recomendação	Nível de Evidência	Força da Recomendação
Riscos Clínicos da Gestação Múltipla	Informar os riscos aumentados de complicações maternas, fetais e neonatais ao considerar mais de um embrião. Assinar termo de consentimento adicional.	I	B
Questões Financeiras	Considerar aumento de custos diretos e indiretos em gestações múltiplas (cuidados obstétricos, pediátricos, licença médica, perda de produtividade).	I	B, C
Questões Psicossociais	Considerar complicações psicossociais e de saúde mental em gestações múltiplas, além de possíveis problemas conjugais e familiares.	I	C
Tratamentos Anteriores de ART Sem Sucesso	A decisão de DET não deve ser baseada no número de tratamentos de ART anteriores sem sucesso.	I	D

Fonte: Alteri et al.².

Aspecto	Recomendação	Nível de Evidência	Força da Recomendação
Duração da Infertilidade	A decisão de DET não deve ser baseada na duração da infertilidade.	I	D
Gravidez/Nascimento Vivo Anterior	Gravidezes/nascimentos vivos anteriores de ART não devem influenciar a decisão de DET.	I	D
Idade Feminina	Mulheres <38 anos devem receber SET. Mulheres ≥38 anos devem receber SET, mas a decisão não deve ser baseada exclusivamente na idade.	I	B, C, D
Resposta Ovariana	Recomenda-se SET em pacientes com resposta normal, baixa ou alta, para minimizar riscos, como gravidez múltipla e OHSS.	I	D
Critérios Endometriais (Ciclo a fresco)	Características endometriais não devem influenciar a decisão de DET.	I	D
Critérios Endometriais (Embriões Congelados)	A decisão de DET não deve ser baseada em características endometriais em ciclos de FET.	I	D
Oócitos e Embriões Doados	Somente SET deve ser aplicado para pacientes com óvulos ou embriões doados.	I	B, D
Útero de Substituição	Somente SET deve ser realizado em gestantes de substituição. Informar riscos aumentados de complicações perinatais com DET.	I	D
Critérios Embrionários (Embriões a fresco, Estágio de Clivagem)	Critérios embrionários não devem influenciar a decisão de DET em embriões no estágio de clivagem.	I	B
Critérios Embrionários (Blastocistos a fresco)	Critérios embrionários não devem influenciar a decisão de DET em blastocistos frescos.	I	B
Embriões Descongelados (em clivagem)	Critérios embrionários não devem influenciar a decisão de DET em embriões descongelados no estágio de clivagem.	I	B
Embriões Descongelados (Blastocisto)	SET deve ser aplicado independentemente da qualidade do blastocisto vitrificado.	I	D
Morfocinética com Tempo Real (MTR)	Parâmetros derivados de MTR não devem influenciar a decisão de DET.	I	D
PGT-A (Teste Genético Pré-implantacional)	Os resultados do PGT-A não devem influenciar a decisão de DET.	I	D
Transferência de mais de dois embriões	A transferência de mais de dois embriões não é recomendada.	I	D
Orientação ao Paciente	Discutir com os pacientes as consequências médicas, econômicas, sociais e psicológicas de transferir mais de um embrião. Considerar valores pessoais e clínicos na decisão. Assinar consentimento adicional se necessário.	-	-

Fonte: Alteri et al.².

BIBLIOGRAFIA

1. Balaban B, Brison D, Calderon G, Catt J, Conaghan J, Cowan L, et al. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. Hum Reprod. 2011;26(6):1270-83. <http://doi.org/10.1093/humrep/der037>. PMID:21502182.
2. Alteri A, Arroyo G, Baccino G, Craciunas L, De Geyter C, Ebner T, et al. Evidence-based guideline: number of embryos to transfer during IVF/ICSI [Internet]. Belgium: ESHRE; 2023 [citado 2025 mar 11]. Disponível em: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Embryo-transfer>

Manejo clínico de embriões mosaicos

Matheus Brum
Paula Andrea Navarro

Este documento tem como objetivos revisar os dados mais recentes sobre mosaicismo embrionário e fornecer orientações baseadas em evidências quanto à possibilidade de transferência de embriões mosaicos (TEM), baseado nas publicações da *American Society for Reproductive Medicine* (2023)¹ e da *European Society of Human Reproduction and Embryology* (2022)².

RESUMO

- Resultados preliminares levaram a comunidade de medicina reprodutiva a uma aceitação gradual, mas crescente, da TEM como uma opção viável para os pacientes.
- Os resultados relatados na literatura sugerem que a TEM pode impactar o potencial reprodutivo. Taxas mais baixas de implantação e maiores de abortamento espontâneo em comparação com embriões euploides foram observadas em muitos estudos; esses resultados podem ser devidos, em parte, aos vieses das populações estudadas.
- A aneuploidia fetal relacionada ao resultado de mosaico no PGT-A é provavelmente muito baixa (<1%).
- Embora graus de mosaico possam ser úteis para avaliar o potencial reprodutivo e priorizar a TEM, não está claro se eles podem ser usados para prever riscos pré e pós-natais com precisão.

VISÃO GERAL

Na genética médica, o mosaicismo é definido como a presença de mais de uma linhagem celular cromossomicamente distinta em um indivíduo. A taxa de resultados mosaicos pela biópsia de trofotoderma varia entre 2% e > 20%, dependendo de múltiplos fatores (Tabela 1). Já se tem documentada a transferência de mais de 2.700 embriões mosaicos.

O diagnóstico de mosaicismo cromossômico em uma biópsia de trofotoderma é inferido da análise do DNA extraído e amplificado de um grupo de células. Com o sequenciamento de próxima geração (NGS), método mais comum de análise em PGT-A, um algoritmo de bioinformática é utilizado para medir a



Este é um capítulo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença [Creative Commons Attribution](#), que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

Tabela 1. Fatores que influenciam a interpretação e o registro dos resultados de mosaico.

Fator	Exemplo
Tecnologia	• Método de amplificação de DNA (genoma completo vs. direcionado). • Ensaio e plataforma. • Método de validação analítica.
Interpretação dos resultados	• Software (por exemplo, assistido por algoritmo). • Subjetivo (dependente do técnico).
Protocolo de relatórios	• Limiares e cortes para distinguir resultados em mosaico de resultados euploides ou aneuploides; permissão para os clínicos solicitarem o mascaramento de resultados em mosaico (e se o número de cópias intermediárias mascaradas é relatado como euploide ou aneuploides). • Relatório seletivo (por exemplo, não relatar mosaicismos para certos cromossomos inteiros ou quando em combinação com outros cromossomos mosaico e aneuploides; relatar achados segmentares em mosaico como aneuploides).
Fatores clínicos e embriológicos	• Indeterminado (sob investigação); as variáveis propostas incluem tipo de meio de cultura, pH, temperatura, osmolalidade e concentração de oxigênio; técnicas laboratoriais; método de inseminação; e uso de laser ou manuseio de células biopsiadas.

Fonte: Goldstein. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Genetic Counselors Professional Group. Mosaic results. Fertil Steril 2023.

quantidade de DNA representada por cada cromossomo em comparação com uma referência normal. Um número de cópias intermediário entre 2 e 3 (faixas de dissomia e trissomia) pode ser interpretado como trissomia em mosaico, enquanto um número de cópias intermediário entre 1 e 2 (faixas de monossomia e dissomia) pode ser interpretado como monossomia em mosaico. Os níveis de corte mais adotados entre os centros de reprodução humana são: $\leq 20\%$ de células anormais para designar um embrião euploide; entre 20 e 80% para um embrião mosaico; e $\geq 80\%$ para um embrião aneuploide. Dentre os mosaicos, um corte de 50% pode ser usado para discriminar entre mosaicismos baixo e alto.

Além do mosaicismos verdadeiro, há vários outros contribuidores e explicações propostos para os resultados do número de cópias intermediário, incluindo variação estatística (artefato de teste e “ruído”), vies de amplificação de DNA, contaminação, estado mitótico, variação na técnica de biópsia de embrião e condições de laboratório de embriologia. Com isso, achados genéticos consistentes com mosaicismos devem ser designados como “sugestivo de mosaicismos”.

Uma nova biópsia de embriões supostamente mosaicos para fins de confirmação não é recomendada, pois não há evidências de que isso tenha valor diagnóstico e pode ter um possível impacto negativo no desenvolvimento embrionário e na implantação.

POTENCIAL REPRODUTIVO DE EMBRIÕES MOSAICOS

Estudos iniciais evidenciaram que a TEM está associada à redução da implantação embrionária e à gravidez sustentada, bem como ao aumento de abortamento espontâneo, em comparação com a transferência de embriões euploides. Esses achados foram observados no maior estudo de TEM realizado até o momento, o qual foi publicado em 2021 e relatou retrospectivamente os resultados associados a 1.000 embriões mosaicos que foram testados por ensaios PGT-A semelhantes e transferidos, sendo comparados os resultados aos de embriões euploides. Uma limitação dos estudos de resultados retrospectivos é que os embriões com resultados mosaicos são normalmente transferidos apenas quando não há embriões euploides disponíveis. Além disso, dada a sobreposição conhecida entre intervalos de número de cópias em mosaico e aneuploides, é provável que dentre os embriões representados como mosaicos existam alguns embriões aneuploides.

Posteriormente, um estudo prospectivo foi conduzido no qual os embriões foram classificados como “euploides” quando o número de cópias foi determinado como estando entre 1,5 e 2,5 (ou seja, até 50% de mosaicismos). Após os resultados da transferência serem conhecidos, os pesquisadores revelaram o grau de mosaicismos dos embriões e não encontraram nenhuma diferença nas taxas de gravidez em

andamento ou abortamento espontâneo ao se comparar embriões com mosaicismo baixo-intermediário (> 20 e $< 50\%$) com embriões euploides “verdadeiros” ($< 20\%$). Os pesquisadores, portanto, concluíram que níveis de mosaicismo abaixo de 50% não impactam o desenvolvimento embrionário inicial ao usar seu ensaio PGT-A específico em uma população não selecionada.

Com isso, dadas as diferentes descobertas entre os estudos de resultados de TEM até o momento, mais dados são necessários para esclarecer se certos achados de mosaico são clinicamente relevantes para o potencial reprodutivo de um embrião.

RESULTADOS PRÉ-NATAIS, NEONATAIS E PEDIÁTRICOS DE EMBRIÕES MOSAICOS

Na população em geral, o mosaicismo identificado em uma gravidez ou neonato está associado a um risco aumentado de um resultado adverso e, portanto, pode ser motivo de preocupação. Em contraste, até o momento, o mosaicismo identificado no embrião pré-implantação não foi definitivamente associado a um risco significativamente aumentado de um resultado fetal ou neonatal adverso. Uma revisão de 25 estudos sobre TEM publicada em 2021 evidenciou que $< 1\%$ de 2.759 embriões mosaicos transferidos resultaram em gravidez em andamento com feto aneuploide relacionado ao resultado do PGT-A original.

A potencial ocorrência de dissomia uniparental com fenótipo anormal após TEM foi descrita em um único relato de caso. A prevalência estimada é de 1 em 2.000 a 5.000 nascimentos; devido à sua raridade geral e à não realização rotineira do teste diagnóstico como parte do cuidado pré-natal, não se sabe se o risco de dissomia uniparental clinicamente significativa aumenta após TEM.

Uma preocupação teórica sobre o mosaicismo placentário confinado resultando em restrição do crescimento fetal ou outras complicações obstétricas após TEM foi levantada. No entanto, um estudo de caso-controle para avaliar o peso ao nascer e a duração da gestação de 324 recém-nascidos (162 embriões mosaicos e 162 embriões euploides) foi conduzido em 2020, e nenhuma diferença significativa foi observada. Devido à ausência de dados placentários, o aumento da vigilância da restrição do crescimento fetal após TEM pode não ser justificado.

Até o momento, os estudos com TEM se concentraram em resultados pré-natais e neonatais; nenhum estudo longitudinal foi realizado para avaliar resultados de longo prazo além do período neonatal. Como o PGT-A só pode avaliar o estado de aneuploidia, que é associado principalmente à viabilidade de um embrião, as evidências atuais não apoiam seu uso para prever problemas de saúde de longo prazo além daqueles relacionados às aneuploidias.

AVALIAÇÃO DE RISCO E CLASSIFICAÇÃO DE EMBRIÕES COM RESULTADOS EM MOSAICO

A influência de fatores relacionados ao mosaicismo em resultados clínicos tem sido inconsistente, e uma abordagem universalmente aplicável e baseada em evidências não foi desenvolvida. Ao selecionar embriões mosaicos para transferência, o resultado do PGT-A deve ser coavaliado com a morfologia do embrião. Fatores que podem ser usados na avaliação e comparação de resultados e riscos de TEM estão resumidos na Tabela 2. Dados adicionais são necessários para determinar se essas categorias podem ser aplicadas de forma confiável à tomada de decisão clínica.

TESTE PRÉ-NATAL APÓS TESTE PRÉ-NATAL APÓS TRANSFERÊNCIA DE EMBRIÃO MOSAICO

Atualmente, há uma falta de dados para informar recomendações baseadas em evidências para testes pré-natais após TEM. Dado que os procedimentos de diagnóstico pré-natal introduzem um risco pequeno, mas real, de perda da gravidez e complicações, e cada análise adicional solicitada aumenta o custo e a chance de resultados incertos, permanecem incertos se esses riscos são superados pelos bene-

Tabela 2. Fatores potenciais para avaliar os resultados e riscos do TEM.

Risco	Considerações
Porcentagem de mosaicismo	• Uma porcentagem menor de mosaicismo está associada a uma maior taxa de implantação e gravidez contínua. • O mosaicismo de grau mais alto pode ter maior sobreposição com o intervalo de número de cópias aneuploides completo (não mosaico) e, portanto, ser mais provável que represente um diagnóstico incorreto de um embrião aneuploide verdadeiro.
Cromossomos envolvidos	• Não há correlação conhecida entre cromossomos mosaicos específicos e o resultado reprodutivo. • Menor potencial de gravidez é identificado em embriões com mosaico para 3 ou mais cromossomos em comparação com aqueles com 1-2 cromossomos envolvidos.
Monossomia vs. trissomia	• Não foram observadas diferenças nas taxas de gravidez ou abortamento ao comparar o mosaico de embriões para monossomias e trissomias.
Cromossomo completo vs. parcial (segmentar)	• A aneuploidia do mosaico segmentar pode ter mais probabilidade de representar um resultado falso-positivo devido ao artefato do teste, em comparação com a aneuploidia do mosaico cromossômico inteiro. • A aneuploidia do mosaico segmentar detectada no trofotoderma tem menos probabilidade de mostrar concordância com a massa celular interna, em comparação com a aneuploidia do cromossomo inteiro. • Maiores taxas de gravidez contínua são identificadas em embriões com aneuploidia em mosaico segmentar em comparação com mosaicos de cromossomos inteiros. • Não há dados suficientes para determinar se embriões com aneuploidia em mosaico segmentar ou cromossômico inteiro têm riscos diferentes de resultar em aneuploidia fetal persistente.

Fonte: American Society for Reproductive Medicine¹.

fícios de obter mais clareza sobre a gravidez. O aconselhamento genético é fortemente recomendado para qualquer paciente grávida após a transferência de um embrião com resultado em mosaico e deve incluir uma discussão sobre os riscos, benefícios e limitações das opções de teste pré-natal.

O *American College of Obstetricians and Gynecologists* recomenda que o diagnóstico pré-natal seja oferecido a todas as gestantes, incluindo gestações concebidas por fertilização *in vitro* com PGT-A, independentemente do risco estatístico de aneuploidia fetal. O *American College of Medical Genetics and Genomics* recomenda o teste pré-natal após a TEM envolvendo certos cromossomos.

- Rastreamento pré-natal: Triagem sérica materna (bioquímica); Ultrassonografia, incluindo translucência nuchal e imagens de anatomia fetal; DNA fetal livre de células / teste pré-natal não invasivo (NIPT).
- Diagnóstico pré-natal: Amostra de vilo corial (teste placentário); Amniocentese (teste fetal).

DESENVOLVIMENTO DE POLÍTICAS CLÍNICAS E ACONSELHAMENTO GENÉTICO

Os serviços de reprodução assistida devem desenvolver suas próprias políticas internas abordando a transferência, armazenamento e disposição de embriões mosaicos, incluindo:

- Aconselhamento genético.
- Termos de consentimento.
- Períodos de espera (por exemplo, no caso de um embrião preferido não sobreviver ao aquecimento no dia da transferência planejada).
- Se certos tipos de embriões em mosaico não podem ser transferidos.
- Permissão para múltiplas transferências (por exemplo, múltiplos embriões mosaico, mosaico com um embrião euploide e mosaico com um embrião não testado).
- Uso de embriões mosaico antes de embriões euploides ou não testados.
- Transporte de embriões mosaico para outra clínica ou unidade de armazenamento.

Essas políticas devem ser amplamente compartilhadas com a equipe e os pacientes antes de realizar o PGT-A e em outros pontos relevantes durante o tratamento. Antes de realizar um teste genético, os pacientes devem ser informados sobre os riscos, benefícios e limitações da tecnologia usada e as implicações dos resultados.

Uma variedade de circunstâncias pode levar um paciente a considerar a transferência de um embrião mosaico. Esses pacientes devem receber aconselhamento genético, incluindo os seguintes pontos:

- Existem várias explicações possíveis para os resultados de mosaicismo no PGT-A.
- Não há nenhum método baseado em evidências para prever o risco de um resultado adverso ou classificar embriões mosaicos para transferência.
- Estudos sugerem que determinados embriões mosaicos podem ter taxa de implantação reduzida e maior risco de aborto espontâneo em comparação com embriões euploides.
- Os dados sobre gravidez e parto são amplamente tranquilizadores (< 1% de aneuploidia foi confirmado no feto ou no recém-nascido).
- Quando a aneuploidia fetal é confirmada no pré-natal, pode haver um risco significativo de resultados adversos; no entanto, a magnitude do risco pode não ser clara.
- A consulta com um profissional de saúde mental pode beneficiar os pacientes na tomada de decisões sobre TEM.

CONCLUSÕES

- As clínicas devem ter uma política em vigor sobre o registro e o gerenciamento de resultados de PGT-A em mosaico. A política deve ser conhecida pela equipe e compartilhada com os pacientes antes do teste de PGT-A.
- Os médicos devem entender a prevalência e a estrutura de notificação (incluindo as implicações do “mascaramento”) dos resultados do PGT-A em mosaico emitidos por seu laboratório de referência.
- Pacientes que consideram a transferência de embriões com resultados em mosaico devem realizar uma consulta de aconselhamento genético.
- Aconselhamento genético e testes pré-natais devem ser oferecidos às pacientes que conceberem após o TEM, de acordo com as diretrizes do *American College of Obstetricians and Gynecologists* e *American College of Medical Genetics and Genomics*.
- O encaminhamento do neonato a um geneticista é recomendado em caso de fenótipo ou de desenvolvimento anormal.
- A equipe médica e os laboratórios de PGT são incentivados a rastrear e publicar resultados pré-natais, perinatais e pediátricos após a transferência de embriões com resultados de PGT-A em mosaico para melhorar o aconselhamento ao paciente.

BIBLIOGRAFIA

1. American Society for Reproductive Medicine. Clinical management of mosaic results from preimplantation genetic testing for aneuploidy of blastocysts: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2023;120(5):973-82. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.08.969>. PMID:37678731.
2. De Rycke M, Capalbo A, Coonen E, Cotichio G, Fiorentino F, Goossens V, et al.; ESHRE Working Group on Chromosomal Mosaicism. ESHRE survey results and good practice recommendations on managing chromosomal mosaicism. *Hum Reprod Open*. 2022;2022(4):hoac044. <http://doi.org/10.1093/hropen/hoac044>. PMID:36349144.

Suporte de fase lútea

Carla Maria Franco Dias
Suelen Maria Parizotto Furlan
Paula Andrea Navarro

INTRODUÇÃO

As taxas de sucesso gestacional dos tratamentos de reprodução assistida ainda são baixas, mesmo em situações de bom prognóstico. Diante da falha de implantação embrionária, recaem questionamentos acerca dos fatores básicos que resultam na ocorrência da gestação: o embrião, o endométrio e a delicada interação entre estes dois.

Nesse contexto, pesquisas acerca do suporte de fase lútea para a transferência de embriões têm ganhado destaque. É durante a fase lútea que ocorre a ação da progesterona, hormônio essencial à implantação embrionária e à manutenção da gestação.

A literatura científica sobre o suporte da fase lútea exibe considerável heterogeneidade e falta de consenso acerca de um regime ideal. Dessa forma, esse boletim tem como objetivo revisar os principais aspectos relacionados ao suporte de fase lútea em diferentes preparos endometriais para transferência de embriões frescos e criopreservados.

SUPORTE DE FASE LÚTEA PARA TRANSFERÊNCIA DE EMBRIÕES A FRESCO APÓS CICLOS DE ESTIMULAÇÃO OVARIANA CONTROLADA

Apesar de extremamente vantajosa, a estimulação ovariana controlada (EOC) perturba os mecanismos hormonais fisiológicos, levando a um perfil de progesterona endógena que difere daquele presente na fase lútea de ciclos naturais. Em ciclos de EOC, os níveis suprafisiológicos de esteroides, produzidos pelo número aumentado de corpos lúteos pós-punção, inibem diretamente a liberação de hormônio luteinizante (LH) via *feedback* negativo no eixo hipotálamo-hipófise, resultando em luteólise prematura, fase lútea encurtada e produção deficitária de progesterona endógena. Tal fenômeno é observado independentemente do protocolo de bloqueio hipofisário e do *triggering* escolhidos. Em ciclos com transferência de embriões frescos, portanto, torna-se necessário realizar o suporte de fase lútea com suplementação de progesterona exógena.

Até o momento, os estudos não demonstraram uma vantagem clara para nenhum regime específico de suporte de fase lútea, e todas as vias de administração da progesterona parecem ser igualmente



Este é um capítulo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença [Creative Commons Attribution](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

eficazes. A escolha da via e da formulação da progesterona é guiada pela preferência do paciente e do médico assistente. Em todo o mundo, a via preferida de administração é a via vaginal. Segundo a Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE), é recomendada a administração de 200 mg (supositório de amido) a 600 mg (cápsula oleosa) de progesterona micronizada, dividida em 2 a 3 aplicações diárias. O suporte de fase lútea também pode ser realizado com progesterona gel vaginal (90 mg/dia), progesterona intramuscular (50 mg/dia), progesterona subcutânea (25 mg/dia) e didrogesterona (30 mg/dia).

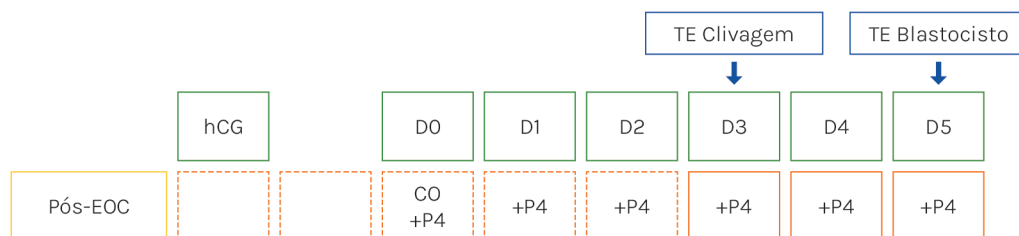
De acordo com o último protocolo da ESHRE, publicado em 2019, a adição de estradiol durante o suporte de fase lútea não é recomendada, uma vez que não melhora as taxas de gestação e nascidos vivos ou a segurança em relação à síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO). Em ciclos desencadeados com gonadotrofina coriônica humana (hCG), o hCG como suporte de fase lútea provavelmente não é recomendado, devido à não superioridade em relação ao suporte com progesterona exógena e ao maior risco de SHO.

Além disso, até o momento, o uso de agonista do receptor de hormônio liberador de gonadotrofina (aGnRH) associado ao suporte de fase lútea com progesterona pode ser feito apenas em contexto de pesquisa clínica. Apesar de dados promissores em relação ao aumento das taxas de gestação e nascidos vivos, os estudos com uso do aGnRH são de qualidade baixa, e os efeitos de longo prazo na saúde do recém-nascido não foram estudados. Da mesma forma, a adição de LH à progesterona para suporte da fase lútea pode ser usado apenas em contexto de pesquisa, tendo em vista a escassez de evidências que corroborem o uso.

De acordo com a ESHRE, em ciclos de transferência de embrião fresco pós-EOC, o suporte de fase lútea com progesterona exógena pode ser iniciado a qualquer momento dentro de três dias após a captação oocitária e deve ser mantido até pelo menos o resultado do teste de gravidez (Figura 1). Em pacientes com gestação em curso, a maioria dos clínicos opta por manter a suplementação com progesterona até a mudança lúteo-placentária, entre 8 e 12 semanas. Por sua vez, o início da suplementação da fase lútea antes da punção ovariana não é recomendado, devido à assincronia na janela de implantação embrionária, secundária à luteinização prematura do endométrio, com impacto negativo nas taxas de gestação.

SUPOORTE DE FASE LÚTEA PARA TRANSFERÊNCIA DE EMBRIÕES CRIOPRESERVADOS

Segundo a ESRHE, o número de ciclos de transferência de embriões criopreservados mais que triplicou nas últimas três décadas. No mesmo período, também houve aumento expressivo de ciclos de preparo endometrial para transferência de embriões oriundos de óvulos doados. Diversos são os motivos responsáveis por essa tendência atual, a citar: maior comodidade de preparos endometriais artificiais, maior segurança para pacientes com risco de SHO e casos de realização de diagnóstico pré-implantacional (PGT).



D: dias de fase lútea; CO: captação oocitária; EOC: estimulação ovariana controlada; P4: progesterona; TE: transferência embrionária. Os quadrados pontilhados sugerem suplementação de progesterona exógena opcional. Os quadrados com a linha cheia sugerem suplementação de progesterona exógena obrigatória.

Figura 1. Suporte de fase lútea em ciclos estimulados.

O preparo endometrial para transferência de embriões criopreservados pode ser realizado de diferentes maneiras: ciclo artificial, ciclo natural, ciclo natural induzido e ciclo natural modificado. Atualmente, não existem recomendações específicas para privilegiar um protocolo de preparo endometrial em detrimento de outro em termos de eficácia. Apesar disso, evidências recentes sugerem uma menor incidência de complicações obstétricas em ciclos naturais e naturais modificados quando comparadas a ciclos artificiais, incluindo o risco de hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, fetos grandes para a idade gestacional e abortamentos. A liberação de diversos fatores vasoativos pelo corpo lúteo – relaxina, citocinas, inibina A e FGF2, responsáveis pela adaptação cardiovascular e renal no início da gravidez – justifica os melhores desfechos em ciclos naturais. Todavia, há situações em que o preparo artificial do endométrio é preferido ou necessário, como, por exemplo, em pacientes com insuficiência ovariana prematura.

Preparo endometrial em ciclos artificiais

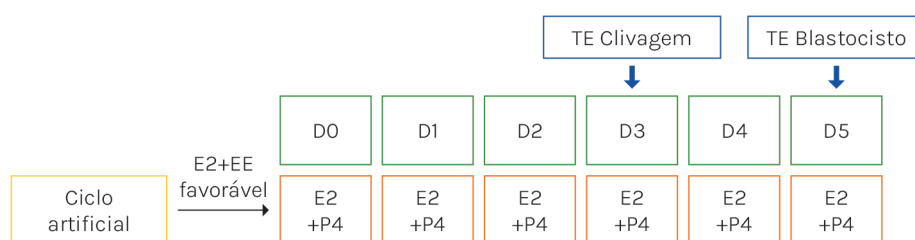
Ciclos artificiais de preparo endometrial para transferência embrionária são amplamente difundidos na prática clínica, dada a sua maior flexibilidade e praticidade para a paciente e para a clínica de reprodução assistida. Em ciclos artificiais, são utilizados hormônios que mimetizam as fases do ciclo menstrual, sendo responsáveis por suprimir a atividade ovariana endógena, levando à ausência de um corpo lúteo.

A suplementação de estrogênio exógeno é a etapa inicial do preparo artificial. A estrogenerioterapia por 7 a 14 dias, ou mais, simula a fase folicular, responsável pelo crescimento mitótico do endométrio. Na fase lútea de ciclos artificiais, a progesterona é habitualmente introduzida quando o endométrio apresenta características ideais na ultrassonografia, sugestivas de um endométrio funcional. Apesar de alguns estudos conflitantes, o aspecto trilaminar e a espessura acima de 7 mm são características consideradas sugestivas de um endométrio adequadamente proliferado.

A administração de progesterona exógena segue as mesmas recomendações de suplementação dos ciclos estimulados, mencionadas anteriormente, e deve ser feita em conjunto com a estrogenerioterapia, sendo mantida até pelo menos a mudança lúteo-placentária entre 8 semanas de gestação (Figura 2). Alguns estudos têm mostrado superioridade nos resultados gestacionais com o uso da progesterona intramuscular, isolada ou associada à progesterona vaginal. Entretanto, não está claro na literatura qual o regime ideal de suporte de fase lútea em ciclos artificiais. Além disso, a progesterona intramuscular apresenta alto custo, pouca disponibilidade no mercado, desconforto na aplicação e possibilidade de formação de abscesso local, limitando o seu amplo uso.

Preparo endometrial em ciclos naturais e naturais modificados

Na transferência de embriões em ciclo natural, o preparo endometrial ocorre com produção endógena de hormônios. De forma mais fisiológica, é observada a presença de uma fase folicular, onde há seleção de um folículo dominante, com produção crescente de estrogênio endógeno e proliferação endometrial, seguida de ovulação, com formação de corpo lúteo, e uma fase lútea com secreção de progesterona endógena e transformação do endométrio, que adquire características secretoras, culminando com a janela de implantação embrionária.



D: dias de fase lútea; E2: estrogênio; EE: espessura endometrial; P4: progesterona; TE: transferência embrionária.

Figura 2. Suporte de fase lútea em ciclos artificiais.

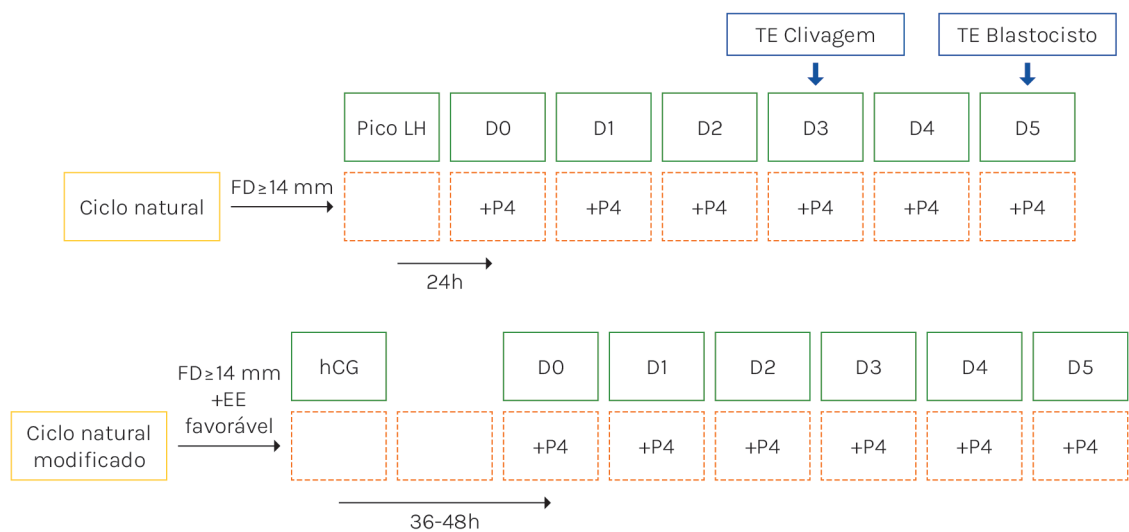
Tais etapas podem ocorrer de forma totalmente natural – *ciclo natural*, principalmente em mulheres ovulatórias –, ou de forma induzida – *ciclo natural induzido*, através do uso de indutores orais, como o letrozol ou o clomifeno, ou de gonadotrofinas, em mulheres anovulatórias. Ainda, no preparo endometrial com ciclos naturais, em casos selecionados, pode ser feito o desencadeamento da ovulação com o uso do hCG – *ciclo natural modificado*.

Preparos endometriais em ciclos naturais são mais imprevisíveis e menos flexíveis, sendo necessárias mais visitas à clínica de reprodução assistida para controle do ciclo. Notadamente em ciclos naturais, é importante avaliar o momento do pico de hormônio luteinizante (LH), responsável por precipitar a ovulação. O pico de LH pode ser documentado por meio da realização de exames urinários (fitas de LH) ou sanguíneos, com a dosagem quantitativa dos níveis séricos de LH. Não há consenso na literatura sobre qual o ponto de corte de LH sugestivo do início do pico de LH. De modo geral, considera-se como pico de LH o aumento de pelo menos 180% do último valor medido, geralmente quando em níveis acima de 15 UI/L. Nesse momento, também é notável uma discreta elevação dos níveis séricos de progesterona e uma redução dos níveis de estrogênio circulantes.

Em ciclos naturais modificados, a administração de hCG pode ser considerada a partir do momento em que um folículo dominante atinge 15 mm de diâmetro, com endométrio adequado e após ser descartada a presença de um pico endógeno de LH. Em casos selecionados, com a finalidade de flexibilizar a data da transferência embrionária, pode ser considerado o desencadeamento da ovulação com folículos a partir de 13 mm, associado a endométrio adequado e níveis de estradiol compatíveis com um folículo dominante funcionante.

Após um pico espontâneo de LH, o início da ovulação varia de 24 a 56 horas, enquanto, após a administração de hCG, a ovulação ocorre após 36 a 48 horas. A consequência dessa diferença se reflete em um início variável do aumento da progesterona e, portanto, também no momento da abertura da janela endometrial de implantação. Portanto, visando à sincronia entre embrião e endométrio, em um ciclo natural, deve-se considerar o início da fase lútea um dia após o pico do LH, e, em ciclos naturais modificados, dois dias após a aplicação do hCG (Figura 3).

Ensaios clínicos randomizados não encontraram diferenças significativas entre os ciclos naturais e naturais modificados em termos de taxas de gestação clínica, de forma que o hCG pode ser usado com segurança em ciclos de transferência de embriões criopreservados. Um ponto positivo em relação



D: dias de fase lútea; EE: espessura endometrial; FD: folículo dominante; hCG: gonadotrofina coriônica humana; P4: progesterona; TE: transferência embrionária. Os quadrados pontilhados sugerem suplementação de progesterona exógena opcional.

Figura 3. Suporte de fase lútea em ciclo natural/induzido e natural modificado.

ao uso do hCG é que ele permite uma melhor flexibilidade em relação à data de transferência embrionária, ao programar o desencadeamento da ovulação em vez de aguardar a sua ocorrência espontânea.

Ciclos naturais induzidos, por sua vez, apresentam uma excelente opção de preparo natural em pacientes anovulatórias. Além disso, o uso de indutores da ovulação, orais ou gonadotrofinas, pode ocasionar um crescimento multifolicular, incrementando a secreção de estrogênio durante a fase folicular, sendo uma alternativa terapêutica em casos de endométrio fino, após tentativas de preparo endometrial com ciclo natural e ciclo artificial.

É válido lembrar que, em ciclos naturais, espontâneos, induzidos ou modificados, não é obrigatória a prescrição de progesterona exógena como parte do suporte de fase lútea, visto que há formação de um corpo lúteo funcionante. Entretanto, estudos demonstraram que a suplementação de progesterona exógena em baixas doses diminuiu a taxa de abortamento e melhorou a taxa de nascidos vivos, quando comparada a ciclos naturais sem suplementação adicional. Contudo, o diagnóstico de insuficiência lútea ainda é incerto para justificar tais achados.

CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE PROGESTERONA E SUCESSO GESTACIONAL

Nos últimos anos, vários estudos foram publicados avaliando os níveis de progesterona durante a fase lútea e a sua correlação com o sucesso gestacional. Entretanto, a literatura ainda é bastante heterogênea e controversa acerca dessa temática.

Estudos que especificam a dosagem de progesterona sérica na fase lútea de ciclos de transferência de embrião a fresco após a EOC são escassos, heterogêneos e controversos. Dado o perfil anômalo da fase lútea após a punção ovariana de múltiplos folículos, os estudos disponíveis sugerem que a dosagem de progesterona durante a fase lútea inicial e média parece estar associada à resposta individual à EOC – reserva ovariana, número de folículos em crescimento, número de oócitos recuperados e idade feminina. Em ciclos estimulados, ainda não está claro se o sucesso gestacional está relacionado ao nível sérico de progesterona ou se a gestação seria um resultado de fatores de bom prognóstico gestacional, como a idade feminina mais jovem e a melhor qualidade embrionária, por exemplo.

A literatura sobre a progesterona em ciclos de preparo endometrial para transferência de embriões criopreservados, por outro lado, é mais ampla. A grande maioria dos estudos disponíveis foram realizados com preparo endometrial em ciclos artificiais e, portanto, com fonte de progesterona completamente exógena. Todavia, estes estudos são de baixa qualidade e relatam diferentes pontos de corte de progesterona sérica relacionados a melhores desfechos gestacionais. Apesar disso, a maior parte dos estudos concluiu uniformemente que baixos níveis de progesterona estão associados a piores taxas de gestação.

Uma revisão sistemática e meta-análise, publicada por Melo et al.⁸, incluindo 21 estudos de coorte que avaliaram a dosagem de progesterona na fase lútea, concluiu que níveis séricos de progesterona abaixo de 10 ng/mL estão associados a menores taxas de gestação e nascidos vivos e maior risco de abortamento em mulheres submetidas a preparo endometrial para transferência de embriões criopreservados. No entanto, esta mesma revisão não conseguiu concluir se um nível mais alto de progesterona estava associado a melhores desfechos de tratamento, devido à heterogeneidade significativa entre os estudos, escassez de dados prospectivos e intervalos de confiança amplos em torno de estimativas de efeito combinadas.

Alguns estudos de intervenção, com suplementação adicional de progesterona exógena, demonstraram efeito benéfico nas taxas de gestação em mulheres com progesterona “baixa”. Outros estudos, no entanto, não obtiveram a mesma diferença, de forma que não está claro se a suplementação de progesterona extra é capaz de promover um resgate endometrial. Em contrapartida, alguns estudos sugerem que o excesso de progesterona pode ser tão prejudicial aos resultados do tratamento quanto a progesterona “baixa”. Portanto, ainda não está claro se os níveis séricos de progesterona podem constituir um fator preditor confiável do sucesso gestacional em ciclos de transferência de embriões criopreservados.

Ciclos naturais, naturais induzidos e modificados ainda precisam ser mais bem avaliados em relação à dosagem de progesterona durante a fase lútea. Os estudos disponíveis ainda são muito escassos e

devem levar em consideração a produção de progesterona endógena, que é secretada de forma cíclica e pulsátil, o que torna a metodologia das pesquisas mais desafiadora e com risco de vieses. Além disso, fatores individuais, relacionados à secreção, absorção, biodisponibilidade e metabolização da progesterona, precisam ser mais bem elucidados.

CONCLUSÕES

Apesar das pesquisas recentes e avanços tecnológicos, ainda existem nuances incompreendidas acerca da fase lútea. Ciclos naturais de preparo endometrial parecem estar relacionados a menores complicações obstétricas. Todavia, ainda não há consenso sobre a melhor estratégia de suporte de fase lútea associado a melhores taxas de sucesso gestacional.

Dados sobre a relevância da concentração sérica de progesterona durante a fase lútea ainda são limitados. Deve-se ter cautela ao interpretar concentrações notavelmente baixas de progesterona em ciclos de transferência embrionária. Ainda não há consenso sobre o benefício da suplementação de progesterona extra como forma de resgate endometrial, bem como não é definido um ponto de corte que indique uma política de cancelamento de transferência a fresco e congelamento total dos embriões.

Ensaio clínico randomizado mais robustos são necessários para avaliar a eficácia de um suporte lúteo individualizado com base nas concentrações séricas de progesterona.

BIBLIOGRAFIA

1. Alonso-Mayo C, Kohls G, Santos-Ribeiro S, Soares SR, Garcia-Velasco JA. Modified natural cycle allows a window of 7 days for frozen embryo transfer planning. *Reprod Biomed Online*. 2024;49(1):103774. <http://doi.org/10.1016/j.rbmo.2023.103774>. PMID:38609793.
2. Devine K, Richter KS, Jahandideh S, Widra EA, McKeeby JL. Intramuscular progesterone optimizes live birth from programmed frozen embryo transfer: a randomized clinical trial. *Fertil Steril*. 2021;116(3):633-43. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.04.013>. PMID:33992421.
3. Dias CMF, Furlan SMP, Ferriani RA, Navarro PAAS. Serum progesterone measurement on the day of fresh embryo transfer and its correlation with pregnancy success rates: a prospective analysis. *Clinics*. 2024;79:100511. <http://doi.org/10.1016/j.clinsp.2024.100511>. PMID:39388739.
4. Smeenk J, Wyns C, De Geyter C, Kupka M, Bergh C, Cuevas Saiz I, et al. ART in Europe, 2019: results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod*. 2023;38(12):2321-38. <http://doi.org/10.1093/humrep/dead197>. PMID:37847771.
5. Fatemi HM, Polyzos NP, van Vaerenbergh I, Bourgain C, Blockeel C, Alsberg B, et al. Early luteal phase endocrine profile is affected by the mode of triggering final oocyte maturation and the luteal phase support used in recombinant follicle-stimulating hormone-gonadotropin-releasing hormone antagonist *in vitro* fertilization cycles. *Fertil Steril*. 2013;100(3):742-7. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.05.028>. PMID:23806846.
6. Garg A, Zielinska AP, Yeung AC, Abdelmalak R, Chen R, Hossain A, et al. Luteal phase support in assisted reproductive technology. *Nat Rev Endocrinol*. 2024;20(3):149-67. <http://doi.org/10.1038/s41574-023-00921-5>. PMID:38110672.
7. Kim CH, Lee YJ, Lee KH, Kwon SK, Kim SH, Chae HD, et al. The effect of luteal phase progesterone supplementation on natural frozen-thawed embryo transfer cycles. *Obstet Gynecol Sci*. 2014;57(4):291-6. <http://doi.org/10.5468/ogs.2014.57.4.291>. PMID:25105102.
8. Melo P, Chung Y, Pickering O, Price MJ, Fishel S, Khairy M, et al. Serum luteal phase progesterone in women undergoing frozen embryo transfer in assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2021;116(6):1534-56. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.07.002>. PMID:34384594.
9. Munné S, Kaplan B, Frattarelli JL, Child T, Nakhuda G, Shamma FN, et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidy versus morphology as selection criteria for single frozen-thawed embryo transfer in good-prognosis patients: a multicenter randomized clinical trial. *Fertil Steril*. 2019;112(6):1071-1079.e7. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.07.1346>. PMID:31551155.
10. Roelens C, Blockeel C. Impact of different endometrial preparation protocols before frozen embryo transfer on pregnancy outcomes: a review. *Fertil Steril*. 2022;118(5):820-7. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.09.003>. PMID:36273850.
11. Roque M, Nuto Nóbrega B, Valle M, Sampaio M, Geber S, Haahr T, et al. Freeze-all strategy in IVF/ICSI cycles: an update on clinical utility. *Panminerva Med*. 2019;61(1):52-7. <http://doi.org/10.23736/S0031-0808.18.03492-4>. PMID:29962183.
12. World Health Organization. Infertility prevalence estimates, 1990-2021. Geneva: WHO; 2023.

Assisted Hatching, PGT-A e PGT-A não invasivo

Highlights do guideline ESHRE 2023 sobre Add-ons

Camila Dutra de Souza Francisquini
Carine de Lima Boa Morte
Fernanda Souza Peruzzato

ASSISTED HATCHING

Durante os estágios iniciais da gravidez e desenvolvimento embrionário, o embrião precisa sair da zona pelúcida (ZP) para que consiga interagir com o endométrio, infiltrar-se no tecido e iniciar sua implantação. Durante esse processo, a expansão física do embrião reduz a espessura da ZP em preparação para a eclosão, permitindo que as células do trofoectoderma interajam com as células endometriais e as demais etapas sucedam. A elasticidade e o afinamento da ZP são fundamentais para uma eclosão bem-sucedida, e a falha nesse processo leva à retenção embrionária na zona pelúcida e consequente falha de implantação.

Sabendo-se disso, a técnica conhecida por *Assisted Hatching* (AH) foi primeiramente descrita por Cohen *et al.* em 1988, e consiste na abertura artificial da ZP para facilitar a saída do blastocisto após a transferência, etapa fundamental para a eficácia do procedimento. O AH foi proposto como um método para aumentar a taxa de implantação e as taxas de sucesso na reprodução assistida, especialmente para pacientes com idade materna avançada e falhas repetidas de implantação após transferência de embriões congelados^{1,2}. Os embriões podem naturalmente apresentar uma zona pelúcida espessa (>15 µm), ou suspeita-se que ocorra um endurecimento secundário da zona pelúcida durante o cultivo *in vitro* e após a criopreservação³. Logo, pacientes que se encaixem nesse perfil podem beneficiar-se da aplicação do AH.

A técnica pode ser realizada de forma mecânica, química ou com o uso de um laser, e engloba diferentes estratégias: o afinamento, a criação de um pequeno orifício, um grande orifício ou a remoção completa da ZP.

Eficácia

A revisão mais recente da Cochrane não mostrou vantagem significativa da aplicação de AH na taxa de nascidos vivos em comparação com a ausência de AH (OR 1,09; IC 95% 0,92 a 1,29; 14 ensaios clínicos randomizados; n = 2849; I² = 20%; evidência de baixa qualidade), com uma ligeira melhora na taxa de gravidez clínica (OR 1,20; IC 95% 1,09 a 1,33; 39 ensaios clínicos randomizados; n = 7249; I² = 55%; evidência de baixa qualidade)⁴. A partir de uma análise de subgrupo, sugeriu-se que, em mulheres com



Este é um capítulo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença **Creative Commons Attribution**, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

um prognóstico desfavorável, o AH pode melhorar ligeiramente a taxa de gravidez clínica, mas não a taxa de nascidos vivos, em comparação com a ausência de AH (OR 1,68; IC 95% 1,38 a 2,04; 14 ensaios clínicos randomizados; n = 2108; I² = 25%)⁴.

Há divergência quanto à diferença na taxa de aborto espontâneo entre mulheres submetidas a AH e aquelas que não foram (OR 1,13; IC 95% 0,82 a 1,56; 17 ensaios clínicos randomizados; n = 2810; I² = 0%; evidência de muito baixa qualidade).

Segurança

Existe preocupação com o aumento da incidência de gravidez gemelar monozigótica após o AH, uma vez que é reportado um maior número de casos em pacientes que passaram pela manobra⁵. Isso pode resultar de dois motivos: primeiramente, uma pequena abertura estreita na zona pelúcida pode prender o blastocisto em processo de eclosão em uma forma que estimula uma subdivisão, o que pode levar à formação de gêmeos monozigóticos. A segunda razão é a eclosão prematura dos blastômeros, o que pode resultar no desenvolvimento de outro embrião idêntico^{2,6}.

Apesar disso, o número de casos reportados de gêmeos monozigóticos é muito pequeno para se chegar a conclusões sólidas^{4,5}. Da mesma forma, a associação do AH com gravidez ectópica, anomalias congênitas e cromossômicas e danos ao embrião não pôde ser avaliada, devido à falta de dados disponíveis⁴.

Sendo assim, o AH não tem impacto significativo na taxa de nascidos vivos. Além disso, pode haver riscos associados ao AH, como taxas mais altas de gestações múltiplas e aumento de taxas de gestações gemelares monozigóticas.

Recomendação

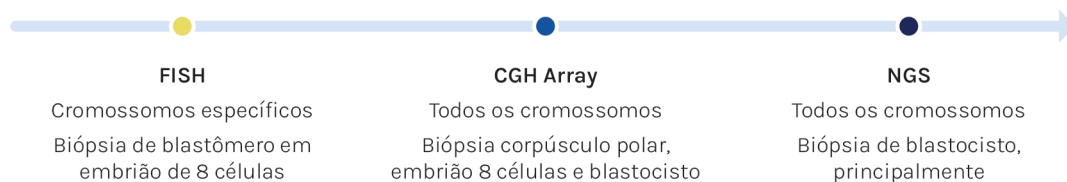
Os dados levantados sugerem que o AH não tem impacto significativo na taxa de nascidos vivos. Além disso, pode haver riscos associados à técnica, como taxas mais altas de gestações múltiplas e aumento de taxas de gestações gemelares monozigóticas.

Sendo assim, não há recomendação para aplicação do Assisted Hatching na rotina de tratamentos de reprodução humana assistida.

TESTE GENÉTICO PRÉ-IMPLANTACIONAL PARA ANEUPLOIDIA (PGT-A)

O PGT-A foi inicialmente proposto para pacientes com idade materna avançada, uma vez que correm maior risco de produzir embriões com anomalias meióticas. Contudo, outras potenciais indicações, como falha recorrente de implantação (RIF), infertilidade masculina e aborto de repetição (RPL), têm sido analisadas quanto a sua eficácia e segurança⁷.

No esquema a seguir, vemos como o PGT-A passou por vários aperfeiçoamentos tanto no nível da tecnologia utilizada quanto no estágio embrionário preferido para biópsia.



Eficácia

Em relação à premissa de o PGT-A reduzir o tempo até a gravidez, somente nos RCTs de Verpoest et al.⁸ e Rubio et al.⁹ essa questão foi abordada, e como conclusão não encontraram diferença significativa no tempo até a gravidez entre o grupo que realizou PGT-A e o grupo controle.

As análises de custo-efetividade (modelos) sugerem que o PGT-A pode beneficiar algumas pacientes específicas, como aquelas com idade materna avançada com alto número de blastocistos, o que evitaria transferências que não resultariam em gravidez e reduziria custos^{10,11}. van de Wiel et al.¹² destacam que o PGT-A é um procedimento caro, exige pessoal qualificado para biópsia e análise genética, sendo o investimento gasto geralmente repassado à paciente.

Existe um consenso de que a taxa de nascido vivo não é a forma mais apropriada para avaliação do resultado do PGT-A, uma vez que não pode melhorar a coorte de embriões, apenas selecionar aqueles que são euploides. Portanto, a taxa de aborto espontâneo e o tempo até a gestação foram propostos como medidas alternativas de avaliação dos resultados, embora nem sempre estejam incluídos nos RCTs atualmente disponíveis ou mostrem resultados contraditórios^{8,13,14}.

Segurança

Alguns pontos receberam destaque em relação à acurácia do teste, como:

- Diferenças no resultado do diagnóstico pré-implantacional das biópsias realizadas em blastocistos entre os laboratórios, notadamente ao diagnóstico de mosaicismo mitótico¹⁵;
- A falta de padronização tanto na biópsia embrionária em si quanto no método de análise¹⁶;
- Embriões viáveis podem ter sido descartados devido a erros analíticos¹⁶.

Os trabalhos que focaram nas avaliações obstétricas e neonatais fizeram os seguintes apontamentos:

- Natsuaki e Dimler¹⁷ não relataram efeitos adversos da biópsia de blastocisto nos resultados obstétricos ao acompanharem gestações após PGT-A. Já o grupo de Hou et al.¹⁸ apontou que pode existir um pequeno aumento no risco de restrição de crescimento intrauterino (trabalhos com grupos experimentais pequenos);
- A meta-análise de Zheng et al.¹⁹, que incluiu 15 estudos que totalizou 3.682 recém-nascidos de gestações PGT, 127.719 recém-nascidos de gestações FIV/ICSI e 915.222 recém-nascidos concebidos espontaneamente, relatou um risco aumentado de baixo peso ao nascer, parto prematuro e distúrbios hipertensivos da gravidez nas gestações de PGT em relação às gestações concebidas naturalmente;
- Ao comparar gestações de PGT com gestações FIV/ICSI, os revisores da mesma meta-análise relataram diminuição no risco de parto muito prematuro e muito baixo peso ao nascer nas gestações PGT. No entanto, há um risco aumentado de distúrbios hipertensivos na gestação¹⁹.

Recomendação

Os dados atualmente disponíveis sobre PGT-A que utilizam a atual metodologia para análise genética indicam uma melhora limitada na taxa de nascidos vivos. A suposição de que o PGT-A reduz os abortos espontâneos ou o tempo até a gravidez em grupos específicos de pacientes, como aquelas com idade materna avançada, baseia-se em análises *post hoc*¹³ e requer investigação adicional para estabelecer a sua validade.

Portanto, o teste genético pré-implantacional para aneuploidia não é recomendado para uso clínico de rotina.

TESTE GENÉTICO PRÉ-IMPLANTACIONAL NÃO INVASIVO

O PGT não invasivo (niPGT) foi proposto como uma técnica alternativa à biópsia de blastocisto justamente pela utilização menos invasiva ou não invasiva de realizar a análise genética, seja por meio do fluido de blastocelo²⁰ ou em meios de cultura utilizados no cultivo embrionário²¹.

Eficácia

Segundo o trabalho de Leaver e Wells²², o niPGT ainda é considerado em desenvolvimento e não é adequado para aplicação clínica.

Além disso, estudos recentes afirmam maior precisão e maior concordância entre o meio de cultura do cultivo embrionário e a massa celular interna²³⁻²⁵.

Rubio et al.²⁴ estão com um ensaio clínico em andamento em relação à taxa de concordância e implicações clínica das biópsias de trofotoderma e DNA embrionário livre no meio de cultivo.

Segurança

O niPGT não atingiu um nível suficiente de precisão diagnóstica para ser considerado na seleção de embriões. Considerando isoladamente o procedimento da biópsia embrionária, presume-se que o niPGT representa um risco menor para a gravidez e para o bebê.

Recomendação

O niPGT deve ser considerado na fase de pesquisa. Mais estudos e validação são necessários antes de considerar seu uso generalizado na prática clínica.

Atualmente, o PGT não invasivo não é recomendado para uso clínico de rotina.

RESUMO

Tabela 1. Visão geral de todas as recomendações sobre Assisted Hatching, PGT-A e PGT-A não invasivo, com a sua relação eficácia versus segurança, nível de evidência de eficácia e segurança, considerações e recomendação.

Intervenção	Assisted Hatching	PGT-A	niPGT
Eficácia versus Segurança	Não há evidências de benefício na taxa de nascido vivo ou taxa de aborto. Complicações: aumento na taxa de gestações múltiplas	Maioria dos RCTs não reportam benefícios na taxa de nascido vivo, mas sugerem redução na taxa de aborto. Agravos incluem descarte de embriões viáveis e crescimento restrito intrauterino	Não há dados sobre a taxa de nascido vivo e taxa de aborto. É considerado mais seguro que o PGT-A
Nível de evidência por eficácia (taxa de nascido vivo/taxa de gestação clínica)	Evidência de baixa qualidade (principalmente dados observacionais)	Evidência de baixa qualidade (principalmente dados observacionais)	Sem dados suficientes
Nível de evidência por segurança	Evidência de baixíssima qualidade (poucos estudos observacionais)	Evidência de baixíssima qualidade (poucos estudos observacionais)	Sem dados suficientes
Considerações	-	Falta de padronização na biópsia e método de análise.	-
Recomendações	Assisted hatching não é recomendado	PGT-A não é recomendado para uso clínico de rotina	niPGT-A não é recomendado para uso clínico de rotina

Nota: Assisted hatching: hatching assistido; PGT-A: teste genético pré-implantação para pesquisa de aneuploidias; niPGT-A: PGT-A não invasivo. **Fonte:** ESHRE Add-ons working group. Good practice recommendations on add-ons in reproductive medicine†. *Hum Reprod.* 2023 Sep 25;dead184. doi: 10.1093/humrep/dead184.

BIBLIOGRAFIA

- Cohen J, Malter H, Fehilly C, Wright G, Elsner C, Kort H, et al. Implantation of embryos after partial opening of oocyte zona pelúcida to facilitate sperm penetration. *Lancet.* 1988;2(8603):162. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(88\)90710-6](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(88)90710-6). PMID:2899210.
- Hamadeh ME, Fischer-Hamadeh C, Ali KR. Assisted hatching in assisted reproduction: a state of the art. *J Assist Reprod Genet.* 2011;28(2):119-28. <http://doi.org/10.1007/s10815-010-9495-3>. PMID:21042844.
- Schiewe MC, Hazeleger NL, Scimienti C, Balmaceda JP. Physiological characterization of blastocyst hatching mechanisms by use of a mouse antihatching model. *Fertil Steril.* 1995;63(2):288-94. [http://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)57357-9](http://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)57357-9). PMID:7843433.

4. Lacey L, Hassan S, Franik S, Seif MW, Akhtar MA. Assisted hatching on assisted conception (*in vitro* fertilisation (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI)). *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3(3):CD001894. PMID:33730422.
5. Hviid KVR, Malchau SS, Pinborg A, Nielsen HS. Determinants of monozygotic twinning in ART: a systematic review and a metaanalysis. *Hum Reprod Update*. 2018;24(4):468-83. <http://doi.org/10.1093/humupd/dmy006>. PMID:29538675.
6. Hershlag A, Paine T, Cooper GW, Scholl GM, Rawlinson K, Kvapil G. Monozygotic twinning associated with mechanical assisted hatching. *Fertil Steril*. 1999;71(1):144-6. [http://doi.org/10.1016/S0015-0282\(98\)00402-6](http://doi.org/10.1016/S0015-0282(98)00402-6). PMID:9935131.
7. Van Montfoort A, Carvalho F, Coonen E, Kokkali G, Moutou C, Rubio C, et al. ESHRE PGT Consortium data collection XIX-XX: PGT analyses from 2016 to 2017. *Hum Reprod Open*. 2021;2021(3):hoab024. <http://doi.org/10.1093/hropen/hoab024>.
8. Verpoest W, Staessen C, Bossuyt PM, Goossens V, Altarescu G, Bonduelle M, et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidy by microarray analysis of polar bodies in advanced maternal age: a randomized clinical trial. *Hum Reprod*. 2018;33(9):1767-76. <http://doi.org/10.1093/humrep/dey262>. PMID:30085138.
9. Rubio C, Bellver J, Rodrigo L, Castillon G, Guillen A, Vidal C, et al. *In vitro* fertilization with preimplantation genetic diagnosis for aneuploidies in advanced maternal age: a randomized, controlled study. *Fertil Steril*. 2017;107(5):1122-9. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.03.011>. PMID:28433371.
10. Neal SA, Morin SJ, Franasiak JM, Goodman LR, Juneau CR, Forman EJ, et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidy is cost-effective, shortens treatment time, and reduces the risk of failed embryo transfer and clinical miscarriage. *Fertil Steril*. 2018;110(5):896-904. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.06.021>. PMID:30316435.
11. Somigliana E, Busnelli A, Paffoni A, Vigano P, Riccaboni A, Rubio C, et al. Cost-effectiveness of preimplantation genetic testing for aneuploidies. *Fertil Steril*. 2019;111(6):1169-76. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.01.025>. PMID:30777289.
12. van de Wiel L, Wilkinson J, Athanasiou P, Harper J. The prevalence, promotion and pricing of three IVF add-ons on fertility clinic websites. *Reprod Biomed Online*. 2020;41(5):801-6. <http://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.07.021>. PMID:32888824.
13. Munne S, Kaplan B, Frattarelli JL, Child T, Nakhuda G, Shamma FN, et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidy versus morphology as selection criteria for single frozen-thawed embryo transfer in good-prognosis patients: a multicenter randomized clinical trial. *Fertil Steril*. 2019;112(6):1071-1079.e7. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.07.1346>. PMID:31551155.
14. Cornelisse S, Zagers M, Kostova E, Fleischer K, van Wely M, Mastenbroek S. Preimplantation genetic testing for aneuploidies (abnormal number of chromosomes) in *in vitro* fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;9(9):CD005291. PMID:32898291.
15. Munne S, Alikani M, Ribustello L, Colls P, Martinez-Ortiz PA, McCulloh DH. Euploidy rates in donor egg cycles significantly differ between fertility centers. *Hum Reprod*. 2017;32(4):743-9. <http://doi.org/10.1093/humrep/dex031>. PMID:28333245.
16. Mastenbroek S, de Wert G, Adashi EY. The imperative of responsible innovation in reproductive medicine. *N Engl J Med*. 2021;385(22):2096-100. <http://doi.org/10.1056/NEJMs2101718>. PMID:34818487.
17. Natsuaki MN, Dimler LM. Pregnancy and child developmental outcomes after preimplantation genetic screening: a meta-analytic and systematic review. *World J Pediatr*. 2018;14(6):555-69. <http://doi.org/10.1007/s12519-018-0172-4>. PMID:30066049.
18. Hou W, Shi G, Ma Y, Liu Y, Lu M, Fan X, et al. Impact of preimplantation genetic testing on obstetric and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2021;116(4):990-1000. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.06.040>. PMID:34373103.
19. Zheng W, Yang C, Yang S, Sun S, Mu M, Rao M, et al. Obstetric and neonatal outcomes of pregnancies resulting from preimplantation genetic testing: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2021;27(6):989-1012. <http://doi.org/10.1093/humupd/dmab027>. PMID:34473268.
20. Gianaroli L, Magli MC, Pomante A, Crivello AM, Cafueri G, Valerio M, et al. Blastocentesis: a source of DNA for preimplantation genetic testing. Results from a pilot study. *Fertil Steril*. 2014;102(6):1692-1699.e6. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.08.021>. PMID:25256935.
21. Shamoni MI, Jin H, Haimowitz Z, Liu L. Proof of concept: preimplantation genetic screening without embryo biopsy through analysis of cell-free DNA in spent embryo culture media. *Fertil Steril*. 2016;106(6):1312-8. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.07.1112>. PMID:27565258.
22. Leaver M, Wells D. Non-invasive preimplantation genetic testing (niPGT): the next revolution in reproductive genetics? *Hum Reprod Update*. 2020;26(1):16-42. <http://doi.org/10.1093/humupd/dmz033>. PMID:31774124.
23. Huang L, Bogale B, Tang Y, Lu S, Xie XS, Racowsky C. Noninvasive preimplantation genetic testing for aneuploidy in spent medium may be more reliable than trophectoderm biopsy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116(28):14105-12. <http://doi.org/10.1073/pnas.1907472116>. PMID:31235575.
24. Rubio C, Rienzi L, Navarro-Sanchez L, Cimadomo D, García-Pascual CM, Albricci L, et al. Embryonic cell-free DNA versus trophectoderm biopsy for aneuploidy testing: concordance rate and clinical implications. *Fertil Steril*. 2019;112(3):510-9. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.04.038>. PMID:31200971.
25. Chen J, Jia L, Li T, Guo Y, He S, Zhang Z, et al. Diagnostic efficiency of blastocyst culture medium in noninvasive preimplantation genetic testing. *F S Rep*. 2021;2(1):88-94. <http://doi.org/10.1016/j.xfre.2020.09.004>. PMID:34223278.
26. Lundin K, Bentzen JG, Bozdag G, Ebner T, Harper J, Le Clef N, et al. Good practice recommendations on add-ons in reproductive medicine. *Hum Reprod*. 2023;38(11):2062-104. <http://doi.org/10.1093/humrep/dead184>.

Ativação oocitária artificial, maturação oocitária *in vitro*, Time Lapse e ICSI para fator não masculino

Highlights do guideline ESHRE 2023 sobre Add-ons

Ivan H. Yoshida
Maite del Collado

ATIVACÃO OOCITÁRIA ARTIFICIAL (AOA)

Fisiologicamente, durante a fecundação, para que a ativação oocitária ocorra, é necessária a enzima espermática fosfolipase C zeta (PLCz) para induzir a liberação do Ca^{+2} intracitoplasmático no oócito.

Quando existe uma deficiência no nível intracelular de Ca^{+2} , independentemente da causa ser oocitária ou espermática, a ativação oocitária pode ser prejudicada, afetando, inclusive, a fertilização após a ICSI.

Com intuito de aumentar os níveis de Ca^{+2} nestes casos, pode ser utilizada a técnica de ativação oocitária artificial (AOA), que, mediante estímulo mecânico, elétrico ou químico, aumenta as oscilações de cálcio no oócito. No caso de ciclos de reprodução assistida, a escolha deve ser a ativação química, por ionóforos de cálcio, principalmente mediante o uso da ionomicina, por ser a técnica com menores taxas de degeneração quando comparada a outras técnicas de ativação¹.

O procedimento é fácil e se baseia na transferência de oócitos injetados imediatamente após a ICSI (0-60 min) para uma solução de ionóforo pré-equilibrada, onde serão cultivados por 10-30 min, seguido por uma série de etapas de lavagem.

Esta técnica seria indicada em casos de falha total de fertilização prévia, em casos de taxas muito baixas de fertilização (<30%), ou em casos de fator masculino severo², como globozoospermia³.

Eficácia

Uma recente meta-análise, que analisou 14 estudos (4 RCTs, 4 prospectivos, 5 retrospectivos e um estudo de coorte), utilizando qualquer tipo de ionóforo de cálcio para AOA, verificou um aumento na taxa de nascidos vivos quando utilizada a técnica em casos de falha total ou baixas taxas de fertilização, e em casos de bloqueio do desenvolvimento embrionário inicial, fator masculino grave ou baixa reserva ovariana, sem ser detectada diferença na taxa de aborto⁴. O problema desta técnica reside na grande variedade de protocolos existentes, utilizando diferentes concentrações, tempos de exposição e o número de vezes a ser realizada a exposição ao ionóforo.

A utilização do PLCz recombinante para AOA ainda é considerada experimental.

Segurança

A estrutura terciária permite que os ionóforos transportem moléculas de Ca^{+2} através da membrana e as liberem no citoplasma, sem a necessidade de entrar no oócito. É possível que esta seja a causa de



Este é um capítulo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença **Creative Commons Attribution**, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

não encontrarmos grandes efeitos da exposição oocitária a ionóforos sobre a segregação cromossômica, expressão gênica ou morfocinética dos embriões^{5,6}. Também não foi observado aumento nos defeitos congênitos ou defeitos cognitivos em crianças que foram resultados da técnica de AOA^{4,7}. Sobre os possíveis efeitos epigenéticos, mais estudos em humanos se fazem necessários.

Recomendação

A AOA não é recomendada como rotina clínica. Porém, recomenda-se sua utilização em casos de falha total de fertilização, taxas baixas de fertilização (<30%) ou em casos de globozoospermia.

MATURAÇÃO *IN VITRO* (MIV)

A MIV propõe adquirir oócitos maduros a partir do cultivo de complexos cumulus-oócitos imaturos de folículos antrais. Esta técnica é utilizada principalmente em mulheres com síndrome do ovário policístico (SOP), para evitar a síndrome do hiperestímulo ou para preservação da fertilidade onde o estímulo ovariano é contraindicado⁸. Quando a técnica é realizada por indicação, como em pacientes com SOP, com alta resposta ou para preservação da fertilidade, a MIV não é considerada um *add-on*. Fora dessas indicações, a MIV é considerada *add-on*.

MIV clínica

A MIV clínica é realizada em um ciclo natural com estimulação ovariana mínima ou sem estimulação, sendo que a punção é realizada quando o folículo principal mede entre 9 mm e 12 mm.

Eficácia

Existem estudos em que foi realizada a MIV em populações sem indicação, apresentando taxas de gestação de entre 30%-36,8% e mostrando piores taxas com o avanço da idade materna⁹. Um estudo utilizou a MIV em dois casos de arresto meiótico; em um dos casos, não conseguiram resgatar a maturação oocitária mediante a MIV, e no segundo conseguiram um único oócito em M2 e apto para ICSI, que fertilizou anormalmente¹⁰. Existem alguns estudos que apontam resultados satisfatórios em casos de desenvolvimento folicular anormal ou em pacientes não responsivas às gonadotrofinas exógenas^{11,12}.

É importante considerar que a MIV requer profissionais e protocolos especializados, e oócitos não expostos, ou minimamente expostos, a gonadotrofinas. A MIV clínica levaria a ciclos mais baratos e sem os efeitos adversos dos hormônios de um ciclo estimulado^{13,14}.

Segurança

Os dados atualmente disponíveis não indicam um aumento de aneuploidias, erros de *imprinting*, ou uma diferença na saúde neonatal e nos resultados de desenvolvimento das crianças concebidas com a técnica, em comparação com aquelas concebidas através do tratamento de FIV/ICSI¹⁴⁻¹⁶. No entanto, estas conclusões baseiam-se em dados limitados, fazendo-se necessários mais estudos.

MIV de resgate

A MIV de resgate é realizada em oócitos imaturos (em prófase I ou metáfase I) provenientes de ciclos estimulados, e tem sido usada em pacientes com má resposta ou prognóstico ruim, para aumentar o número de embriões disponíveis para transferência¹⁷.

Eficácia

Existem poucos estudos que descrevem a MIV de resgate. Ainda, a técnica é realizada em vários grupos de pacientes e ambientes heterogêneos, e usando diferentes protocolos de estimulação. Portanto, é impossível tirar conclusões sobre a eficácia da técnica.

Segurança

A segurança da MIV de resgate é questionável, uma vez que estes oócitos apresentam defeitos meióticos e são de má qualidade¹⁸.

Recomendação (MIV clínica e MIV de resgate)

Não existe eficácia e confiabilidade dos procedimentos comprovadas, ou dados de segurança a longo prazo para MIV clínica e de resgate em pacientes inférteis. Sendo assim, a MIV clínica ou de resgate não são recomendadas para uso clínico de rotina.

IMAGEAMENTO USANDO TIME LAPSE COM E SEM O SOFTWARE DE SELEÇÃO EMBRIONÁRIA

O cultivo de embriões com o sistema *time lapse* é feito em uma incubação especializada, que obtém imagens periódicas do desenvolvimento embrionário sem a necessidade de removê-los da incubadora. Existem duas vantagens que poderiam supostamente melhorar os resultados: a primeira delas é a estabilidade do cultivo, já que não ocorrem variações de temperatura, pH e osmolaridade; e a outra sugere que os parâmetros morfocinéticos possam melhorar a seleção de embriões com maior potencial de implantação¹⁹.

Alguns estudos reforçam que é uma boa ferramenta de pesquisa, ensino, controle de qualidade, padronização nas avaliações e organização do fluxo de trabalho no laboratório, mas que o seu uso ainda não demonstrou aumento nas taxas de nascidos vivos²⁰.

Eficácia

A revisão sistemática e metanálise mais recente da Cochrane concluiu que ainda não há evidências de boa qualidade sobre diferenças nas taxas de nascido vivo, gravidez clínica, abortamento e natimortos, quando se comparou o uso ou não do cultivo em incubadoras com sistema *time lapse*. Além disso, a seleção embrionária por softwares também não se mostrou mais eficiente que a avaliação morfológica estática na própria incubadora *time lapse* ou em incubação convencional.

Com base na qualidade da evidência dos estudos que foram incluídos, estes resultados devem ser interpretados com cautela.

Segurança

Kirkegaard et al.²¹ não observaram diferença em relação à segurança no cultivo em incubadoras *time lapse* e *benchtops*.

Recomendação

As incubadoras com o sistema *time lapse* demonstraram ser uma ferramenta conveniente para acompanhar o desenvolvimento embrionário, mas mesmo com o auxílio de softwares, não se mostrou superior na seleção de embriões, bem como também ainda não há evidências conclusivas sobre a melhoria nas taxas de nascido vivo ou redução no tempo para se atingir a gravidez.

ICSI PARA CASOS DE INFERTILIDADE SEM FATOR MASCULINO

A ICSI é a técnica que revolucionou os tratamentos de reprodução assistida, já que melhorou os resultados de fertilização e gravidez em casais com infertilidade masculina severa²². Entretanto, mesmo as causas de infertilidade se mantendo estáveis, o uso da ICSI nos laboratórios passou de 35% em 1997 para mais de 70% em 2018²³.

Eficácia

A maior parte das evidências publicadas sobre o benefício da ICSI é baseada em casais com infertilidade masculina, entretanto, o seu uso em tratamentos com amostras normozoospermicas é bastante discutido²⁴. Vários estudos foram feitos para verificar a aplicabilidade da ICSI em outros grupos de pacientes, como más respondedoras, idade materna avançada e infertilidade sem causa aparente²⁵. Contudo, o uso desta técnica nestas circunstâncias ainda é questionável.

A primeira RCT multicêntrica não encontrou diferença em relação às taxas de implantação e gravidez clínica em tratamentos em que não existia um fator masculino envolvido²⁴. Recentemente, outra RCT foi publicada, que incluiu aleatoriamente 1.064 casais inférteis, também sem fator masculino, e comparou os resultados de ICSI e FIV convencional. Os autores concluíram que a técnica de ICSI se mostrou equivalente à FIV convencional em relação à falha de fertilização e nascidos vivos²⁶.

Apesar de não mostrar superioridade em relação à FIV convencional, atualmente, a ICSI tem sido usada indiscriminadamente, ainda que se tenha um tempo de manipulação maior²⁴, bem como apresenta um custo a mais de 8,3% no valor do tratamento²⁷.

Segurança

Algumas preocupações surgiram com relação à técnica de ICSI e os respectivos resultados perinatais ou neonatais, podendo estar associados a características paternas ligadas à infertilidade por fator masculino²⁸. Os resultados perinatais parecem ser comparáveis entre a FIV convencional e a ICSI, conforme relatado por Liu et al.²⁹. Wen et al.³⁰ realizaram uma metanálise que incluiu 46 estudos, assim como Dang et al.²⁶, que avaliaram mais de 1000 pacientes, e ambos os estudos também não observaram diferença entre as técnicas.

Em relação ao desenvolvimento infantil a longo prazo, uma revisão sistemática mostrou que o neurodesenvolvimento, o crescimento, a visão e a audição parecem semelhantes entre ICSI e crianças concebidas espontaneamente³¹. Algumas evidências mais recentes sugerem que os tratamentos de reprodução assistida (incluindo ICSI) estão associados a algumas variações epigenéticas, mas que podem se regularizar até a vida adulta³².

A maioria dos dados publicados são provenientes de estudos que incluíram pacientes inférteis de causa masculina. Portanto, vale ressaltar que não se pode ainda determinar se os efeitos registrados estão relacionados à técnica de ICSI ou à condição infértil.

Recomendação

Não há evidências sobre as vantagens do uso de ICSI para casos de infertilidade não associados ao fator masculino em termos de resultados de gravidez e nascidos vivos. Além disso, a ICSI apresenta um custo mais elevado do que a FIV convencional, mas pode ser indicada em situações específicas, como nos ciclos de PGT.

BIBLIOGRAFIA

1. Yanagida K, Katayose H, Yazawa H, Kimura Y, Sato A, Yanagimachi H, et al. Successful fertilization and pregnancy following ICSI and electrical oocyte activation. Hum Reprod. 1999;14(5):1307-11. <http://doi.org/10.1093/humrep/14.5.1307>. PMID:10325283.
2. Kashir J, Ganesh D, Jones C, Coward K. Oocyte activation deficiency and assisted oocyte activation: Mechanisms, obstacles and prospects for clinical application. Hum Reprod Open. 2022;2022(2):hoac003. <http://doi.org/10.1093/hropen/hoac003>. PMID:35261925.
3. Nikiforaki D, Vanden Meerschaut F, De Roo C, Lu Y, Ferrer-Buitrago M, De Sutter P, et al. Effect of two assisted oocyte activation protocols used to overcome fertilization failure on the activation potential and calcium releasing pattern. Fertil Steril. 2016;105(3):798-806.e2. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.11.007>. PMID:26632207.
4. Shan Y, Zhao H, Zhao D, Wang J, Cui Y, Bao H. Assisted oocyte activation with calcium ionophore improves pregnancy outcomes and offspring safety in infertile patients: a systematic review and meta-analysis. Front Physiol. 2022;12:751905. <http://doi.org/10.3389/fphys.2021.751905>. PMID:35140624.
5. Capalbo A, Ottolini CS, Griffin DK, Ubaldi FM, Handyside AH, Rienzi L. Artificial oocyte activation with calcium ionophore does not cause a widespread increase in chromosome segregation errors in the second meiotic division of the oocyte. Fertil Steril. 2016;105(3):807-814.e2. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.11.017>. PMID:26658129.
6. Shebl O, Trautner PS, Enengl S, Reiter E, Allerstorfer C, Rechberger T, et al. Ionophore application for artificial oocyte activation and its potential effect on morphokinetics: a sibling oocyte study. J Assist Reprod Genet. 2021;38(12):3125-33. <http://doi.org/10.1007/s10815-021-02338-3>. PMID:34642877.

7. Long R, Wang M, Yang QY, Hu SQ, Zhu LX, Jin L. Risk of birth defects in children conceived by artificial oocyte activation and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020;18(1):123. <http://doi.org/10.1186/s12958-020-00680-2>. PMID:33308238.
8. Anderson RA, Amant F, Braat D, D'Angelo A, Sousa Lopes SMC, Demeestere I, et al. ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(4):a052. <http://doi.org/10.1093/hropen/hoaa052>. PMID:33225079.
9. Wiser A, Son WY, Shalom-Paz E, Reinblatt SL, Tulandi T, Holzer H. How old is too old for *in vitro* maturation (IVM) treatment? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;159(2):381-3. <http://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.09.009>. PMID:21958952.
10. Gulekli B, Olgan S, Aydinler F. *In vitro* oocyte maturation from unstimulated cycles: does it offer a realistic chance to overcome the problem of repeated oocyte maturation arrest in IVF? *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(S1, Suppl Suppl 1):133-4. <http://doi.org/10.1007/s00404-010-1826-1>. PMID:21210135.
11. Grynberg M, Peltoketo H, Christin-Maître S, Poulain M, Bouchard P, Fanchin R. First birth achieved after *in vitro* maturation of oocytes from a woman endowed with multiple antral follicles unresponsive to follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):4493-8. <http://doi.org/10.1210/jc.2013-1967>. PMID:23956344.
12. Hozyen M, Hasanen E, Elquasi K, ElTanbouly S, Gamal S, Hussin AG, et al. Reproductive outcomes of different sperm selection techniques for icsi patients with abnormal sperm DNA fragmentation: a randomized controlled trial. *Reprod Sci*. 2022;29(1):220-8. <http://doi.org/10.1007/s43032-021-00642-y>. PMID:34076869.
13. Braam SC, Ho VNA, Pham TD, Mol BW, van Wely M, Vuong LN. *In-vitro* maturation versus IVF: a cost-effectiveness analysis. *Reprod Biomed Online*. 2021;42(1):143-9. <http://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.09.022>. PMID:33132059.
14. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine. Society of Reproductive Biologists and Technologists. Society for Assisted Reproductive Technology. *In vitro* maturation: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2021;115(2):298-304. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.11.018>. PMID:33358333.
15. Vuong LN, Nguyen MHN, Nguyen NA, Ly TT, Tran VTT, Nguyen NT, et al. Development of children born from IVM versus IVF: 2-year follow-up of a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2022;37(8):1871-9. <http://doi.org/10.1093/humrep/deac115>. PMID:35595193.
16. Li J, Chen J, Sun T, Zhang S, Jiao T, Chian RC, et al. Chromosome aneuploidy analysis in embryos derived from *in vivo* and *in vitro* matured human oocytes. *J Transl Med*. 2021;19(1):416. <http://doi.org/10.1186/s12967-021-03080-1>. PMID:34625066.
17. Braga DPSF, Figueira RCS, Ferreira RC, Pasqualotto FF, Iaconelli A, Borges E. Contribution of *in-vitro* maturation in ovarian stimulation cycles of poor-responder patients. *Reprod Biomed Online*. 2010;20(3):335-40. <http://doi.org/10.1016/j.rbmo.2009.12.009>. PMID:20117048.
18. De Vos M, Grynberg M, Ho TM, Yuan Y, Albertini DF, Gilchrist RB. Perspectives on the development and future of oocyte IVM in clinical practice. *J Assist Reprod Genet*. 2021;38(6):1265-80. <http://doi.org/10.1007/s10815-021-02263-5>. PMID:34218388.
19. Lundin K, Park H. Time-lapse technology for embryo culture and selection. *Ups J Med Sci*. 2020;125(2):77-84. <http://doi.org/10.1080/03009734.2020.1728444>. PMID:32096675.
20. Apter S, Ebner T, Freour T, Guns Y, Kovacic B, Le Clef N, et al. Good practice recommendations for the use of time-lapse technology. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(2):hoaa008. <http://doi.org/10.1093/hropen/hoaa008>. PMID:32206731.
21. Kirkegaard K, Hindkjaer JJ, Grøndahl ML, Kesmodel US, Ingerslev HJ. A randomized clinical trial comparing embryo culture in a conventional incubator with a time-lapse incubator. *J Assist Reprod Genet*. 2012;29(6):565-72. <http://doi.org/10.1007/s10815-012-9750-x>. PMID:22460082.
22. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet*. 1992;340(8810):17-8. [http://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)92425-F](http://doi.org/10.1016/0140-6736(92)92425-F). PMID:1351601.
23. Wyns C, De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Motrenko T, Smeenk J, et al. ART in Europe, 2018: results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod Open*. 2022;2022(3):hoac022. PMID:35795850.
24. Bhattacharya S, Hamilton MP, Shaaban M, Khalaf Y, Seddlar M, Ghobara T, et al. Conventional *in-vitro* fertilisation versus intracytoplasmic sperm injection for the treatment of non-male-factor infertility: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2001;357(9274):2075-9. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)05179-5](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)05179-5). PMID:11445099.
25. Franasiak JM, Polyzos NP, Neves AR, Yovich JL, Ho TM, Vuong LN, et al. Intracytoplasmic sperm injection for all or for a few? *Fertil Steril*. 2022;117(2):270-84. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.12.001>. PMID:35125175.
26. Dang VQ, Vuong LN, Luu TM, Pham TD, Ho TM, Ha AN, et al. Intracytoplasmic sperm injection versus conventional *in-vitro* fertilisation in couples with infertility in whom the male partner has normal total sperm count and motility: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10284):1554-63. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00535-3](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00535-3). PMID:33894833.
27. Bouwmans CA, Lintsen BM, Eijkemans MJ, Habbema JD, Braat DD, Hakkaart L. A detailed cost analysis of *in vitro* fertilization and intracytoplasmic sperm injection treatment. *Fertil Steril*. 2008;89(2):331-41. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.03.003>. PMID:17662286.

28. Rumbold AR, Sevoyan A, Oswald TK, Fernandez RC, Davies MJ, Moore VM. Impact of male factor infertility on offspring health and development. *Fertil Steril*. 2019;111(6):1047-53. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.05.006>. PMID:31155114.
29. Liu L, Wang H, Li Z, Niu J, Tang R. Obstetric and perinatal outcomes of intracytoplasmic sperm injection versus conventional *in vitro* fertilization in couples with nonsevere male infertility. *Fertil Steril*. 2020a;114(4):792-800. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.04.058>. PMID:32896391.
30. Wen J, Jiang J, Ding C, Dai J, Liu Y, Xia Y, et al. Birth defects in children conceived by *in vitro* fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2012;97(6):1331-1337.e1, 4. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.02.053>. PMID:22480819.
31. Catford SR, McLachlan RI, O'Bryan MK, Halliday JL. Long-term follow-up of ICSI-conceived offspring compared with spontaneously conceived offspring: a systematic review of health outcomes beyond the neonatal period. *Andrology*. 2018;6(5):635-53. <http://doi.org/10.1111/andr.12526>. PMID:30296010.
32. Novakovic B, Lewis S, Halliday J, Kennedy J, Burgner DP, Czajko A, et al. Assisted reproductive technologies are associated with limited epigenetic variation at birth that largely resolves by adulthood. *Nat Commun*. 2019;10(1):3922. <http://doi.org/10.1038/s41467-019-11929-9>. PMID:31477727.

Teste/tratamento de danos ao DNA espermático, medição do estresse oxidativo seminal, ativação artificial de espermatozoides e métodos avançados de avaliação e seleção de espermatozoides

Highlights do guideline ESHRE 2023 sobre Add-ons

Danielle Spínola

TESTE/TRATAMENTO DE DANOS AO DNA ESPERMÁTICO E A MEDIÇÃO DO ESTRESSE OXIDATIVO SEMINAL

Definição

Sugere-se que o dano à cromatina do espermatozoide, indicado pela fragmentação do DNA espermático (FDE), desempenha um papel na infertilidade masculina e no resultado reprodutivo¹. Vários métodos foram desenvolvidos para avaliar o FDE. Esses testes são: Rotulagem de extremidade de corte de biotina (dUTP) mediada por desoxinucleotidil transferase terminal (TUNEL); Ensaio de tradução de corte in situ (ISNT); Ensaio de estrutura de cromatina de esperma (SCSA); Teste de dispersão de cromatina de esperma (SCD); Ensaio cometa².

Cada teste pode ter diferentes limiares clínicos devido aos diferentes locais de danos no DNA detectados e aos diferentes aspectos técnicos de cada ensaio¹.

Níveis aumentados de FDE foram observados em diversas condições, como varicocele, infecção da glândula acessória, idade paterna avançada, câncer, doença crônica, exposição a toxinas ambientais e fatores de estilo de vida².

A fragmentação do DNA é caracterizada por quebras de fita simples (SSBs) e quebras de fita dupla (DSBs). Tanto os SSBs como os DSBs podem afetar a fertilidade masculina, mas os DSBs têm se mostrado piores, afetando negativamente a cinética embrionária, as taxas de implantação, aumento das taxas de abortos recorrentes, enquanto os SSBs não parecem afetar significativamente o desenvolvimento embrionário ou as taxas de implantação^{1,3}.

A FDE pode ser causada por fatores intrínsecos e extrínsecos, sendo o principal contribuinte o estresse oxidativo (EO)⁴. Assim, a medição do EO também foi proposta como um marcador substituto da FDE.

Uma associação moderada entre EO e FDE foi relatada anteriormente⁵⁻⁷. Foi relatado que um valor de corte do potencial de oxidação-redução (POR) de 1,36 mV/10⁶ espermatozoides/mL poderia prever a fertilização⁸. No entanto, outros estudos relataram pouca^{9,10} ou nenhuma correlação entre POR e FDE¹¹.



Este é um capítulo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença **Creative Commons Attribution**, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

Eficácia

Uma revisão sistemática e meta-análise, incluindo 20 estudos observacionais prospectivos e oito estudos de caso-controle, mostraram que homens inférteis tinham maior FDE em comparação com homens férteis [diferença média (DM) -1,67; IC 95% -2,12 a -1,21; 28 estudos controlados; n = 4177; $I^2 = 97\%$], e o nível de limiar do FDE para discriminar homens inférteis de férteis foi definido como 20% (AUC 0,844, $P < 0,001$)¹².

Foi proposto que a FDE está associada ao potencial fértil do espermatozoide e aos resultados subsequentes da reprodução assistida (RA). No entanto, o valor preditivo do FDE sobre gravidez, nascimento vivo ou aborto espontâneo ainda é inconclusivo, uma vez que a qualidade da evidência é baixa e existe uma heterogeneidade significativa entre os diferentes estudos, incluídos em revisões sistemáticas e meta-análises¹³⁻¹⁷. Parece haver fraca evidência do valor preditivo do teste FDE em pacientes com varicocele¹⁸⁻²⁴, sugerindo que o teste FDE pode ter um valor limitado nesses pacientes^{25,26}. Como o teste para o índice de fragmentação do DNA (IFD) torna o espermatozoide avaliado inutilizável para ICSI, técnicas avançadas de seleção podem ser valiosas para detectar o espermatozoide apropriado para injetar no óvulo. Em um estudo randomizado com 302 homens com elevada FDE, as amostras de espermatozoides foram selecionadas por centrifugação em gradiente de densidade (n = 72), ICSI fisiológica (PICSI; n = 78) ou pela Classificação de Células Ativadas Magneticamente (MACS; n = 79).

A aplicação de técnicas avançadas de seleção de espermatozoides (PICSI ou MACS), ao invés da centrifugação em gradiente de densidade padrão, resultados mais elevados foram encontrados (respectivamente 69,2%, 67,1% e 51,4%; $P = 0,025$)²⁷. Em contrapartida, em um estudo de coorte prospectivo incluindo 80 homens com IDF de 30% nenhuma diferença foi encontrada com o uso de MACS²⁸.

Como a passagem dos espermatozoides através dos túbulos seminíferos e do epidídimo pode ser um potencial gatilho para o EO, levando a uma FDE elevada²⁹, a extração testicular de espermatozoides (TESE) tem sido preferida em grupos selecionados de pacientes. A meta-análise mais recente, incluindo seis estudos de coorte envolvendo 578 pacientes masculinos com infertilidade e criptozoospermia (761 ciclos de ICSI), relatou PRs significativamente mais altas com a utilização de espermatozoides recuperados via TESE (RR 1,74; IC 95% 1,20 a 2,52)³⁰.

Uma meta-análise incluindo quatro estudos observacionais envolvendo 507 ciclos de ICSI de pacientes masculinos com infertilidade e alta FDE também apresentou uma RCP mais alta com espermatozoide testicular do que com ejaculado (50% versus 29,4%; OR 2,42; IC 95% 1,57 a 3,73)³¹. A interpretação dos resultados é dificultada principalmente pela qualidade moderada das evidências disponíveis e pela falta de correspondência para fatores de confusão (por exemplo, fatores de estilo de vida, tratamentos empíricos), tornando necessária a realização de estudos prospectivos em grande escala para uma compreensão mais clara.

Uma meta-análise indicou uma diferença razoável entre os ensaios TUNEL e Cometa na previsão de gravidez após tratamento de fertilização *in vitro* e ICSI, mas fraca capacidade preditiva para gravidez com MAR para SCSA e SCD. Para SCSA, uma análise de meta-regressão indicou uma diferença no valor preditivo de gravidez para FIV e ICSI³². As condições laboratoriais, como tempo de incubação, centrifugação e criopreservação^{33,34}, bem como origem do espermatozoide (ejaculado ou processado/selecionado^{35,36} ou testicular¹, podem influenciar significativamente os resultados dos testes FDE. Além disso, não há garantia de que o espermatozoide utilizado para ICSI esteja livre de quebras em sua cadeia.

Segurança

Nenhum problema foi relatado.

Recomendação

Não há evidências suficientes sobre a relevância dos testes FDE para prever a gravidez ou orientar as decisões de tratamento. Mais pesquisas nesse campo são fortemente recomendadas para melhorar nossa compreensão e conhecimento. Atualmente, o teste de danos ao DNA do espermatozoide não é recomendado para uso clínico de rotina.

ATIVAÇÃO ARTIFICIAL DE ESPERMATOZOIDES

Definição

O espermatozoide imóvel é um dos principais problemas da infertilidade por fator masculino grave, pois é um problema para os embriologistas distinguir entre espermatozoides imóveis, mas viáveis, e espermatozoides não viáveis. Normalmente, auxílios como manipulação com a própria agulha da ICSI, soluções hiposmóticas ou pulsos de laser são usados para identificar espermatozoides viáveis com membranas funcionais. No entanto, apenas a ativação farmacológica usando compostos químicos permite a restauração parcial da motilidade dos espermatozoides imóveis mas viáveis.

A AMPc é a molécula-chave que impulsiona a motilidade espermática e qualquer deficiência no seu nível causaria astenozoospermia, se não imobilidade total. O método predominante de ativação artificial de espermatozoides é o uso de inibidores de fosfodiesterase (PDE) para aumentar os níveis de AMPc. Dois inibidores de PDE utilizados rotineiramente são a pentoxifilina (PTX) e a teofilina. Qualquer efeito na motilidade espermática é esperado dentro de 3 a 5 minutos e dura de 1 a 2 horas. Na utilização clínica, um pequeno volume dos inibidores de PDE é adicionado à amostra de esperma ou à suspensão contendo, por exemplo, tecido testicular. Normalmente, a incubação com inibidores de PDE é realizada na placa de ICSI para facilitar a identificação e captura dos espermatozoides considerados para o procedimento de ICSI. Vale lembrar que antes da injeção os espermatozoides devem ser lavados em meio de cultura e/ou polivinilpirrolidona para evitar a transferência de PTX ou teofilina para o ovócito.

Eficácia

Um estudo com 120 pacientes com astenozoospermia leve a moderada revelou que o uso de espermatozoides estimulados artificialmente com PTX resultou em uma RCP significativamente maior (73,3% versus 60%, respectivamente, $P = 0,04$)³⁷.

Em uma abordagem com oócitos irmãos ($n = 842$ oócitos), ICSI com espermatozoides congelados e descongelados, ativados com teofilina pronta para uso, resultou em taxas significativamente mais altas de fertilização (79,9% versus 63,3%), formação de blastocistos (63,9% versus 46,8%), gravidez clínica (53,9% versus 23,8%) e LBR (53,9% versus 19,1%) em comparação com ICSI com espermatozoides testiculares não estimulados congelados e descongelados³⁸.

Deve ser esclarecido que em casos de discinesia ciliar primária, como a síndrome de Kartagener e problemas estruturais relacionados, qualquer tratamento com inibidores de PDE será ineficaz^{39,40}. Na mesma concentração, a PTX e a teofilina apresentam atividade comparável, porém a meia-vida da teofilina é 10 vezes maior. PTX/teofilina são geralmente usadas pré-ICSI quando espermatozoides testiculares ou congelados, ou espermatozoides de ejaculação retrógrada, são usados, o que geralmente mostra motilidade deficiente, se houver. Qualquer melhoria no resultado não pode ser atribuída ao inibidor de PDE em si, mas ao melhor processo de seleção de espermatozoides e à economia de tempo para esse processo, uma vez que os espermatozoides que reagem a esses inibidores de PDE tornam-se imediatamente móveis.

Segurança

A transferência de PTX e teofilina para os oócitos durante a ICSI e o contato com embriões devem ser reduzidos ao mínimo. A incubação de embriões em inibidores de PDE durante vários dias foi associada a retardo no desenvolvimento ou parada embrionária em modelo de camundongo⁴¹. A ativação partenogenética de óvulos de camundongos também foi relatada⁴². Vale lembrar que os tempos de exposição e as concentrações de agentes ativadores de espermatozoides usados em laboratórios de fertilização *in vitro* são significativamente mais baixos do que aqueles aplicados nos estudos em animais (camundongos) mencionados acima.

Em humanos não foram observadas malformações em bebês nascidos de embriões fertilizados com espermatozoides tratados com teofilina^{38,43}. No caso da PTX, a taxa de malformação por nascido vivo

(um estudo, $n = 122$ recém-nascidos) foi de 3,3% (4/122; IC 95% 0,9% a 8,2%)⁴⁴. O que foi considerado um risco não aumentado em comparação com dados históricos de FIV.

Recomendação

Não há estudos avaliando o tratamento com ativação artificial de espermatozoides em uma população geral de infertilidade masculina. A ativação espermática com inibidores de PDE demonstrou ser benéfica em casos de astenozoospermia total primária ou secundária não causadas por defeitos na estrutura axonemal³⁸. É crucial realizar monitorização e acompanhamento contínuos para avaliar os efeitos a longo prazo e a segurança das crianças nascidas através desta abordagem.

A ativação artificial de espermatozoides atualmente não é recomendada para uso clínico de rotina. É recomendada para pacientes com astenozoospermia total primária ou secundária que não seja ocasionada por defeitos na estrutura axonemal.

MÉTODOS AVANÇADOS DE AVALIAÇÃO E SELEÇÃO DE ESPERMATOZOÍDES

Definição

Ao longo dos anos, as técnicas de preparo seminal para Tratamento de Reprodução Humana Assistida (TRHA) evoluíram com objetivo de se obter uma seleção mais precisa de espermatozoides funcionais. A microfluídica envolve o estudo e o controle de pequenos volumes de fluidos, variando de picolitros a microlitros, dentro de canais com tamanho micrométrico⁴⁵. Tecnologias baseadas em microfluídica foram adaptadas para seleção e preparo de espermatozoides, sem a necessidade de centrifugação, com o objetivo de imitar a geometria de regiões microconfinadas dentro do trato reprodutivo feminino⁴⁶.

Eficácia

O uso de câmaras microfluídicas pode melhorar a contagem total de espermatozoides móveis, a morfologia e a integridade do DNA, além de reduzir a erro, em comparação com o DGC convencional⁴⁷⁻⁴⁹. Um estudo mostrou que a técnica de microfluídica reduziu significativamente o FDE de cadeia dupla em comparação com amostras a fresco e *swim-up*⁵⁰. Num ensaio clínico randomizado mais recente com 128 pacientes submetidos a ICSI para infertilidade por fator masculino foram demonstradas taxas de fertilização e número de embriões de boa qualidade semelhantes, mas com um benefício significativo no LBR de 59,4% em comparação com 35,9% no grupo de controle (*swim-up*/deslocamento) ($P = 0,006$)⁵¹. No entanto, em um estudo observacional de receptoras de óvulos doados (331 mulheres), nenhum benefício da seleção microfluídica foi encontrado (CPR 55,6% em comparação com 58,9% no grupo de controle DGC)⁵².

Segurança

Não há dados disponíveis sobre a segurança do uso da microfluídica.

Outros aspectos

Foi levantada a hipótese de que confiar apenas na motilidade e no tamanho para a classificação de espermatozoides por microfluídica provavelmente será substituído por outras inovações, como a adição de quimio-atraentes, a integração de óptica para imagens dinâmicas de alta velocidade ou o uso de análise elétrica para estudar a frequência de batimento flagelar do espermatozoide.

Recomendação

Embora um único pequeno estudo tenha demonstrado um leve aumento no LBR, um estudo observacional não mostrou nenhum benefício do uso de microfluídica para seleção de espermatozoides. Dessa maneira, mais pesquisas são necessárias para validar essas descobertas e fornecer uma base de evidências mais robustas para recomendações generalizadas.

BIBLIOGRAFIA

1. Agarwal A, Majzoub A, Baskaran S, Panner Selvam MK, Cho CL, Henkel R, et al. Sperm DNA fragmentation: a new guideline for clinicians. *World J Mens Health*. 2020;38(4):412-71. <http://doi.org/10.5534/wjmh.200128>. PMID:32777871.
2. Esteves SC, Zini A, Coward RM, Evenson DP, Gosalvez J, Lewis SEM, et al. Sperm DNA fragmentation testing: summary evidence and clinical practice recommendations. *Andrologia*. 2021;53(2):e13874. <http://doi.org/10.1111/and.13874>. PMID:33108829.
3. Casanovas A, Ribas-Maynou J, Lara-Cerrillo S, Jimenez-Macedo AR, Hortal O, Benet J, et al. Double-stranded sperm DNA damage is a cause of delay in embryo development and can impair implantation rates. *Fertil Steril*. 2019;111(4):699-707. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.11.035>. PMID:30826116.
4. Aitken RJ. Impact of oxidative stress on male and female germ cells: implications for fertility. *Reproduction*. 2020;159(4):R189-201. <http://doi.org/10.1530/REP-19-0452>. PMID:31846434.
5. Henkel R, Kierspel E, Stalf T, Mehnert C, Menkveld R, Tinneberg HR, et al. Effect of reactive oxygen species produced by spermatozoa and leukocytes on sperm functions in nonleukocytospermic patients. *Fertil Steril*. 2005;83(3):635-42. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.11.022>. PMID:15749492.
6. Mahfouz RZ, Du Plessis SS, Aziz N, Sharma R, Sabanegh E, Agarwal A. Sperm viability, apoptosis, and intracellular reactive oxygen species levels in human spermatozoa before and after induction of oxidative stress. *Fertil Steril*. 2010;93(3):814-21. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.10.068>. PMID:19100530.
7. Homa ST, Vassiliou AM, Stone J, Killeen AP, Dawkins A, Xie J, et al. A comparison between two assays for measuring seminal oxidative stress and their relationship with sperm DNA fragmentation and semen parameters. *Genes*. 2019;10(3):236. <http://doi.org/10.3390/genes10030236>. PMID:30893955.
8. Morris A, Siebert I, Agarwal A, Henkel R. Prediction of successful ICSI cycles by oxidation-reduction potential (ORP) and sperm DNA fragmentation (SDF) analysis. *Hum Reprod*. 2019;(Suppl 1):23-6.
9. Majzoub A, Agarwal A. Systematic review of antioxidant types and doses in male infertility: benefits on semen parameters, advanced sperm function, assisted reproduction and live-birth rate. *Arab J Urol*. 2018;16(1):113-24. <http://doi.org/10.1016/j.aju.2017.11.013>. PMID:29713542.
10. Arafa M, Henkel R, Agarwal A, Majzoub A, Elbardisi H. Correlation of oxidation-reduction potential with hormones, semen parameters and testicular volume. *Andrologia*. 2019;51(5):e13258. <http://doi.org/10.1111/and.13258>. PMID:30809834.
11. Homa ST, Vassiliou AM, Stone J, Killeen AP, Dawkins A, Xie J, et al. A comparison between two assays for measuring seminal oxidative stress and their relationship with sperm DNA fragmentation and semen parameters. *Genes*. 2019;10(3):236. <http://doi.org/10.3390/genes10030236>. PMID:30893955.
12. Santi D, Spaggiari G, Simoni M. Sperm DNA fragmentation index as a promising predictive tool for male infertility diagnosis and treatment management: meta-analyses. *Reprod Biomed Online*. 2018;37(3):315-26. <http://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.06.023>. PMID:30314886.
13. Zini A. Are sperm chromatin and DNA defects relevant in the clinic? *Syst Biol Reprod Med*. 2011;57(1-2):78-85. <http://doi.org/10.3109/19396368.2010.515704>. PMID:21208147.
14. Zhao J, Zhang Q, Wang Y, Li Y. Whether sperm deoxyribonucleic acid fragmentation has an effect on pregnancy and miscarriage after *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2014;102(4):998-1005.e8. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.06.033>. PMID:25190048.
15. Osman A, Alsomait H, Seshadri S, El-Toukhy T, Khalaf Y. The effect of sperm DNA fragmentation on live birth rate after IVF or ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2015;30(2):120-7. <http://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.10.018>. PMID:25530036.
16. Carrell DT, Simon L, Zini A, Dyachenko A, Ciampi A. A systematic review and meta-analysis to determine the effect of sperm DNA damage on *in vitro* fertilization and intracytoplasmic sperm injection outcome. *Asian J Androl*. 2017;19(1):80-90. <http://doi.org/10.4103/1008-682X.182822>. PMID:27345006.
17. Ribas-Maynou J, Yeste M, Becerra-Tomas N, Aston KI, James ER, Salas-Huetos A. Clinical implications of sperm DNA damage in IVF and ICSI: updated systematic review and meta-analysis. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2021;96(4):1284-300. <http://doi.org/10.1111/brv.12700>. PMID:33644978.
18. Robinson L, Gallos ID, Conner SJ, Rajkhowa M, Miller D, Lewis S, et al. The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2012;27(10):2908-17. <http://doi.org/10.1093/humrep/des261>. PMID:22791753.
19. Wang YJ, Zhang RQ, Lin YJ, Zhang RG, Zhang WL. Relationship between varicocele and sperm DNA damage and the effect of varicocele repair: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2012;25(3):307-14. <http://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.05.002>. PMID:22809864.

20. Zhao J, Zhang Q, Wang Y, Li Y. Whether sperm deoxyribonucleic acid fragmentation has an effect on pregnancy and miscarriage after *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2014;102(4):998-1005.e8. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.06.033>. PMID:25190048.
21. McQueen DB, Zhang J, Robins JC. Sperm DNA fragmentation and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2019;112(1):54-60.e3. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.03.003>. PMID:31056315.
22. Tan J, Taskin O, Albert A, Bedaiwy MA. Association between sperm DNA fragmentation and idiopathic recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2019;38(6):951-60. <http://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.12.029>. PMID:30979611.
23. Yifu P, Lei Y, Shaoming L, Yujin G, Xingwang Z. Sperm DNA fragmentation index with unexplained recurrent spontaneous abortion: a systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2020;49(10):101740. <http://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101740>. PMID:32348878.
24. Cimadomo D, de Los Santos MJ, Griesinger G, Lainas G, Le Clef N, McLernon DJ, et al. ESHRE good practice recommendations on recurrent implantation failure. *Hum Reprod Open*. 2023;2023(3):hoad023. <http://doi.org/10.1093/hropen/hoad023>. PMID:37332387.
25. Cho CL, Agarwal A. Role of sperm DNA fragmentation in male factor infertility: a systematic review. *Arab J Urol*. 2018;16(1):21-34. <http://doi.org/10.1016/j.aju.2017.11.002>. PMID:29713533.
26. Dai Y, Liu J, Yuan E, Li Y, Shi Y, Zhang L. Relationship among traditional semen parameters, sperm DNA fragmentation, and unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol*. 2022;12:802632. <http://doi.org/10.3389/fendo.2021.802632>. PMID:35058886.
27. Hozyen M, Hasanen E, Elqusi K, ElTanbouly S, Gamal S, Hussin AG, et al. Reproductive outcomes of different sperm selection techniques for ICSI patients with abnormal sperm DNA fragmentation: a randomized controlled trial. *Reprod Sci*. 2022;29(1):220-8. <http://doi.org/10.1007/s43032-021-00642-y>. PMID:34076869.
28. Mei J, Chen LJ, Zhu XX, Yu W, Gao QQ, Sun HX, et al. Magnetic-activated cell sorting of nonapoptotic spermatozoa with a high DNA fragmentation index improves the live birth rate and decreases transfer cycles of IVF/ICSI. *Asian J Androl*. 2022;24(4):367-72. <http://doi.org/10.4103/aja202161>. PMID:34708718.
29. Xie P, Keating D, Parrella A, Cheung S, Rosenwaks Z, Goldstein M, et al. Sperm genomic integrity by TUNEL varies throughout the male genital tract. *J Urol*. 2020;203(4):802-8. <http://doi.org/10.1097/JU.0000000000000659>. PMID:31738116.
30. Kang YN, Hsiao YW, Chen CY, Wu CC. Testicular sperm is superior to ejaculated sperm for ICSI in cryptozoospermia: an update systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2018;8(1):7874. <http://doi.org/10.1038/s41598-018-26280-0>. PMID:29777145.
31. Esteves SC, Roque M, Bradley CK, Garrido N. Reproductive outcomes of testicular versus ejaculated sperm for intracytoplasmic sperm injection among men with high levels of DNA fragmentation in Semen: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2017;108(3):456-467.e1. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.018>. PMID:28865546.
32. Cissen M, Wely MV, Scholten I, Mansell S, Bruin JP, Mol BW, et al. Measuring sperm DNA fragmentation and clinical outcomes of medically assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(11):e0165125. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0165125>. PMID:27832085.
33. Zini A. Are sperm chromatin and DNA defects relevant in the clinic? *Syst Biol Reprod Med*. 2011;57(1-2):78-85. <http://doi.org/10.3109/19396368.2010.515704>. PMID:21208147.
34. Agarwal A, Majzoub A, Baskaran S, Panner Selvam MK, Cho CL, Henkel R, et al. Sperm DNA fragmentation: a new guideline for clinicians. *World J Mens Health*. 2020;38(4):412-71. <http://doi.org/10.5534/wjmh.200128>. PMID:32777871.
35. Liu DY, Liu ML. Clinical value of sperm DNA damage should be assessed in motile sperm fraction rather than whole ejaculated sperm. *Fertil Steril*. 2013;99(2):367-71. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.10.005>. PMID:23089238.
36. Aboulmaouahib S, Madkour A, Kaarouch I, Saadani B, Sefrioui O, Louanjli N, et al. Effect of semen preparation technique and its incubation on sperm quality in the Moroccan population. *Andrologia*. 2017;49(6):e12688. <http://doi.org/10.1111/and.12688>. PMID:27595774.
37. Amer M, Metawae B, Hosny H, Raef A. Beneficial effect of adding pentoxifylline to processed semen samples on ICSI outcome in infertile males with mild and moderate asthenozoospermia: a randomized controlled prospective crossover study. *Iran J Reprod Med*. 2013;11(11):939-44. PMID:24639720.
38. Ebner T, Tews G, Mayer RB, Ziehr S, Arzt W, Costamoling W, et al. Pharmacological stimulation of sperm motility in frozen and thawed testicular sperm using the dimethylxanthine theophylline. *Fertil Steril*. 2011;96(6):1331-6. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.08.041>. PMID:21962960.
39. Yildirim G, Ficioglu C, Akcin O, Attar R, Tecellioglu N, Yencilek F. Can pentoxifylline improve the sperm motion and ICSI success in the primary ciliary dyskinesia? *Arch Gynecol Obstet*. 2009;279(2):213-5. <http://doi.org/10.1007/s00404-008-0671-y>. PMID:18461343.

40. Ebner T, Oppelt P, Wober M, Staples P, Mayer RB, Sonnleitner U, et al. Treatment with Ca²⁺ ionophore improves embryo development and outcome in cases with previous developmental problems: a prospective multicenter study. *Hum Reprod.* 2015b;30(1):97-102. <http://doi.org/10.1093/humrep/deu285>. PMID:25376461.
41. Fisher DL, Gunaga KP. Theophylline induced variations in cyclic AMP content of the superovulated preimplantation mouse embryo. *Biol Reprod.* 1975;12(4):471-6. <http://doi.org/10.1095/biolreprod12.4.471>. PMID:177100.
42. Scott L, Smith S. Human sperm motility-enhancing agents have detrimental effects on mouse oocytes and embryos. *Fertil Steril.* 1995;63(1):166-75. [http://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)57313-0](http://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)57313-0). PMID:7805907.
43. Sandi-Monroy NL, Musanovic S, Zhu D, Szabo Z, Vogl A, Reeka N, et al. Use of dimethylxanthine theophylline (SpermMobil(VR)) does not affect clinical, obstetric or perinatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;300(5):1435-43. <http://doi.org/10.1007/s00404-019-05312-8>. PMID:31599349.
44. Navas P, Paffoni A, Intra G, Gonzalez-Utor A, Clavero A, Gonzalvo MC, et al. Obstetric and neo-natal outcomes of ICSI cycles using pentoxifylline to identify viable spermatozoa in patients with immotile spermatozoa. *Reprod Biomed Online.* 2017;34(4):414-21. <http://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.01.009>. PMID:28162936.
45. Sackmann EK, Fulton AL, Beebe DJ. The present and future role of microfluidics in biomedical research. *Nature.* 2014;507(7491):181-9. <http://doi.org/10.1038/nature13118>. PMID:24622198.
46. Vaughan DA, Sakkas D. Sperm selection methods in the 21st century. *Biol Reprod.* 2019;101(6):1076-82. <http://doi.org/10.1093/biolre/ioz032>. PMID:30801632.
47. Quinn MM, Jalalian L, Ribeiro S, Ona K, Demirci U, Cedars MI, et al. Microfluidic sorting selects sperm for clinical use with reduced DNA damage compared to density gradient centrifugation with swim-up in split semen samples. *Hum Reprod.* 2018;33(8):1388-93. <http://doi.org/10.1093/humrep/dey239>. PMID:30007319.
48. Gode F, Bodur T, Gunturkun F, Gurbuz AS, Tamer B, Pala I, et al. Comparison of microfluid sperm sorting chip and density gradient methods for use in intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril.* 2019;112(5):842-848.e1. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.06.037>. PMID:31543253.
49. Gode F, Gürbüz AS, Tamer B, Pala I, Isik AZ. The effects of microfluidic sperm sorting, density gradient and swim-up methods on semen oxidation reduction potential. *Urol J.* 2020;17(4):397-401. PMID:32478404.
50. Pujol A, Garcia-Peiro A, Ribas-Maynou J, Lafuente R, Mataró D, Vassena R. A microfluidic sperm-sorting device reduces the proportion of sperm with double-stranded DNA fragmentation. *Zygote.* 2022;30(2):200-5. <http://doi.org/10.1017/S0967199421000484>. PMID:34313213.
51. Aydın S, Bulgan Kılıç, dağ E, Caglar Aytac, P, C, ok T, S, ims, ek E, Haydardedeoglu B. Prospective randomized controlled study of a microfluidic chip technology for sperm selection in male infertility patients. *Andrologia.* 2022;54(6):e14415. <http://doi.org/10.1111/and.14415>. PMID:35263457.
52. Siristatidis CS, Sertedaki E, Karageorgiou V, Vaidakis D. Endometrial injection of embryo culture supernatant for subfertile women in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8(8):CD013063. PMID:32797689.

Recomendação do guia europeu para número de embriões a ser transferido: qual o impacto do teste genético pré-implantacional (PGT-A) na tomada de decisão?

Comitê de Embriologia SBRH apresenta: Highlights do guideline ESHRE

Natalia Nardelli Gonçalves
Fernanda Souza Peruzzato

Em 2023 a Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE) publicou um guia a respeito do número de embriões que deve ser transferido durante a ICSI/IVF¹.

Já se passaram mais de quatro décadas desde o primeiro bebê nascido por meio de técnicas de reprodução assistida. Desde então, presenciamos uma crescente evolução tecnológica e consequentemente das taxas de sucesso. Porém, no início, era prática comum transferir todos os embriões viáveis, já que as taxas de sucesso eram baixas por uma série de fatores que iam da implantação em si aos protocolos de criopreservação e cultivo embrionário.

Como foco principal, o documento compara transferências de embrião único (eSET) e transferências de dois (DET) ou mais embriões, como suas taxas de sucesso, de insucesso e quais critérios devem ser avaliados para decidir qual estratégia usar em cada caso. Para auxiliar na tomada de decisão, as diretrizes desse guia abordam temas como riscos associados a gestações múltiplas, idade materna, infertilidade, resposta ovariana, e ainda avaliam o impacto dos testes genéticos pré-implantacionais e a importância do aconselhamento genético.

Ressaltando que o principal foco aqui é lembrar que a transferência de dois ou mais embriões e o desenvolvimento de gestações múltiplas representam um risco para mãe e fetos, o GDG (*guideline development group*) recomenda que sempre que a transferência de mais de um embrião for considerada, o paciente deve receber informações claras sobre o risco aumentado de abortamento, gravidez ectópica, pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, nascimento prematuro, baixo peso ao nascer, internação neonatal em unidade de terapia intensiva e morte neonatal. O GDG também recomenda que as pacientes assinem um termo de consentimento adicional e recebam esclarecimentos em consulta de aconselhamento.

O uso de PGT-A (teste genético pré-implantacional para pesquisa de aneuploidia) aumentou ao longo dos anos. Um argumento frequente é que pode otimizar a adesão ao SET²⁻⁴. De acordo com dados do consórcio ESHRE PGT 2016-2017, a maioria das transferências (87%) após PGT-A envolveu um único embrião⁵. A diretriz da ASRM (Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva) recomenda a transfe-



Este é um capítulo publicado em acesso aberto (*Open Access*) sob a licença **Creative Commons Attribution**, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

rência de um único embrião, euploide, independentemente da idade do paciente, nos casos em que o PGT-A foi realizado⁶.

A QUESTÃO QUE FICA É: SERÁ QUE O PGT-A DEVE SER CONSIDERADO COMO FATOR DECISÓRIO PARA APLICAR DET AO INVÉS DE SET?

Nenhuma evidência foi encontrada relacionada a um resultado específico de PGT-A (por exemplo, mosaico de baixo grau, segmentar), para justificar o DET versus o eSET em tratamentos com os oócitos próprios ou com oócitos ou embriões de doadores.

Recomendação

Os desfechos de PGTA não devem ser considerados na tomada de decisão para DET ou SET.

Justificativa

Não existem estudos que avaliem o impacto do PGT ao comparar resultados de DET e SET. Foram encontradas evidências de qualidade baixa a moderada mostrando que o uso do eSET após o PGT-A minimiza o risco de gestações múltiplas, sem afetar a taxa de nascido vivo (LBR)²⁻⁴.

BIBLIOGRAFIA

1. Alteri A, Arroyo G, Baccino G, Craciunas L, De Geyter C, Ebner T, et al. Evidence-based guideline: number of embryos to transfer during IVF/ICSI. *Hum Reprod.* 2024;39(4):647-57.
2. Forman EJ, Hong KH, Ferry KM, Tao X, Taylor D, Levy B, et al. *In vitro* fertilization with single euploid blastocyst transfer: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2013;100(1):100-7.e1.
3. Grifo JA, Hodes-Wertz B, Lee HL, Amperloquio E, Clarke-Williams M, Adler A. Single thawed euploid embryo transfer improves IVF pregnancy, miscarriage, and multiple gestation outcomes and has similar implantation rates as egg donation. *J Assist Reprod Genet.* 2013;30:259-64.
4. Scott RT Jr, Upham KM, Forman EJ, Hong KH, Scott KL, Taylor D, et al. Blastocyst biopsy with comprehensive chromosome screening and fresh embryo transfer significantly increases *in vitro* fertilization implantation and delivery rates: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2013;100:697-703.
5. van Montfoort A, Carvalho F, Coonen E, Kokkali G, Moutou C, Rubio C, et al. ESHRE PGT Consortium data collection XIX-XX: PGT analyses from 2016 to 2017. *Hum Reprod Open.* 2021;(3):hoab024.
6. American Society for Reproductive Medicine. Guidance on the limits to the number of embryos to transfer: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2021;116:651-4.

Resultados baseados em evidências após criopreservação de oócitos para fertilização *in vitro* com óvulos de doadores e criopreservação de oócitos planejada (2021)¹

Comitê de Embriologia SBRH apresenta: Highlights do guideline ASRM

Camila Dutra
Fernanda Souza Peruzzato

O objetivo do referido *guideline* foi realizar recomendações baseadas em evidências em relação à eficácia da criopreservação de oócitos para fertilização *in vitro* de oócitos de doadores e na criopreservação de oócitos planejada, ou seja, eletiva. Os principais resultados de interesse foram a taxa de nascidos vivos, taxa de gravidez clínica, resultados obstétricos e neonatais, bem como fatores que predizem os resultados reprodutivos. Não foram incluídos neste *guideline* os resultados dos casos em que a criopreservação de oócitos foi realizada devido a tratamentos gonadotóxicos ou cuidados transgêneros.

CRIOPRESERVAÇÃO DE ÓVULO ELETIVA – PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE

Pergunta 1) Quais são as taxas esperadas de nascidos vivos para mulheres que fazem a preservação da fertilidade?

- **Evidências:** Estudo de coorte, de qualidade intermediária¹, avaliou 32 ciclos de FIV com óvulos descongelados de 31 mulheres, que haviam sido congelados para preservação da fertilidade, comparando com 2.963 ciclos de FIV com óvulos frescos. Ambos os grupos tinham média de idade de 35 anos. O número de oócitos MII inseminados foi menor no grupo de oócitos vitrificados (8,0 vs. 0,1, $P < 0.0002$), mas a taxa de fertilização com ICSI foi comparável entre os grupos (69,5% vs. 71,7%, $P > 0.05$). Significativamente, menos ciclos resultaram em transferência de embriões em estágio de blastocisto ao comparar oócitos vitrificados vs. frescos (50,9% vs. 66,1%, $P < 0.001$). Apesar das menores taxas de progressão de blastocisto entre oócitos vitrificados, não houve diferença na porcentagem de ciclos sem transferência de embriões entre frescos e vitrificados (4,2 vs. 4,7%, $P > 0.05$).

¹ Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evidence-based outcomes after oocyte cryopreservation for donor oocyte *in vitro* fertilization and planned oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril*. 2021 Jul;116(1):36-47.



Este é um capítulo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença **Creative Commons Attribution**, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

As taxas de implantação ajustadas e as taxas de gravidez clínica foram significativamente maiores no grupo de oócitos vitrificados, mas a taxa de perda gestacional também foi maior entre oócitos vitrificados. Portanto, a taxa de gravidez em andamento por transferência foi equivalente entre oócitos autólogos criopreservados e frescos (38,6% vs. 36%, respectivamente $P>0.05$). Outros dois estudos observacionais menores também avaliaram taxa de gravidez em grupo de mulheres submetidas a congelamento de óvulos, e encontraram taxas de gravidez em andamento de 30,7%² a de 17,4%³. Ou seja, há evidências extremamente limitadas para prever a probabilidade de nascimento vivo em mulheres submetidas à preservação da fertilidade, na prática clínica.

- **Recomendação:** Ainda não há evidências suficientes para aconselhar mulheres sobre a probabilidade de nascimento vivo após a preservação da fertilidade.

Pergunta 2) Quais são as taxas de nascidos vivos para mulheres inférteis que usam oócitos autólogos criopreservados devido a outras indicações além da preservação da fertilidade?

- **Evidências:** Vários estudos de qualidade intermediária abordam a questão das taxas de nascidos vivos entre mulheres inférteis que usam oócitos criopreservados autólogos para indicações não eletivas. Rienzi et al.⁴ avaliaram pacientes inférteis submetidas à FIV/ICSI com >6 ovócitos MII coletados. Estes foram randomizados para inseminação ICSI com óvulos frescos ou para vitrificação/aquecimento/ICSI. Nenhuma diferença significativa foi observada entre os grupos de oócitos irmãos (frescos vs. vitrificados) em termos de taxa de fertilização, desenvolvimento embrionário (**até D2**) ou porcentagem de embriões de excelente qualidade. A taxa de gravidez clínica por transferência no grupo de ICSI com oócitos congelados foi de 38,5%, e a taxa de gravidez em andamento, de 30,8%. Almodin et al.⁵ compararam 79 ciclos, nos quais os pacientes foram submetidos à FIV a fresco, com 46 ciclos entre pacientes que falharam na FIV fresca e, na sequência, usaram oócitos vitrificados supranumerários. A taxa de gravidez por transferência foi semelhante entre os grupos frescos vs. criopreservados/aquecidos (51,9% em comparação com 45,6%, não significativo). Chamayou et al.⁶ avaliaram 69 casais (idade feminina de 29 a 42,3 anos, sendo a média de idade de 36,6 anos) que foram submetidos a acúmulo de oócitos durante os primeiros 1 ou 2 ciclos, seguidos por ICSI com oócitos frescos + criopreservados durante o ciclo final. Os resultados clínicos foram semelhantes entre oócitos frescos e criopreservados, sem diferenças na taxa de fertilização, gestações clínicas por transferência de embriões e taxa de implantação (56% em transferências de blastocistos euploides provenientes de oócitos criopreservados vs. 60,9% entre blastocistos euploides de oócitos frescos, $P>0.05$). Meta-análise realizada em 2013⁷, incluindo 10 estudos e 2.265 ciclos, comparou resultados de oócitos vitrificados vs. oócitos congelados pelo resfriamento lento. Encontrou taxa de sobrevivência, fertilização e implantação maior após vitrificação que depois do resfriamento lento. A taxa de implantação/ovócito foi 13,2% quando congelados aos 30 anos, e 8,6% aos 40 anos. Portanto, as evidências sugerem que as taxas de gravidez em andamento por transferência parecem ser semelhantes em mulheres que usam oócitos vitrificados por razões não eletivas, em comparação com aquelas que usam ovócitos frescos.
- **Recomendação:** Recomenda-se que o congelamento de óvulos seja oferecido como uma opção para mulheres em situações em que há uma falta inesperada de esperma no dia da coleta, ou um desejo de limitar o número de embriões fertilizados. (Evidência Moderada)

Pergunta 3) Como a idade impacta nos resultados do congelamento social dos óvulos? Existe idade ideal?

- **Evidências:** Doyle et al.¹ concluíram que o limite mais claro entre melhores e piores resultados usando oócitos autólogos criopreservados (n: 128 mulheres) foi <38 anos vs. >38 anos no momento do congelamento. A taxa de gravidez clínica para pacientes <38 anos foi de 60,2%, em comparação com 43,9% para pacientes >38 anos. Os autores estimaram a eficiência de nascimentos vivos por oócito aquecido por faixa etária e descobriram que a eficiência do oócito diminuiu com o aumento da idade (7,4% para mulheres <30 anos, 7,0% para mulheres de 30 a 34 anos, 6,5% para mulheres de

35 a 37 anos, 5,2% para mulheres com mais de 38 anos). Nagy et al.³ criaram um registro para avaliar técnicas de criopreservação e fonte de oócitos e descobriram que as taxas de nascidos vivos entre mulheres que passaram por preservação da fertilidade planejada com <35 anos foram significativamente maiores do que entre aquelas que criopreservaram oócitos com >35 anos (23,8% vs. 12,0%, $P < .05$), porém foram poucos casos. Com base em dados limitados, a gravidez em andamento e nascidos vivos parecem ser melhores quando a mulher congela seus óvulos mais cedo do que com idade mais avançada, contudo, mais estudos ainda são necessários antes de definir um ponto de corte em que valeria a pena ou não congelar.

- **Recomendação:** É recomendável informar às mulheres que as taxas de nascidos vivos por transferência de embriões aumentam quando a criopreservação dos óvulos é realizada em mulheres mais jovens em comparação às mais velhas. Não há dados suficientes para aconselhar as mulheres sobre a idade ideal para se submeter ao congelamento de óvulos planejado.

Pergunta 4) Para as mulheres que realizam preservação da fertilidade, planejada ou por indicação, as características demográficas ou comorbidades na época do congelamento, independentemente da idade, impactam nos resultados? Podemos otimizar os resultados?

- **Evidências:** Não há ensaios randomizados avaliando características demográficas basais ou comorbidades no momento do congelamento dos óvulos, independentemente da idade (por exemplo, IMC, tabagismo, etnia). Não há estudos robustos avaliando o impacto das características demográficas ou comorbidades nos resultados no momento do descongelamento do oócito, e nenhuma evidência de intervenções para otimizar os resultados do ciclo.
- **Recomendação:** Não há evidências suficientes para recomendar que características demográficas ou comorbidades, independentemente da idade, afetem o resultado do congelamento de óvulos planejado. Não há evidências suficientes para recomendar intervenções para otimizar os resultados após o congelamento dos óvulos.

Pergunta 5) Os testes de reserva ovariana predizem de forma independente a taxa de nascidos vivos após o congelamento de óvulos, independentemente da idade?

- **Evidências:** Não há ensaios randomizados ou estudos observacionais que avaliem o impacto da reserva ovariana na taxa de nascidos vivos após o congelamento dos óvulos, independentemente da idade. Dados sugerem que testes de reserva ovariana conseguem apenas prever o número de ovócitos produzidos por ciclo⁸.
- **Recomendação:** Não há evidências suficientes para recomendar o teste de reserva ovariana para prever as taxas de nascidos vivos após congelamento de óvulos planejado para qualquer indicação, independentemente da idade.

Pergunta 6) Para as mulheres que buscam a preservação da fertilidade, quantos oócitos maduros devem ser criopreservados para obter uma chance razoável de nascido vivo?

- **Evidências:** Para maximizar a probabilidade de futuras gestações com oócitos descongelados, pacientes e médicos precisam de orientação sobre o número ideal de oócitos a serem criopreservados, entretanto esse número ainda não está definido. Doyle et al.¹ analisaram 128 ciclos de tratamento de FIV autóloga, nos quais 1.283 oócitos vitrificados foram descongelados. Os autores estimam que, para atingir uma chance de 70% de 1 nascimento vivo, mulheres de 30 a 34 anos precisariam criopreservar 14 oócitos maduros, mulheres de 35 a 37 anos, 15 oócitos maduros, e mulheres de 38 a 40 anos, 26 oócitos maduros. Nagy et al.³ analisaram dados de 193 pacientes de 16 centros que usaram oócitos criopreservados em ciclos de tratamento de fertilização *in vitro* autólogos e de doadores. Eles calcularam a eficiência de oócitos descongelados por faixa etária e descobriram que, entre mulheres <35 anos, cada oócito descongelado produziu uma chance de 2,6% de nascimento vivo em comparação com 1,3% entre mulheres >35 anos. Eles calcularam que, entre mulheres <35 anos, 38,8 oócitos são necessários para um nascimento vivo em comparação com 77 oócitos entre mulheres >35 anos.

A eficiência dos oócitos diminui com o aumento da idade, mas há dados limitados para especificar o número ideal de oócitos necessários para a preservação da fertilidade.

- **Recomendação:** Não há evidências suficientes para aconselhar mulheres de várias idades sobre o número absoluto de oócitos necessário para atingir uma probabilidade razoável de um nascimento vivo após congelamento dos óvulos.

Pergunta 7) Quais são as taxas de complicações neonatais (resultados obstétricos, defeitos congênitos) para mulheres que criopreservaram oócitos para uso autólogo?

- **Evidências:** Um estudo de coorte retrospectivo de Cobo et al.⁹ comparou resultados de saúde neonatal em um grande número de crianças nascidas após o uso de oócitos vitrificados (n= 1027 crianças) e grupo de controle de oócitos frescos (n= 1.224 crianças). O grupo de oócitos vitrificados foi estratificado ainda mais por ciclos autólogos (n= 119 crianças) vs. doadores (n= 908 crianças). Este estudo não incluiu mulheres usando óvulos criopreservados, por motivo de preservação social da fertilidade. Não foram encontradas diferenças entre os grupos de oócitos vitrificados e frescos na taxa de problemas obstétricos (incluindo diabetes, hipertensão induzida pela gravidez, parto prematuro, anemia e colestase), idade gestacional no parto, peso ao nascer, escores de Apgar, defeitos congênitos, admissão em unidade de terapia intensiva neonatal, mortalidade perinatal e problemas puerperais. Não foram detectadas diferenças em resultados de saúde neonatal entre o uso de oócitos autólogos e criopreservados de doadores. Limitações do estudo são o pequeno tamanho da amostra de nascimentos (119 crianças) de ovócitos autólogos criopreservados e inclusão apenas de nascimentos acima de 24 semanas, possivelmente omitindo resultados adversos da gravidez que podem ocorrer antes de 24 semanas. Anzola et al.¹⁰ relataram que as características maternas, os resultados obstétricos e os resultados perinatais foram semelhantes em grupos de ovócitos vitrificados/aquecidos/ICSI (50 bebês) e ovócitos frescos/ICSI (364 bebês). Chamayou et al.⁶ também não mostraram diferença estatística no risco de baixo peso ao nascer, grande para a idade gestacional, defeitos congênitos e cesárea. Outro estudo com poucos casos¹¹ comparou resultados ICSI de óvulos frescos vs. óvulos congelados/descongelados antes ICSI, e não houve nenhuma diferença significativa nos resultados de saúde obstétrica, perinatal e neonatal entre os dois grupos. Com base em um pequeno número de estudos com coortes muito pequenas, há evidências limitadas para concluir que os resultados neonatais são semelhantes para oócitos previamente criopreservados para uso autólogo em mulheres inférteis em comparação com oócitos frescos.
- **Recomendação:** Mulheres inférteis devem ser aconselhadas que, com base no pequeno número de nascimentos estudados, os resultados neonatais parecem semelhantes na ICSI com oócitos próprios previamente criopreservados em comparação com os resultados após o uso de oócitos frescos.

CRIOPRESERVAÇÃO DE ÓVULOS E FIV COM ÓVULOS DOADOS

Pergunta 1) Quais são as taxas de gravidez clínica e de nascidos vivos para mulheres que usam óvulos doados frescos vs. criopreservados?

- **Evidências:** Em estudos que avaliam taxas de gravidez, há evidências moderadas de que as taxas de gravidez por transferência entre ovócitos frescos e previamente vitrificados de doadores não são significativamente diferentes. Para avaliar as taxas de gravidez entre oócitos frescos e vitrificados, Cobo et al.¹² realizaram um estudo com aproximadamente 600 receptoras randomizadas para receber oócitos frescos (n = 289) vs. criopreservados (n = 295) e não identificaram diferença estatisticamente significativa nas taxas de gravidez em andamento (43% vs. 41%, P>.05). Além de avaliar as taxas de gravidez por receptora, outra consideração é identificar a taxa de gravidez em andamento por oócito aquecido. Uma meta-análise incluiu 21 estudos, e os autores calcularam uma taxa de gravidez em andamento com oócitos de doadoras aquecidos de 8% por óvulo. Ao comparar oócitos vitrificados

com oócitos de doadoras frescos, os autores não observaram diferença nas taxas de gravidez clínica por oócito aquecido (fresco 7,9% vs. vitrificado 6,4% OR 0,87, IC 95% 0,76–1,01)¹³.

- Para avaliar as taxas de nascidos vivos, Trokoudes et al.¹⁴ publicaram um pequeno estudo de coorte prospectivo pareando cada doadora com uma a duas receptoras de oócitos frescos e uma receptora de oócitos previamente criopreservados. Os resultados foram comparados entre as receptoras de oócitos frescos (n = 41) ou anteriormente criopreservados (n = 36). Esse estudo não identificou uma diferença significativa nas taxas de nascidos vivos entre os grupos (41,5% de oócitos frescos e 47,2% de oócitos vitrificados, P = .61). Por outro lado, uma análise retrospectiva dos dados da Society for Assisted Reproductive Technology (SART) de 2013–2015 identificou uma taxa significativamente maior de nascidos vivos com ovócitos frescos vs. criopreservados por início de ciclo da receptora (51,1% vs. 39,7%, P<.0001) e por transferência de embrião (56,4% vs. 45,3%, P<.0001). Houve um aumento significativo nos cancelamentos de ciclo usando oócitos criopreservados ao longo do tempo (taxa de cancelamento de ciclo de 15% em 2015 em comparação com a taxa de cancelamento de ciclo de 8,5% em 2013, P<.0001). Algumas desvantagens importantes deste estudo são que esses resultados foram baseados em dados de resultados agregados, o que não permitiu o controle de variáveis de confusão, como o número de oócitos alocados às receptoras e método de criopreservação¹⁵. Portanto, existe moderada evidência de que as taxas de gravidez por transferência são semelhantes em óvulos doados frescos vs. congelados, porém mais estudos que avaliem taxas de nascidos vivos ainda são necessários.
- **Recomendação:** É recomendado informar às receptoras que oócitos de doadoras previamente criopreservados são uma opção razoável em comparação com oócitos de doadoras frescos, dado que há boas evidências de que não há diferenças significativas em taxas de gravidez por transferência em comparação com oócitos de doadoras frescos. Entretanto, mais estudos comparando as taxas de nascidos vivos ainda são necessários.

Pergunta 2) Existem fatores das doadoras (idade, reserva ovariana e outros) que potencialmente interfiram nos resultados com oócitos doados criopreservados?

- **Evidências:** A identificação de características das doadoras que possam prever o sucesso clínico seria vantajosa para alcançar o nascimento de um bebê vivo, mas há poucos estudos que avaliem esses fatores. Um grande estudo¹⁶ com 2.140 doadoras examinou características como idade, duração do armazenamento, número de oócitos vitrificados/aquecidos, IMC da doadora, duração da estimulação ovariana, dose de gonadotrofinas e níveis hormonais. No entanto, nenhum desses fatores foi preditivo de maior taxa de gravidez. Apenas idade da doadora, número de oócitos vitrificados e dose total de gonadotrofina menopáusica humana foram estatisticamente significativos para a taxa de sobrevivência dos oócitos, mas com impacto pequeno (<1%). Outros estudos não encontraram diferenças significativas relacionadas ao protocolo de estimulação ovariana¹⁷ ou à duração do armazenamento de até 60 meses¹⁶. O número de oócitos utilizados foi associado à taxa cumulativa de nascimento vivo, atingindo um platô em 40 oócitos¹⁶. O ambiente uterino e a preparação endometrial da receptora também podem influenciar as taxas de sucesso. Um estudo comparou ciclos de doação compartilhada de oócitos e observou taxas de implantação mais altas em receptoras (43%) e em ciclos de transferência de embriões congelados autólogos (67%) do que em transferências a fresco (37%, P<.001)¹⁸. Outro pequeno estudo de coorte de um programa de compartilhamento de oócitos demonstrou que houve uma correlação significativa nas taxas de nascidos vivos usando oócitos previamente vitrificados quando estratificados pela taxa de nascidos vivos da receptora que engravidaram dos oócitos frescos. Das doadoras em que a receptora teve um nascido vivo após a doação em ciclo a fresco, 60% das receptoras dos oócitos vitrificados também tiveram um nascido vivo. Das doadoras em que a receptora não teve um nascido vivo no ciclo fresco, apenas 18,2% das receptoras tiveram um nascido vivo no ciclo de aquecimento do oócito (P<.05)¹⁴.
- **Recomendação:** As receptoras podem ser aconselhadas no sentido de que, à medida que o número de oócitos congelados doados aumenta, há um aumento associado na taxa cumulativa de nasci-

mentos vivos, e que o período de tempo em que os oócitos permanecem criopreservados não interfere nas taxas de sobrevivência ou gravidez. Óvulos doados que já resultaram em gravidez em ciclo a fresco têm maior probabilidade de resultarem em nova gravidez em ciclos com óvulos congelados. Além disso, não há evidências suficientes para recomendar um protocolo de estimulação específico para doadoras de oócitos ou certas características da doadora em termos de qualidade do embrião ou taxas de sucesso.

Pergunta 3) Quais as taxas de complicações neonatais (desfechos obstétricos, defeitos congênitos) para mulheres que usam oócitos de doadoras frescos vs. criopreservados?

- **Evidências:** Um estudo retrospectivo¹⁹ analisou os desfechos obstétricos e neonatais de gestações únicas e múltiplas concebidas com oócitos doados frescos ou vitrificados ao longo de aproximadamente cinco anos. Foram comparadas 516 gestações únicas e 160 múltiplas com oócitos frescos, e 503 únicas e 201 múltiplas com oócitos vitrificados. Não houve diferenças significativas nos riscos de complicações gestacionais, no parto ou neonatais, exceto por uma maior taxa de amniocentese ou biópsia de vilo coriônico em gestações únicas com oócitos vitrificados (16,3% vs. 8,3%), sem achados anormais, o que foi atribuído à menor experiência com a vitrificação. Além disso, houve um maior número de neonatas do sexo feminino em gestações múltiplas com oócitos vitrificados (52,1% vs. 42,2%).
- **Recomendação:** As receptoras podem ser aconselhadas a considerar que, com base em evidências limitadas, os resultados neonatais parecem semelhantes entre oócitos doados vitrificados ou frescos.

CONCLUSÃO

Embora o uso planejado da criopreservação de oócitos tenha crescido exponencialmente nos últimos cinco anos, ainda há poucos estudos que fornecem taxas de sucesso relacionadas à idade. Como essa tecnologia é relativamente recente, é necessário mais tempo para avaliar plenamente os desfechos clínicos à medida que as mulheres utilizam seus oócitos criopreservados para adiar a maternidade.

As mulheres que consideram a criopreservação devem ser informadas sobre a escassez de dados publicados sobre taxas futuras de gravidez e desfechos neonatais. Existe o risco de uma falsa sensação de garantia de fertilidade futura, levando a adiamentos que podem ultrapassar o limite para concepção autóloga, o que deve ser orientado às pacientes antes do procedimento.

Embora os dados disponíveis sobre taxas de gravidez com oócitos doados criopreservados sejam encorajadores, são necessários estudos maiores para confirmar se as taxas de nascimento vivo e os desfechos neonatais são equivalentes aos de oócitos frescos. Além disso, há necessidade de mais pesquisas sobre taxas cumulativas de nascimento vivo, especialmente considerando que os receptores frequentemente recebem um número limitado de oócitos.

BIBLIOGRAFIA

1. Doyle JO, Richter KS, Lim J, Stillman RJ, Graham JR, Tucker MJ. Successful elective and medically indicated oocyte vitrification and warming for autologous *in vitro* fertilization, with predicted birth probabilities for fertility preservation according to number of cryopreserved oocytes and age at retrieval. *Fertil Steril*. 2016;105(2):459-66.e2. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.10.026>. PMID:26604065.
2. Garcia-Velasco JA, Domingo J, Cobo A, Martínez M, Carmona L, Pellicer A. Five years' experience using oocyte vitrification to preserve fertility for medical and nonmedical indications. *Fertil Steril*. 2013;99(7):1994-9. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.02.004>. PMID:23465707.
3. Nagy ZP, Anderson RE, Feinberg EC, Hayward B, Mahony MC. The Human Oocyte Preservation Experience (HOPE) Registry: evaluation of cryopreservation techniques and oocyte source on outcomes. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017;15(1):10. <http://doi.org/10.1186/s12958-017-0228-7>. PMID:28173814.

4. Rienzi L, Romano S, Albricci L, Maggiulli R, Capalbo A, Baroni E, et al. Embryo development of fresh 'versus' vitrified metaphase II oocytes after ICSI: a prospective randomized sibling-oocyte study. *Hum Reprod*. 2010;25(1):66-73. <http://doi.org/10.1093/humrep/dep346>. PMID:19861328.
5. Almodin CG, Minguetti-Camara VC, Paixao CL, Pereira PC. Embryo development and gestation using fresh and vitrified oocytes. *Hum Reprod*. 2010;25(5):1192-8. <http://doi.org/10.1093/humrep/deq042>. PMID:20185514.
6. Chamayou S, Sicali M, Alecci C, Ragolia C, Liprino A, Nibali D, et al. The accumulation of vitrified oocytes is a strategy to increase the number of euploid available blastocysts for transfer after preimplantation genetic testing. *J Assist Reprod Genet*. 2017;34(4):479-86. <http://doi.org/10.1007/s10815-016-0868-0>. PMID:28070710.
7. Cil AP, Bang H, Oktay K. Age-specific probability of live birth with oocyte cryopreservation: an individual patient data meta-analysis. *Fertil Steril*. 2013;100(2):492-9.e3. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.04.023>. PMID:23706339.
8. Broer SL, Broekmans FJ, Laven JS, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. *Hum Reprod Update*. 2014;20(5):688-701. <http://doi.org/10.1093/humupd/dmu020>. PMID:24821925.
9. Cobo A, Diaz C. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2011;96(2):277-85. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.06.030>. PMID:21718983.
10. Anzola AB, Pauly V, Geoffroy-Siraudin C, Gervoise-Boyer MJ, Montjean D, Boyer P. The first 50 live births after autologous oocyte vitrification in France. *J Assist Reprod Genet*. 2015;32(12):1781. <http://doi.org/10.1007/s10815-015-0603-2>. PMID:26519416.
11. Siano L, Engmann L, Nulsen J, Benadiva C. A prospective pilot study comparing fertilization and embryo development between fresh and vitrified sibling oocytes. *Conn Med*. 2013;77(4):211-7. PMID:23691734.
12. Cobo A, Meseguer M, Remohí J, Pellicer A. Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial. *Hum Reprod*. 2010;25(9):2239-46. <http://doi.org/10.1093/humrep/deq146>. PMID:20591872.
13. Potdar N, Gelbaya TA, Nardo LG. Oocyte vitrification in the 21st century and post-warming fertility outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2014;29(2):159-76. <http://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.03.024>. PMID:24931362.
14. Trokoudes KM, Pavlides C, Zhang X. Comparison outcome of fresh and vitrified donor oocytes in an egg-sharing donation program. *Fertil Steril*. 2011;95(6):1996-2000. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.02.035>. PMID:21406304.
15. Kushnir VA, Darmon SK, Barad DH, Gleicher N. New national outcome data on fresh versus cryopreserved donor oocytes. *J Ovarian Res*. 2018;11(1):2. <http://doi.org/10.1186/s13048-017-0378-4>. PMID:29304839.
16. Cobo A, Garrido N, Pellicer A, Remohí J. Six years' experience in ovum donation using vitrified oocytes: report of cumulative outcomes, impact of storage time, and development of a predictive model for oocyte survival rate. *Fertil Steril*. 2015;104(6):1426-34.e8. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.08.020>. PMID:26353081.
17. Kalugina AS, Gabaraeva VV, Shlykova SA, Tatishcheva YA, Bystrova OV. Comparative efficiency study of fresh and vitrified oocytes in egg donation programs for different controlled ovarian stimulation protocols. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(Suppl 1):35-8. <http://doi.org/10.3109/09513590.2014.945785>. PMID:25200827.
18. Braga DP, Setti AS, Figueira RC, Azevedo MC, Iaconelli A Jr, Lo Turco EG, et al. Freeze-all, oocyte vitrification, or fresh embryo transfer? Lessons from an egg-sharing donation program. *Fertil Steril*. 2016;106(3):615-22. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.05.004>. PMID:27262501.
19. Cobo A, Serra V, Garrido N, Olmo I, Pellicer A, Remohí J. Obstetric and perinatal outcome of babies born from vitrified oocytes. *Fertil Steril*. 2014;102(4):1006-15.e4. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.06.019>. PMID:25064408.

Comitê de Embriologia SBRH apresenta: Atualizações do Consenso de Istambul¹

Fernanda Souza Peruzzato
Carine de Lima Boa Morte
Tamyres Ranzato

INTRODUÇÃO

A avaliação do desenvolvimento embrionário é essencial para os tratamentos de reprodução humana assistida, mas ainda enfrenta desafios devido à subjetividade e variabilidade nos métodos de análise morfológica. Nos últimos anos, o uso da tecnologia de *time-lapse* introduziu a morfocinética, que combina morfologia e dinâmica do desenvolvimento embrionário, melhorando a avaliação da sua qualidade. Embora os estudos sobre morfocinética sejam diversos e influenciados por fatores como idade materna e métodos de inseminação, as observações com uso de *time-lapse* avançaram significativamente na compreensão de diversos eventos de desenvolvimento, até então pouco vistos e compreendidos.

Dessa forma, o Consenso de Istambul, de 2011¹, que estabeleceu terminologias e critérios a fim de orientar e padronizar a avaliação de oócitos, zigotos e embriões, foi atualizado para incluir novos conhecimentos, especialmente aspectos morfocinéticos.

CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO

Linha do tempo esperada para desenvolvimento embrionário

A partir da fertilização, inicia-se o desenvolvimento embrionário por meio de uma sucessão de divisões mitóticas que duplicam progressivamente o número de células, desenvolvendo assim, a partir de uma única célula, o embrião, até alcançar a fase de blastocisto. Nos primeiros estágios, a divisão celular é primariamente regulada por fatores maternos, e estudos recentes mostram que a primeira segregação cromossômica é altamente suscetível a erros. Embora o momento exato ainda seja incerto, acredita-se que a ativação do genoma embrionário aconteça até a fase de 8 células, quando os transcritos maternos

¹ The Istanbul Consensus update: a revised ESHRE/ALPHA consensus on oocyte and embryo static and dynamic morphological assessment.



Este é um capítulo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença **Creative Commons Attribution**, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

são degradados. Dado que a competência do embrião reflete seu desenvolvimento, a avaliação morfológica deve acompanhar os estágios temporais estabelecidos.

O consenso de 2011 estabeleceu pontos temporais de observação para diferentes estágios, incluindo fertilização, singamia, clivagem inicial e progressão até o quinto dia de cultivo. Em 2024, os critérios para a avaliação do desenvolvimento embrionário foram revisados, destacando-se a importância da morfocinética e do impacto do método de fertilização nos tempos de desenvolvimento.

Estudos mostraram que a primeira clivagem ocorre mais cedo em embriões gerados por injeção intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI) em comparação por fertilização *in vitro* (FIV), com o estágio de 2 células, sendo atingido cerca de 2 horas antes, 26 ± 1 horas pós-inseminação (hpi) para ICSI vs. 28 ± 1 hpi para FIV. No entanto, tempos posteriores, com o início da blastulação (TSB) e o blastocisto completo (tB), tendem a ocorrer mais tardiamente nos embriões originados por ICSI.

Além do método de fertilização, diversos fatores podem influenciar a morfocinética embrionária. Estudos indicam que a idade, o índice de massa corporal e o protocolo de estimulação ovariana podem impactar os tempos de desenvolvimento, principalmente nas fases iniciais de clivagem. No entanto, essas diferenças não parecem comprometer a qualidade final do embrião².

O tipo de meio de cultura e a tensão de oxigênio também podem afetar os eventos pré-implantacionais, com algumas variações no tempo de compactação, mas sem impacto significativo no desenvolvimento do blastocisto³. Níveis elevados de oxigênio (20%) foram associados a um desenvolvimento embrionário mais lento em comparação com níveis fisiológicos (5%). Além disso, fatores ambientais, como temperatura e pH do meio de cultura, podem modular a velocidade do desenvolvimento embrionário, e temperaturas mais baixas e um pH mais alcalino tendem a desacelerar esse processo^{4,5}.

Revisão sistemática recente e meta-análise com mais de 40 mil embriões mostraram que embriões aneuploides apresentam atraso significativo em dez variáveis morfocinéticas, especialmente a partir do estágio de oito células até o estágio de blastocisto expandido⁶. Alterações na clivagem celular podem estar associadas a falhas nos pontos de verificação do ciclo celular e processos de reparo de DNA⁷.

Com o avanço da tecnologia *time-lapse* (TLT), algoritmos de seleção morfocinética foram propostos para otimizar a seleção embrionária e reduzir o tempo até a gravidez. Estudos indicam que os tempos periblastulação são mais preditivos do nascimento vivo que a morfologia tradicional^{6,8}. No entanto, ensaios clínicos randomizados não demonstraram melhora significativa nas taxas de gravidez ou nascimento vivo com a seleção algorítmica via TLT^{9,10}, corroborando os achados da mais recente revisão Cochrane¹¹.

A revisão do Consenso de Istambul de 2024 reforça a importância da padronização dos tempos de observação para garantir maior precisão na avaliação embrionária. As principais janelas temporais incluem:

- Verificação da Fertilização: 16-17 hpi, com 98% dos embriões apresentando pronúcleos.
- Singamia: 23 ± 1 hpi, com cerca de 50% dos embriões nesse estágio.
- Clivagem Inicial: O estágio de 2 células ocorre entre 26-28 hpi, dependendo do método de fertilização.
- Avaliação no Dia 2: 44 ± 1 hpi, com maioria dos embriões no estágio de 4 células.
- Dia 3 (8 células): 68 ± 1 hpi, com aproximadamente 49% dos embriões atingindo essa fase.
- Mórula: 92 ± 2 hpi, mas apenas cerca de 47% dos embriões estão nesse estágio nesse tempo.
- Blastocisto (Dia 5): 116 ± 2 hpi. O estágio de blastocisto ocorre entre 108 e 116 hpi, com 34% dos embriões atingindo o estágio expandido nesse período.

Os dados mostram que nem todos os embriões seguem a mesma linha do tempo exata, reforçando a necessidade de considerar fatores como o método de fertilização, meio de cultura e condições laboratoriais ao interpretar os tempos morfocinéticos.

Embora a tecnologia TLT permita uma observação mais precisa, a revisão destaca que mesmo sem essa tecnologia, descrições diárias bem estabelecidas continuam sendo úteis para a avaliação embrionária. A padronização dos tempos de observação possibilita maior comparabilidade entre laboratórios e pode ajudar a melhorar os critérios de seleção embrionária, mesmo em contextos sem acesso a tecnologias avançadas.

OÓCITOS

A morfologia dos oócitos tem sido amplamente estudada como um indicador potencial da competência embrionária. Desde o Consenso de Istambul de 2011, novos avanços foram incorporados à avaliação dessas estruturas, refinando critérios e considerando sua relação com os desfechos clínicos.

Critérios morfológicos atualizados

O consenso anterior estabelecia que um oócito ideal deveria apresentar forma esférica, zona pelúcida uniforme, citoplasma translúcido e corpúsculo polar de tamanho adequado. No entanto, estudos recentes indicam que a maturidade nuclear e citoplasmática nem sempre ocorrem simultaneamente, o que pode influenciar a competência embrionária¹²⁻¹⁴.

Apesar da padronização, a adesão dos laboratórios a esses critérios ainda é variável. Dados apontam que apenas 35% das clínicas os aplicam sistematicamente, com maior atenção à avaliação do corpúsculo polar (53%) do que do complexo cumulus-oócito (22%)^{15,16}.

Complexo cumulus-oócito (COC)

A morfologia do COC tem sido associada a desfechos reprodutivos. Estudos indicam que um COC compacto e uma corona radiata excessivamente aderida podem reduzir as taxas de fertilização e gravidez¹⁷. Coágulos sanguíneos presentes no COC também podem impactar negativamente os resultados, mesmo após sua remoção¹⁸. Dessa forma, o registro dessas características pode ser útil, especialmente em ciclos de fertilização *in vitro* convencional (IVF). Porém, mais dados são necessários para conclusões definitivas.

Zona pelúcida (ZP) e espaço perivitelino (PVS)

A espessura, uniformidade e densidade da ZP foram investigadas quanto ao impacto na fertilização e no desenvolvimento embrionário. Algumas pesquisas sugerem que uma ZP irregular ou escurecida pode reduzir as taxas de implantação e nascimento^{19,20}, enquanto outros estudos não demonstram impacto significativo²¹. A atualização do consenso reforça que, na ausência de evidências mais robustas, oócitos com diferentes padrões de ZP continuam sendo considerados viáveis.

Quanto ao espaço perivitelino (PVS), os estudos são inconclusivos. Algumas pesquisas indicam que um PVS aumentado pode reduzir a taxa de fertilização^{22,23}, mas outras não identificam correlação direta. Assim, a atualização sugere que oócitos com diferentes características de PVS ainda devem ser utilizados clinicamente.

Corpúsculo polar (PB)

A fragmentação ou aumento do corpúsculo polar é comumente relatado, porém não há evidências claras de impacto negativo na fertilização. Alguns estudos sugerem uma possível associação com o desenvolvimento embrionário inicial^{22,24}, mas não com a implantação ou gravidez^{25,26}. Assim, oócitos com PB fragmentado ou grande ainda são considerados viáveis para uso clínico, embora um corpúsculo polar excessivamente grande possa indicar alterações no fuso meiótico e exija mais atenção.

Forma e tamanho

Oócitos maduros normalmente apresentam formato esférico. Porém, formas ovais não parecem comprometer significativamente o desenvolvimento embrionário^{21,27}, entretanto, oócitos ovais devem ser considerados viáveis para uso clínico. Oócitos pequenos (<100 µm) e grandes (>125 µm) apresentam baixo potencial de desenvolvimento²⁸, enquanto oócitos gigantes (>180 µm) devem ser excluídos da utilização clínica devido ao risco de serem tetraploides²⁹.

Inclusões citoplasmáticas

Vacuolização: Estudos associam a presença de vacúolos a menores taxas de fertilização, desenvolvimento embrionário e blastulação, além de menor sobrevida à criopreservação^{22,30,31}. No entanto, uma meta-análise confirmou essa relação apenas com a fertilização, sem evidências suficientes para impacto negativo no desenvolvimento embrionário³².

Assim, oócitos com vacúolos ainda são considerados viáveis para uso clínico, embora na ICSI seja recomendado evitar a injeção do espermatozoide diretamente sobre um vacúolo.

Corpos Refráteis: Essas inclusões citoplasmáticas podem estar ligadas a menor taxa de fertilização, mas a evidência ainda é insuficiente para sugerir um impacto negativo no desenvolvimento do embrião.

Agregados de Retículo Endoplasmático Liso (SER-a): Têm sido associados a menor qualidade embrionária, reduzidas taxas de implantação e gravidez, além de um maior risco de abortamento e complicações perinatais^{18,33-35}. No entanto, estudos mais recentes não confirmaram impacto negativo significativo nos desfechos reprodutivos, sugerindo que o uso clínico de oócitos com SER-a ainda pode ser considerado³⁶⁻³⁸, conforme o Consenso de Viena.

Granularidade e coloração

A granulação citoplasmática central já foi associada a menor qualidade embrionária^{18,22}, alterações na morfologia pronuclear e menor taxa de gravidez³⁹. No entanto, meta-análises sugerem que pode ser uma característica morfológica normal do oócito^{32,40,41}. Não há evidências suficientes para considerar esse fator prejudicial ao desenvolvimento embrionário, tornando esses oócitos viáveis para uso clínico.

Variações na translucidez do citoplasma também foram pouco estudadas e frequentemente observadas junto a outras anomalias. Embora alguns estudos sugiram associação com menor qualidade embrionária^{42,43}, outros não confirmaram esse efeito^{19,21,27,44,45}. Devido à subjetividade dessa avaliação, oócitos com variação na coloração ainda são considerados adequados para uso clínico.

Imaturidade

Após a estimulação ovariana, cerca de 15-20% dos oócitos permanecem em estágios imaturos (GV ou MI)^{1,46,47}, geralmente sendo descartados. No entanto, em pacientes de mau prognóstico ou com crescimento folicular assíncronico, o uso de oócitos imaturos submetidos à maturação *in vitro* (MIV) pode aumentar o número de embriões disponíveis e, potencialmente, as chances de gravidez⁴⁸.

Estudos demonstram que oócitos MI que maturam em até 6 horas após a coleta podem ser fertilizados com sucesso⁴⁸⁻⁵⁰. Por outro lado, aqueles que demoram mais de 24 horas (IVM de Resgate) apresentam menor taxa de fertilização e blastulação^{20,51}, provavelmente devido a um maior risco de aneuploidia⁵². Além disso, análises morfocinéticas revelam que embriões originados de MIV apresentam atraso no desenvolvimento inicial em comparação aos provenientes de oócitos MII⁵³⁻⁵⁵.

Embora alguns estudos tenham relatado nascidos vivos após essa abordagem, a evidência ainda é limitada. Assim, o consenso recomenda que o uso clínico de oócitos imaturos seja restrito a casos específicos, como em casos de mau prognóstico.

Morfologia e morfocinética do oócito

A relação entre características morfológicas do oócito e sua morfocinética ainda não é um critério padrão na seleção de gametas. Estudos indicam que a birrefringência da zona pelúcida (ZP) não se correlaciona diretamente com o desenvolvimento embrionário, embora oócitos com alta birrefringência possam atingir mais rapidamente o estágio de 5 células^{56,57}.

Parâmetros como o tempo para extrusão do segundo corpúsculo polar (tPB2), t5 e t8 parecem estar ligados ao diâmetro do oócito, enquanto o tamanho do espaço perivitelino (PVS) não influencia a morfocinética inicial⁵⁸. Além disso, a presença de SER-a está associada a maior incidência de falhas na extrusão do segundo corpúsculo polar e na clivagem mitótica³⁴.

Embora alterações isoladas na morfologia do oócito possam ter impacto limitado, sua combinação pode afetar negativamente os desfechos clínicos^{59,60}.

Em síntese, é importante evitar o uso clínico de oócitos gigantes. Além disso, o uso de oócitos muito pequenos ou grandes, assim como aqueles resgatados por IVM, deve ser registrado adequadamente para garantir um acompanhamento preciso, já que eles parecem ter um potencial de desenvolvimento mais limitado. Os embriões provenientes de oócitos MII, que não apresentem vacúolos grandes ou múltiplos, SER-a e PB primeiro muito grande, devem ser priorizados para tratamentos clínicos. Também é

essencial monitorar de perto bebês que nasceram de oócitos com características atípicas ou que passaram por resgates IVM, pois essas situações exigem cuidados especiais.

ESTÁGIO DE ZIGOTO

Tempo de avaliação embrionária

O consenso de Istambul de 2011 recomendava observar os zigotos por volta de **17 ± 1 horas pós-inseminação (hpi)**. Estudos recentes sugerem que o melhor momento para capturar a maioria dos zigotos com **dois pronúcleos (2PN)** visíveis é entre **16-16,5 hpi**, para evitar classificação errada de zigotos que já passaram pela quebra dos pronúcleos⁶¹. O novo consenso recomenda que o momento da observação deve ser entre **16-17 hpi** para minimizar erros na classificação dos zigotos.

Características morfológicas avaliadas no zigoto

Características dinâmicas como tamanho do PN, posição e justaposição do PN, padrão do NPB e halo citoplasmático não podem ser avaliadas com precisão durante observações estáticas. Portanto, elas não podem ser usadas consistentemente como biomarcadores de viabilidade.

Número de pronúcleos

Zigotos 2PN continuam sendo a referência para fertilização normal. O termo OPN deve ser substituído na avaliação estática por não visualizado 2PN. Em alguns casos, embriões de zigotos 1PN podem ser considerados para uso clínico associado a cultivo até blastocisto e PGT-a com avaliação de diploidia biparental se possível, pois uma quantidade significativa se mostrou euploide. O mesmo deve ser considerado em Zigotos 2.1 PN. Já Zigotos 3PN geralmente não são recomendados para uso clínico, mas há necessidade de mais estudos.

ESTÁGIO DE CLIVAGEM

A pontuação do embrião em estágio de clivagem deve incluir o número de blastômeros e grau de fragmentação, conforme previamente acordado no Consenso de Istambul (2011). Embriões de duas células no Dia 1, embriões de 4 células no Dia 2 e embriões de 8 células no Dia 3, mostrando <10% de fragmentação, mononucleação e tamanho de célula específico do estágio, devem ser priorizados em caso de transferência do estágio de clivagem ou criopreservação.

Não há evidências suficientes para apoiar um impacto no potencial de implantação para embriões em estágio de clivagem com características atípicas, como desorganização espacial, vacúolos, granularidade citoplasmática e anormalidade de zona, e estes são, portanto, considerados adequados para uso clínico. No entanto, a cultura estendida a blastocisto como uma forma de seleção adicional para viabilidade e avaliação deve ser considerada.

Clivagem precoce

A importância da pontuação da clivagem precoce para a previsão de taxas de sucesso não foi estabelecida de forma conclusiva. No entanto, pode-se adicionar informações sobre outras características, como binucleação/multinucleação e tamanho da célula. A avaliação da clivagem precoce por TLT pode ser usada para identificar clivagens precoces anormais, como clivagem direta, clivagem reversa e divisão caótica irregular, que devem ser evitadas para transferência.

Compactação

Com base em alguns estudos, o início da compactação antes de 8 células parece afetar negativamente a formação do blastocisto, enquanto a compactação de 8 células em diante pode ser um indicador positivo e pode ser usada como uma ferramenta de seleção adicional neste estágio.

ESTAGIO DE MÓRULA

Conforme indicado nas diretrizes sobre a nomenclatura e anotação do monitoramento dinâmico de embriões humanos⁶², o termo mórula se refere ao “fim do processo de compactação”.

Embriões de dia 4 que mostram compactação completa ou cavitação precoce devem ser priorizados em caso de transferência ou vitrificação de dia 4.

Embriões com compactação parcial podem formar blastocistos e devem ser considerados para uso clínico. Estenda a cultura para blastocisto para embriões com características morfológicas atípicas: autocavitação de blastômeros, <50% de embrião compactado, ≤ 8 células sem compactação, fragmentação excessiva, vacúolos disseminados.

ESTÁGIO DE BLASTOCISTO (D4-D7)

O cultivo estendido até o estágio de blastocisto tornou-se prática comum na embriologia clínica nos últimos anos. Nessa prática, verificou-se que uma minoria segue os tempos estabelecidos para avaliação segundo o último consenso. Além disso, o sistema de classificação de Gardner⁶³ continua sendo majoritariamente utilizado na prática de laboratório.

A inteligência artificial (IA) tem sido um recurso adicional interessante para o processo de avaliação e classificação de blastocistos, especialmente por incluir diversos critérios integrados que vão além do aspecto morfológico em si e permitem identificar o embrião com melhor potencial. Além disso, uma das grandes vantagens da avaliação automatizada é a diminuição da subjetividade comum à classificação convencional. Contudo, essa tecnologia ainda não substitui a avaliação morfológica estática.

Tempo de avaliação embrionária

Recomenda-se a avaliação de embriões de D5 por volta de $116 \text{ h} \pm 2$ horas pós-inseminação (hpi). No entanto, a formação e expansão de blastocistos viáveis pode ocorrer em diferentes períodos, desde o Dia 4 ($98,4 \pm 0,4$ hpi) até o Dia 7 ($151,2 \pm 0,5$ hpi). Estabelecer uma janela padrão para avaliação embrionária pode ser útil para monitorar indicadores de performance, mas deve-se considerar as necessidades operacionais da rotina, especialmente quando não há ferramenta de *time-lapse* (TL) disponível.

Dia da formação do blastocisto

A velocidade de crescimento dos blastocistos está associada à sua viabilidade e potencial de implantação, de forma que os mais lentos apresentam menores taxas de implantação. Por outro lado, blastocistos que se desenvolvem dentro do tempo esperado têm melhores resultados em ciclos frescos⁶⁴. Da mesma forma, blastocistos do Dia 4 têm boas taxas de implantação em ciclos congelados⁶⁵. Já blastocistos do Dia 6 apresentam menores taxas de nascidos vivos comparados aos do Dia 5, e isso persiste para transferência de embriões euploides⁶⁶. Quanto a blastocistos do Dia 7, estes representam cerca de 5-10% dos blastocistos considerados viáveis, e têm maior risco de aneuploidia e consequente menor potencial de implantação, mas ainda podem resultar em nascimentos saudáveis⁶⁷.

Grau de expansão e classificação da mci/te

O potencial de implantação de blastocistos de acordo com os critérios do Consenso de Istambul (2011) é relacionado ao grau de expansão e à classificação da massa celular interna (MCI) e o trofoectoderma (TE), mas a importância relativa de cada fator ainda é discutida. A classificação do TE é o principal preditor para nascidos vivos, seguida pelo grau de expansão⁶⁸, enquanto o impacto do grau da MCI é menos claro⁶⁹. Um estudo recente criou uma classificação complexa para blastocistos, na qual o dia de formação, o estágio de expansão e os graus da MCI e TE foram significativamente associados à gravidez clínica. O dia de formação teve o maior impacto, seguido pelo grau da MCI, estágio de expansão e grau de TE⁷⁰. Quanto às morfologias, resultados com embriões grau A/B são semelhantes, mas embriões grau C são considerados inutilizáveis por muitos especialistas. A falta de consenso é evidente, e a maioria dos profissionais defende a criação de um termo universal para blastocistos não utilizáveis. Embora

blastocistos de baixa qualidade classificados como grau C possam ser considerados inviáveis, estudos recentes indicam que estes podem resultar em nascimentos saudáveis, especialmente para pacientes com poucos embriões disponíveis⁷¹. Por fim, blastocistos não viáveis devem ser classificados como “D” em vez de “C”, com base em características degenerativas ou na ausência de MCI.

Status cromossômico anormal

Estudos iniciais sugeriram que a morfologia do blastocisto está associada à aneuploidia, de forma que embriões euploides apresentam melhor qualidade de MCI e TE, maior expansão e rápido desenvolvimento^{72,73}. A cinética e a taxa de expansão também estão relacionadas ao risco de aneuploidia⁷⁴. O uso de IA mostrou potencial ao correlacionar a morfologia com as taxas de euploidia, embora a precisão diagnóstica ainda seja limitada, podendo identificar blastocistos com maior probabilidade de aneuploidia⁷⁵. Contudo, essa ferramenta ainda não elimina a necessidade do PGT-A, mas ajuda a definir quais embriões devem ser biopsiados/analizados baseado no potencial de euploidia.

Considerações morfológicas/cinéticas adicionais

Características adicionais que devem ser consideradas incluem: o colapso espontâneo, presença de pontes citoplasmáticas e visualização de duas MCI. O colapso e reexpansão espontânea ocorre em 1 a cada 4 blastocistos, e alguns trabalhos sugerem que esse padrão pode ter impacto negativo nos resultados clínicos⁷⁶. Além disso, podem ter maior probabilidade de aneuploidia, mas não há diferenças na taxa de implantação de embriões euploides⁷⁷. Já as pontes citoplasmáticas, essas são estruturas dinâmicas que conectam a MCI e o TE e são envolvidas na comunicação celular, e estão associadas positivamente com a implantação embrionária e embriões de boa qualidade⁷⁸. Por fim, a presença de duas MCI é rara, mas deve ser avaliada com cautela, pois indicam gestação gemelar monozigótica. Sugere-se transferência desses embriões mediante aconselhamento da(o) paciente.

DURAÇÃO DO CULTIVO EMBRIONÁRIO E FREQUÊNCIA DE AVALIAÇÃO: SEGURANÇA VS EFICÁCIA

O Consenso de Istambul (2011) oferece uma ampla variedade de parâmetros morfológicos para avaliar óvulos e embriões. Em laboratórios com tecnologia de TL, o cultivo contínuo permite flexibilidade na avaliação sem alterar as condições. Já em observações estáticas, a frequência de avaliação depende do tipo de incubadora, meio de cultura e duração do cultivo. O objetivo é equilibrar a obtenção de informações mitigando o impacto, pois estes podem influenciar negativamente o desenvolvimento embrionário e reduzir resultados clínicos. O método e a frequência de avaliação e monitoramento devem ser adaptados aos equipamentos disponíveis, à rotina do laboratório e ao objetivo de um tratamento de fertilidade rápido, seguro e sustentável. Dentre os centros que participaram da pesquisa para a atualização do consenso, a grande maioria trabalha com cultivo estendido e transferência em blastocistos, mas alguns centros ainda optam pela transferência e congelamento de embriões em clivagem.

A prática crescente de transferência em estágio de blastocistos está associada a melhores taxas de gestação e nascidos vivos, especialmente em pacientes com bom prognóstico. No entanto, uma análise de mais de 100 mil ciclos de FIV/ICSI não encontrou diferença significativa nas taxas de nascidos vivos entre transferência de blastocistos e de embriões em estágio de clivagem^{79,80}. A transferência de blastocistos é também relacionada a um tempo menor até a gestação e o nascimento, embora com maior taxa de cancelamento de ciclos⁸¹.

A medicina reprodutiva mundial segue cada vez mais para a prática de transferência de embrião único, a fim de reduzir gestações gemelares e seus riscos. Para isso, estratégias de seleção embrionária são importantes para escolher de forma assertiva o embrião com maior potencial de implantação. Sendo assim, o aumento do cultivo prolongado de embriões tem sido impulsionado, aliado a práticas de análise genética embrionária e seleção por meio de uso IA.

A biópsia de blastocistos, comparada à de embriões no Dia 3, tem mostrado ser mais segura, com impacto mínimo no desenvolvimento fetal⁸². Além disso, a tecnologia TL tem permitido monitoramento contínuo do desenvolvimento embrionário até o estágio de blastocisto, o que nos fornece uma ampla gama de informações aliada ao tempo prolongado de avaliações. Nesse aspecto, há a preocupação quanto ao impacto epigenético do cultivo estendido, mas os trabalhos mais recentes vêm diminuindo esse receio⁸³.

Estudos indicam que pacientes com 6 ou mais zigotos se beneficiam da transferência de blastocistos, porém mais estudos são necessários para esclarecer questões sobre a transferência em pacientes com baixa resposta⁸⁴.

O sucesso da cultura prolongada de embriões depende de fatores como baixa tensão de oxigênio, pH ideal, temperatura e osmolalidade adequados. Assim, o cultivo de blastocistos impacta a logística do laboratório e exige incubadoras eficientes, além de monitoramento constante de parâmetros físico-químicos. Para isso, é necessário que o laboratório apresente infraestrutura necessária e preparo de recursos logísticos e humanos. Além disso, a eficiência dessa prática hoje depende também de um programa eficiente de vitrificação.

A precisão na avaliação das divisões embrionárias é importante, mas laboratórios com poucos incubadoras devem priorizar a segurança das condições de cultura. A abertura frequente das incubadoras pode prejudicar o desenvolvimento, e, nesses casos, é melhor avaliar a morfologia ao final da cultura, com poucas verificações intermediárias.

CONCLUSÃO

Este consenso fornece recomendações atualizadas sobre critérios e terminologia para a avaliação do desenvolvimento de oócitos, zigotos, embriões em estágio de clivagem, mórulas e blastocistos, com base em uma revisão completa das evidências acumuladas na última década. Informações críticas obtidas da aplicação da Tecnologia de *Time-lapse* (TLT) forneceram o impulso para revisões nos prazos dos marcos do desenvolvimento. Entretanto, apesar do progresso da última década, várias lacunas de conhecimento permanecem, especialmente sobre o impacto clínico de parâmetros morfológicos e morfocinéticos.

BIBLIOGRAFIA

1. Alpha Scientists in Reproductive Medicine. Alpha Scientists in Reproductive Medicine. The Alpha consensus meeting on cryopreservation key performance indicators and benchmarks: proceedings of an expert meeting. Reprod Biomed Online. 2012;25(2):146-67. <http://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.05.006>. PMID:22727888.
2. Setti AS, Braga D, Vingris L, Iaconelli A Jr, Borges E Jr. Early and late paternal contribution to cell division of embryos in a time-lapse imaging incubation system. Andrologia. 2021;53(11):e14211. <http://doi.org/10.1111/and.14211>. PMID:34437729.
3. Dietrich JE, Freis A, Beedgen F, von Horn K, Holschbach V, Liebscher J, et al. Intraindividual embryo morphokinetics are not affected by a switch of the ovarian stimulation protocol between GnRH agonist vs. antagonist regimens in consecutive cycles. Front Endocrinol. 2020;11:246. <http://doi.org/10.3389/fendo.2020.00246>. PMID:32411093.
4. Swain JE. Optimal human embryo culture. Semin Reprod Med. 2015;33(2):103-17. <http://doi.org/10.1055/s-0035-1546423>. PMID:25734348.
5. Wale PL, Gardner DK. The effects of chemical and physical factors on mammalian embryo culture and their importance for the practice of assisted human reproduction. Hum Reprod Update. 2016;22(1):2-22. <http://doi.org/10.1093/humupd/dmv034>. PMID:26207016.
6. Bamford T, Barrie A, Montgomery S, Dhillon-Smith R, Campbell A, Easter C, et al. Morphological and morphokinetic associations with aneuploidy: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2022;28(5):656-86. <http://doi.org/10.1093/humupd/dmac022>. PMID:35613016.
7. Regin M, Spits C, Sermon K. On the origins and fate of chromosomal abnormalities in human preimplantation embryos: an unsolved riddle. Mol Hum Reprod. 2022;28(4):28. <http://doi.org/10.1093/molehr/gaac011>. PMID:35404421.
8. Campbell A, Cohen J, Ivani K, Morbeck D, Palmer G, Mortimer S. The *in vitro* fertilization laboratory: teamwork and teaming. Fertil Steril. 2022a;117(1):27-32. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.09.031>. PMID:34763833.

9. Ahlström A, Lundin K, Lind AK, Gunnarsson K, Westlander G, Park H, et al. A double-blind randomized controlled trial investigating a time-lapse algorithm for selecting Day 5 blastocysts for transfer. *Hum Reprod.* 2022;37(4):708-17. <http://doi.org/10.1093/humrep/deac020>. PMID:35143661.
10. Kieslinger DC, Vergouw CG, Ramos L, Arends B, Curfs M, Slappendel E, et al. Clinical outcomes of uninterrupted embryo culture with or without time-lapse-based embryo selection versus interrupted standard culture (SelecTIMO): a three-armed, multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2023;401(10386):1438-46. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00168-X](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00168-X). PMID:37004670.
11. Armstrong S, Bhide P, Jordan V, Pacey A, Marjoribanks J, Farquhar C. Time-lapse systems for embryo incubation and assessment in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;5(5):CD011320. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD011320.pub4>. PMID:31140578.
12. Daya S, Kohut J, Gunby J, Younglai E. Influence of blood clots in the cumulus complex on oocyte fertilization and cleavage. *Hum Reprod.* 1990;5(6):744-6. <http://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a137179>. PMID:2254410.
13. Ng ST, Chang TH, Wu TCJ. Prediction of the rates of fertilization, cleavage, and pregnancy success by cumulus-coronal morphology in an *in-vitro* fertilization program. *Fertil Steril.* 1999;72(3):412-7. [http://doi.org/10.1016/S0015-0282\(99\)00290-3](http://doi.org/10.1016/S0015-0282(99)00290-3). PMID:10519609.
14. Lin YC, Chang SY, Lan KC, Huang HW, Chang CY, Tsai MY, et al. Human oocyte maturity *in vivo* determines the outcome of blastocyst development *in vitro*. *J Assist Reprod Genet.* 2003;20(12):506-12. <http://doi.org/10.1023/B:JARG.0000013651.37866.0c>. PMID:15035550.
15. Dal Canto M, Brambillasca F, Mignini Renzini M, Coticchio G, Merola M, Lain M, et al. Cumulus cell-oocyte complexes retrieved from antral follicles in IVM cycles: relationship between COCs morphology, gonadotropin priming and clinical outcome. *J Assist Reprod Genet.* 2012;29(6):513-9. <http://doi.org/10.1007/s10815-012-9766-2>. PMID:22527899.
16. La Sala GB, Nicoli A, Villani MT, Di Girolamo R, Capodanno F, Blickstein I. The effect of selecting oocytes for insemination and transferring all resultant embryos without selection on outcomes of assisted reproduction. *Fertil Steril.* 2009;91(1):96-100. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.11.010>. PMID:18249374.
17. Rattanachaiyanont M, Leader A, Léveillé MC. Lack of correlation between oocyte-corona-cumulus complex morphology and nuclear maturity of oocytes collected in stimulated cycles for intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 1999;71(5):937-40. [http://doi.org/10.1016/S0015-0282\(99\)00100-4](http://doi.org/10.1016/S0015-0282(99)00100-4). PMID:10231060.
18. Ebner T, Moser M, Shebl O, Sommerguber M, Tews G. Prognosis of oocytes showing aggregation of smooth endoplasmic reticulum. *Reprod Biomed Online.* 2008b;16(1):113-8. [http://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60563-9](http://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60563-9). PMID:18252056.
19. Shi W, Xu B, Wu LM, Jin RT, Luan HB, Luo LH, et al. Oocytes with a dark zona pellucida demonstrate lower fertilization, implantation and clinical pregnancy rates in IVF/ICSI cycles. *PLoS One.* 2014;9(2):e89409. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0089409>. PMID:24586757.
20. Yang Q, Zhu L, Wang M, Huang B, Li Z, Hu J, et al. Analysis of maturation dynamics and developmental competence of *in vitro* matured oocytes under time-lapse monitoring. *Reprod Biol Endocrinol.* 2021;19(1):183. <http://doi.org/10.1186/s12958-021-00868-0>. PMID:34893069.
21. Sutter P, Dozortsev D, Qian C, Dhont M. Oocyte morphology does not correlate with fertilization rate and embryo quality after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod.* 1996;11(3):595-7. <http://doi.org/10.1093/HUMREP/11.3.595>. PMID:8671274.
22. Rienzi L, Ubaldi FM, Iacobelli M, Minasi MG, Romano S, Ferrero S, et al. Significance of metaphase II human oocyte morphology on ICSI outcome. *Fertil Steril.* 2008;90(5):1692-700. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.09.024>. PMID:18249393.
23. Xia P. Intracytoplasmic sperm injection: correlation of oocyte grade based on polar body, perivitelline space and cytoplasmic inclusions with fertilization rate and embryo quality. *Hum Reprod.* 1997;12(8):1750-5. <http://doi.org/10.1093/humrep/12.8.1750>. PMID:9308806.
24. Ebner T, Yaman C, Moser M, Sommergruber M, Feichtinger O, Tews G. Prognostic value of first polar body morphology on fertilization rate and embryo quality in intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod.* 2000;15(2):427-30. <http://doi.org/10.1093/humrep/15.2.427>. PMID:10655316.
25. Ciotti PM, Notarangelo L, Morselli-Labate AM, Felletti V, Porcu E, Venturoli S. First polar body morphology before ICSI is not related to embryo quality or pregnancy rate. *Hum Reprod.* 2004;19(10):2334-9. <http://doi.org/10.1093/humrep/deh433>. PMID:15347596.
26. Verlinsky Y, Lerner S, Illkevitch N, Kuznetsov V, Kuznetsov I, Cieslak J, et al. Is there any predictive value of first polar body morphology for embryo genotype or developmental potential? *Reprod Biomed Online.* 2003;7(3):336-41. [http://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)61874-3](http://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)61874-3). PMID:14653896.
27. Balaban B, Urman B, Sertac A, Alatas C, Aksoy S, Mercan R. Oocyte morphology does not affect fertilization rate, embryo quality and implantation rate after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod.* 1998;13(12):3431-3. <http://doi.org/10.1093/humrep/13.12.3431>. PMID:9886529.
28. Bassil R, Casper RF, Meriano J, Smith R, Haas J, Mehta C, et al. Can oocyte diameter predict embryo quality? *Reprod Sci.* 2021;28(3):904-8. <http://doi.org/10.1007/s43032-020-00306-3>. PMID:32876908.

29. Rosenbusch B, Schneider M, Gläser B, Brucker C. Cytogenetic analysis of giant oocytes and zygotes to assess their relevance for the development of digynic triploidy. *Hum Reprod.* 2002;17(9):2388-93. <http://doi.org/10.1093/humrep/17.9.2388>. PMID:12202429.
30. Balaban B, Urman B. Effect of oocyte morphology on embryo development and implantation. *Reprod Biomed Online.* 2006;12(5):608-15. [http://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)61187-X](http://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)61187-X). PMID:16790106.
31. Ebner T, Moser M, Sommergruber M, Gaiswinkler U, Shebl O, Jesacher K, et al. Occurrence and developmental consequences of vacuoles throughout preimplantation development. *Fertil Steril.* 2005;83(6):1635-40. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.02.009>. PMID:15950630.
32. Setti AS, Figueira RC, Braga DP, Colturato SS, Iaconelli A Jr, Borges E Jr. Relationship between oocyte abnormal morphology and intracytoplasmic sperm injection outcomes: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;159(2):364-70. <http://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.07.031>. PMID:21824710.
33. Massarotti C, Stigliani S, Ramone A, Bovis F, Sozzi F, Remorgida V, et al. Occurrence of smooth endoplasmic reticulum aggregates in metaphase II oocytes: relationship with stimulation protocols and outcome of ICSI and IVF cycles. *Hum Reprod.* 2021;36(4):907-17. <http://doi.org/10.1093/humrep/deaa376>. PMID:33527992.
34. Otsuki J, Okada A, Morimoto K, Nagai Y, Kubo H. The relationship between pregnancy outcome and smooth endoplasmic reticulum clusters in MII human oocytes. *Hum Reprod.* 2004;19(7):1591-7. <http://doi.org/10.1093/humrep/deh258>. PMID:15180981.
35. Sá R, Cunha M, Silva J, Luís A, Oliveira C, Teixeira da Silva J, et al. Ultrastructure of tubular smooth endoplasmic reticulum aggregates in human metaphase II oocytes and clinical implications. *Fertil Steril.* 2011;96(1):143-149.e7. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.04.088>. PMID:21621206.
36. Hattori H, Nakamura Y, Nakajo Y, Araki Y, Kyono K. Deliveries of babies with normal health derived from oocytes with smooth endoplasmic reticulum clusters. *J Assist Reprod Genet.* 2014;31(11):1461-7. <http://doi.org/10.1007/s10815-014-0323-z>. PMID:25205205.
37. Mizobe Y, Kuwatsuru Y, Kuroki Y, Fukumoto Y, Tokudome M, Moewaki H, et al. Smooth endoplasmic reticulum cluster presence does not affect embryo ploidy. *Arch Gynecol Obstet.* 2023;307(5):1607-12. <http://doi.org/10.1007/s00404-023-06969-y>. PMID:36799921.
38. Shaw-Jackson C, Thomas AL, Van Beirs N, Ameye L, Colin J, Bertrand E, et al. Oocytes affected by smooth endoplasmic reticulum aggregates: to discard or not to discard? *Arch Gynecol Obstet.* 2016;294(1):175-84. <http://doi.org/10.1007/s00404-016-4066-1>. PMID:26983832.
39. Kahraman S, Yakin K, Dönmez E, Samli H, Bahçe M, Cengiz G, et al. Relationship between granular cytoplasm of oocytes and pregnancy outcome following intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod.* 2000;15(11):2390-3. <http://doi.org/10.1093/humrep/15.11.2390>. PMID:11056140.
40. Wilding M, Di Matteo L, D'Andretti S, Montanaro N, Capobianco C, Dale B. An oocyte score for use in assisted reproduction. *J Assist Reprod Genet.* 2007;24(8):350-8. <http://doi.org/10.1007/s10815-007-9143-8>. PMID:17629723.
41. Yi XF, Xi HL, Zhang SL, Yang J. Relationship between the positions of cytoplasmic granulation and the oocytes developmental potential in human. *Sci Rep.* 2019;9(1):7215. <http://doi.org/10.1038/s41598-019-43757-8>. PMID:31076721.
42. Loutradis D, Drakakis P, Kallianidis K, Milingos S, Dendrinis S, Michalas S. Oocyte morphology correlates with embryo quality and pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 1999;72(2):240-4. [http://doi.org/10.1016/S0015-0282\(99\)00233-2](http://doi.org/10.1016/S0015-0282(99)00233-2). PMID:10438988.
43. Ten J, Mendiola J, Vioque J, de Juan J, Bernabeu R. Donor oocyte dysmorphisms and their influence on fertilization and embryo quality. *Reprod Biomed Online.* 2007;14(1):40-8. [http://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60762-6](http://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60762-6). PMID:17207330.
44. Balaban B, Ata B, Isiklar A, Yakin K, Urman B. Severe cytoplasmic abnormalities of the oocyte decrease cryosurvival and subsequent embryonic development of cryopreserved embryos. *Hum Reprod.* 2008;23(8):1778-85. <http://doi.org/10.1093/humrep/den127>. PMID:18477573.
45. Esfandiari N, Burjaq H, Gotlieb L, Casper RF. Brown oocytes: implications for assisted reproductive technology. *Fertil Steril.* 2006;86(5):1522-5. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.03.056>. PMID:16989830.
46. Balaban B, Brison D, Calderon G, Catt J, Conaghan J, Cowan L, et al. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Hum Reprod.* 2011;26(6):1270-83. <http://doi.org/10.1093/humrep/der037>. PMID:21502182.
47. American Society for Reproductive Medicine – ASRM. Blastocyst culture and transfer in clinically assisted reproduction: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2018;110(7):1246-52. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.09.011>.
48. Shu Y, Gebhardt J, Watt J, Lyon J, Dasig D, Behr B. Fertilization, embryo development, and clinical outcome of immature oocytes from stimulated intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril.* 2007;87(5):1022-7. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.08.110>. PMID:17261289.
49. Balakier H, Sojecki A, Motamedi G, Librach C. Time-dependent capability of human oocytes for activation and pronuclear formation during metaphase II arrest. *Hum Reprod.* 2004;19(4):982-7. <http://doi.org/10.1093/humrep/deh158>. PMID:15033953.

50. De Vos A, van de Velde H, Joris H, van Steirteghem A. *In-vitro* matured metaphase-I oocytes have a lower fertilization rate but similar embryo quality as mature metaphase-II oocytes after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod.* 1999;14(7):1859-63. <http://doi.org/10.1093/humrep/14.7.1859>. PMID:10402405.
51. Yang Z, Zhang J, Salem SA, Liu X, Kuang Y, Salem RD, et al. Selection of competent blastocysts for transfer by combining time-lapse monitoring and array CGH testing for patients undergoing preimplantation genetic screening: a prospective study with sibling oocytes. *BMC Med Genomics.* 2014;7(1):38. <http://doi.org/10.1186/1755-8794-7-38>. PMID:24954518.
52. Strassburger D, Goldstein A, Friedler S, Raziel A, Kasterstein E, Mashevich M, et al. The cytogenetic constitution of embryos derived from immature (metaphase I) oocytes obtained after ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril.* 2010;94(3):971-8. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.04.035>. PMID:19505687.
53. Faramarzi A, Khalili MA, Ashourzadeh S, Palmerini MG. Does rescue *in vitro* maturation of germinal vesicle stage oocytes impair embryo morphokinetics development? *Zygote.* 2018;26(5):430-4. <http://doi.org/10.1017/S0967199418000515>. PMID:30419976.
54. Margalit T, Ben-Haroush A, Garor R, Kotler N, Shefer D, Krasilnikov N, et al. Morphokinetic characteristics of embryos derived from *in-vitro*-matured oocytes and their *in-vivo*-matured siblings after ovarian stimulation. *Reprod Biomed Online.* 2019;38(1):7-11. <http://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.10.002>. PMID:30448216.
55. Shani AK, Haham LM, Balakier H, Kuznyetsova I, Bashar S, Day EN, et al. The developmental potential of mature oocytes derived from 1965 rescue *in vitro* maturation. *Fertil Steril.* 2023;120(4):860-9. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.05.163>. PMID:37257719.
56. Faramarzi A, Khalili MA, Ashourzadeh S. Oocyte morphology and embryo morphokinetics in an intra-cytoplasmic sperm injection programme. Is there a relationship? *Zygote.* 2017;25(2):190-6. <http://doi.org/10.1017/S0967199417000041>. PMID:28264747.
57. Tabibnejad N, Soleimani M, Aflatoonian A. Zona pellucida birefringence and meiotic spindle visualization are not related to the time-lapse detected embryo morphokinetics in women with polycystic ovarian syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;230:96-102. <http://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.09.029>. PMID:30245444.
58. Faramarzi A, Khalili MA, Omid M. Morphometric analysis of human oocytes using time lapse: does it predict embryo developmental outcomes? *Hum Fertil.* 2019;22(3):171-6. <http://doi.org/10.1080/14647273.2017.1406670>. PMID:29172789.
59. Alikani M, Palermo G, Adler A, Bertoil M, Blake M, Cohen J. Intracytoplasmic sperm injection in dysmorphic human oocytes. *Zygote.* 1995;3(4):283-8. <http://doi.org/10.1017/S0967199400002707>. PMID:8730892.
60. Bartolacci A, Intra G, Coticchio G, dell'Aquila M, Patria G, Borini A. Does morphological assessment predict oocyte developmental competence? A systematic review and proposed score. *J Assist Reprod Genet.* 2022;39(1):3-17. <http://doi.org/10.1007/s10815-021-02370-3>. PMID:34993709.
61. Barrie A, McDowell G, Troup S. An investigation into the effect of potential confounding patient and treatment parameters on human embryo morphokinetics. *Fertil Steril.* 2021;115(4):1014-22. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.10.037>. PMID:33461751.
62. Ciray HN, Campbell A, Agerholm IE, Aguilar J, Chamayou S, Esbert M, et al. Proposed guidelines on the nomenclature and annotation of dynamic human embryo monitoring by a time-lapse user group. *Hum Reprod.* 2014;29(12):2650-60. <http://doi.org/10.1093/humrep/deu278>. PMID:25344070.
63. Gardner DK, Schoolcraft WB. *In-vitro* culture of human blastocysts. In: Jansen, R. and Mortimer, D., Eds., *Towards reproductive certainty: infertility and genetics beyond*. Carnforth: Parthenon Press; 1999. p. 378-88.
64. Shebl O, Haslinger C, Kresic S, Enengl S, Reiter E, Oppelt P, et al. The hare and the tortoise: extreme mitotic rates and how these affect live 1969 birth. *Reprod Biomed Online.* 2021;42(2):332-9. <http://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.10.007>. PMID:33250413.
65. Coticchio G, Ezoe K, Lagalla C, Zacà C, Borini A, Kato K. The destinies of human embryos reaching blastocyst stage between Day 4 and Day 7 1465 diverge as early as fertilization. *Hum Reprod.* 2023;38(9):1690-9. <http://doi.org/10.1093/humrep/dead136>. PMID:37381073.
66. Tieg AW, Sun L, Patounakis G, Scott RT Jr. Worth the wait? Day 7 blastocysts have lower euploidy rates but similar sustained implantation rates 2027 as Day 5 and Day 6 blastocysts. *Hum Reprod.* 2019;34(9):1632-9. <http://doi.org/10.1093/humrep/dez138>. PMID:31402381.
67. Du T, Wang Y, Fan Y, Zhang S, Yan Z, Yu W, et al. Fertility and neonatal outcomes of embryos achieving blastulation 1531 on Day 7: are they of clinical value? *Hum Reprod.* 2018;33(6):1038-51. <http://doi.org/10.1093/humrep/dey092>. PMID:29669005.
68. Hill MJ, Richter KS, Heitmann RJ, Graham JR, Tucker MJ, DeCherney AH, et al. Trophoctoderm grade predicts outcomes of 1667 single-blastocyst transfers. *Fertil Steril.* 2013;99(5):1283-1289.e1. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.12.003>. PMID:23312233.
69. van den Abbeel E, Balaban B, Ziebe S, Lundin K, Cuesta MJ, Klein BM, et al. Association between blastocyst morphology and 2041 outcome of single-blastocyst transfer. *Reprod Biomed Online.* 2013;27(4):353-61. <http://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.07.006>. PMID:23953585.

70. Zhan Q, Sierra ET, Malmsten J, Ye Z, Rosenwaks Z, Zaninovic N. Blastocyst score, a blastocyst quality ranking tool, is a predictor of blastocyst 2120 ploidy and implantation potential. *F S Rep.* 2020;1(2):133-41. <http://doi.org/10.1016/j.xfre.2020.05.004>. PMID:34223229.
71. Kemper JM, Liu Y, Afnan M, Hammond ER, Morbeck DE, Mol BW. Should we look for a low-grade threshold for blastocyst transfer? A scoping review. *Reprod Biomed Online.* 2021;42(4):709-16. <http://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.01.019>. PMID:33632655.
72. Capalbo A, Rienzi L, Cimadomo D, Maggiulli R, Elliott T, Wright G, et al. Correlation between standard blastocyst morphology, euploidy and implantation: an observational study in two centers involving 956 screened blastocysts. *Hum Reprod.* 2014;29(6):1173-81. <http://doi.org/10.1093/humrep/deu033>. PMID:24578475.
73. Cimadomo D, Marconetto A, Trio S, Chiappetta V, Innocenti F, Albricci L, et al. Human blastocyst spontaneous collapse is associated with worse morphological quality and higher degeneration and aneuploidy rates: a comprehensive analysis standardized through artificial intelligence. *Hum Reprod.* 2022;37(10):2291-306. <http://doi.org/10.1093/humrep/deac175>. PMID:35939563.
74. Campbell A, Fishel S, Bowman N, Duffy S, Sedler M, Hickman CF. Modelling a risk classification of aneuploidy in human embryos using non-invasive morphokinetics. *Reprod Biomed Online.* 2013;26(5):477-85. <http://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.02.006>. PMID:23518033.
75. Huang TTF, Kosasa T, Walker B, Arnett C, Huang CTF, Yin C, et al. Deep learning neural network analysis of human blastocyst 1684 expansion from time-lapse image files. *Reprod Biomed Online.* 2021;42(6):1075-85. <http://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.02.015>. PMID:33820741.
76. Sciorio R, Herrero Saura R, Thong KJ, Esbert Algami M, Pickering SJ, Meseguer M. Blastocyst collapse as an embryo marker of low implantation 1949 potential: a time-lapse multicentre study. *Zygote.* 2020;1:1-9. PMID:31928572.
77. Bickendorf K, Qi F, Peirce K, Natalwala J, Chapple V, Liu Y. Spontaneous collapse as a prognostic marker for human blastocysts: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2023;38(10):1891-900. <http://doi.org/10.1093/humrep/dead166>. PMID:37581900.
78. Ma BX, Yang L, Tian Y, Jin L, Huang B. Cytoplasmic strings between ICM and mTE are a positive predictor of clinical pregnancy and live birth 1792 outcomes: a time-lapse study. *Front Med.* 2022;9:934327. <http://doi.org/10.3389/fmed.2022.934327>. PMID:35966868.
79. Boucret L, Tramon L, Riou J, Ferré-L'Hôtellier V, Bouet PE, May-Panloup P. Influence of diminished ovarian reserve on early embryo morphokinetics during *in vitro* fertilization: a time-lapse study. *J Clin Med.* 2022;11(23):7173. <http://doi.org/10.3390/jcm11237173>. PMID:36498746.
80. Cameron NJ, Bhattacharya S, McLernon DJ. Cumulative live birth rates following blastocyst- versus cleavage-stage embryo transfer in the first 1416 complete cycle of IVF: a population-based retrospective cohort study. *Hum Reprod.* 2020;35(10):2365-74. <http://doi.org/10.1093/humrep/deaa186>. PMID:32949234.
81. De Vos A, van Landuyt L, Santos-Ribeiro S, Camus M, van de Velde H, Tournaye H, et al. Cumulative live birth rates after fresh and 1507 vitrified cleavage-stage versus blastocyst-stage embryo transfer in the first treatment cycle. *Hum Reprod.* 2016;31(11):2442-9. <http://doi.org/10.1093/humrep/dew219>. PMID:27619768.
82. Scott KL, Hong KH, Scott RT Jr. Selecting the optimal time to perform biopsy for preimplantation genetic testing. *Fertil Steril.* 2013;100(3):608-14. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.07.004>. PMID:23993663.
83. Ji M, Wang X, Wu W, Guan Y, Liu J, Wang J, et al. ART manipulation after controlled ovarian stimulation may not increase the risk of 1710 abnormal expression and DNA methylation at some CpG sites of H19, IGF2 and SNRPN in fetuses: a pilot study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16(1):63. <http://doi.org/10.1186/s12958-018-0344-z>. PMID:29976200.
84. Dirican EK, Olgan S, Sakinci M, Caglar M. Blastocyst versus cleavage transfers: who benefits? *Arch Gynecol Obstet.* 2022;305(3):749-56. <http://doi.org/10.1007/s00404-021-06224-2>. PMID:34487220.

Apoio Financeiro



ISBN 9786598684617



9 786598 684617