

Reprodução & Climatério

Volume 27 • Número 1
Janeiro/Abril 2012

Sociedade Brasileira de Reprodução Humana
Sociedade Brasileira do Climatério
Sociedade Brasileira de Ginecologia Endócrina

promensil®

Trifolium pratense L.
Extrato seco

PROMOVE O ALÍVIO DOS SINTOMAS
VASOMOTORES DO CLIMATÉRIO ²

O TRATAMENTO MEDICAMENTOSO
NÃO HORMONAL É INDICADO PARA MULHERES: ¹

- COM RESPOSTA INSATISFATÓRIA NA TH
- COM REAÇÕES ADVERSAS NA TH
- QUE NÃO DESEJAM A TH
- COM CONTRAINDICAÇÃO A TH

Apresentação: embalagem contendo 30 comprimidos revestidos de 100 mg de *Trifolium pratense L.* (extrato seco a 40%) que fornece 40 mg de isoflavonas.



Posologia: 1 comprimido uma vez ao dia.

Promensil® (*Trifolium pratense L.*). **Apresentação:** comprimido revestido - embalagem contendo 30 comprimidos. **Indicação:** Promensil® é um fitomedicamento que atua no alívio dos sintomas vasomotores da menopausa. **Contra-indicações:** uso em lactantes, grávidas e pacientes com hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula. **Interações medicamentosas:** o uso concomitante com tamoxifeno pode causar diminuição da eficácia do tamoxifeno e com anticoagulantes, agentes trombolíticos e heparina de baixo peso molecular pode causar aumento de sangramento. Além disso, a associação com contraceptivos, contendo estrogênio, pode alterar a eficácia contraceptiva, por inibição competitiva da isoflavona. **Reações adversas:** alterações gastrointestinais como dor de estômago, enjoos e diarreia; leve sangramento gengival ou nasal ou reações de hipersensibilidade, como erupção, urticária e coceira na pele. **Posologia:** tomar um comprimido de 100 mg (40 mg isoflavonas totais) uma vez ao dia, via oral. A dose pode ser ajustada de acordo com a avaliação médica dos sintomas clínicos. **M.S.:** 1.0390.0179 **Farmoquímica S/A.** CNPJ 33.349.473/0001-58. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** SAC 08000 25 01 10. Para ver o texto de bula na íntegra, acesse o site www.fqm.com.br. **Referências Bibliográficas:** (1) BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Manual de atenção a mulher no climatério e menopausa. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. 192p. (2) Bula do produto.

CONTRAINDICAÇÕES: USO EM LACTANTES, GRÁVIDAS E PACIENTES COM HIPERSENSIBILIDADE A QUALQUER UM DOS COMPONENTES DA FÓRMULA. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** O USO CONCOMITANTE COM ANTICOAGULANTES, AGENTES TROMBOLÍTICOS E HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR PODE CAUSAR AUMENTO DE SANGRAMENTO, E COM TAMOXIFENO E CONTRACEPTIVOS COM ESTROGÊNIO PODE REDUZIR A EFICÁCIA.



SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

FQM
Farmoquímica

Tratamento simples, curto e eficaz¹



ANTAGONISTA

- Resultados comprovados - 38% de taxas de gestação em andamento²
- Menor número de injeções¹
- Único antagonista do GnRH disponível em seringa pré-carregada pronta para uso³
- Menor risco de SHO⁴
- Sem diferença significativa nas taxas de nascidos vivos comparado ao agonista⁴
- Pode reduzir o stress e as taxas de abandono durante o tratamento⁵



Orgalutran®
ganirrelix

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS: 1. Fluker M, Grifo J, Leader A, et al. Efficacy and safety of ganirelix acetate versus leuprolide acetate in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril.* 2001;75:38-45. 2. Devroey P, Boostanfar R, Koper NP, et al: for the ENGAGE Investigators. A double-blind, non-inferiority RCT comparing corifollitropin alfa and recombinant FSH during the first seven days of ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol. *Hum Reprod.* 2009;24(12):3063-3072. 3. Circular aos Médicos (bula) de ORGALUTRAN. São Paulo; Schering-Plough Produtos Farmacêuticos, 2011. 4. Al-Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M, et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 May 11;5:CD001750. 5. Verberg MFG, Eijkemans MJC, Heijnen EMEW, Broekmans FJ, de Klerk C, Fauser BCJM, Macklon NS. Why do couples drop-out from IVF treatment? A prospective cohort study. *Human Reprod.* 2008;23(9):2050-2055.

ORGALUTRAN® (acetato de ganirrelis). INDICAÇÕES: prevenção do aumento repentino e prematuro do hormônio luteinizante (LH) em mulheres submetidas à hiperestimulação ovariana em técnicas de reprodução assistida (TRA). Em estudos clínicos, ORGALUTRAN foi utilizado com hormônio foliculo estimulante recombinante (FSHrec). **CONTRAINDICAÇÕES:** hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes e/ou ao hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) ou a qualquer outro análogo do GnRH; comprometimento grave ou moderado da função renal ou hepática; gravidez ou lactação. **PRECAUÇÕES:** cuidado em pacientes com condições alérgicas ativas. Na ausência de experiência clínica, não usar em condições alérgicas severas. Durante ou após a estimulação ovariana, pode ocorrer Síndrome de Hiperestimulação Ovariana (SHO), considerada risco intrínseco da estimulação gonadotrófica. O tratamento da SHO deve ser sintomático (ex., repouso, infusão intravenosa de soluções eletrolíticas ou colóides e heparina). Considerando que mulheres que se submetem à reprodução assistida frequentemente apresentam anomalias tubárias, pode ocorrer aumento da incidência de gestações ectópicas. A incidência de malformações

congenitas, após o uso de técnicas de reprodução assistida, pode ser ligeiramente maior do que após concepção espontânea. Isso pode estar relacionado a diferenças de características dos pais (ex., idade materna, características do esperma) e à maior incidência de gestações múltiplas. Não há indícios de que o uso de antagonistas de GnRH durante as TRA esteja associado ao risco aumentado de malformações congênitas. A segurança e eficácia de ORGALUTRAN não foram estabelecidas em mulheres com peso < 50 kg ou > 90 kg. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** não foram investigadas interações de ORGALUTRAN com outros medicamentos e, por isso, não podem ser excluídas interações com medicamentos utilizados rotineiramente. **REAÇÕES ADVERSAS:** reação no local da injeção (predominantemente vermelhidão, com ou sem aumento de volume). Foram relatados casos muito raros de reações de hipersensibilidade, incluindo sintomas de exantema, edema de face e dispnéia, entre pacientes que receberam ORGALUTRAN com FSH. **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO:** ORGALUTRAN deve ser injetado por via subcutânea, uma vez ao dia, em geral no 6º dia da administração de FSH. Em pacientes com resposta acentuada, pode-se iniciar o tratamento com ORGALUTRAN no 5º dia. Retardar o início da administração de ORGALUTRAN na ausência de crescimento folicular. ORGALUTRAN e FSH devem ser administrados aproximadamente ao mesmo tempo. Entretanto, as preparações não devem ser misturadas e devem ser utilizados locais de injeção diferentes. O tratamento diário com ORGALUTRAN deve ser continuado até o dia em que estiverem presentes folículos suficientes e de tamanho adequado. A maturação final dos folículos pode ser induzida pela administração de gonadotrofina coriônica humana (hCG). Devido ao tempo de meia-vida do ganirrelis, o tempo entre duas injeções de ORGALUTRAN, bem como o tempo entre a última injeção de ORGALUTRAN e a injeção de hCG, não deve exceder 30 horas, pois de outro modo pode ocorrer um pico prematuro de LH. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. USO ADULTO. REGISTRO MS: 1.0171.0097.**

Contraindicação: comprometimento grave ou moderado da função renal ou hepática. **Interação medicamentosa:** não podem ser excluídas interações com medicamentos utilizados rotineiramente.

A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVE SER CONSULTADO.

Antes de prescrever, recomendamos a leitura da Circular aos Médicos (bula) para informações detalhadas sobre o produto.

© 2010 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.

MC 1036/11 07-2013-ORG-11-BR-1036-J WOMN-1009004 IMPRESSO EM OUTUBRO/2011



Reprodução & Climatério

A revista REPRODUÇÃO & CLIMATÉRIO, anteriormente denominada REPRODUÇÃO, é órgão oficial de divulgação da SBRH, SOBRAGE e SOBRAC. Está registrada sob nº ISSN 1413-2087, e indexada no Index Medicus Latino Americano. Sua distribuição se faz a todos os sócios das sociedades participantes e aos principais serviços universitários da América Latina.

Editores

Jefferson Drezett	Leopoldo de Oliveira Tso	Waldemar Naves do Amaral
-------------------	--------------------------	--------------------------

Editores Anteriores

Araken Irerê Pinto	Nelson Vitiello	Marcos Felipe Silva de Sá
Dirceu Mendes Pereira	Nilson Donadio	Rui Alberto Ferriani
Edmund Chada Baracat	Nilson Roberto de Melo	
Mario Cavagna	Newton Eduardo Busso	

Conselho Editorial

Aarão Mendes Pinto Neto, Campinas, SP	Lucas Vianna Machado, Belo Horizonte, MG
Alberto Soares Pereira Filho, Rio de Janeiro, RJ	Marco Aurélio Albernaz, Goiânia, GO
Alkindar Soares, Rio de Janeiro, RJ	Marcos Felipe Silva de Sá, Ribeirão Preto, SP
Almir Antonio Urbanetz, Curitiba, PR	Maria Celeste Osório Wender, Porto Alegre, RS
Álvaro Petracco, Porto Alegre, RS	Maria Yolanda Makuch, Campinas, SP
Anaglória Pontes, Botucatu, SP	Mario Cavagna, São Paulo, SP
Angela Maggio da Fonseca, São Paulo, SP	Marta Finotti, Goiânia, GO
Aroldo Fernando Camargos, Belo Horizonte, MG	Maurício Simões Abrão, São Paulo, SP
Artur Dzik, São Paulo, SP	Newton Eduardo Busso, São Paulo, SP
César Eduardo Fernandes, São Paulo, SP	Nilson Roberto de Melo, São Paulo, SP
Edmund Chada Baracat, São Paulo, SP	Polimara Spritzer, Porto Alegre, RS
Elsimar Metzger Coutinho, Salvador, BA	Ricardo Baruffi, Ribeirão Preto, SP
Fernando Freitas, Porto Alegre, RS	Ricardo Melo Marinho, Belo Horizonte, MG
Gilberto Costa Freitas, São Paulo, SP	Rogério Bonassi Machado, São Paulo, SP
Hans Wolfgang Halbe, São Paulo, SP	Ronald Bossemeyer, Santa Maria, RS
Hugo Maia Filho, Salvador, BA	Rosaly Rulli Costa, Brasília, DF
João Carlos Mantese, São Paulo, SP	Rui Alberto Ferriani, Ribeirão Preto, SP
José Carlos de Lima, Recife, PE	Sebastião Freitas de Medeiros, Cuiabá, MT
José Mendes Aldrighi, São Paulo, SP	Selmo Geber, Belo Horizonte, MG
Juliano Augusto Brum Scheffer, Belo Horizonte, MG	

Conselho Editorial Internacional

Cesare Aragona, Roma, Italia	Paolo E. Levi Setti, Milão, Italia
Gian Benedetto Melis, Cagliari, Italia	

Diagramação, revisão e projeto gráfico

Zeppelini Editorial Ltda.
Rua Bela Cintra, 178 - Cerqueira César - São Paulo/SP - CEP 01415-000
Tel.: (11) 2978-6686
www.zeppelini.com.br



Sociedade Brasileira de Reprodução Humana

Av. Jandira, 257 conj. 146 — CEP: 04080-001 — São Paulo - SP

Tel.: (11) 5055-6494 / 5055-2438

E-mail: sbrh@sbrh.org.br Site: www.sbrh.org.br

Diretoria Biênio 2011-2012

Presidente

Artur Dzik

1º Vice-Presidente

Dirceu Henrique Mendes Pereira

2º Vice-Presidente

Cláudio Barros Leal Ribeiro

Secretário Executivo

João Pedro Junqueira Caetano

Secretário Adjunto

Vinicius Medina Lopes

Tesoureiro Geral

Gilberto da Costa Freitas

Tesoureiro Adjunto

Adriana Cristine Arent

Diretor Científico

Waldemar Naves do Amaral

Presidente do Conselho de Delegados

Luiz Augusto Antonio Batista

DELEGADOS SBRH – BIÊNIO 2011/2012

AC - Julio Eduardo Gomes Pereira

AL - Marco Antonio Torres Cavalcanti

AP - Carlos Glenney Valente Pó

AM - Marcel Heibel

BA - Genevieve Marina Coelho

CE - Sebastião Evangelista Torquato Filho

DF - Frederico José Silva Correa

ES - Jules White Soares Sousa

GO - Zelma Bernardes Costa

MA - Palmério de Brito Pacheco

MT - José Aldair Kotecki

MS - Suely de Souza Resende

MG - Rivia Mara Lamaita

PA - Arivaldo José Conceição Meireles

PB - Eduardo Borges da Fonseca

PR - Vivian Ferreira do Amaral

PE - Altina Castelo Branco Almeida Barros

PI - André Luiz Eigenheer da Costa

RJ - Isaac Moise Yadid

RN - Sonia Maria de Medeiros Barreto

RS - Isabel Cristina Amaral de Almeida

RO - José Hiran da Silva Gallo

RR - Tomas Segundo Espinosa Hurtado

SC - Kazue Harada Ribeiro

SP (interior) - Paula Andrea de Albuquerque S. Navarro

SÃO PAULO (capital) - Nilka Fernandes Donadio

SE - George Hamilton Caldas Silveira

TO - Alessandra Schiavinato Bianchini Daud

Editorial

- 6 O sofrimento das mulheres importa ao Supremo Tribunal Federal
The plight of women matters to the Supreme Court
Jefferson Drezett

Artigos originais

- 7 An experimental investigation on effect of *Laurus nobilis* L. on gestation
Investigação experimental sobre o efeito de *Laurus nobilis* L. na gestação
Flávia Vieira Lopes, Priscila Tonial Foscarini, Flávia Corvello da Silva, Tatiana Montanari
- 13 Prevalência de prenhez ectópica em fertilização assistida clássica e injeção
intracitoplásmica de espermatozoide
Prevalence of ectopic pregnancy in assisted fertilization classical and intracytoplasmic sperm injection
Tarik Kassem Saidah, Waldemar Naves do Amaral, Luiz Augusto A. Batista, Vanessa Aparecida Fabiano Furtado,
Waldemar Naves do Amaral Filho, Kassem Saidah
- 18 Panorâmica da histeroscopia diagnóstica
Overview of hysteroscopy
Nayanne de Lima Malta, Priscilla Moreira de Souza Domingues, Waldemar Naves do Amaral
- 22 Técnicas de reprodução assistida para pacientes sorodiscordantes, portadores da
Síndrome da Imunodeficiência Adquirida AIDS-HIV
*Assisted Human Reproduction techniques for serodiscordant patients, people with acquired immune
deficiency syndrome AIDS-HIV*
Sara Francielly Pereira Vaz, Lídia Regina Zanatta de Oliveira

Revisão sistemática de literatura

- 28 Transferência de embriões em estágio de divisão celular versus blastocistos
em ciclos a fresco de fertilização *in vitro*
Embryo transfer in stage of cell division versus blastocysts in fresh cycles of in vitro fertilization
Maria Paula Barbedo Silveira, Eliane Lins da Silva, Georges Bohrer Kabouk, Roberta Guimarães Justen Coutinho,
Rowena Maria Moraes da Silva Badra, Artur Dzik, Gilberto da Costa Freitas

Instruções aos autores

A Revista Reprodução & Climatério publica artigos originais, artigos de atualização, opiniões, breves comunicações, relatos de caso e cartas ao editor (no máximo 500 palavras), na área de Medicina Reprodutiva, Climatério, Ginecologia Endócrina e Sexualidade. São aceitos artigos em português, espanhol ou inglês.

Os originais devem ser encaminhados para a Sociedade Brasileira de Reprodução Humana (SBRH), aos cuidados do editor, exclusivamente por correio eletrônico (sbrh@terra.com.br). Eles devem ser escritos em folha A4, com espaço duplo entre as linhas e margens de 3 cm em páginas numeradas. A fonte a ser utilizada é a Times New Roman, tamanho 12.

Os originais devem ser preparados na seguinte sequência:

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

Resumo: deverá conter, no máximo, 200 palavras e, no caso de artigos originais, apresentar Objetivo, Material e métodos, Resultados, Conclusões e Palavras-chave. Evitar abreviações e referências bibliográficas. Para artigos de atualização, comunicações breves, opiniões e relatos de casos, não é necessário que o Resumo seja estruturado.

Abstract: versão fiel do inglês do texto do Resumo, acompanhado de Keywords.

Texto do trabalho: se for um artigo original, deverá obrigatoriamente conter Introdução, Material e métodos, Resultados, Discussão e Referências bibliográficas; outros tipos de artigo podem apresentar estrutura variável. As abreviações devem ser restritas e sempre definidas na primeira aparição no texto. Eventuais Tabelas deverão ser numeradas em algarismos arábicos, com título explicativo do conteúdo. Não devem ser colocados traços verticais, e os traços horizontais são limitados a um acima da tabela e um ao final. Figuras e Gráficos devem ser limitados ao estritamente necessário e também serão numerados em algarismos arábicos, com legenda explicativa. Tabelas, Figuras e Gráficos devem ser enviados em páginas separadas.

Referências bibliográficas: devem obedecer às normas de Vancouver. Maiores esclarecimentos poderão ser obtidos no site: www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

Numere as referências por ordem de entrada no trabalho e use estes números para as citações no texto. Todos os autores devem ser citados, exceto se houver mais de seis, quando os seis primeiros são seguidos pela expressão latina "et al". Observe alguns exemplos de citações:

Artigos em periódicos:

Nahas EAP, Pontes A, Nahas Neto J, Traiman P, Luca L, Abbade J. Efeitos da atividade física e da tibolona sobre a densidade mineral óssea em mulheres na pós-menopausa. *Reprod Clim*. 2001;16(1):47-52.

Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation

of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res*. 2002;935(1-2):40-6.

Volume com suplemento:

Géraud G, Spierings EL, Keywood C. Tolerability and safety of frovatriptan with short- and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. *Headache*. 2002;42(Suppl 2):S93-9.

Livros:

Norman LJ, Redfern SJ, editors. *Mental health care for elderly people*. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

Material eletrônico:

Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Atlas de mortalidade por câncer no Brasil 1979-1999 [Internet]. Brasília (DF): INCA; c2003. [citado 2008 Maio 16]. Disponível em: http://www.inca.gov.br/atlas/docs/represent_espac_UTERO.pdf

Cabar FR, Nomura RMY, Costa LCV, Alves EA, Zugaib M. Cesárea prévia como fator de risco para o descolamento prematuro da placenta. *Rev Bras Ginecol Obstet*. [periódico na Internet]. 2004 Out [citado 2005 Mar 19]; 26(9):[cerca de 15 p.]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032004000900006&lng=pt&nrm=iso&tng=pt

Kremer LCM, Caron HN. Anthracycline cardiotoxicity in children [perspective]. *N Engl J Med* [serial on the Internet]. 2004 Jul [cited 2004 Sep 29];351(2):[about 2 p.]. Available from: <http://gateway.ut.ovid.com/gw1/ovidweb.cgi>

Cartas e editoriais:

Kremer J. Yardsticks for successful donor insemination [letter]. *Fertil Steril*. 1991;55:1203-4. *Cancer in South Africa* [editorial]. *S Afr Med J*. 1994;84:15.

Os manuscritos serão avaliados pelo Conselho Editorial da Revista Reprodução & Climatério, podendo ser recusados, aceitos sem correções ou aceitos com sugestões de correções – neste último caso, são reencaminhados aos autores. Após aceitação definitiva, deverá ser redigida uma carta assinada por todos os autores, mencionando que o manuscrito não foi publicado anteriormente e concordando com a publicação e a transferência de copyright para Revista Reprodução & Climatério. Os editores reservam-se o direito de fazer alterações gramaticais e estruturais que julgarem necessárias.

O sofrimento das mulheres importa ao Supremo Tribunal Federal

The plight of women matters to the Supreme Court

Após longa espera, o Supremo Tribunal Federal (STF) concluiu, em abril de 2012, o julgamento da Ação de Descumprimento de Preceito Fundamental 54 (ADPF 54), que tratava da interrupção da gravidez em casos de anencefalia. A ciência é contundente nesses casos. Trata-se de anomalia fetal congênita grave, incurável e incompatível com a vida. Erro de fechamento do tubo neural que implica em ausência do encéfalo e do crânio. Apenas algumas funções vegetativas não relacionais estão mantidas pelo tronco cerebral remanescente, a exemplo dos batimentos cardíacos. A maior parte desses fetos terá esses batimentos espontaneamente terminados, ainda dentro do útero. Os que, ao nascimento, ainda os apresentarem, cessarão em poucas horas ou dias, sem exceção. Fetos com anencefalia não possuem qualquer atividade cortical que indique vida, analogamente ao que se admite, na medicina e no direito, nos casos de morte cerebral. Esse era o ponto fundamental da ADPF 54.

A interrupção dessa gravidez não deveria ser tratada como aborto criminoso, por não existir vida a ser tutelada pelo Estado no natimorto cerebral. Nesse sentido, a ADPF 54 se distingue largamente da despenalização do aborto, como advertido por vários ministros, entre eles Ayres Britto, ao ressaltar que «todo aborto é uma interrupção de gestação, mas nem toda interrupção de gestação é um aborto». Oito dos dez ministros do STF entenderam a inexistência de crime em interromper essas gestações. Prevaleceu a razoabilidade e o respeito ao Estado laico, que separa as decisões da esfera do direito das questões religiosas em torno do tema. Assim, passa a mulher a ter o direito de escolher o rumo da gestação do feto anencefálico. Caso não deseje ou não tenha condições emocionais de mantê-la até o termo, ela poderá receber a assistência médica e psicológica necessária, tanto para o abortamento como para a indução antecipada do parto, sem que para isso tenha que solicitar permissão ao Poder Judiciário. Não é pequena a diferença. A busca pela autorização judicial era uma barreira para muitas mulheres, particularmente as mais desfavorecidas, que nem sempre tinham seu apelo atendido. Também era um doloroso e pesado fardo, que mantinha e agravava o sofrimento, a indignidade e a condição comparável à tortura de mulheres fragilizadas. Questões como essas foram oportunamente lembradas, como no voto do ministro Marco Aurélio, ao expressar consideração pelos direitos reprodutivos e pela autonomia das mulheres.

Desde os dias seguintes da votação, surgiram inquietações sobre os desdobramentos da decisão do STF, como a capacidade do sistema de saúde em diagnosticar e atender essas situações. Certamente enfrentamos o contraste de um país que conta com o melhor da medicina reprodutiva, mas não consegue garantir acesso igualitário a quem dela mais carece. Contudo, a decisão do STF não mudará a incidência da anencefalia no país, nem modificará as condições da assistência médica. Além disso, nos mais de 20 anos de alvarás concedidos para a interrupção de gestações com anencefalia, não há precedente de que os serviços de saúde não tenham garantido assistência. O diagnóstico ultrassonográfico também é seguro, desde a 12ª semana de gravidez. O respeitado Professor José Aristodemo Pinotti afirmava, com veemência, que existem duas situações na obstetrícia que não estão sujeitas a erro na ultrassonografia: a anencefalia e o óbito fetal. Não cabe, portanto, colocar em suspeição a capacidade do ginecologista e obstetra brasileiro em responder aos casos de anencefalia no Sistema Único de Saúde (SUS). A decisão do STF não interfere no direito das mulheres que desejam manter a gestação com anencefalia até o término. Mas, para aquelas que não podem fazê-lo, encerra com a imposição de um obstáculo desumano, fazendo um pouco menor o seu sofrimento.

Jefferson Drezett*

*Editor da Revista Reprodução & Climatério; Presidente da Comissão de Abortamento Legal da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana (SBRH); Membro do Consórcio Internacional para Aborto Medicamentoso; Coordenador do Núcleo de Violência Sexual e Aborto Legal do Hospital Pérola Byington – São Paulo (SP), Brasil.

An experimental investigation on effect of *Laurus nobilis* L. on gestation

Investigação experimental sobre o efeito de *Laurus nobilis* L. na gestação

Flávia Vieira Lopes¹, Priscila Tonial Foscarini¹, Flávia Corvello da Silva¹, Tatiana Montanari¹



Tatiana Montanari é bióloga formada pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), com mestrado em Biologia Celular na Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) e doutorado em Biologia Celular e Tecidual pela Universidade de São Paulo (USP). É professora associada do Departamento de Ciências Morfológicas do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da UFRGS, onde coordena o Laboratório de Biologia da Reprodução e desenvolve projetos na linha de pesquisa “Efeito de plantas medicinais utilizadas como reguladoras da fertilidade sobre a reprodução e o desenvolvimento embrionário e fetal”.

Abstract

Laurus nobilis L. is an aromatic plant commonly used for culinary and medicinal purposes. However, berry or leaf decoction is taken to induce menstruation and abortion. In this sense, this study was conducted to evaluate its abortive and teratogenic potential. Aqueous and hydroalcoholic extracts of *L. nobilis* leaves were orally administered to mice from the first to the third day of pregnancy (preimplantation period), from the fourth to the sixth day of pregnancy (implantation period) or from the seventh to the ninth day of pregnancy (early organogenesis). On the 18th day of pregnancy, the number of *corpora lutea*, implantation sites, embryonic resorptions, and fetuses was recorded. The fetuses were examined for malformations and skeletal anomalies. Embryos were collected on the fourth gestational day for morphological analysis. Estrogenic activity was verified by uterine assay on sexually immature females. The presence of degenerated embryos and dead fetuses resulted in a significant amount in the group treated with hydroalcoholic extract from the first to the third gestational day. In this group, placenta and fetus' weight were significantly decreased, and many fetuses presented a delayed bone development. When embryos collected on the fourth gestational day were analyzed, a higher frequency of oocyte or zygote to ten cell-embryo and a lesser frequency of morula or blastocyst were found in *L. nobilis*-treated groups. No uterotrophic effect was observed. The findings obtained in this experimental investigation suggest embryotoxicity by *L. nobilis*.

Uniterms: *Laurus nobilis*; Medicinal plant; Abortive agent; Embryotoxicity; Pregnancy.

Resumo

Laurus nobilis L. é uma planta aromática comumente usada para propósitos culinários e medicinais. Entretanto a decocção dos frutos ou folhas é tomada para induzir a menstruação e o aborto. Nesse sentido, este estudo foi conduzido para avaliar seu potencial abortivo e teratogênico. O extrato aquoso e o extrato hidroalcoólico das folhas de *L. nobilis* foram administrados oralmente a camundongos do primeiro ao terceiro dia de gestação (período pré-implantação), do quarto ao sexto dia de gestação (período em que ocorre a implantação) ou do sétimo ao nono dia de gestação (início da organogênese). No 18º dia de gestação, foi registrado o número de corpos lúteos, sítios de implantação, reabsorções embrionárias e fetos. Os fetos foram examinados para a presença de malformações e anomalias esqueléticas. Embriões foram coletados no quarto dia de gestação para análise morfológica. Atividade estrogênica foi verificada pelo ensaio uterino em fêmeas sexualmente imaturas. Um número significativo de embriões degenerados e fetos mortos foi observado no grupo tratado com o extrato hidroalcoólico do primeiro ao terceiro dia de gestação. Nesse grupo, o peso das placentas e dos fetos diminuiu significativamente, e muitos fetos apresentaram um desenvolvimento ósseo retardado. Na análise dos embriões coletados no quarto dia gestacional, uma frequência maior de oócito ou zigoto a embrião de dez células e uma frequência menor de mórula ou blastocisto foram encontradas nos grupos tratados com *L. nobilis*. Efeito uterotrófico não foi observado. Os resultados obtidos nesta investigação experimental sugerem embriotoxicidade por *L. nobilis*.

Unitermos: *Laurus nobilis*; Planta medicinal; Agente abortivo; Embriotoxicidade; Gestação.

¹Laboratório de Biologia da Reprodução; Departamento de Ciências Morfológicas do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) – Porto Alegre (RS), Brasil.

Endereço para correspondência: Tatiana Montanari – Departamento de Ciências Morfológicas – Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Rua Sarmento Leite, 500 – CEP 90050-170 – Porto Alegre (RS), Brasil – E-mail: t.montanari@bol.com.br

Fonte de financiamento: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS) e Pró-reitoria de Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Conflito de interesse: nada a declarar.

Introduction

Laurus nobilis L. (Lauraceae family) is commonly used to medicinal and culinary purposes. However, berry or leaf decoction is taken to correct menstrual delays and to induce abortion^{1,2}. This study was conducted to verify its abortive potential and mechanism of action. The same methodology employed to evaluate other plants was used to achieve this aim³⁻⁶. The experimental model was the pregnant mouse, and the reproductive parameters were evaluated after the administration on the preimplantation, implantation or early organogenesis period. The fetuses were examined for anomalies and malformations, because if pregnancy is not interrupted, the herb might be teratogenic. Embryotoxicity activity was assessed by morphological analysis of the preimplantation embryos, and estrogenic activity was investigated by uterine bioassay.

Material and Methods

Plant material

L. nobilis leaves were collected from a garden at Caxias do Sul, in Rio Grande do Sul state, and they were dried in a ventilated place at room temperature for 15 days.

The aqueous extract was prepared by decoction, boiling for 15 minutes 5 g of dried leaves with 300 mL of distilled water. After lyophilization, 10 mL of the aqueous extract had 4.7 mg of dry matter. Therefore, the yield was 2.82% in relation to the initial material.

The hydroalcoholic extract was made with 100.389 g of ground leaves using pestle and mortar and 1,000 mL of 70% ethanol. After maceration by 72 hours, the extract was filtered, concentrated in a rotary evaporator at 40°C and it was lyophilized, resulting 17.022 g. The yield was 16.96% in relation to the dried plant material.

The aqueous and lyophilized hydroalcoholic extracts were stored frozen from where they were taken, when required.

Animals

This study was carried out in the Laboratory of Reproduction Biology from the Department of Morphological Sciences at *Universidade Federal do Rio Grande do Sul* (UFRGS), and the procedures were approved by the UFRGS Animal Care and Ethics Committee.

CF1 mice were maintained under temperatures from 22 to 26°C and 12-hour light/dark cycle, with pellet diet (Nuvilab Cr 1, Nuvital, Colombo, PR, Brazil) and water *ad libitum*.

Abortive activity evaluation

Nulliparous female mice (two to three-month-old) were mated with male mice in a 2:1 ratio and examined for a vaginal plug in the following morning. The day when the vaginal plug was observed was considered as first gestational day (GD).

The females received 1,000 mg/kg/day of hydroalcoholic extract (suspended in distilled water in a proportion of 1,000 mg to 4 mL) or 4 mL/kg/day of aqueous extract (or distilled water as Control Group). The dose of 1,000 mg/kg was selected because it corresponds to that of the limit test in the guideline for reproduction and teratogenicity tests⁷.

The administration was oral, using a curved feeding needle and a 1 mL disposable syringe, restricted to the first half of the gestation, segmented in the periods preimplantation (first to third GD), implantation (fourth to sixth GD), and post-implantation (seventh to ninth GD). According to recommendations for reproductive toxicity using rodents, each group contained 20 animals⁷⁻⁹.

The animals were weighed on the first GD, on the first day of administration, on the day after the last dose, and on the 18th GD, when they were killed by cervical dislocation. The ovaries were collected, weighed and placed in a Petri dish with saline for counting their *corpora lutea* (or albicans) under a stereomicroscope. The uterus was opened for counting of live and dead fetuses, degenerated embryos and late resorptions, and it was incubated in 10% ammonium sulfide for ten minutes to count implantation sites and early resorptions¹⁰. The placentae and the live fetuses were weighed.

The fetuses were examined for external malformations and fixed either in Bouin's fluid for posterior analysis of internal malformations¹¹ or in 95% ethanol for staining with alizarin red S¹² and identification of skeletal anomalies, observation of the skull plates and counting of metacarpals, metatarsals, sternbrae and xiphisternum, ribs, lumbar vertebrae, and sacral and caudal vertebrae.

Preimplantation embryos analysis

Aiming at elucidating an embryotoxic effect, females received 1,000 mg/kg/day of hydroalcoholic extract or 4 mL/kg/day of aqueous extract (or distilled water) from the first to the third GD. Each group contained 20 animals. They were killed on the fourth GD between 2 and 5 p.m., and the embryos were collected in an embryo dish by flushing the uterine horns with 1 mL/horn of saline. The embryos were counted under stereomicroscope. After they were transferred to a microscope slide, using a mouth pipette, observed and photographed under light microscope in order to identify the development phase and morphological abnormalities.

Estrogenic activity evaluation

Sexually immature females (23 to 25-day-old) received 1,000 mg/kg/day of hydroalcoholic extract or 4 mL/kg/day of aqueous extract or distilled water orally for 3 days. Each group contained ten animals. If the vagina was opened, smears were taken and stained by Shorr's technique¹³ to evaluate the extent of vaginal cornification. The females were weighed on the first day of administration and on the day after the last dose, when they were killed, and uteri were collected and weighed¹⁴.

Statistical analysis

The weight of the body, ovary, placenta, fetus and uterus and the number of *corpora lutea*, implantation sites and live fetuses were expressed as mean $\pm$ standard deviation and analyzed by one-way ANOVA, post hoc multiple comparisons Dunnett *t* test. The initial and final weight difference was analyzed by the Student's *t*-test.

The number of resorptions, degenerated embryos and dead fetuses, the reproductive indices, the skeletal and teratological

data and the results obtained from embryos analysis were expressed as median and quartiles range, and they were analyzed by the Kruskal-Wallis test when all groups were compared or the Mann-Whitney's U-test when a treatment group was compared to the Control Group^{9,15,16}.

A probability level of less than 5% was considered as significant.

Results

Abortive activity evaluation

There was significant corporal gain in all groups, even during the administration period. There was no significant difference in body weight between the treated and control groups.

The effect of *L. nobilis* on the reproductive parameters and rates is shown in Tables 1 and 2. The number of *corpora lutea*, implantation sites, resorptions, and live fetuses was not altered by extracts. However, the sum of degenerated embryos and dead fetuses was significant in the hydroalcoholic extract-treated group from the first to the third GD (Table 1). Out of the 20 treated females, 9 had 13 degenerated embryos and dead fetuses in total.

Table 1 – Effect of *Laurus nobilis* on reproductive parameters

Group	<i>Corpora lutea</i>	Implantation sites	Embryonic resorptions	Degenerated embryos and dead fetuses	Live fetuses
First to third GD					
Control	15.85 $\pm$ 1.84	9.95 $\pm$ 6.49	1 [0–2]	0 [0–0]	8.15 $\pm$ 5.99
Aqueous extract	15.8 $\pm$ 1.58	12.05 $\pm$ 4.67	2 [1–3]	0 [0–0]	9.45 $\pm$ 4.36
Hydroalcoholic extract	15.85 $\pm$ 2.0	11.9 $\pm$ 4.93	1.5 [0–3.5]	0 [0–1]*	8.95 $\pm$ 4.55
Fourth to sixth GD					
Control	17.25 $\pm$ 2.02	13.1 $\pm$ 4.53	1 [0–3]	0 [0–0]	11.25 $\pm$ 4.36
Aqueous extract	15.8 $\pm$ 2.21	10.95 $\pm$ 5.23	1 [0–4]	0 [0–0]	8.55 $\pm$ 4.68
Hydroalcoholic extract	16.15 $\pm$ 1.93	13.4 $\pm$ 5.28	2 [1–2]	0 [0–0]	11.15 $\pm$ 4.33
Seventh to ninth GD					
Control	16.2 $\pm$ 2.44	11.1 $\pm$ 5.92	1 [0–2]	0 [0–0.5]	9.65 $\pm$ 5.16
Aqueous extract	15.35 $\pm$ 1.95	10.75 $\pm$ 6.22	1 [0–4]	0 [0–0]	8.35 $\pm$ 5.51
Hydroalcoholic extract	16.83 $\pm$ 2.57	11.55 $\pm$ 5.84	2 [0–3]	0 [0–0]	9.6 $\pm$ 5.07

GD: gestational day; *significant difference: $p=0.01$, Kruskal-Wallis; $p=0.004$, Mann-Whitney's U-test.

Table 2 – Effect of *Laurus nobilis* on reproductive rates (%)

Group	Implantation rate ^a	Resorption rate ^b	Death rate ^c	Birth rate ^d
First to third GD				
Control	85.4 [22.5–97.2]	4.6 [0–29.2]	0 [0–0]	86.2 [53.5–100]
Aqueous extract	87.1 [67.4–96.7]	14.3 [7.4–31.3]	0 [0–0]	82.3 [62.0–87.9]
Hydroalcoholic extract	82.8 [61.5–94.3]	13.3 [0–27.8]	0 [0–7.2]*	77.4 [56.4–89.9]
Fourth to sixth GD				
Control	83.3 [65.0–92.3]	6.1 [0–20.1]	0 [0–0]	89.3 [75.7–97.2]
Aqueous extract	81.6 [48.5–97.4]	15 [0–28.1]	0 [0–0]	76.8 [47.7–91.4]
Hydroalcoholic extract	93.3 [80.6–97.2]	11.2 [6.5–16.0]	0 [0–0]	85.2 [75.7–91.3]
Seventh to ninth GD				
Control	81.6 [39.8–100]	7.9 [0–12.9]	0 [0–3.1]	85.7 [76–93.5]
Aqueous extract	87.5 [47.2–100]	8.4 [0–26.7]	0 [0–0]	73.3 [28.6–91.6]
Hydroalcoholic extract	76.1 [58.7–92.8]	14.8 [0–21.8]	0 [0–0]	80.5 [72.7–87.5]

GD: gestational day; ^aimplantation rate = (number of implantation sites/number of corpora lutea) $\times$ 100; ^bresorption rate = (number of resorptions/number of implantation sites) $\times$ 100; ^cdeath rate = (number of degenerated embryos and dead fetuses/number of implantation sites) $\times$ 100; ^dbirth rate = (number of live fetuses/number of implantation sites) $\times$ 100; *significant difference: $p=0.011$, Kruskal-Wallis; $p=0.003$, Mann-Whitney's U-test.

In this period of administration, a control female had one, and four females treated with aqueous extract had five degenerated embryos and dead fetuses. Due to the high incidence of degenerated embryos and dead fetuses in the hydroalcoholic extract-treated group, the death rate was significantly different between the groups (Table 2).

In the experiment with administration from the first to the third GD, the weights of the placentae and fetus were significantly different between the groups, due to the lesser weight in the hydroalcoholic extract-treated group (Table 3). The weight of the fetus was also significantly lesser in the group treated with this extract from the seventh to the ninth GD.

Statistical analysis did not identify significant differences to distribution of external and internal malformations and skeletal anomalies between the groups, but a significant inferior number of metacarpals, metatarsals, sternebrae, sacral and caudal vertebrae was observed in the group treated with the hydroalcoholic extract from the first to the third GD and groups treated with the extracts from the seventh to ninth GD.

Preimplantation embryos analysis

When the extracts were administered from the first to the third GD for morphological analysis of the preimplantation embryos, many females had weight loss, resulting in a significant

loss in the aqueous extract-treated group and in an absence of significant gain in the hydroalcoholic extract-treated group. By observation of the embryos collected on the fourth GD, a higher frequency of oocyte or zygote to ten cell-embryo was found in the groups treated with aqueous and hydroalcoholic extracts, decreasing the frequency of morula and blastocyst, respectively (Table 4, Figures 1 to 3).



Figure 1 – Normal blastocyst obtained from Control female on the fourth gestational day.

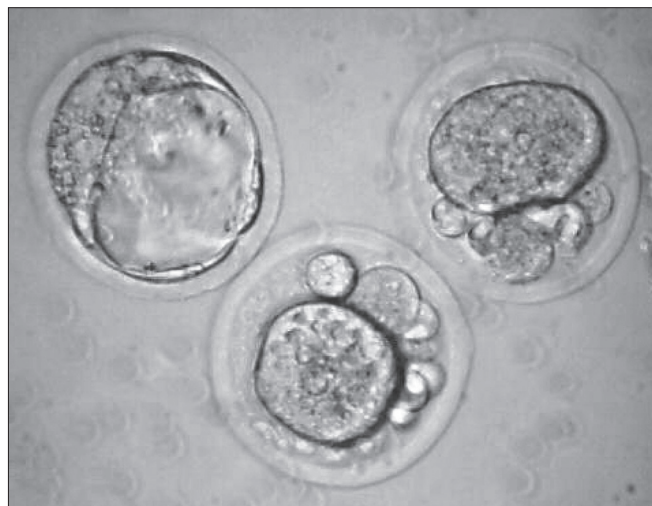


Figure 2 – Normal blastocyst and two fragmented oocytes/zygotes obtained from a female treated with *Laurus nobilis* aqueous extract.

Table 3 – Effect of *Laurus nobilis* in the weight of ovary, placenta, and fetus (mg)

Group	Ovary	Placenta	Fetus
First to third GD			
Control	12.15±1.81	111.51±26.48	980.09±118.03
Aqueous extract	11.93±2.75	101.04±16.91	921.69±93.11
Hydroalcoholic extract	12.45±2.18	90.88±7.37*	876.70±61.13*
Fourth to sixth GD			
Control	12.6±1.52	98.65±11.90	913.66±90.13
Aqueous extract	11.65±2.07	104.7±12.57	920.68±81.56
Hydroalcoholic extract	12.73±1.75	92.64±11.52	873.27±75.12
Seventh to ninth GD			
Control	12.65±2.21	98.30±10.13	944.60±71.93
Aqueous extract	12.73±1.85	103.88±16.64	917.82±93.03
Hydroalcoholic extract	13.88±2.41	97.75±11.82	877.01±84.86**

GD: gestational day; *significant difference: $p=0.004$, ANOVA post-hoc Dunnett's *t*-test; **significant difference: $p=0.041$, ANOVA post-hoc Dunnett's *t*-test.

Table 4. Effect of *Laurus nobilis* administered during the preimplantation period on the development phase and morphological aspect (%) of embryos on the fourth gestational day

Group	Oocyte or zygote to 10 cell-embryo	Morula	Blastocyst	Normal morphology
Control	0 [0–10.1]	10 [0–22.7]	86.1 [61.3–96.5]	96.2 [79.5–100]
Aqueous extract	9.1 [0–34.5]	0 [0–3.6]**	84.5 [43.6–95.9]	88.2 [46.6–100]
Hydroalcoholic extract	22.7 [0–60.7]**	10.1 [0–16.1]	61.9 [11.1–88.9]	77.4 [36.6–100]

Difference between the groups: * $p=0.021$, Kruskal-Wallis; difference to the Control Group: * $p=0.007$; ** $p=0.056$, Mann-Whitney's U-test.

Estrogenic activity evaluation

The sexually immature females had neither vaginal opening and cornification nor uterotrophic effect with the administration (Table 5). Therefore, *L. nobilis* decoction and extract demonstrated no estrogenic activity by this bioassay.

Discussion

L. nobilis (laurel) is commonly used in culinary and herbal Medicine, but berry or leaf decoction is taken to induce menstruation and abortion. Aiming at evaluating their effect on gestation, this study was delineated.

Dried leaf aqueous and hydroalcoholic extracts were prepared, resulting in a yield of 2.82 and 16.96%, respectively. A minimum dose and a maximum dose were administered: 4 mL (1.88 mg)/kg/day of aqueous extract and 1,000 mg/kg/day of hydroalcoholic extract.

In the abortive activity assessment, female mice received orally the extracts on the preimplantation (first to third GD), implantation (fourth to sixth GD) or early organogenesis (seventh

to ninth GD) period, and the reproductive parameters were evaluated on 18th GD. The presence of degenerated embryos and dead fetuses was significant in the group treated with the leaf hydroalcoholic extract from the first to the third GD. In this group, the weights of the placenta and the fetus were significantly lesser, and the fetuses exhibited reduced ossification, supporting the findings of lesser fetuses.

These results suggested embryotoxicity by *L. nobilis*, and experiment for evaluating the development phase and the morphological aspect of the preimplantation embryos was executed. The aqueous and hydroalcoholic extracts were administered from the first to the third GD, and the dams were killed on fourth GD. A higher frequency of oocyte or zygote to ten cell-embryo and a lesser frequency of morula or blastocyst were found in the treated groups.

The essential oil of *Cinnamomum zeylanicum*, other species from Lauraceae family, significantly decreased the number of nuclei of embryos collected on the fourth GD¹⁷.

Using immature sexually females, the extracts did not promote an uterotrophic effect. Therefore, estrogenic activity was not exhibited by *L. nobilis*.

The results suggest that *L. nobilis* has an abortive potential, and its mechanism of action is non-hormonal, possibly related to cytotoxicity. *L. nobilis* is also used popularly to treat cancer and skin diseases, and investigations *in vitro* found an anti-tumoral and cytotoxic effect, via inhibition of the NF κ B pathway¹⁸.

Conclusion

Significant presence of degenerated embryos and dead fetuses was observed in the *L. nobilis* hydroalcoholic extract-treated group on the preimplantation period. In this group, the weights of placenta and fetus were significantly decreased, and many fetuses presented a delayed bone development. When embryos collected on the fourth GD were analyzed, a higher frequency of oocyte or zygote to ten cell-embryo and a lesser frequency of morula or blastocyst were found in *L. nobilis*-treated groups. These findings suggest embryotoxicity by *L. nobilis*.

Acknowledgments

The authors thank Professor Grace Gosmann from the Faculty of Pharmacy for using evaporator and lyophilizer, and Professor Matilde Elena Achaval from the Department of Morphological Sciences for using photographic microscope.



Figure 3 – Blastocyst and an abnormal six cell-embryo obtained from a female treated with *Laurus nobilis* hydroalcoholic extract.

Table 5 – Effect of *Laurus nobilis* on body weight (g) and relative uterine weight (mg/100 g) of immature females

Group	Initial weight	Final weight	Relative uterine weight
Control	10.68 $\pm$ 1.47	13.59 $\pm$ 1.72	85.92 $\pm$ 15.45
Aqueous extract	10.83 $\pm$ 1.22	13.66 $\pm$ 1.92	84.01 $\pm$ 16.58
Hydroalcoholic extract	10.73 $\pm$ 0.60	13.88 $\pm$ 0.93	92.48 $\pm$ 12.0

References

1. Saha JC, Savini EC, Kasinathan S. Ecobolic properties of Indian medicinal plants. Part I. Ind J Med Res. 1961;49:130-51.
2. Farnsworth NR, Bingel AS, Cordell GA, Crane FA, Fong HHS. Potential value of plants as sources of new antifertility agents I. J Pharm Sci. 1975;64(4):535-98.
3. Montanari T, Bevilacqua E. Effect of *Maytenus ilicifolia* Mart. on pregnant mice. Contraception. 2002;65(2):171-5.
4. Freitas TG, Augusto PM, Montanari T. Effect of *Ruta graveolens* L. on pregnant mice. Contraception. 2005;71(1):74-7.
5. Barilli SLS, Santos ST, Montanari T. An experimental investigation on *Luffa operculata* (L.) Cogn. (buchinha-do-norte) as abortifacient plant. Reprod Clim. 2007;22:165-8.
6. Barilli SLS, Montanari T. An experimental investigation on effect of the medicinal plant *Pfaffia glomerata* (Spreng.) Pedersen on gestation. Reprod Clim. 2008;23:72-6.
7. Hansen E, Meyer O. Animals models in reproductive toxicology. In: Svendren P, Hau J. Handbook of laboratory animal science. Boca Raton: CRC Press; 1994. v. 2. p. 17-27.
8. Dixon RL, Hall JR. Reproductive toxicology. In: Hayes AW. Principles and methods of toxicology. New York: Raven Press; 1982. p. 107-40.
9. Manson JM, Zenick H, Costlow RD. Teratology test methods for laboratory animals. In: Hayes AW. Principles and methods of toxicology. New York: Raven Press; 1982. p. 141-84.
10. Salewski E. Färbemethode zum makroskopischen Nachweis von Implantationsstellen am Uterus der Ratte. Archiv Pathol Pharmacol. 1964;247:367.
11. Barrow MV, Taylor WJ. A rapid method for detecting malformations in rat fetuses. J Morphol. 1969;127(3):291-305.
12. Dawson AB. A note on the staining of the skeleton of cleared specimens with Alizarin Red S. Stain Technol. 1926;1:123-4.
13. Shorr E. A new technique for staining vaginal smears: III, a differential stain. Science. 1941;94(2449):545-6.
14. Rubin BL, Dorfman AS, Black L, Dorfman RI. Bioassay of estrogens using the mouse uterine response. Endocrinology. 1951;49(4):429-39.
15. Weil CS. Selection of the valid number of sampling units and a consideration of their combination in toxicological studies involving reproduction, teratogenesis or carcinogenesis. Food Cosmet Toxicol. 1970;8(2):177-82.
16. McCaughran DA, Arnold DW. Statistical models for numbers of implantation sites and embryonic deaths in mice. Toxicol Appl Pharmacol. 1976;38(2):325-33.
17. Domaracký M, Rehák P, Juhás Š, Koppel J. Effects of selected plant essential oils on the growth and development of mouse preimplantation embryos *in vivo*. Physiol Res. 2007;56(1):97-104.
18. Kaileh M, Vanden Berghe W, Boone E, Essawi T, Haegeman G. Screening of indigenous Palestinian medicinal plants for potential anti-inflammatory and cytotoxic activity. J Ethnopharmacol. 2007;113(3):510-6.

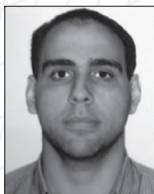
Recebido em: 15/11/2011

Aprovado para publicação em: 20/12/2011

Prevalência de prenhez ectópica em fertilização assistida clássica e injeção intracitoplásmica de espermatozoide

Prevalence of ectopic pregnancy in assisted fertilization classical and intracytoplasmic sperm injection

Tarik Kassem Saidah¹, Waldemar Naves do Amaral², Luiz augusto A. Batista³, Vanessa Aparecida Fabiano Furtado⁴, Waldemar Naves do Amaral Filho⁵, Kassem Saidah⁶



Tarik Kassem Saidah foi formado em Medicina pela Universidade de Gurupi (UNIRG), possui especialização em Ginecologia e Obstetrícia pela Santa Casa de Misericórdia de Goiânia (GO). Atualmente é Professor de Ginecologia e Obstetrícia da Pontifícia Universidade Católica (PUC) de Goiás e da Universidade Unievangélica de Anápolis (GO).

Resumo

Objetivo: O presente estudo visou avaliar a prevalência de gestação ectópica e heterotópica em pacientes submetidas à fertilização *in vitro* (FIV) e o perfil das pacientes acometidas por essa doença. **Materiais e métodos:** Foi realizado um estudo transversal retrospectivo em 555 prontuários de pacientes pós-FIV clássica e injeção intracitoplásmica de espermatozoide (ICSI), no período de janeiro de 2009 a fevereiro de 2011, para avaliar a prevalência de gestação ectópica e heterotópica. Foi avaliado o perfil das pacientes acometidas com prenhez ectópica, quanto à média de idade, indicação da FIV, número de folículos coletados, número de ovócitos secundário (M2), número de embriões transferidos e local de transferência no útero. **Resultados:** A prevalência de prenhez ectópica foi de 2,1% e de gestações heterotópicas foi de 1:272 gestações. O perfil da paciente com prenhez ectópica pós-fertilização assistida foi mulher jovem, 32 anos, com esposo jovem, 33,9 anos, tendo como comprometimento o fator tubário, seguido de fator ovariano, com boa resposta ovariana aos indutores, e número de embriões transferidos maior ou igual a 3. **Discussão:** A prevalência de gestação ectópica varia de 0,3 a 1,4% de todas as gestações espontâneas, e a incidência de uma gestação heterotópica é de 1:30.000. Na FIV, a incidência de ectópica varia de 2,2 a 8,6%, e, em grupo com comprometimento tubário, essa taxa pode ser ainda maior, chegando a 11%. Gestações heterotópicas ocorrem na incidência de 1:500 gestações com técnicas de reprodução *in vitro*. Dentre os fatores de risco citados na literatura, destaca-se, como o principal, o fator tubário, e outros como: maior número de embriões transferidos, patologias maternas e técnica de implantação. A prevalência de prenhez ectópica no presente estudo foi de 2,1%, e de gestação heterotópica foi 1:272, dados semelhantes aos resultados encontrados na literatura.

Unitermos: Gravidez ectópica; Fertilização *in vitro*; Injeções de espermatozoide intracitoplásmicas.

Abstract

Purpose: This study aimed to estimate the prevalence of ectopic pregnancy and heterotopic in patients undergoing in vitro fertilization (IVF), and to evaluate the profile of the patient affected by this disease. **Materials and methods:** A cross-sectional retrospective study with 555 medical records of patients post classical IVF and intracytoplasmic sperm injection (ICSI), from January 2009 to February 2011 to assess the prevalence of ectopic and heterotopic pregnancy. We evaluated the profile of patients affected with ectopic pregnancy, as the average age, indication for IVF, number of follicles collected, number of secondary oocytes (M2), number of embryos transferred and that local that they were transferred in utero.

Trabalho realizado na Clínica Fértil Diagnósticos – Goiânia (GO), Brasil.

¹Professor de Ginecologia e Obstetrícia da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO) – Goiânia (GO), Brasil; Professor de Ginecologia e Obstetrícia da Unievangélica – Anápolis (GO), Brasil.

²Professor do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (UFG) – Goiânia (GO), Brasil; Presidente Nacional da Sociedade Brasileira de Ultrassonografia (SBUS), gestões 2002/2005 e 2005/2008 – São Paulo (SP), Brasil; Pós-graduado (Doutorado) em Medicina pelo Instituto de Patologia e Saúde Tropical da UFG – Goiânia (GO), Brasil.

³Pós-graduando (Mestrado) em Engenharia da Computação pela UFG; Professor do Departamento da Faculdade de Medicina da UFG – Goiânia (GO), Brasil.

⁴Médica da Clínica Pró-Mulher – Goiânia (GO), Brasil.

⁵Acadêmico de Medicina da Universidade Católica de Brasília (UCB) – Brasília (DF), Brasil.

⁶Professor de Ginecologia e Obstetrícia da PUC-GO – Goiânia (GO), Brasil.

Endereço para correspondência: Clínica Fértil – Unidade Marista – Alameda Coronel Joaquim Bastos, 243 – Setor Marista – CEP 74175-150 – Goiânia (GO), Brasil – E-mail: tsaidah@hotmail.com

Results: The prevalence of ectopic pregnancy was 2.1% and heterotopic pregnancy was 1:272 pregnancies. The profile of patients with ectopic pregnancy after assisted fertilization was young woman, 32 years old, with young husband, 33.9 years, with the commitment tubal factor, followed by ovarian factor, with good ovarian response to inducers, and number of embryos transferred greater than or equal to 3. **Discussion:** The prevalence of ectopic pregnancy ranges from 0.3 to 1.4% of all pregnancies spontaneously, and the incidence of pregnancy heterotopic is 1:30,000. In IVF, the incidence of ectopic pregnancy varies from 2.2 to 8.6% and in the group with tubal involvement the rate may be even higher, reaching 11%. Heterotopic pregnancies occur in the incidence of 1:500 pregnancies with breeding techniques in vitro. Among the risk factors cited in the literature, stands out as the principal, tubal factor, and others as higher number of embryos transferred and maternal pathologies implantation technique. The prevalence of ectopic pregnancy in this study was 2.1%, and of heterotopic pregnancy was 1:272, similar to data reported in the literature.

Uniterms: Pregnancy, ectopic; Fertilization in vitro; Sperm injections, intracytoplasmic.

Introdução

Prenhez ectópica (PE) é definida como a implantação do blastocisto em qualquer outro tecido fora da cavidade uterina. A maioria das gestações ectópicas implanta na região ampolar das tubas, seguida pela região ístmica, fímbrias e região cornual, essas regiões constituem aproximadamente 95% de todas as gestações ectópicas¹.

Na população geral, a incidência de gestação ectópica varia de 0,3 a 1,4%^{2,3}; enquanto, a incidência de uma gestação tópica, associada à gestação ectópica, é de 1:30.000. Os fatores de risco associados à população geral incluem: doença inflamatória pélvica, endometriose, comprometimento tubário (cirurgia prévia ou prenhez ectópica) e tabagismo.

As taxas de gestação ectópica e heterotópica são maiores nas gestações com fertilização *in vitro* (FIV)⁴. Nas gestações com FIV, as taxas de gestações ectópicas variam de 2,2 a 8,6%; porém, em grupo com comprometimento tubário, essa taxa pode ser maior, chegando a 11%. As gestações heterotópicas ocorrem na incidência de 1:500 gestações, com técnicas de reprodução *in vitro*^{5,6}.

Embora as taxas de mortalidade devido à prenhez ectópica venham diminuindo significativamente nos últimos 30 anos, essa ainda é uma das principais causas de morte no primeiro trimestre⁷.

Teoricamente, deveria ocorrer uma diminuição na incidência dessa patologia nas técnicas de FIV, já que, nessa, as trompas não estão diretamente envolvidas. Porém, muitos estudos vêm demonstrando sua alta incidência, aumentando assim os questionamentos sobre a fisiopatologia envolvida⁶.

Na FIV, quatro fatores de risco foram identificados como sendo os principais⁸:

- Diferença hormonal do meio;
- Característica da saúde reprodutiva da mulher infértil;
- Aspectos técnicos;
- Potencial de implantação embrionária.

Diferença hormonal do meio

Uma das diferenças entre a concepção natural e a da FIV é a variedade hormonal encontrada durante a implantação⁸.

Alguns estudos defendem que níveis de progesterona adequados manteriam o útero em repouso, diminuindo as contrações e, com isso, o fluxo retrógrado para as trompas⁹. O aumento do estrogênio aumentaria o peristaltismo tubário, bem como o batimento ciliar.

Característica da saúde reprodutiva da mulher infértil

A mulher infértil apresenta características próprias, que poderiam aumentar o risco de gestação ectópica comparada à população geral. Patologias, como alteração da anatomia tubária, endometriose e qualidade do óvulo fertilizado, são apontadas como fatores de risco.

Patologias tubárias

As patologias tubárias foram identificadas como fator de risco para prenhez ectópica, em gestações com fertilização natural. Estudos recentes demonstram que esse risco permanece nas FIV. Tal risco deve-se ao mecanismo de que quando o embrião entra em contato com as tubas, por via retrógrada, se essas estiverem saudáveis, mantém a capacidade de transportar o embrião de volta à cavidade uterina¹⁰. Lesões tubárias, como hidrossalpinge, doença inflamatória pélvica, tabagismo e infecções bacterianas, são fatores de pior prognóstico^{6,8,11}.

Endometriose

O mecanismo do risco, em portadoras de endometriose, ainda não está explicado, mas pode ter uma correlação com a lesão do tecido, bem como uma disfunção significativa do peristaltismo tubário, em comparação com controles de pacientes sem endometriose.

Qualidade do óvulo

Alguns pequenos estudos, limitados pelo tamanho da amostra, demonstram que pacientes com baixo risco para alterações cromossômicas apresentam taxas menores de gestação ectópica, mas o mecanismo não pôde ser explicado¹².

Aspectos técnicos da fertilização

O sucesso da fertilização, bem como a implantação, depende de variáveis como tipo do cateter, carregamento do mesmo, colocação do embrião e contaminação do cateter¹³. O tipo do cateter pode ser de material rígido ou maleável. Os cateteres mais rígidos facilitam a colocação, porém são mais traumáticos causando sangramentos, traumas e, consequentemente, estimulam contrações uterinas. Cateteres maleáveis causam menores lesões endometriais. Na literatura, o benefício de um cateter sobre o outro é controverso¹⁴⁻¹⁶. Com relação ao carregamento do cateter, os riscos são minimizados com a diminuição da coluna de ar e do volume infundido. Knutzen et al.¹⁷ Sabe-se que há uma correlação direta entre o volume infundido e as taxas de prenhez ectópica. Atualmente utiliza-se o volume de 15 a 20 microlitros¹⁸. O local onde deve ser colocada a ponta do cateter é de extrema importância. Waterstone et al.¹⁹ demonstraram taxa de fertilização maiores, quando implantados a menos de 5 mm do fundo uterino²⁰. Na FIV, utilizando-se embriões 'frescos', acredita-se que ocorra uma produção maior de progesterona por múltiplos corpos lúteos que, associado ao progestágeno exógeno, teria um melhor relaxamento uterino e melhor receptividade endometrial. O atraso no desenvolvimento do embrião congelado pode provocar um tempo maior para sua implantação e consequentemente aumentar o risco de prenhez ectópica⁹.

Potencial de implantação embrionária

O potencial de implantação embrionária é dividido em duas variáveis que consistem no dia de transferência do embrião (3º dia em comparação ao 5º) e no número de embriões transferidos.

Acreditava-se que a transferência do blastocisto diminuiria a incidência de gestações ectópicas, porém estudos não demonstram essa ideia. Check et al.²¹ demonstraram taxas semelhantes para transferências blastocisto e embrião do 3º dia (3,9 *versus* 3,5, $p=0,8$). Além disso, um estudo subsequente demonstrou um aumento de gestações ectópicas na transferência de blastocisto. Rosman et al.²² avaliaram 4.186 fertilizações, e a taxa de gestação ectópica foi de 0,4% no 3º dia e 1,3% no 5º dia ($p=0,002$). Pensava-se que a diminuição da contratilidade uterina no final do fase lútea e o maior o diâmetro do blastocisto poderiam interferir na capacidade de refluxo através do óstio, funcionando como proteção contra a implantação na trompa. Todavia, o maior potencial de implantação do blastocisto, comparado ao estágio de clivagem, pode negatizar esses efeitos, contribuindo para a maior incidência de gestações ectópicas.

Clayton et al.⁶ demonstraram que o risco de gravidez ectópica em que 3 ou mais embriões foram transferidos, foi de 2,4–2,5%. No entanto, quando apenas 1–2 embriões foram transferidos, taxas de gravidez ectópica variaram de acordo com indicadores do potencial de implantação: 2,2% com nenhum presente indicador, 1,6% quando os embriões extras tinham sido criopreservados, 1,4% em embriões transferidos no 5º ao invés do 3º dia, e 1,4% quando embriões eram criopreservados e implantados no 5º dia.

Com relação ao tipo de FIV, comparando à forma clássica com injeção intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI), Clayton et al. demonstraram um fator protetor do ICSI, provavelmente pela principal indicação ser o fator masculino (*odds ratio* – OR=0,81, intervalo de confiança – IC95% 0,73–0,89) excluindo, assim, fatores femininos importantes, como os descritos. Porém, em análise multivariada, esse fator protetor desaparece (OR=0,92; IC95% 0,81–1,02).

Objetivo

O primeiro objetivo do trabalho foi avaliar a prevalência de prenhez ectópica em FIV. O objetivo secundário foi avaliar o perfil epidemiológico das pacientes com prenhez ectópica pós-FIV.

Materiais e métodos

Foi realizado um estudo transversal retrospectivo, em 555 prontuários de pacientes pós-FIV clássica e ICSI, no período de janeiro de 2009 a fevereiro de 2011, para avaliar a prevalência de gestação ectópica e heterotópica. Foi também avaliado o perfil epidemiológico das pacientes com PE pós-fertilização assistida, quanto a média de idade, indicação da FIV, número de folículos coletados, número de ovócitos secundário (M2), número de embriões transferidos e local de transferência no útero.

Resultados

A prevalência de prenhez ectópica foi de 2,1% e de gestações heterotópicas foi de 1:272 gestações. A média de idade das pacientes foi de 32,6 anos. A média do esposo foi de 33,9 anos (Tabela 1).

Cinquenta por cento das pacientes tiveram mais de 11 folículos coletados; 41,66% das pacientes tiveram 7 a 9 folículos M2 coletados, apresentando boa resposta ovariana (Tabela 2).

Tabela 1 – Distribuição de casos de prenhez ectópica pós-fertilização *in vitro*. Fértil, Goiânia, 2009–2011, segundo média da idade do casal

Sexo	Média da idade (anos)
Mulher	32,6
Homem	33,9

Tabela 2 – Distribuição de casos de prenhez ectópica pós-fertilização *in vitro*. Fértil, Goiânia, 2009–2011, segundo número de folículos coletados

Número de folículos	Número absoluto	Número relativo (%)
≤5	1	8,30
6–10	4	33,33
≥11	6	50,00
Não relatado	1	8,30

Tabela 3 – Distribuição de casos de prenhez ectópica pós-fertilização *in vitro*. Fértil, Goiânia, 2009–2011, segundo número de embriões transferidos

Número de embriões transferidos	Número absoluto	Número relativo (%)
≤2	1	8,30
3	5	41,66
≥4	6	50,00

Tabela 4 – Distribuição de casos de prenhez ectópica pós-fertilização *in vitro*. Fértil, Goiânia, 2009–2011, segundo indicação clínica

Indicação	Número absoluto	Número relativo (%)
Sem causa aparente	1	8,30
Fator masculino	3	25,00
Fator ovariano	4	33,33
Fator tubário	7	58,33

Com relação ao número de embriões transferidos, 50% das pacientes tiveram mais do que 4 embriões transferidos; 42,66% tiveram 3 embriões transferidos (Tabela 3).

O fator tubário estava presente como indicação de FIV em 58,33% das pacientes que apresentaram prenhez ectópica. As patologias ovarianas foram o segundo fator de indicação mais encontrado, 33,33% (Tabela 4).

Discussão

Foi encontrado um maior número de gestações ectópicas, em pacientes pós-FIV quando comparadas com gestações naturais. Dentre os fatores de risco citados na literatura, destaca-se o fator tubário, elevando a taxa para 11%. Outros fatores de risco são: o maior número de embriões transferidos, patologia materna e técnica de implantação. A prevalência de 2,1% é semelhante aos resultados encontrados na literatura. A prevalência de prenhez heterotópica pós-FIV encontrada foi de 1:272 casos. Neste trabalho mostrou-se que 58,33% das pacientes com PE pós-FIV tinham patologia tubária. Acima de 90% das pacientes tinham 3 ou mais embriões transferidos. O meio do útero foi o local de maior transferência, representando 50% das pacientes; 16% das pacientes tinham como local de implantação o fundo do útero.

O perfil da paciente com prenhez ectópica pós-fertilização assistida é mulher jovem, 32 anos, com esposo jovem, 33,9 anos, tendo como comprometimento o fator tubário, seguido de fator ovariano, com boa resposta ovariana aos indutores, boa captação ovocitária e número de embriões transferidos maior ou igual a 3.

Referências bibliográficas

- Abusheikha N, Salha O, Brinsden P. Extra-uterine pregnancy following assisted conception treatment. *Hum Reprod Update*. 2000;6(1):80-92.
- Alto W. Abdominal pregnancy. *Am Fam Physician*. 1990;41(1):209-14.
- Kisslerl S, Wiegatzl I, Kohll J, Rody A, Gaetje R, Kaufmann M. Repeated ectopic pregnancy after ICSI therapy and embryo transfer – a case report and literature review. *J Reproduktionsmed Endokrinol*. 2006;3(6):387-9.
- Donadio NF, Donadio N, Martins PT, Cambiaghi CDG. Gestação heterotópica: possibilidade diagnóstica após fertilização *in vitro*. A propósito de um caso. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2008;30(9):466-9.
- Nazari A, Askari HA, Check JH, O'Shaughnessy A. Embryo transfer technique as a cause of ectopic pregnancy in *in vitro* fertilization. *Fertil Steril*. 1993;60(5):919-21.
- Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, Jamieson DJ, Reynolds MA, Wright VC. Ectopic pregnancy risk with assisted reproductive technology procedures. *Obstet Gynecol*. 2006;107(3):595-604.
- Morelli SS, Keegan DA, Krey LC, Katz J, Liu M, Noyes N. Early serum interleukin-8 evaluation may prove useful in localizing abnormally implanted human gestations after *in vitro* fertilization. *Fertil Steril*. 2008;90(6):2068-72.
- Chang HJ, Suh CS. Ectopic pregnancy after assisted reproductive technology: what are the risk factors? *Curr Opin Obstetr Gynecol*. 2010;22(3):202-7.
- Fanchin R, Righini C, de Ziegler D, Olivennes F, Ledée N, Frydman R. Effects of vaginal progesterone administration on uterine contractility at the time of embryo transfer. *Fertil Steril*. 2001;75(6):1136-40.
- Strandell A, Thorburn J, Hamberger L. Risk factors for ectopic pregnancy in assisted reproduction. *Fertil Steril*. 1999;71(2):282-6.
- Tews G, Ebner T, Jesacher K. Besonderheiten der ektopen Schwangerschaft nach IVF/ICSI. *J Reproduktionsmed Endokrinol*. 2004;1(4):268-71.
- Pyrgiotis E, Sultan KM, Neal GS, Liu HC, Grifo JA, Rosenwaks Z. Ectopic pregnancies after *in vitro* fertilization and embryo transfer. *J Assist Reprod Genet*. 1994;11(2):79-84.
- Karikoski R, Aine R, Heinonen PK. Abnormal embryogenesis in the etiology of ectopic pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*. 1993;36(3):158-62.
- Schoolcraft WB, Surrey ES, Gardner DK. Embryo transfer: techniques and variables affecting success. *Fertil Steril*. 2001;76(5):863-70.

14. Wisanto A, Janssens R, Deschacht J, Camus M, Devroey P, Van Steirteghem AC. Performance of different embryo transfer catheters in human in vitro fertilization process. *Fertil Steril*. 1989;52(1):79-84.
15. Al-Shawaf T, Dave R, Harper J, Linehan D, Riley P, Craft I. Transfer of embryos into the uterus: how much do technical factors affect pregnancy rates? *J Assist Reprod Genet*. 1993;10(1):31-6.
16. Englert Y, Puissant F, Camus M, Van Hoeck J, Leroy F. Clinical study on embryo transfer after human in vitro fertilization. *J In Vitro Fertil Embryo Transfer*. 1986;3(4):243-6.
17. Knutzen V, Stratton CJ, Sher G, McNamee PI, Huang TT, Soto-Albros C. Mock embryo transfer in the early luteal phase. *Fertil Steril*. 1992;57(1):156-62.
18. Marcus SF, Macnamee M, Brinsden P. Heterotopic pregnancies after in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod*. 1995;10(5):1232-6.
19. Waterstone J, Curson R, Parsons J. Embryo transfer to low uterine cavity. *Lancet*. 1991;337(8754):1413.
20. Yovich JL, Turner SR, Murphy AJ. Embryo transfer technique as a cause of ectopic pregnancies in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1985;44(3):318-21.
21. Check JH, Choe JK, Katsoff B, Krotec JW, Nazari A. Ectopic pregnancy is not more likely following fresh vs frozen embryo transfer. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2005;32(2):95-6.
22. Rosman ER, Keegan DA, Krey L, Liu M, Licciardi F, Grifo JA. Ectopic pregnancy rates after in vitro fertilization: a look at the donor egg population. *Fertil Steril*. 2009;92(5):1791-3.

Recebido em: 30/03/2012

Aprovado para publicação em: 10/04/2012

Panorâmica da histeroscopia diagnóstica

Overview of hysteroscopy

Nayanne de Lima Malta¹, Priscilla Moreira de Souza Domingues¹, Waldemar Naves do Amaral²



Nayanne de Lima Malta é Graduada em Medicina pela Universidade Federal de Goiás (UFG). Ex-presidente da Liga de Obstetrícia e Saúde da Mulher do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da UFG.

Resumo

Objetivo: Avaliar o perfil das mulheres submetidas à histeroscopia diagnóstica a partir dos parâmetros: faixa etária, paridade, tipo de parto, principais indicações e achados ao exame. **Materiais e métodos:** Foi realizado um estudo retrospectivo por meio do levantamento de todas as histeroscopias diagnósticas realizadas em uma clínica particular de Goiânia, no período de outubro de 2009 a agosto de 2010. Destes, foram selecionados 701 casos para a avaliação. **Resultados:** Com relação à idade, 80,74% das pacientes submetidas à histeroscopia possuíam mais de 35 anos. Quanto à paridade, 72,47% das mulheres possuíam de um a quatro filhos, 18,40% eram nulíparas e somente 9,13% delas possuíam cinco ou mais filhos, sendo que 41,30% realizaram apenas parto cesáreo, 36,73% apenas parto normal e 21,97% realizaram ambos partos. As principais indicações foram: espessamento endometrial (42,10%) e pólipos (36,98%). Entretanto, os achados mais frequentes foram pólipos (36,85%), seguidos por espessamento endometrial (28,97%). **Conclusão:** O perfil da mulher submetida à histeroscopia diagnóstica foi o de mulheres com mais de 35 anos, com um a quatro filhos, preferencialmente nascidos por parto cesáreo. O espessamento endometrial foi a principal indicação e os pólipos foram os achados mais frequentes.

Unitermos: Diagnóstico; Histeroscopia.

Abstract

Objective: To evaluate the profile of women undergoing diagnostic hysteroscopy from the parameters: age, parity, delivery type, main indications and findings on examination. **Materials and methods:** A retrospective study was conducted by surveying all diagnostic hysteroscopy performed in a private clinic in Goiânia, during the period October 2009 to August 2010. Of these, 701 cases were selected for evaluation. **Results:** With regard to age, 80.74% of patients undergoing hysteroscopy had more than 35 years. As for parity, 72.47% of the women had one to four children, 18.40% were nulliparous, and only 9.13% of them had five or more children, while only 41.30% had delivered by caesarian 36.73% only normal delivery and 21.97% had both deliveries. The main indications were endometrial thickening (42.10%) and polyps (36.98%). However, the most frequent findings were polyps (36.85%), followed by endometrial thickening (28.97%). **Conclusion:** The profile of women underwent diagnostic hysteroscopy is that with more than 35 years, with one to four children, preferably born by cesarean delivery. The endometrial thickening was the main indication and the polyps were the most frequent findings.

Uniterms: Diagnosis; Hysteroscopy.

Trabalho realizado na Clínica Fértil Diagnósticos – Goiânia (GO), Brasil.

¹Acadêmica de Medicina da Universidade Federal de Goiás (UFG) – Goiânia (GO), Brasil.

²Chefe do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFG – Escola Fértil – Goiânia (GO), Brasil.

Endereço para correspondência: Nayanne de Lima Malta – Rua R2, 118, apto. 401, Setor Oeste – CEP 74125-030 – Goiânia (GO), Brasil – E-mail: nayannelimamalta@hotmail.com

Introdução

A vídeo-histeroscopia (VH) tornou-se, nos últimos anos, um excelente método propedêutico em Ginecologia, sendo considerada a abordagem padrão-ouro para as patologias intrauterinas. O desenvolvimento tecnológico associado à melhora do treinamento e da capacidade médica tornou a histeroscopia um método simples, seguro e altamente preciso para acessar o canal cervical, a cavidade uterina e o óstio tubário¹.

A histeroscopia diagnóstica é considerada, atualmente, o melhor método de avaliação da cavidade endometrial, sendo o método de escolha na investigação de sangramento uterino anormal, anormalidades da cavidade endometrial, identificadas pela ultrassonografia e durante a propedêutica de infertilidade. Além disso, permite a gravação de vídeo, o que torna possível obter uma segunda opinião e pode ser realizada em regime ambulatorial, sendo bem tolerada sem a necessidade de anestesia. Dessa forma, permite o diagnóstico de câncer, bem como de outras doenças, como pólipos e miomas submucosos, e também a identificação de corpos estranhos (como dispositivo intrauterino – DIU)².

Objetivos

Avaliar o perfil das mulheres submetidas à histeroscopia diagnóstica a partir dos parâmetros: faixa etária, paridade, tipo de parto, principais indicações e achados ao exame.

Materiais e métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo por meio do levantamento de todas as histeroscopias diagnósticas realizadas em uma clínica particular de Goiânia, no período de outubro de 2009 a agosto de 2010, totalizando 794 casos. Destes, 93 foram excluídos por dados incompletos. Foram, então, selecionados 701 casos para a avaliação dos seguintes parâmetros: faixa etária, paridade, tipo de parto, principais indicações e achados.

Resultados

Com relação à idade, 80,74% das pacientes submetidas à histeroscopia possuíam mais de 35 anos e 19,12% entre 18 e 35 anos (Tabela 1).

Quanto à paridade, 72,47% das mulheres possuíam de um a quatro filhos, 18,40% eram nulíparas e somente 9,13% delas possuíam cinco ou mais filhos (Gráfico 1).

Quanto ao tipo de parto, 41,30% realizaram apenas parto cesáreo, 36,73% apenas parto normal e 21,97% realizaram ambos partos.

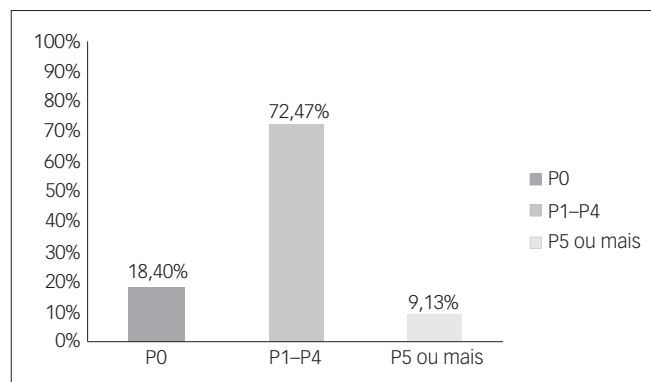


Gráfico 1 – Distribuição quanto à paridade das pacientes submetidas à histeroscopia diagnóstica.

Tabela 1 – Distribuição das pacientes que realizaram histeroscopia diagnóstica segundo a faixa etária

Faixa Etária	n	Frequência (%)
≤18 anos	1	0,14
18–35 anos	134	19,12
>35 anos	566	80,74
Total	701	100

Tabela 2 – Distribuição das histeroscopias diagnósticas segundo a indicação

Indicação	n	Frequência (%)
Espessamento	296	42,10
Mioma	49	6,97
Pólipo	260	36,98
Outros (infertilidade, sinéquia, menorragia)	98	13,95
Total	703	100

Tabela 3 – Distribuição das histeroscopias diagnósticas segundo o achado ao exame

Achado	n	Frequência (%)
Normal	102	14,34
Pólipo	262	36,85
Espessamento	206	28,97
Mioma	44	6,19
Outros (sinéquia, DIU, útero septado)	97	13,65
Total	711	100

DIU: dispositivo intrauterino.

As principais indicações foram espessamento endometrial (42,10%) e pólipos (36,98%) (Tabela 2). Entretanto, os achados mais frequentes foram pólipos (36,85%), seguidos por espessamento endometrial (28,97%) (Tabela 3).

Discussão

A VH é uma técnica ginecológica endoscópica que permite a visualização em tempo real do interior da cavidade uterina, a detecção das doenças nestas existentes, bem como a realização de biópsias dirigidas e de cirurgias para o tratamento destas¹.

As principais indicações para esse procedimento são: sangramento uterino anormal, infertilidade, abortos repetidos, diagnóstico e acompanhamento da hiperplasia endometrial e estadiamento do câncer endometrial, identificação de corpos estranhos, investigação de patologias intrauterinas suspeitas em outros exames, controle pré- e pós-operatório de cirurgias histeroscópicas e esterilização tubária por canalização das tubas com cateter^{3,4}.

A principal contraindicação para histeroscopia é a gravidez em curso. As demais contraindicações poderiam ser mais bem definidas como contraindicações relativas, e mesmo a gravidez pode associar-se a situações em que a histeroscopia pode ser utilizada excepcionalmente. Dessa forma, destacam-se como contraindicações para o procedimento diagnóstico e cirúrgico a presença de doença pélvica inflamatória aguda, sangramento uterino abundante, que podem dificultar a visualização através do histeroscópio; a infecção recente ou ativa, também notadamente associada a dificuldades técnicas na execução do procedimento, como dificuldades para biópsias, sangramentos mais frequentes e fragilidade dos tecidos uterinos^{3,4}.

Apesar da grande aceitação pelos médicos, é muito importante avaliar a tolerância das pacientes ao procedimento, uma vez que a principal limitação é o fato de ser um exame invasivo e que pode causar dor e desconforto. Considerando cada componente isolado envolvido na causa da dor durante o exame, esta começa com o reflexo vaginal quando o espécule é introduzido, seguido pela limpeza cervical e a tração com o tenáculo. Próximo ao istmo encontra-se disposto um grande número de terminações neurais, justificando o porquê de esse ser o local mais doloroso. O amadurecimento cervical é outra causa importante de dor e depende do diâmetro da lente óptica, aumentando a dor com o aumento da lente. Terminações nervosas também estão presentes no miométrio e podem receber estímulos de dor quando a cavidade é distendida com CO₂. A biópsia realizada para a obtenção de uma amostra endometrial, dependendo da técnica, pode ser tão dolorosa ou mais do que o próprio exame^{1,5,6}. Durante e, imediatamente, após a realização da histeroscopia, as pacientes podem referir dor hipogástrica semelhante à da menstruação, especialmente aquelas submetidas a pressões intracavitárias elevadas ou rápida distensão uterina. A abertura do óstio tubário pode ocorrer quando a pressão de distensão ultrapassa 75–100 mmHg e o CO₂ entra na cavidade peritoneal, sendo ocasionalmente referida como dor no ombro causada pela irritação do diafragma e nervo frênico^{4,5}. De acordo com vários autores, a dor é o principal fator limitante do procedimento ambulatorial e uma das causas da menor precisão do exame, algumas vezes levando a resultados insatisfatórios^{1,5,6}.

Em um estudo realizado a partir 21.676 histeroscopias na Alemanha, entre dezembro de 1996 e abril de 1999, ficou

estabelecido um índice total de complicações entre 0,21 e 0,25%, sendo a perfuração uterina a principal complicação relacionada à técnica^{5,6} e a Síndrome de Intoxicação Hídrica, a mais grave.

Durante muito tempo, a ultrassonografia (USG) foi utilizada como ferramenta de diagnóstico para vários distúrbios ginecológicos, porém, a USG não permite o diagnóstico exato, sendo apenas um método capaz de notar anormalidades na cavidade uterina ou endométrio.

Gumus et al. observaram que de 77 resultados de alterações ultrassonográficas, 27% foram normais na histeroscopia⁷. Já Timmermans et al. observaram diferença ainda maior, uma vez que a partir de 170 resultados de USG com alterações, 47% foram normais na histeroscopia⁸. Portanto, apesar de ambos os métodos apresentarem alta sensibilidade, a histeroscopia é mais específica que a USG. Além disso, esses dados são discordantes com o presente estudo, em que 14,34% das histeroscopias foram normais.

No estudo de Yela et al., o ultrassom apresentou acurácia menor que a histeroscopia (53,7 e 88,7%, respectivamente) para o diagnóstico de patologias intrauterinas. Neste, a histeroscopia obteve sensibilidade de 95,7% e especificidade de 83% para o diagnóstico das doenças intrauterinas².

Em comparação à curetagem, histeroscopia tem 98% de sensibilidade na investigação da cavidade uterina, enquanto aquela apenas 65%, oferecendo as vantagens do cuidado ambulatorial, sem necessidade de anestesia geral e hospitalização⁹, reduzindo, assim, o tempo e os custos para o médico, o paciente e o sistema de saúde⁴. Além disso, como a curetagem é um processo feito às cegas, ele não permite a realização de biópsias dirigidas de áreas endometriais focais suspeitas de patologia, consegue retirar material representativo de apenas 60% do endométrio e não conseguindo diagnosticar e tratar miomas submucosos, o que é possível na VH^{9,10}.

No estudo de Yela et al., observou-se em 3% dos casos, câncer de endométrio, 3,6% dos casos, hiperplasia endometrial, e 54%, de pólipos endometrial². Cepni et al. observaram 55% de pólipos endometrial, 2% de câncer do endométrio e 7% de hiperplasia endometrial na sua amostra¹¹, enquanto as percentagens encontradas por Angioni et al. foram de 41, 4,7 e 18%, respectivamente¹², e em um estudo de Machtinger et al., por sua vez, encontraram valores de 79, 3 e 6,5%¹³. Portanto, o presente estudo é consistente com a literatura, pela predominância dos pólipos como achado principal na histeroscopia diagnóstica.

O perfil da mulher que se submete à histeroscopia diagnóstica é o de mulheres com mais de 35 anos, com paridade entre um e quatro filhos, preferencialmente nascidos por parto cesáreo. O espessamento endometrial foi a principal indicação e os pólipos foram os achados mais frequentes.

Referências bibliográficas

1. Garbin O, Kutnahorsky R, Göllner JL, Vayssiere C. Vaginoscopic versus conventional approaches to outpatient diagnostic hysteroscopy: a two-centre randomized prospective study. *Hum Reprod*. 2006;21(11):2996-3000.
2. Yela DA, Ravacci SH, Monteiro IMU, Pereira KCHM, Gabiatti JRE. Comparative study of transvaginal ultrasound and outpatient hysteroscopy for diagnosing pathologic endometrial lesions in postmenopausal women. *Rev Assoc Med Bras*. 2009;55(5):553-6.
3. Crispi CP, Damian Jr. JC, Damian BB, Panisset KSP, Raymundo TS, Rainho AFR. Indicações. In: Crispi PC (editor). *Tratado de videoendoscopia e cirurgia minimamente invasiva em ginecologia*. 2a ed. São Paulo: Revinter; 2006. p. 758-69.
4. Lippi UG, Lopes RGC, Baracat FF (editors). *Ginecologia: manual de normas e condutas*. São Paulo: EPUB; 2003.
5. Agostini A, Cravello L, Bretelle F, Shojai R, Roger V, Blanc B. Risk of Uterine Perforation during Hysteroscopic Surgery. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2002;9(3):264-7.
6. Aydeniz B, Gruber IV, Schauf B, Kurek R, Meyer A, Wallwiener D. A Multicenter survey of complications associated with 21676 operative hysteroscopies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002;104(2):160-4.
7. Gumus II, Keskin EA, Kiliç E, Aker A, Kalalr H, Turhan NO. Diagnostic value of hysteroscopy end hysterosonography in endometrial abnormalities in asymptomatic postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet*. 2008;278(3):241-4.
8. Timmermans A, Gerritse MBE, Opmeer BC, Jansen FW, Mol BWJ, Veersema S. Diagnostic accuracy of endometrial thickness to exclude polyps in women with postmenopausal bleeding. *J Clin Ultrasound*. 2008;36(5):286-90.
9. Metello J, Relva A, Milheras E, Colaço J, Retto H. Eficácia diagnóstica da histeroscopia nas metrorragias pós-menopausa. *Acta Med Port*. 2008;21(5):483-8.
10. Lau WC, Ho RY, Tsang MK, Yuen PM. Patients acceptance of outpatient hysteroscopy. *Gynecol Obstet Invest*. 1999;47(3):191-3.
11. Cepni I, Ocal P, Erkan S, Saricali FS, Akbas H, Demirkiran F, et al. Comparison of transvaginal sonography, saline infusion sonography and hysteroscopy in the evaluation of uterine cavity pathologies. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2005;45(1):30-5.
12. Angioni S, Loddo A, Milano F, Piras B, Minerba L, Melis GB. Detection of benign intracavitary lesions in postmenopausal women with abnormal uterine bleeding: a prospective comparative study on outpatient hysteroscopy and blind biopsy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2008;15(1):87-91.
13. Machtinger R, Korach J, Padoa A, Fridman E, Zolti M, Segal J, et al. Transvaginal ultrasound and diagnostic hysteroscopy as a predictor of endometrial polyps: risk factors for premalignancy and malignancy. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15(2):325-8.

Recebido em: 09/04/2012

Aprovado para publicação em: 13/04/2012

Técnicas de reprodução assistida para pacientes sorodiscordantes, portadores da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida AIDS-HIV

Assisted Human Reproduction techniques for serodiscordant patients, people with acquired immune deficiency syndrome AIDS-HIV

Sara Francielly Pereira Vaz¹, Lídia Regina Zanatta de Oliveira²



Sara Francielly Pereira Vaz possui graduação em Biologia pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO), Pós-graduação em Reprodução Humana pela PUC-GO, Cursando Pós-graduação em Tecnologia aplicada ao ensino de biologia pela Universidade Federal de Goiás (UFG-GO), Professora de Biologia da rede de ensino no estado de Goiás e das Escolas SESI - Serviço Social da Indústria do Estado de Goiás.

Resumo

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) humana, causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), é uma doença crônica grave, mas controlável, que também afeta pessoas na idade reprodutiva que expressam desejo de paternidade biológica. Essa infecção viral compromete a qualidade do sêmen, sendo necessária a utilização de técnicas de reprodução humana assistida (RHA). **Objetivo:** Avaliar as técnicas de RHA em pacientes sorodiscordantes, infectados pelo vírus HIV, para eliminação de partículas virais dos gametas. **Materiais e métodos:** O presente estudo é uma revisão bibliográfica não sistemática sobre a fertilidade de casais sorodiscordantes portadores da AIDS e tratamentos de RHA. Os artigos científicos analisados neste estudo foram publicados entre os anos de 2001 a 2011, e pesquisados em bancos de dados como o SciELO, periódicos CAPES, BIREME, PubMed e AIDS-Official Journal of the International AIDS Society. **Resultados:** As técnicas de RHA controlam a transmissão viral e a esterilidade. Já foram realizadas mais de 5.000 técnicas de RHA obtendo-se média de 1.200 recém-nascidos e nenhuma soroconversão. **Conclusão:** É recomendado o uso das técnicas de RHA para os portadores de HIV, controlando a disseminação viral e a não contaminação da prole, demonstrando eficácia e segurança e permitindo o planejamento familiar do casal sorodiscordante e dos futuros filhos.

Unitermos: HIV; Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS); Técnicas reprodutivas assistidas.

Abstract

The acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) human, caused by the human immunodeficiency virus (HIV) is a serious chronic disease, but manageable. It also affects people of reproductive age who express desire for biological paternity. This viral infection affects the quality of semen, necessitating the use of techniques of assisted human reproduction (ART). **Objective:** To evaluate the techniques of ART in serodiscordant patients in infected HIV, to remove virus particles of the gametes. **Materials and methods:** This study is a non-systematic literature review on the fertility of serodiscordant couples and carriers of AIDS and treatments (ART). The articles analyzed in this study were published between the years 2001 to 2011, and searched in databases such as SciELO, periodicals CAPES, BIREME, PubMed and AIDS-Official Journal of the International AIDS Society. **Results:** The techniques of ART control viral transmission and sterility. Over 5,000 RHA techniques have already been performed, resulting in an average of 1,200 newborns and no seroconversion. **Conclusion:** It is recommended to use the techniques of ART for patients with HIV by controlling the viral spread and no contamination of the offspring. It demonstrates efficacy and safety of allowing family planning of serodiscordant couples and future children.

Uniterms: HIV; Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS); Reproductive techniques, assisted.

Trabalho realizado na Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO) – Goiânia (GO), Brasil.

¹Pós-graduada em Reprodução Humana pela PUC-GO; Professora de Biologia da rede de ensino no Estado de Goiás e das Escolas de Serviço Social da Indústria (SESI) – Goiânia (GO), Brasil.

²Mestrado em Ciências Ambientais e Saúde pela PUC-GO; Professora convidada da Pós-graduação em Reprodução Humana da PUC-GO – Goiânia (GO), Brasil.

Endereço para correspondência: Sara Francielly Pereira Vaz – Rua SP5, Quadra 17, Lote 22, Setor Perim – CEP 74580-270 – Goiânia (GO), Brasil – E-mail: sarafrancielly23@hotmail.com

Introdução

Segundo parâmetros estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) a epidemia de imunodeficiência humana adquirida (HIV) é concentrada e apresenta taxa de prevalência da infecção menor que 1% na população em geral. No Brasil, estima-se que cerca de 630 mil indivíduos de 15 a 49 anos, portanto em idade sexualmente ativa, estão infectados¹. De 1980 até junho de 2009, foram identificados 544.846 casos e, em média, são identificados 35 mil novos casos por ano. Segundo a epidemiologia, denominam-se casais heterossexuais sorodiscordantes aqueles que um é soropositivo e o outro soronegativo².

O HIV pertence à família dos retrovírus, tem capacidade para sintetizar transcriptase reversa, e converter o ácido ribonucleico (RNA) em ácido desoxirribonucleico (DNA) e inserir o seu genoma nas células dos hospedeiros³.

A infecção pelo vírus não afasta o desejo de homens e mulheres de terem filhos⁴. A utilização das técnicas de Reprodução Humana Assistida (RHA) é uma solução ao tratamento da sorodiscordância. Os tratamentos indicados para sorodiscordância são a fertilização *in vitro* (FIV), injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). Para mulheres soropositivas, não há técnica totalmente segura devido ao contato direto com o bebê através da placenta, sendo mais indicado o tratamento com zidovudina (AZT ou ZDV), diminuindo o risco da criança se tornar soropositiva⁵.

Uma maneira de contornar o problema da infertilidade e a transmissão vertical da doença em casais sorodiscordantes é oferecer tratamento a todos. Por isso, o governo federal lançou a Política Nacional de Atenção Integral em Reprodução Humana Assistida em março de 2005. Essa política prevê o apoio do Sistema Único de Saúde (SUS) no tratamento da infertilidade e na doença, oferecendo, assim, a solução eficaz e segura ao portador do HIV de ter assistência para o planejamento familiar e a possibilidade de gerar filhos saudáveis⁵.

As técnicas utilizadas em casais sorodiscordantes como a lavagem do sêmen para eliminação da carga viral, a estimulação ovariana e a utilização de técnicas de alta complexidade, entre elas a FIV e a ICSI, mostram mais eficiência para gestação. As técnicas de RHA, para casais sorodiscordantes foi publicada há mais de 15 anos, permitindo que esses casais possam ter filhos com uma grande redução do risco de transmissão vertical. Mais de 3000 ciclos de RHA têm sido relatados e nenhuma das mulheres teve soroconversão⁶.

O presente trabalho tem por objetivo avaliar as técnicas de RHA em pacientes sorodiscordantes infectados pelo vírus da HIV para eliminação de partículas virais dos gametas, garantindo, assim, a perpetuação da espécie com descendentes saudáveis.

Desenvolvimento

História do HIV e Epidemiologia

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) tornou-se um marco na história da humanidade desde sua descoberta em 1981. A infecção pelo vírus representa um fenômeno global, dinâmico e instável, cuja forma de ocorrência nas diferentes regiões do mundo depende, entre outros determinantes, do comportamento humano individual e coletivo⁷.

Os níveis de infecção vêm se modificando no Brasil e no mundo de acordo com o perfil epidemiológico e história natural. Apesar da doença não ter cura, os avanços científicos referentes ao diagnóstico e ao tratamento medicamentoso proporcionam a redução da morbimortalidade e significativo aumento na sobrevivência dos indivíduos com o HIV. Por isso, a deixou de ser considerada incurável, fatal e irreversível, tornando-se crônica e potencialmente controlável⁸. Desde 1996, começou-se a introduzir a antirretroviral terapia altamente ativa (HAART), melhorando radicalmente o prognóstico de Infecção HIV e permitindo que os pacientes portadores do vírus possam fazer planos para o futuro⁶.

As trajetórias da infecção estiveram, de forma geral, afastadas das mulheres e apresentava-se maior risco de contaminação em homossexuais e no sexo masculino. Atualmente, confirma-se a feminização da doença. No Brasil, verifica-se uma maior expansão do número de casos entre mulheres de todas as categorias socioeconômicas, principalmente, na faixa etária entre 20 e 49 anos, sendo a principal via de contaminação a relação heterossexual desprotegida, respondendo por 86% dos casos notificados⁹.

Devido à feminização da doença, existe um aumento na probabilidade de transmissão vertical da infecção que ocorre durante a gestação, no trabalho de parto e no aleitamento, elevando o número de crianças contaminadas pelo HIV em todo o mundo. No Brasil, dos casos de HIV pediátrica, 84% das crianças com até 13 anos de idade, são decorrente de transmissão vertical⁷.

Reprodução Humana, Direito de reprodução e HIV

No início da epidemia do HIV, o planejamento de vida e familiar do infectado era restrito e impunha limites. Atualmente, os portadores HIV podem pensar na qualidade e expectativa de vida futura, buscando principalmente a vivência plena, a sexualidade e a perspectiva de ter filhos saudáveis¹⁰.

Mencaglia et al.¹¹ descreveram que três quartos dos indivíduos infectados pelo HIV estão em seus anos reprodutivos e a transmissão do HIV do homem para mulher é estimada em 1 por 1000 atos de relação sexual. Muitas dessas mulheres possuem o desejo da maternidade e que seus filhos nasçam com saúde,

principalmente sem o vírus do HIV¹². Denomina-se transmissão vertical a infecção da criança pelo vírus HIV durante a gestação, parto ou amamentação¹³.

Ainda Sant'Anna. et al.¹³ relatam que quando se compara mulheres soropositivas com soronegativas, quanto às escolhas maternas, observa que mulheres contaminadas por HIV apontam uma diminuição na fertilidade e elevada esterilização comparada às soronegativas. Essa diferença é justificada pela preocupação de possível infecção do parceiro e do bebê¹⁴.

De acordo com Dourado et al.⁷, Castro et al.¹⁵, Marques¹⁶ e Souza et al.¹⁷, um grupo de pesquisadores americanos e europeus elaborou uma proposta profilática conhecida como Protocolo 076 denominada *Pediatric Aids Clinical Trial Group* ou PACTG 076, em 1994, preconizando que o início da profilaxia da transmissão vertical deve ser com a administração da AZT ou ZDV à grávida infectada com o HIV; com hipótese de que o tratamento com AZT ou ZDV terá início no começo da gestação, ocorrendo durante a gravidez e trabalho de parto terminado com ingestão no recém-nascido. Assim demonstrou-se que a transmissão de HIV da mãe para o filho, nesse período, pode apresentar uma redução de 2%, no entanto, essas mulheres têm níveis mais elevados de HIV no seu leite quando acabam o tratamento e por isso não poderão amamentar.

Os avanços na ciência relacionados à terapia antirretroviral e tratamento das infecções durante a gravidez e/ou parto reduzem o risco de transmissão vertical, aumentando a expectativa de planejamento familiar¹⁸. O casal sorodiscordante, que vive o HIV, poderá buscar nas técnicas de RHA uma forma segura e adequada de planejamento familiar. As técnicas que envolvem o tratamento são FIV e ICSI¹⁰.

O governo federal pela portaria nº 426 de 22 de março de 2005 por meio da rede pública de saúde (SUS), passou a oferecer aos casais sorodiscordantes e inférteis tratamentos de reprodução assistida¹⁹. Essas políticas de planejamento reprodutivo marcam um avanço importante no atendimento aos portadores do vírus no Brasil, garantindo a realização e o desejo dos casais de ter filhos saudáveis (não portadores do vírus HIV)²⁰. Visando o direito reprodutivo de todo casal, Gonçalves et al.¹⁰ recomendam que devem ser acolhidos pelos centros de assistência à saúde todos os casais, portadores de HIV ou não, que desejam ter filhos portadores de HIV ou não, para que seja realizado um exercício de cidadania e uma importante referência para as ações política e social.

Toda mulher tem direito a ter filhos, independente de seu *status* sorológico para HIV. À mulher soropositiva, cabe tomar decisão de ter ou não a gestação e, por isso, a função dos programas de prevenção à saúde reprodutiva será ajudar as mulheres a tomar conhecimento a respeito das possibilidades dos tratamentos de reprodução, garantindo o esclarecimento ao planejamento familiar²¹.

Técnicas laboratoriais de RHA e Resultados HIV

O avanço na biotecnologia em RHA possibilita o tratamento para casais inférteis e portadores de doenças infectocontagiosas²². Os casais sorodiscordantes poderão assegurar, por meio da RHA, uma forma mais segura e adequada de planejamento familiar, porque o uso dessas técnicas tem como objetivo a redução de risco contaminação ou transmissão vertical do infectado ao bebê¹⁸. Os tratamentos mais utilizados em casais sorodiscordantes são inseminações artificiais com ou sem estimulação ovariana, FIV, inseminação intra-uterina (IIU) ou ICSI¹⁰.

O sêmen é o principal vetor para disseminação do vírus da AIDS em todo o mundo. O vírus contém três principais fontes de doenças infecciosas que são: vírions livres, os espermatozoides associados à vírions e leucócitos infectados²³. Segundo Mancebo et al.¹⁹ e Nicopoullos et al.²⁴, objetivando o sucesso do tratamento, o preparo do sêmen deve ser através de técnica de gradiente de densidade seguido de *swim-up* como a lavagem e a filtração até ficarem livres do HIV e elementos celulares imóveis. A escolha da técnica de RHA a ser utilizada dependerá da qualidade do sêmen²⁵.

São apresentadas as seguintes possibilidades de tratamento de casais sorodiscordantes para HIV: Quando o homem é soropositivo e a mulher não, é recomendado o uso da técnica de FIV e/ou ICSI; quando a mulher é soropositiva e o homem não infectado, é recomendado o uso da técnica de IIU, levando-se em conta a qualidade seminal^{10,5}. Mancebo et al.¹⁹ relataram que quando a mulher é soropositiva o ICSI também é indicado, entretanto, há necessidade de continuar o tratamento com drogas antirretrovirais como o AZT durante a gestação e indicar o parto cesáreo.

As primeiras inseminações com espermatozoides lavado, livre de HIV, foram efetuadas na Itália e Alemanha em 1989 e 1991 respectivamente. Até o ano de 2003, mais de 1800 casais foram tratados com cerca de 4500 ciclos RHA e nasceram mais de 500 crianças sem soroconversões²⁶.

Em casais sorodiscordantes nos quais o homem é infectado pelo HIV, a lavagem de espermatozoides foi introduzida há mais de 15 anos, permitindo que esses casais possam ter filhos com uma grande redução do risco de transmissão vertical. Mais de 3000 ciclos RHA têm sido relatados e nenhuma das mulheres apresentou soroconversão⁶.

Na Europa, já foram realizados 3019 ciclos RHA de inseminação artificial homóloga (IAH), ou seja, a utilização de material genético do casal sorodiscordante que possui fertilidade, mas não conseguem a fecundação por meio do ato sexual. Os resultados obtidos foram: 361 bebês nascidos, 32 gestações e nenhum caso de soroconversão relatado. Foram realizados 543 ciclos de FIV/ICSI em casais sorodiscordantes, com nascimento de 131 bebês, 23 gestações e nenhum caso de soroconversão, mostrando assim a eficiência das técnicas de RHA¹⁹.

No mundo atual, o uso de IUI e preparação de espermatozoides para casais sorodiscordantes mostram que dos 1.097 pacientes em que foram realizados 2.988 ciclos, não houve soroconversão nos 13 filhos. Outros 181 casais também foram submetidos a tratamento com FIV/ICSI, em que o espermatozoide foi preparado com a centrifugação em gradiente de densidade seguido de *swim-up*, e os resultados foram: 116 partos de 170 recém-nascidos não havendo soroconversões²⁷.

Relato de casos de sorodiscordância sem soroconversão

- Casal sorodiscordante para HIV sendo homem soropositivo 37 anos e mulher soronegativa, 37 anos, utilizaram a técnica de Reprodução Assistida: o preparo de sêmen feito através de seleção dos espermatozoides após centrifugação em gradientes descontínuos, seguido de *swim-up*; a aspiração folicular foi guiada por ultra-ssonografia transvaginal obtendo quatro oócitos todos em Metáfase II. A fertilização assistida foi realizada pela técnica de ICSI, porém a gestação foi confirmada pela presença de um saco gestacional implantado através do exame ultrassonográfico transvaginal 15 dias após a realização do β -HCG¹⁹.
- Homem, com idade de 29 anos, soropositivo e mulher soronegativa, de 31 anos, utilizaram a seguinte técnica: a princípio a lavagem do sêmen através de uma seleção por centrifugação em gradientes descontínuos, seguido do *swim-up*; estimulação ovariana foi realizada e a resposta foi monitorada através de ultra-ssom vaginal; foram obtidos por punção folicular 16 oócitos dos quais 13 estavam em metáfase II. A microinjeção ICSI foi realizada em 13 oócitos, 9 embriões foram obtidos, 4 foram congelados e 4 foram transferidos no terceiro dia. A gravidez foi confirmada por ultra-ssonografia no quadragésimo dia; e após um mês de transferência foi realizada o PCR para HIV RNA e DNA e o resultado foi negativo²⁸.
- É o primeiro relato de caso de um nascimento vivo após ICSI em um casal sorodiscordantes usando espermatozoides do epidídimo de um homem infectado pelo HIV que apresentava azoospermia obstrutiva. Homem com 45 anos infectado e uma mulher de 37 anos. Os espermatozoides foram submetidos à lavagem usando centrifugação de gradiente de densidade. Os espermatozoides foram obtidos; ocorreu a estimulação da ovulação por punção guiada por ultra-ssom ovariano; a ICSI foi realizada e dois embriões foram obtidos e transferidos. Ocorreu gravidez de gêmeos. Foi realizada cesariana e nasceram duas meninas saudáveis, concluindo que a eficácia do tratamento em sêmen reduz a possibilidade de contaminação pelo HIV nos testículos⁵.

- No Brasil, foi apresentado o seguinte caso com dois casais sorodiscordantes, nos quais os homens eram soropositivos e estavam recebendo tratamento antirretroviral e as mulheres eram soronegativas. Os espermatozoides recolhidos foram lavados por centrifugação de gradiente seguido de *swim-up*; os ovócitos foram capturados por punções foliculares. A inseminação foi realizada através da técnica de ICSI, e a gravidez foi confirmada por ultra-ssonografia em um dos casais. Após 40 semanas de gestação foi realizado o nascimento do filho que apresentava sorologia negativa. No outro casal, a gestação ainda estava em curso, mas o feto era soronegativo para vírus HIV²⁹.

Conclusão

A vivência da sexualidade e o sonho de paternidade são de todos os casais, sendo portadores ou não de alguma doença. Em casais sorodiscordantes, esse fato parece ser diretamente afetado pelo risco de contaminação em parceiros e dos futuros filhos. Os recentes avanços nas terapias antirretrovirais para indivíduos infectados pelo HIV apresentaram redução aguda da mortalidade e incrível melhora na qualidade de vida, permitindo a constituição de uma família.

Como já foi relatado no trabalho, a epidemia de HIV impõe rigores no planejamento de vida e familiar. Atualmente, os portadores de HIV podem pensar na qualidade e expectativa de vida futura, buscando principalmente a vivência plena, a sexualidade e a perspectiva de ter filhos saudáveis.

As técnicas de reprodução assistida (FIV, ICSI) são os primeiros passos para esses casais, portadores de HIV tornarem a realização da paternidade possível. Essas técnicas têm a dupla vantagem de controlar o risco de transmissão viral e de tratar a esterilidade. O cuidado e o aconselhamento reprodutivo podem oferecer uma considerável redução nas taxas de transmissão sexual e vertical do HIV, e o processamento com técnicas de lavagem seminal adequado tem sido proposto para esses casais.

As técnicas de RHA utilizadas são eficazes para casais sorodiscordantes quando os homens são infectados pelo HIV, pois são demonstrados em todo o mundo excelentes resultados na eliminação das fontes ativas de transmissão do vírus com a obtenção de gametas seguros, resultando em gestações saudáveis, sem a soroconversão da gestante para o bebê.

As taxas entre as mulheres soropositivas e gravidez não foram bem relatadas com as técnicas de RHA, pois há ainda poucos estudos, uma vez que a ligação da mãe pelo feto é direta com a placenta e o índice de contaminação é elevada. Estudos mostram que a taxa de redução de transferência vertical se dá pelo uso do tratamento com antirretrovirais como o AZT durante a gravidez até o nascimento do bebê. Esse

tratamento mostra eficácia e segurança, reduzindo até 2% a chance de contaminação pelo HIV no bebê.

É recomendado o uso das técnicas de Reprodução Humana para os portadores de HIV controlando a disseminação viral e

a não contaminação da prole. As técnicas de RHA demonstram eficácia e segurança, permitindo o planejamento familiar e a qualidade de vida futura do casal sorodiscordante e, principalmente, dos futuros filhos.

Referências bibliográficas

1. Epidemia de VIH nos países de língua oficial português, situação atual e perspectivas futuras rumo ao acesso universal à prevenção, tratamento e cuidados. 2ª ed. Brasil: ONUSIDA; 2010.
2. Maksud I. Casais sorodiscordantes: conjugalidade, prática sexuais e HIV/AIDS. [Tese]. Rio de Janeiro: Universidade Estadual do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social; 2007. 288 p. Doutorado em Medicinal Social.
3. Garrido N, Meseguer M, Bellver J, Remohí J, Simón C, Pellicer A. Report of the results of a 2 year programme of sperm wash and ICSI treatment for human immunodeficiency virus and hepatitis C virus serodiscordant couples Human Reproduction 2004;19(11): 2581-6.
4. Galvão MTG, Cerqueira ATAR, Machado JM. Medidas contraceptivas e de proteção da transmissão do HIV por mulheres com HIV/AIDS. Rev Saúde Pública. 2004;38(2):194-200.
5. Velasco CA. Aplicabilidade das parcerias público-privadas nas técnicas de reprodução assistida direcionadas a portadores do vírus HIV – AIDS no âmbito brasileiro. [Internet] 2010. [cited 2011 Sep 1]. Available from: http://works.bepress.com/carolina_altoe_velasco/5.
6. Bujan L, Daudin M, Moinard N, Plante P, Parinaud J, Pasquier C. Azoospermic HIV-1 infected patients wishing to have children: proposed strategy to reduce HIV-1 transmission risk during sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection: Case Report. Hum Reprod. 2007;22(9):2377-81.
7. Dourado I, Veras MASM, Barreira D, Brito AM. Tendências da epidemia de AIDS no Brasil após a terapia anti-retroviral. Rev Saúde Pública. 2006;40(Suppl):9-17.
8. Reis RK, Gir E. Convivendo com a diferença: o impacto da sorodiscordância na vida afetivo-sexual de portadores do HIV/AIDS. Rev Esc Enferm USP. 2010;44(3):759-65.
9. Cechim PL, Selli L. Mulheres com HIV/AIDS: fragmentos de sua face oculta. Rev Bras Enferm. 2007;60(2):145-9.
10. Gonçalves TR, Carvalho FT, Faria ER, Goldim JR, Piccinini C. Vida reprodutiva de pessoas vivendo com HIV/AIDS revisando a literatura. Psicologia & Sociedade. 2009;21(2):223-32.
11. Mencaglia L, Falcone P, Lentini GM, Consigli S, Pisoni M, Lofiego V, et al. ICSI for treatment of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus-serodiscordant couples with infected male partner. Human Reproduction. 2005;20(8):2242-6.
12. Moura EL, Praça NS. Transmissão vertical do HIV: expectativas e ações da gestante soropositiva. Rev Latino-Am Enfermagem. 2006;14(3):405-13.
13. Sant'Anna ACC, Seidl EMF. Efeitos da Condição Sorológica Sobre as Escolhas Reprodutivas de Mulheres HIV Positivas. Psicologia: Reflexão e Crítica. 2009;22(2):244-51.
14. Carvalho FT, Piccinini CA. Aspectos históricos do feminino e do maternal e a infecção pelo HIV em mulheres. Ciência & Saúde Coletiva. 2008;13(6):1889-98.
15. Castro TPT, Lorenzi DRS, Tonin C, Zapparoli M. HIV e Gestação. Rev Cient AMECS. 2001;10(1):39-46.
16. Marques HH. Evolução clínica e laboratorial de recém-nascidos de mães HIV positivas. Ver Assoc Med Bras. 2005;51(2):61-74.
17. Souza Jr PRB, Szwarcwalda CL, Barbosa JrA, Carvalho MF, Castilho EA. Infecção pelo HIV durante a gestação: Estudo-Sentinela Parturiente, Brasil, 2002. Rev Saúde Pública. 2004;38(6):764-72.
18. Queiroz P, Tanil CT, Madaschi C, Lopes DR, Iaconelli Jr A, Pasqualotto FF, et al. Obtenção de gametas seguros por meio de associação de técnicas de processamento seminal para casais sorodiscordantes para HIV. Rev Bras Ginecol Obstet. 2008;30(4):171-6.
19. Mancebo ACA, Souza MCB, Almeida Filho GL, Souza MM, Rocha CA, Henriques CA, et al. Gestação após injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) em casal sorodiscordante para HIV: Tempo de refletir sobre AIDS e reprodução. J Bras Doenças Sex Transm. 2005;17(1):153-6.
20. Vargas EP, Maksud I, Moás LC, Britto R. HIV/AIDS, reproductive rights and reproductive technologies: mapping different perspectives. RECIIS. 2010;4(5):3-13.
21. Oliveira LA. Direitos reprodutivos e a assistência às pessoas vivendo com HIV/AIDS: Um diálogo possível? [Dissertação] São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. 2003. 122 p. Mestrado.
22. Almeida VM. Biotecnologia em reprodução humana assistida. Rev Port Clin Geral. 2005;21:505-8.
23. Ceballos A, Remes FL, Sabatté J, Rodrigues CR, Cabrini M, Jancic C, et al. Spermatozoa capture HIV-1 through heparan sulfate and efficiently transmit the virus to dendritic cells. J Exp Med. 2009;206(12):2717-33.

24. Nicopoullos JDM, Almeida PA, Ramsay JWA, Smith CG. The effect of human immunodeficiency virus on sperm parameters and the outcome of intrauterine insemination following sperm washing. *Hum Reprod.* 2004;19(10):2289-97.
25. Ochsendorf FR. Sexually transmitted infections: impact on male fertility. *Journal Compilation Andrologia.* 2008;40:72-5.
26. Semprini AE, Levi-Setti P, Bozzo M, Ravizza M, Taglioretti A, Sulpizio P, et al. Insemination of HIV-negative women with processed semen of HIV-positive partners. *Lancet.* 1992;340:1317-9.
27. Braverman A, Brzyski R, Daar J, Francis L, Gibson M, Lamb D, et al. The Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Human immunodeficiency virus and infertility treatment. *Fertility and Sterility.* 2010;94(1):11-5.
28. Marina S, Marina F, Alcolea R, Nadal J, Expósito R, Huguet J. Pregnancy following intracytoplasmic sperm injection a man of HIV-1 seropositive. Case Report. *Hum Reprod.* 1998;13(11):3247-9.
29. Borges JrE, Guilherme P, Rossi LM, Locambo CV, Bonetti TCS, Iaconelli JrA. Processamento seminal e utilização da técnica de ICSI em casais sorodiscordantes para o HIV-1. *Femina.* 2004;32(8):669-73.

Recebido em: 16/09/2011

Aprovado para publicação em: 29/09/2011

Transferência de embriões em estágio de divisão celular versus blastocistos em ciclos a fresco de fertilização *in vitro*

Embryo transfer in stage of cell division versus blastocysts in fresh cycles of *in vitro* fertilization

Maria Paula Barbedo Silveira^{1,2}, Eliane Lins da Silva², Georges Bohrer Kabouk^{1,2}, Roberta Guimarães Justen Coutinho^{1,2}, Rowena Maria Moraes da Silva Badra^{1,2}, Artur Dzik³, Gilberto da Costa Freitas³



Maria Paula Barbedo Silveira formou-se em Medicina na Faculdade de Medicina de Santo Amaro (UNISA). Especializou-se em Saúde da Família pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) e fez Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia no Centro de Referência de Saúde da Mulher – Hospital Pérola Byington.

Resumo

Desde o surgimento das técnicas de fertilização *in vitro*, esforços têm sido realizados para aumentar as chances de gravidez. Dentre esses esforços, destacamos a transferência dos embriões em estágios de desenvolvimento de blastocisto. Acredita-se que, nessa fase, por ela ser mais fisiológica e devido a uma maior sincronização entre o endométrio e o embrião, as chances de implantação seriam maiores. Nesse aspecto, o desenvolvimento laboratorial das condições de cultura foi de fundamental importância, o que permitiu o cultivo dos embriões até a fase de blastocisto, possibilitando, então, a seleção de embriões, com maior potencial de desenvolvimento, maiores taxas de implantação e menor número de embriões transferidos. Com isso, houve redução das taxas de gravidez múltipla. Deve ser lembrado que a cultura prolongada *in vitro* de embriões em condições subótimas pode comprometer sua viabilidade, com um aumento do risco de cancelamento do ciclo. Assim, este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura e meta-análise para avaliar qual o melhor dia para transferência de embriões a fresco em ciclos de fertilização *in vitro*, comparando as taxas de sucesso da transferência no estágio de divisão celular (segundo ou terceiro dia), com o estágio de blastocisto. Os resultados mostraram não haver diferença estatística significativa quando comparadas a transferência de embriões no estágio de divisão celular e a fase de blastocisto em relação às taxas de gestação bioquímica, gestação clínica, gestação em curso, de implantação, de abortamento e de gestação múltipla. Porém, em relação às taxas de nascidos vivos e as taxas de cancelamento, houve diferença estatisticamente significativa. Quando analisados estudos que comparam a TE somente com o mesmo número de embriões, as taxas de gestação bioquímica, de gestação clínica e de implantação apresentaram diferença estatística significativa em favor da transferência na fase de blastocisto. Concluímos que a técnica de transferência de blastocisto em ciclos a fresco de fertilização *in vitro* aumenta as taxas de sucesso por embrião transferido, porém com maior chance de cancelamento do ciclo, sendo pacientes com bom prognóstico e maior número de embriões as de menor risco para cancelamento. É um método que necessita ser avaliado caso a caso e não deve ser oferecido ainda como procedimento de rotina.

Unitermos: Transferência embrionária; Fertilização *in vitro*; Infertilidade.

Abstract

Since the advent of *in vitro* fertilization techniques, efforts have been made to increase the chances of pregnancy. In this way, prolonged culture of embryos has been studied, allowing the embryo transfer in the blastocyst stage, which is believed to be more physiological, because there is a better synchronization between the embryo and the endometrium, a better selection of viable embryos, the higher implantation rate, fewer embryos transferred, reduction of multiple pregnancy and increased chance of pregnancy. In contrast, prolonged *in vitro* culture of embryos in sub-optimal conditions could compromise their viability, with an increased risk of cycle cancellation. This work aimed to conduct a systematic review and meta-analysis to assess which is the best day for embryo transfer in a *in vitro* fertilization cycle, comparing the success rates of embryo transfer in fresh

¹Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) – São Paulo (SP), Brasil.

²Pós-Graduação em Reprodução Humana pela Faculdade Nossa Cidade (FNC) e Projeto Alfa – São Paulo (SP), Brasil.

³Doutor em Obstetrícia e Ginecologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Gilberto da Costa Freitas – Alameda Santos, 211, Conj. 711 – Cerqueira César – CEP 01419-000 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: gilfreitas@uol.com.br

cleavage stage (second or third day) and in fresh blastocyst stage. The results showed no statistically significant difference when compared embryo transfer during cleavage and blastocyst stage with pregnancy rates, clinical pregnancy, ongoing pregnancy, implantation rate, miscarriage rate and multiple pregnancy. But there is a statistically significant difference in favor of embryo transfer in the blastocyst stage in live birth and cancellation rates. Analyzing studies with the same number of embryos transfer, the pregnancy rate, clinical pregnancy and implantation rates showed statistically significant difference in favor of transferring the blastocyst stage. We therefore conclude that the technique of fresh blastocyst transfer increases the success rate per embryo transferred, but there is a greater chance of cycle cancellation, and patients with good prognosis and a higher number of embryos have a lower risk for cancellation. This method needs to be assessed in each case and should not even be offered as a routine procedure.

Uniterms: Embryo transfer; Fertilization in vitro; Infertility.

Introdução

Desde o surgimento das técnicas de fertilização *in vitro* (FIV), um dos fatores de maior limitação no sucesso do tratamento, sem dúvida, é a falha da implantação embrionária. Após o nascimento de Louise Brow em 1978, durante todos esses anos, inúmeras mudanças ocorreram na técnica em busca de resultados melhores, principalmente no que se refere às taxas de implantação e gravidez. Acredita-se que uma das causas das baixas taxas de implantação esteja relacionada especificamente a um melhor momento para transferência dos embriões dentro da chamada janela de implantação, o que geralmente ocorre no segundo (D2), terceiro (D3) ou no quinto dia (D5) após a fertilização. Em geral, as taxas de implantação média nesse período, D2 ou D3, podem variar entre 10 a 20%. Para compensar essa baixa taxa de implantação, normalmente selecionamos mais de um embrião para transferência, o que poderia resultar em uma maior taxa de gravidez, mas também em maiores taxas de gravidez múltipla, expondo mãe e feto a um risco aumentado de complicações obstétricas¹.

Podemos citar inúmeras técnicas que surgiram nesses anos e que, sem dúvida, contribuíram muito para a melhora dos resultados, como a injeção intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI), a melhoria nos programas de congelamento de embriões e vitrificação de óvulos, o diagnóstico genético pré-implantacional (PGD), entre outras. Entretanto, consideramos que uma das etapas mais importantes nas taxas de sucesso da FIV seja o momento da seleção do pré-embrião para transferência.

Os recentes avanços e a melhoria dos meios de cultura levaram a uma mudança na prática da FIV. Com a introdução de técnicas de cultura prolongada, foi possível conseguir no laboratório um maior número de embriões atingindo o estágio de blastocisto e, com isso, pôde-se viabilizar a transferência nesse estágio^{2,3}. Não se trata de uma nova prática, visto que o primeiro relato de gravidez com a transferência de blastocisto foi descrita em 1995, mas, sem dúvida alguma, as taxas de blastulação no laboratório atualmente são muito melhores do que naquele período, o que permite ao clínico uma maior liberdade na escolha do melhor momento para a transferência dos embriões. Relatos da literatura demonstram que a transferência

no estágio de blastocisto seria mais fisiológica e poderia explicar o aumento da taxa de implantação por embrião, devido a uma melhor seleção dos embriões, acreditando que apenas 20 a 30% dos embriões chegam a esse estágio. Outra justificativa para a transferência na fase de blastocisto seria uma melhora na sincronia entre o endométrio e o embrião, resultando em maiores taxas de implantação⁴.

Os argumentos para transferir blastocistos baseiam-se na hipótese de que é fisiologicamente delicado expor embriões em estágio inicial ao ambiente uterino, sendo eles submetidos à superovulação e, assim, a altos níveis de estrogênio. Os embriões, *in vivo* não chegam ao útero antes do estágio de mórula (16 células compactas), equivalente a, pelo menos, o quarto dia de cultivo *in vitro*. O útero fornece um ambiente nutricional diferente do oviduto e, assim, postula-se que isso possa causar estresse ao embrião, resultando em uma taxa de implantação reduzida. Há também evidências de uma redução significativa na pulsatilidade uterina no momento em que são transferidos blastocistos, levando a uma menor chance de expulsão desses embriões⁵.

Tanto na técnica padrão de FIV quanto na ICSI a seleção dos pré-embriões mais competentes para a transferência ainda é baseada em critérios estritamente morfológicos, tais como o número de pró-núcleos (PN), o número e o desenvolvimento dos blastômeros, e a porcentagem de fragmentação. Entretanto, a utilização apenas desses critérios para escolha embrionária está associada, mesmo em pacientes de bom prognóstico, a taxas de gravidez por transferência consideradas baixas, entre 30 e 40%.

Entre as vantagens esperadas na transferência de blastocisto em relação ao estágio de divisão celular no segundo ou terceiro dia, citam-se: sincronização entre os embriões e o endométrio, melhor seleção dos embriões viáveis, maior taxa de implantação, menor número de embriões transferidos, redução de gravidez múltipla e aumento das chances de uma gravidez normal pela transferência de blastocisto único^{1,6,7}. O argumento contrário a essa prática seria de que a cultura prolongada de blastocisto *in vitro* em condições subótimas poderia comprometer sua viabilidade, com um aumento do risco desse embrião não atingir o estágio de blastocisto para transferência, diminuindo, assim, o número de embriões a serem transferidos ou congelados⁸.

Nos últimos anos, essas técnicas foram sugeridas e utilizadas na tentativa de melhorar as taxas de gravidez nas situações de falhas repetidas de implantação em ciclos de FIV, abortamento recorrente e falha da implantação⁹. Foram realizados vários estudos no sentido de elucidar a importância da transferência em estágio de blastocisto, mas os resultados apresentados até agora são controversos em relação à eficácia de seu uso⁴.

Objetivo

Gerais

Esse trabalho teve como objetivo avaliar, por meio de revisão sistemática da literatura e meta-análise, o melhor dia para transferência de embriões frescos em ciclos de FIV. Comparando as taxas de sucesso da transferência no segundo e terceiro dia (D2 e D3) com a transferência de embriões em estágio de blastocisto (D5).

Específicos

Nesta revisão, utilizamos as seguintes palavras-chave: “*blastocyst culture*”; “*embryo transfer*”; “*Day 2 embryo transfer*”; “*Day 3 embryo transfer*”; “*blastocyst*”; “*blastocyst transfer*”.

Consideramos nos trabalhos pesquisados a associação positiva entre transferência de blastocisto e o aumento das taxas de implantação, gravidez clínica e nascidos vivos.

Comparamos as taxas de gravidez bioquímica, gravidez clínica, gravidez em curso, de implantação, gravidez múltipla, nascidos vivos, abortamento e cancelamento de transferência embrionária (TE) entre cultura prolongada de embriões e transferência de blastocisto a fresco *versus* embriões a fresco transferidos em D2 e D3, bem como avaliamos a eficácia dessas duas técnicas.

Materiais e métodos

Modelo do estudo

Revisão sistemática da literatura e meta-análise.

Estratégia de escolha dos estudos

Pesquisa bibliográfica utilizando como estratégias de busca as bases de dados Bireme, LILACS, Embase, Medline, Biblioteca Cochrane e pesquisa por meio do site Pubmed, por meio das seguintes palavras-chave: “*blastocyst culture*”; “*embryo transfer*”; “*Day 2 embryo transfer*”; “*Day 3 embryo transfer*”; “*blastocyst*”; “*blastocyst transfer*”, no período de 2001 a 2011.

Seleção dos estudos

Tipos de estudos

Foram definidos como critérios de inclusão artigos de língua inglesa prospectivos randomizados que comparavam as taxas de transferência de embriões a fresco em ciclos de FIV em D2 e D3, com blastocistos. Estudos pseudorandomizados (alocação inadequada, na qual se observa, por exemplo, alternância, números de prontuários, datas de nascimento, dias da semana etc.) e não aleatórios, foram excluídos. Foram selecionados artigos a partir da leitura do resumo e no formato *full text*, estudos não publicados em *full text* não foram considerados, pois não puderam ser adequadamente avaliados.

Tipos de participantes

Foram incluídos estudos com casais inférteis que iriam submeter-se a FIV ou ICSI. Esses pacientes apresentavam causas variadas de infertilidade, incluindo idade avançada, resposta ovariana inadequada, fator masculino e falhas em ciclos anteriores. Casais que necessitavam de PGD foram excluídos.

Tipos de medidas de resultados

- Taxa de gravidez bioquímica: número de β -hCG positivo/transferência (TE).
- Taxa de gravidez clínica: número de embriões com batimento cardíaco detectado/TE.
- Taxa de gravidez em evolução: número de gestações a partir do segundo trimestre/TE.
- Taxa de gravidez múltipla: número de gestações múltiplas/gravidez clínica.
- Taxa de implantação: número de sacos gestacionais com embrião/número embriões.
- Taxa de abortamento: número de abortamentos/paciente grávida.
- Taxa de cancelamento: número de pacientes que não tiveram embriões transferidos/pacientes que captaram oócitos.

Identificação dos estudos

Quarenta e oito estudos foram identificados, sendo incluídos apenas 20. Destes, foram utilizados apenas estudos randomizados de 2001 a 2011, comparando transferência de embriões no estágio de clivagem (D2 ou D3) com estágio de blastocisto (D5 ou D6), de pacientes em tratamento de infertilidade, utilizando FIV ou ICSI. Foram excluídos sete estudos (Figura 1):

- Guerif et al.¹⁰, pois o estudo não era randomizado;
- Yoon et al.¹¹, já que a randomização era dependente do número e da qualidade dos embriões em D2 e da idade das pacientes e que a randomização não foi realizada de forma aleatória;

- Utsumomiya et al.¹², pois a randomização era dependente da sequência que os óvulos foram coletados e também não foi feita de forma aleatória;
- Zech et al.¹³, pois a randomização foi realizada de acordo com ano par ou ímpar do nascimento das pacientes, não sendo feita de forma adequada;
- outros três estudos que apenas tinham resumos, não apresentando *full text*.

Análise estatística e testes estatísticos

A análise estatística foi realizada com variáveis dicotômicas de cada estudo incluído na meta-análise, utilizando *Odds Ratio* com intervalo de confiança de 95% (IC95%). Os resultados foram calculados com *software Comprehensive Meta Analysis v2*, usando *Odds Ratio* meta-analítico de Mantel-Haenszel ou *Odds Ratio* de Peto, conforme a necessidade. O modelo de efeito fixo foi usado em estudos homogêneos e o modelo de efeito aleatório foi usado em estudos heterogêneos.

A heterogeneidade foi examinada com teste *Q* de homogeneidade de Cochran e χ^2 .

Os dados foram colocados em gráfico (*Forest plot*), no qual os resultados das taxas à esquerda da linha neutra (1) estão a favor da transferência de embriões em estágio de blastocistos e, à direita, a favor da transferência de embriões em estágio de clivagem. Se o intervalo de confiança (IC) não contiver o valor neutro (1), ou seja, não tocar e nem cruzar a linha vertical, esses resultados são considerados “estatisticamente significantes”.

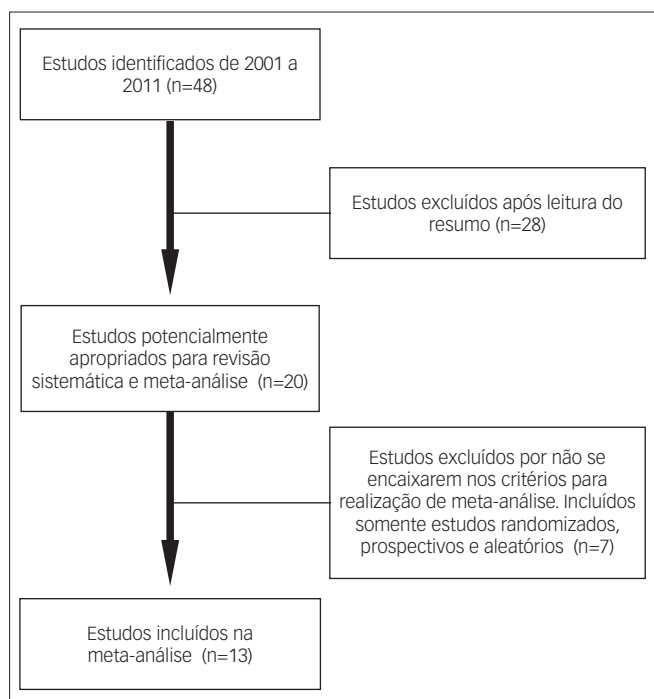


Figura 1 – Identificação dos estudos.

Se o IC cruzar ou tocar a linha vertical neutra, os resultados não terão significado estatístico.

Resultados

Estudos

As características dos estudos estão listadas na Tabela 1. Os estudos incluídos foram publicados, em sua maioria, na revista *Human Reproduction* (n=6) e *Fertility and Sterility* (n=5). As características dos estudos são:

- Rienzi et al.³: a randomização foi gerada por computador, no 1º dia após a recuperação de oócitos, tendo como critérios de inclusão a presença de 8 embriões com 2PN, pacientes abaixo de 38 anos e realização de ICSI sendo transferidos dois embriões em D3 e D5;
- Van der Auwera et al.²: randomização gerada com envelopes selados, antes de iniciar indução, sendo incluídos pacientes com indicação de FIV ou ICSI e transferidos no máximo dois embriões;
- Levron et al.⁷: randomização aleatória em momento não informado, incluindo pacientes abaixo de 38 anos e com menos de 5 FIV prévias, com mais de 5 zigotos no primeiro dia (D1), sendo transferidos 3 embriões em D3 e 2 embriões em D5;
- Karaki et al.¹: randomização gerada por envelopes selados, no dia da formação do zigoto, sendo incluídas pacientes de bom prognóstico determinadas após a fertilização (pelo menos 5 embriões 2PN), sendo transferidos 1 ou 2 embriões, ou mais que 3, se acima de 35 anos ou se mais de 2 falhas de implantação;
- Bungum et al.¹⁴: randomização gerada por envelope selado, no terceiro dia após recuperação de oócitos, sendo incluídas pacientes com três ou mais embriões com oito células e menos de 20% de fragmentação no D3 ou D5, submetidos a FIV ou ICSI, sendo transferidos no máximo dois embriões;
- Emiliani et al.¹⁵: a randomização foi gerada por computador, em momento não informado, sendo incluídos pacientes com idade abaixo de 39 anos e com 4 oócitos fertilizados no D1, sendo transferidos até 2 embriões;
- Frattarelli et al.¹⁶: randomização gerada por computador, no dia da captação, incluindo pacientes abaixo de 35 anos, sem FIV prévia, com FSH abaixo de 12 mIU/mL, com 10 ou mais folículos medindo 14 mm ou mais no dia do HCG, e presença de 6 ou mais embriões após 72 horas de fertilização, sendo transferidos 3 embriões em D3 e 2 embriões em D5;
- Kolibianakis et al.¹⁷: randomização gerada por computador, no primeiro dia após recuperação de oócitos, com pacientes de idade inferior a 43 anos, sendo transferidos até 2 embriões;

- Levitas et al.⁸: randomização gerada por envelopes selados, antes do início da indução, incluindo pacientes com 3 falhas de FIV anteriores e abaixo de 37 anos, sendo excluídas as más respondedoras em ciclos anteriores e as receptoras de óvulos doados;
- Pantos et al.¹⁸: randomização aleatória, em momento não informado, incluindo pacientes com infertilidade primária, com no máximo 40 anos e no máximo 3 FIV anteriores sem sucesso, sendo transferidos até 4 embriões;

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos na revisão sistemática

Estudos	Revista	Método de randomização	Momento da randomização	Critérios	Número de embriões transferidos
Rienzi et al. ³	Human Reproduction	Randomização gerada por computador	1º dia pós recuperação de oócitos	8 embriões 2PN, <38 anos, ICSI	2 embriões em D3 e D5
Van der Auwera et al. ²	Human Reproduction	Envelopes selados	Antes de iniciar indução	Pacientes com indicação de FIV ou ICSI	Máximo de 2 embriões
Levron et al. ⁷	Fertility Sterility	Aleatório	Não informado	<38 anos <5 FIV prévias >5 zigotos no D1	3 embriões (D3) 2 embriões (D5)
Karaki et al. ¹	Fertility Sterility	Envelope selado	Dia da formação do zigoto	Pacientes de bom prognóstico determinados pós-fertilização (pelo menos 5 embriões 2PN)	1 ou 2 embriões ou mais que 3 se >35 anos ou se mais de 2 falhas
Bungum et al. ¹⁴	RBM Online	Envelope selado	3º dia pós recuperação de oócitos	3 ou mais embriões com 8 células com <20% de fragmentação no D3 ou D5, FIV/ICSI	Máximo de 2 embriões
Emiliani et al. ¹⁵	Human reproduction	Randomização gerada por computador	Não informado	Idade <39 anos e 4 oócitos fertilizados no D1	Até 2 embriões
Frattarelli et al. ¹⁶	Fertility Sterility	Gerada por computador	Dia da captação	<35 anos Sem FIV prévia FSH <12 mIU/mL ≥10 folículos ≥14 mm no dia do HCG ≥6 embriões após 72 horas de FIV	3 embriões em D3 2 embriões em D5
Kolibianakis et al. ¹⁷	Human Reproduction	Randomização gerada por computador	No 1º dia pós-recuperação de oócitos	Idade <43 anos	Até 2 embriões
Levitas et al. ⁸	Fertility Sterility	Envelopes selados	Antes do início da indução	3 falhas de FIV anteriores <37 anos Excluídas as más respondedoras, em ciclos anteriores e as receptoras de oócitos doados	Não informado
Pantos et al. ¹⁸	Fertility Sterility	Aleatório	Não informado	Infertilidade primária ≤40 anos ≤3 FIV sem sucesso	Até 4 embriões
Hreissom et al. ¹⁹	EJOGRB	Envelope selado	1 dia antes do HCG	6 folículos presentes <41 anos	Máximo 2 embriões
Papanikolaou et al. ⁹	Human Reproduction	Randomização gerada por computador	No 3º dia pós-recuperação de oócitos	4 embriões com boa qualidade no D3 (mínimo de 6 blastômeros de tamanho normal)	2 embriões em D3 e D5
Papanikolaou et al. ²¹	Human Reproduction	Randomização gerada por computador	Em consulta antes da estimulação	<36 anos	Embrião único

PN: pró-núcleo; ICSI: injeção intracitoplasmática de espermatozoide; D3: 3º dia após fertilização; D5: 5º dia após fertilização; FIV: fertilização in vitro; D1: 1º dia após fertilização; FSH: hormônio folículo estimulante; HCG: gonadotrofina coriônica humana.

- Hreissom et al.¹⁹: randomização gerada por envelope selado, 1 dia antes do HCG, incluindo pacientes com 6 folículos presentes e abaixo dos 41 anos, sendo transferidos no máximo 2 embriões;
- Papanikolaou et al.²⁰: randomização gerada por computador, no 3º dia após recuperação de oócitos, com 4 embriões de boa qualidade no D3 (mínimo de 6 blastômeros de tamanho normal), sendo transferidos 2 embriões em D3 e D5;
- Papanikolaou et al.²¹: randomização gerada por computador, em consulta antes da estimulação, incluindo pacientes com idade abaixo dos 36 anos, sendo transferido embrião único.

Foram incluídos 13 estudos nessa meta-análise, realizados com um total de 2.141 pacientes, sendo 2.068 transferências, destas 1.073 transferências com embrião em estágio de clivagem e 995 em estágio de blastocisto.

Meta-análises

Taxa de gravidez bioquímica

A taxa de gravidez bioquímica por TE não teve valor significativo entre os dois grupos analisados (OR=1,229; IC95% 0,835–1,809;

$p=0,295$; heterogeneidade: $Q=21,9$; $d_f=8$; $p=0,005$; $I^2=63,5\%$; modelo de efeito aleatório), conforme demonstrado na Figura 2. Nove estudos foram incluídos nesse resultado.

A taxa de gravidez bioquímica por TE, nos estudos que compararam o mesmo número de embriões transferidos em estágio de clivagem e blastocisto, foi significativamente maior nas pacientes que transferiram embriões no estágio de blastocisto (OR= 1,555; IC95% 1,168–2,071; $p=0,002$; heterogeneidade: $Q=5$; $d_f=3$; $p=0,14$; $I^2=44\%$; modelo de efeito fixo), conforme Figura 3. Quatro estudos foram incluídos nesse resultado.

Taxa de gravidez clínica

A taxa de gravidez clínica por TE não teve valor significativo entre os dois grupos analisados (OR=1,328; IC95% 0,889–1,983; $p=0,166$; heterogeneidade: $Q=17,52$; $d_f=7$; $p=0,014$; $I^2=60\%$; modelo de efeito aleatório), conforme demonstrado na Figura 4. Oito estudos foram incluídos nesse resultado.

A taxa de gravidez clínica por TE, nos estudos que compararam o mesmo número de embriões transferidos em estágio

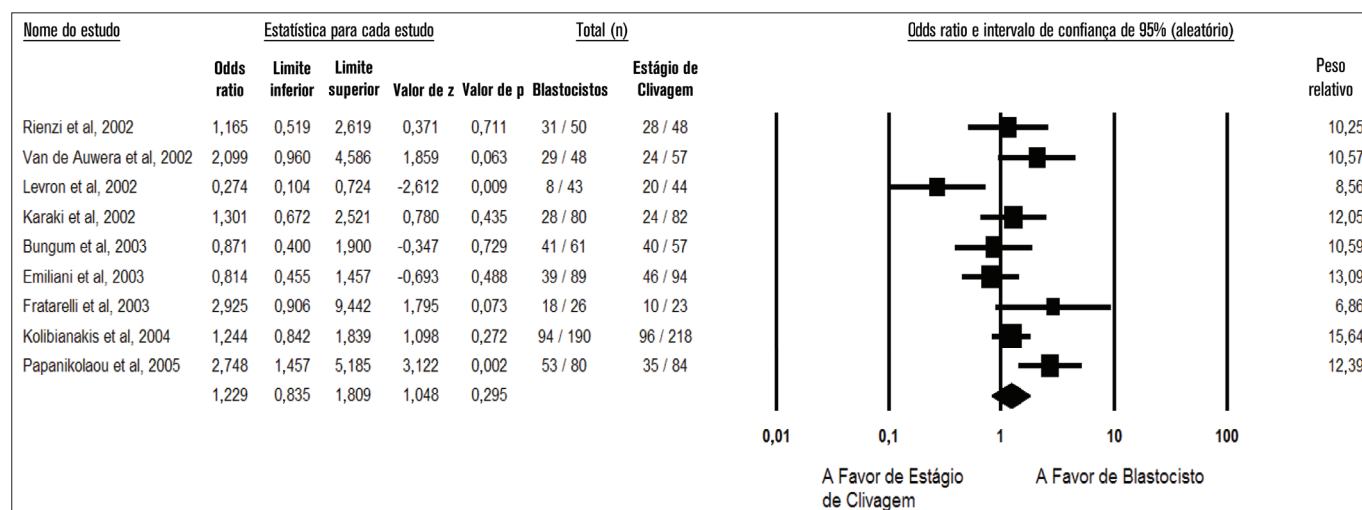


Figura 2 – Taxa de gravidez bioquímica por tra de embriões.

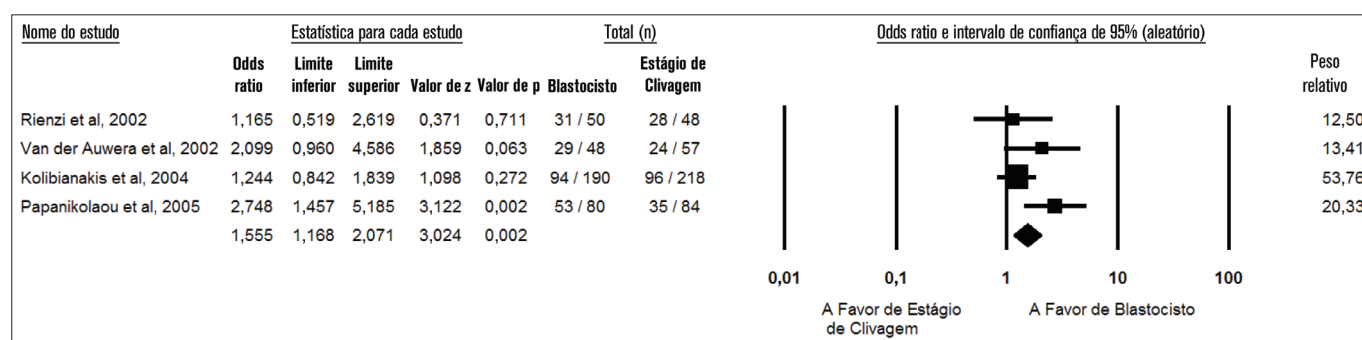


Figura 3 – Taxa de gravidez bioquímica por transferência embrionária. Em estudos com transferência de um mesmo número de embriões em estágio de clivagem e blastocisto.

de clivagem e blastocisto, foi significativamente maior nas pacientes que transferiram embriões no estágio de blastocisto (OR=1,686; IC95% 1,266–2,245; $p=0,000$; heterogeneidade: $Q=5$; $d_f=4$; $p=0,28$; $I^2=20\%$; modelo de efeito fixo), conforme Figura 5. Cinco estudos foram incluídos nesse resultado.

Taxa de gravidez em curso

A taxa de gravidez em curso por transferência de embriões não teve diferença significativa entre os dois grupos analisados (OR=1,29; IC95% 0,702–2,375; $p=0,411$; heterogeneidade: $Q=17,07$; $d_f=4$; $p=0,002$; $I^2=76,5\%$; modelo de efeito aleatório),

conforme a Figura 6. Apenas cinco estudos foram incluídos nesse resultado.

Taxa de implantação

A taxa de implantação por transferência de embriões não teve diferença significativa entre os dois grupos analisados (OR=1,4; IC95% 0,966–2,176; $p=0,07$; heterogeneidade: $Q=36$; $d_f=8$; $p<0,0001$; $I^2=77,8\%$; modelo de efeito aleatório), conforme a Figura 7. Nove estudos foram incluídos nesse resultado.

A taxa de implantação nos estudos que compararam o mesmo número de embriões transferidos em estágio de clivagem

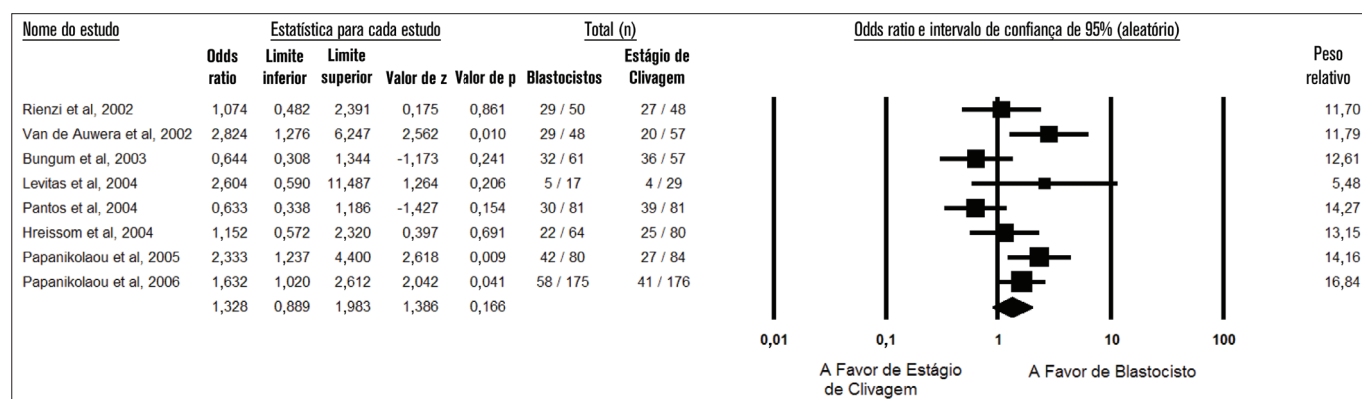


Figura 4 – Taxa de gravidez clínica por transferência embrionária.

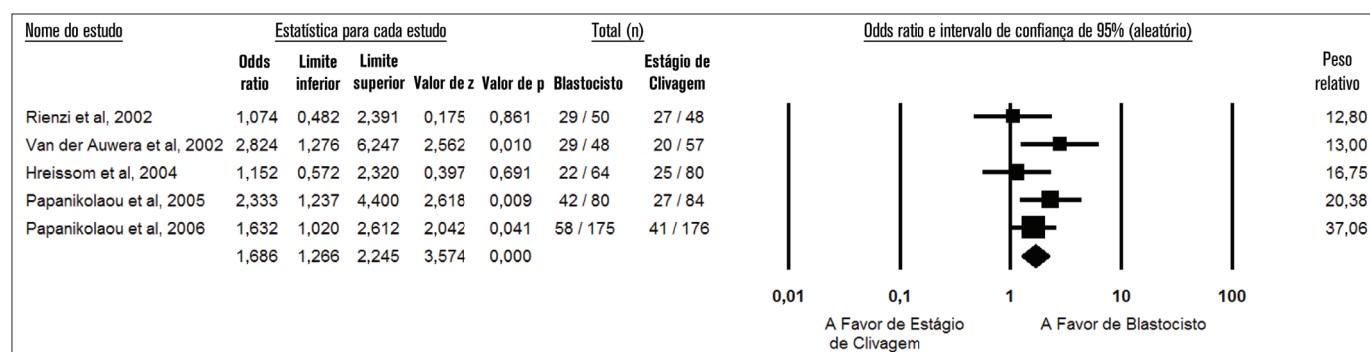


Figura 5 – Taxa de gravidez clínica por transferência embrionária. Em estudos com transferência de um mesmo número de embriões em estágio de clivagem e blastocisto.

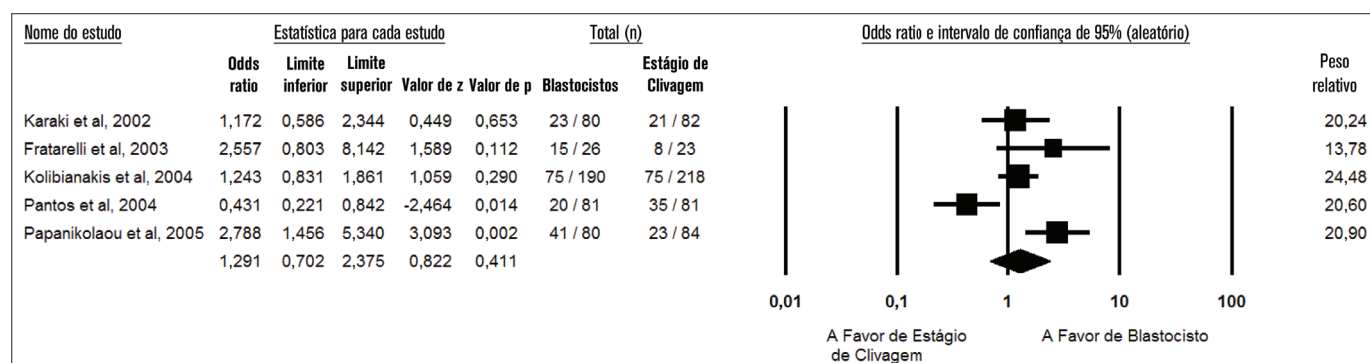


Figura 6 – Taxa de gravidez em curso por transferência embrionária.

e blastocisto foi significativamente maior nas pacientes que transferiram embriões no estágio de blastocisto (OR=1,789; IC95% 1,303–2,455; $p=0,000$; heterogeneidade: $Q=3,68$, $d_f=2$; $p=0,16$; $I^2=45\%$; modelo de efeito fixo), conforme Figura 8. Três estudos foram incluídos nesse resultado.

Taxa de nascidos vivos

A taxa de nascidos vivos por TE foi significativamente maior nas pacientes que transferiram embriões no estágio de blastocisto, quando comparadas com pacientes que transferiram embriões em estágio de clivagem (OR=1,437; IC95% 1,116–1,850; $p=0,005$; heterogeneidade: $Q=12$; $d_f=7$; $p=0,10$; $I^2=42\%$; modelo de efeito fixo), conforme demonstrado na Figura 9. Oito estudos foram incluídos nesse resultado.

IC95% 1,116–1,850; $p=0,005$; heterogeneidade: $Q=12$; $d_f=7$; $p=0,10$; $I^2=42\%$; modelo de efeito fixo), conforme demonstrado na Figura 9. Oito estudos foram incluídos nesse resultado.

Taxa de abortamento

A taxa de abortamento por gravidez não teve diferença significativa entre os dois grupos analisados (OR=1,242; IC95% 0,712–2,162; $p=0,445$; heterogeneidade: $Q=2,9$; $d_f=4$; $p=0,57$; $I^2=0\%$; modelo de efeito fixo), conforme a Figura 10. Apenas cinco estudos foram incluídos nesse resultado.

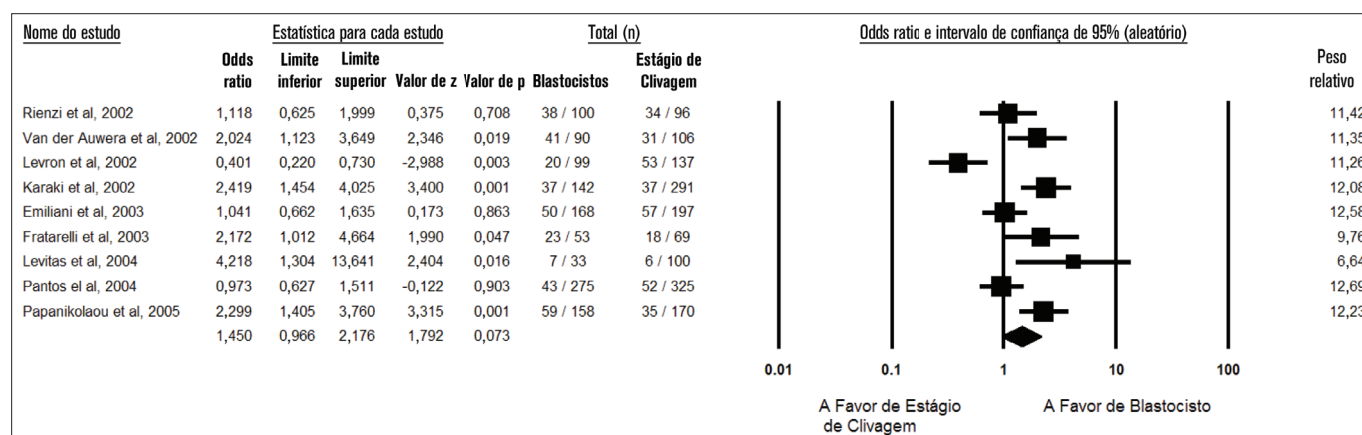


Figura 7 – Taxa de implantação.

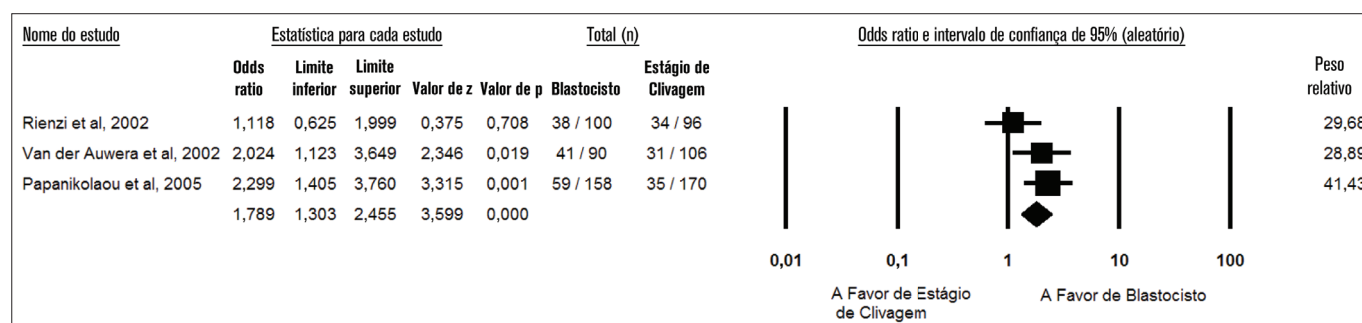


Figura 8 – Taxa de implantação. Em estudos com transferência de um mesmo número de embriões em estágio de clivagem e blastocisto.

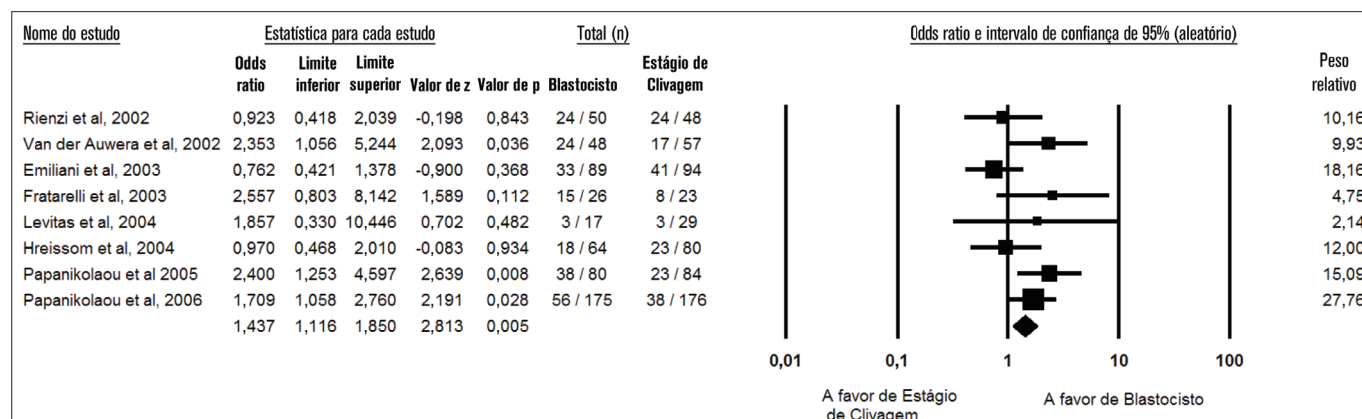


Figura 9 – Taxa de nascidos vivos por transferência embrionária.

Taxa de gravidez múltipla

A taxa de gravidez múltipla por gravidez clínica não teve diferença significativa entre os dois grupos analisados (OR=0,827; IC95% 0,555–1,234; $p=0,353$; heterogeneidade: $Q=5,6$; $d_f=7$; $p=0,58$; $I^2=0\%$; efeito de modelo fixo), conforme demonstrado na Figura 11. Oito estudos foram incluídos nesse resultado.

Taxa de cancelamento

A taxa de cancelamento de TE por paciente com oócito recuperado foi significativamente maior nas pacientes que transferiram embriões no estágio de blastocisto, quando comparadas

com pacientes que transferiram embriões em estágio de clivagem (OR=2,868; IC95% 1,994–4,126; $p=0,000$; heterogeneidade: $Q=8,74$; $d_f=7$; $p=0,27$; $I^2=20\%$; efeito de modelo fixo), conforme Figura 12. Oito estudos foram incluídos nesse resultado.

Discussão

Esta revisão sistemática da literatura e meta-análise é uma evidência atual, com base em dados de estudos prospectivos, randomizados e controlados. Sugere, em uma primeira análise que não há diferença significativa nas taxas entre transferências de embriões no estágios iniciais de divisão celular e estágio de blastocisto, encontrando dados consistentes na

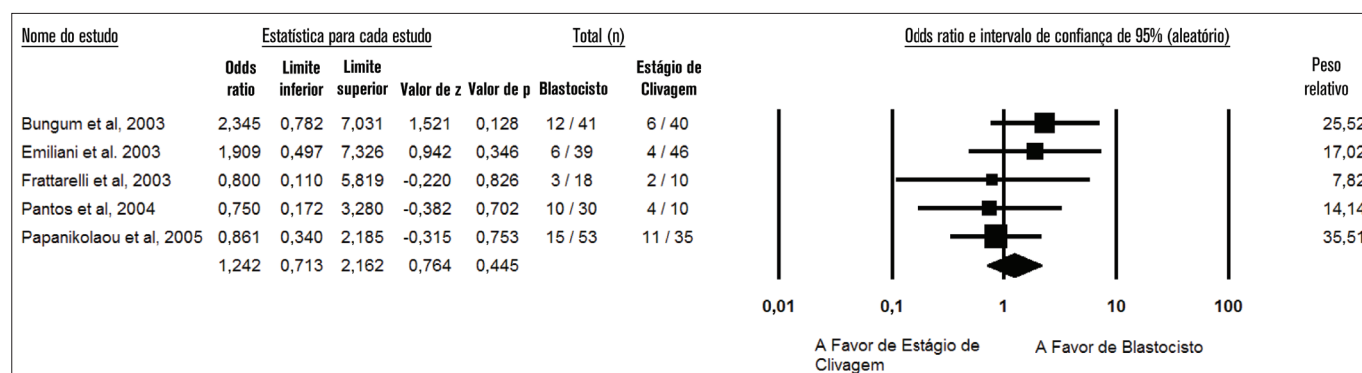


Figura 10 – Taxa de abortamento.

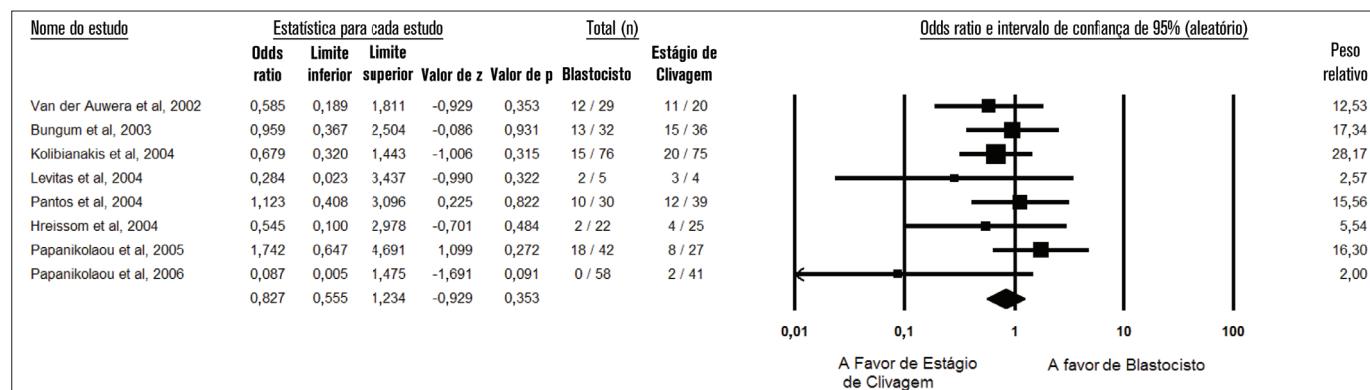


Figura 11 – Taxa de gravidez múltipla por gravidez clínica.

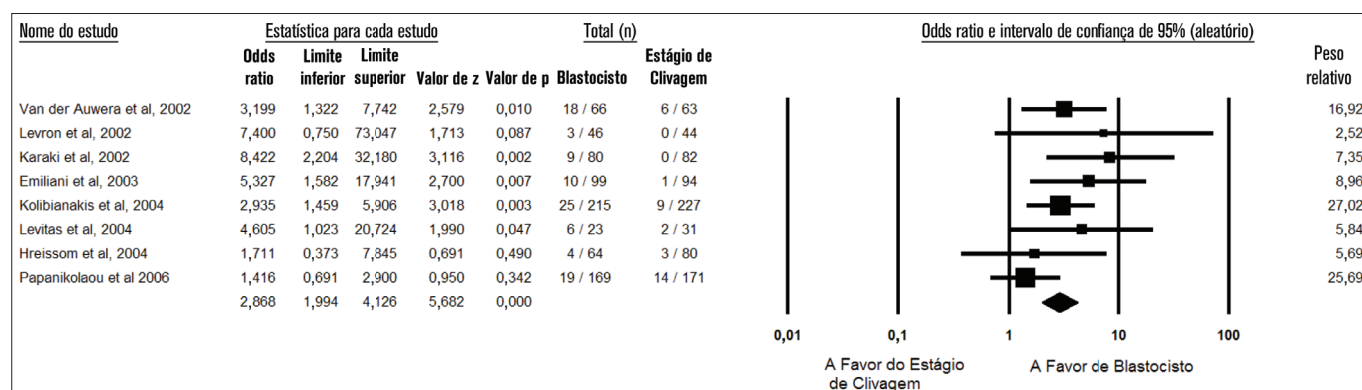


Figura 12 – Taxa de cancelamento de transferência embrionária por paciente com oócito recuperado.

literatura que apontam não haver um efeito benéfico da transferência em estágio de blastocisto, mantendo as taxas de implantação, gestação bioquímica, gestação clínica, gestação em curso e abortamento sem diferença entre as técnicas. Apenas a taxa de nascidos vivos mostrou um aumento significativo a favor de blastocisto.

Embora os dados iniciais revelem não haver diferença entre as taxas e evidenciem maiores taxas de cancelamento de ciclos, nos casos de transferência de blastocistos a fresco, esses dados vêm em contraponto com a plausibilidade biológica, já que o embrião no quinto dia teria a mesma fase que o embrião que chegaria ao útero, em ciclos fisiológicos. Portanto, seria esperada uma maior taxa de gestação e implantação.

A razão esperada para a maior taxa de sucesso na transferência de blastocistos pode estar relacionada a um processo de seleção de embrião⁹. Durante o desenvolvimento embrionário, ocorre uma seleção natural, que não permite a maioria dos embriões cromossomicamente anormais alcancem maiores estágios de desenvolvimento mais avançados e, finalmente, implantem. Porém, as condições de cultura *in vitro* não substituem as condições do endométrio durante o ciclo natural *in vivo*²⁰.

Os embriões que são selecionados para transferência no D5 terão um menor risco de aneuploidia, aumentando, assim, as chances da paciente de conseguir uma gravidez viável. Nesse ponto, surge um viés quando comparamos o dia de transferência de embriões (estágios iniciais de divisão celular e blastocisto), sem levarmos em conta o número de embriões transferidos nesses dias.

Se mais embriões são transferidos no estágio de clivagem do que no estágio de blastocisto, haverá uma maior probabilidade de transferir aqueles que são cromossomicamente normais (ao invés de congelá-los), eliminando, assim, a vantagem do blastocisto⁹.

Na maioria dos estudos analisados^{1,7,8,14-16,18} o número de embriões transferidos em D2 ou D3 é maior do que em D5 ou D6, afetando a taxa de implantação e de gravidez.

Reavaliando os dados, percebemos esse viés; então, quando corrigimos essa variável e analisamos estudos que comparam somente transferências com o mesmo número de embriões em estágio de clivagem e blastocisto, fica claro que, em transferências de blastocistos, temos maiores taxas de gravidez e implantação, com significância estatística.

O número de embriões transferidos é a principal variável com impacto do resultado²⁰.

Para a transferência de embriões em estágio de clivagem, aumenta-se o número de embriões transferidos, para que sejam elevadas as chances de transferir embriões geneticamente normais e, assim, igualarem-se as taxas de implantação e gravidez no estágio de blastocisto.

Cultura de embriões *in vitro* até o estágio de blastocisto foi proposto como uma ferramenta poderosa para melhor selecionar um ou dois embriões viáveis para transferência, reduzindo assim o risco de gestações múltiplas.

A transferência do embrião no D2 ou D3, é realizada na maioria dos centros de FIV, muitas vezes por se temer que a cultura prolongada *in vitro* de embriões em condições subótimas comprometeria sua viabilidade, levando a um aumento do risco de não ter blastocistos para transferência no D5.

Nesta revisão casais com cultura de blastocisto foram mais propensos a ter um ciclo cancelado antes da transferência de embriões.

Certamente, o estudo de Papanikolaou et al.⁹ demonstrou claramente que é possível obter taxas de cancelamento zero e significativamente uma maior taxa de natalidade, em pacientes com idade inferior a 38 anos, com pelo menos 4 embriões com 8 células no D3.

Uma diminuição significativa no número de embriões congelados no grupo D5 e D6 é verificada, uma vez que poucos embriões irão alcançar esse estágio. O número de embriões congelados é uma consideração importante na avaliação da eficácia de um tratamento, uma vez que oferece ao paciente uma oportunidade adicional para alcançar uma gravidez. Ao considerar uma alteração no processo de tratamento de D2 e D3 *versus* D5 e D6, os benefícios de possíveis taxas mais elevadas de implantação são pesados contra as desvantagens de maior falha de transferência e também menores taxas de criopreservação.

As taxas de gravidez múltipla não tiveram diferença significativa entre os dois grupos, porém foi transferido mais de um embrião para cada grupo. Como o blastocisto tem maior taxa de implantação, quando transferido mais de um embrião, aumenta-se a taxa de gravidez múltipla. Apenas o estudo de Papanikolaou et al.²¹, que realizou transferência de embrião único, mostrou diminuição da taxa de gravidez múltipla e aumento da taxa de gravidez, no grupo de blastocisto.

Acreditamos que a ciência imita a vida e que a reprodução assistida deve aumentar suas chances de sucesso, mantendo o máximo possível a probabilidade de gravidez única, por isso cremos que o desenvolvimento da cultura prolongada com transferência de blastocisto único é um grande passo na direção desse ideal.

Conclusão

A técnica de transferência de blastocisto a fresco aumenta então as taxas de sucesso por embrião transferido, porém há maior chance de cancelamento do ciclo, sendo pacientes com bom prognóstico e maior número de embriões as de menor risco para cancelamento.

É um método que necessita ser avaliado caso a caso e que não deve ser oferecido ainda como procedimento de rotina.

Referências bibliográficas

- Karaki RZ, Samarraie SS, Younis NA, Lahloub TM, Ibrahim MH. Blastocyst culture and transfer: a step toward improved in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*. 2002;77(1):114-8.
- Van der Auwera I, Debrock S, Spiessens C, Afschrift H, Bakelants E, Meuleman C, et al. A prospective randomized study: day 2 versus day 5 embryo transfer. *Hum Reprod*. 2002;17(6):1507-12.
- Rienzi L, Ubaldi F, Iacobelli M, Ferrero S, Minasi MG, Martinez F, et al. Day 3 embryo transfer with combined evaluation at the pronuclear and cleavage stages compares favourably with day 5 blastocyst transfer. *Hum Reprod*. 2002;17(7):1852-5.
- Utsunomiya T, Ito H, Nagaki M, Sato J. A prospective, randomized study: day 3 versus hatching blastocyst stage. *Hum Reprod*. 2004;19(7):1598-603.
- Blake D, Farquhar C, Johnson N, Proctor M. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology. *Cochrane*, 2009.
- Margreiter M, Weghofer A, Kogosowski A, Mahmoud KZ, Feichtinger W. A prospective randomized multicenter study to evaluate the best day for embryo transfer: does the outcome justify prolonged embryo culture? *J Assist Reprod Genet*. 2003;20(2):91-4.
- Levron J, Shulman A, Bider D, Seidman D, Levin T, Dor J. A prospective randomized study comparing day 3 with blastocyst-stage embryo transfer. *Fertil Steril*. 2002;77(6):1300-1.
- Levitas E, Lunenfeld E, Har-Vardi I, Albotiano S, Sonin Y, Hackmon-Ram R, et al. Blastocyst-stage embryo transfer in patients who failed to conceive in three or more day 2-3 embryo transfer cycles: a prospective, randomized study. *Fertil Steril*. 2004;81(3):567-71.
- Papanikolaou EG, D'haeseleer E, Verheyen G, Van de Velde H, Camus M, Van Steirteghem A, et al. Live birth rate is significantly higher after blastocyst transfer than after cleavage-stage embryo transfer when at least four embryos are available on day-3 of embryo culture. A randomized prospective study. *Hum Reprod*. 2005;20:3198-203.
- Guerif F, Lemseffer M, Bidault R, Gasnier O, Sausseureau MH, Cadoret V, et al. Single Day 2 embryo versus blastocyst-stage transfer: a prospective study integrating fresh and frozen embryo transfers. *Human Reproduction*. 2009;24(5):1051-8.
- Yoon HG, Yoon SH, Son WY, Kim JG, Im KS, Lim JH. Alternative embryo transfer on day 3 or day 5 for reducing the risk of multiple gestations. *J Assist Reprod Genet*. 2001;18(5):262-7.
- Utsunomiya T, Naitou T, Nagaki M. A prospective trial of blastocyst culture and transfer. *Hum Reprod*. 2002;17(7):1846-51.
- Zech NH, Lejeune B, Puissant F, Vanderzwalmen S, Zech H, Vanderzwalmen P. Prospective evaluation of the optimal time for selecting a single embryo for transfer: day 3 versus day 5. *Fertil Steril*. 2007;88(1):244-6.
- Bungum M, Bungum L, Humaidan P, Yding AC. Day 3 versus day 5 embryo transfer: a prospective randomized study. *Reprod Bio Med Online*. 2003;7(1):98-104.
- Emiliani S, Delbaere A, Vannin A, Biramane J, Verdoodt M, Englert Y, et al. Similar delivery rates in a selected group of patients, for day 2 and day 5 embryos both cultured in sequential medium: a randomized study. *Hum Reprod*. 2003;18(10):2145-50.
- Frattarelli JL, Leondires MP, McKeeby JL, Miller PD, Segars JH. Blastocyst transfer decreases multiple pregnancy rates in in vitro fertilization cycles: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2003;79(1):228-30.
- Kolibianakis EM, Zikopoulos K, Verpoest W, Camus M, Joris H, Van Steirteghem AC, et al. Should we advise patients undergoing IVF to start a cycle leading to a day 3 or a day 5 transfer? *Hum Reprod*. 2004;19(11):2550-4.
- Pantos K, Makrakis E, Stavrou D, Karantzis P, Vaxevanoglou T, Tzigounis V. Comparison of embryo transfer on day 2, day 3, and day 6: a prospective randomized study. *Fertil Steril*. 2004;81(2):454-5.
- Hreeinsson J, Rosenlund B, Fridstrom M, Ek I, Levkov L, Sjoblom P, et al. Embryo transfer is equally effective at cleavage stage and blastocyst stage: a randomized prospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;117(2):194-200.
- Papanikolaou EG, Kolibianakis EM, Tournaye H, Venetis CA, Fatemi H, Tarlatzis B, et al. Live birth rates after transfer of equal number of blastocysts or cleavage-stage embryos in IVF. A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2008;23(1):91-9.
- Papanikolaou EG, Camus M, Kolibianakis EM, Van Lunduyt L, Van Steirteghem A, Devroey P. Transfer of a single blastocyst-stage embryo as compared with a single cleavage-stage embryo for in vitro fertilization. *N Engl J Med*. 2006;354(11):1139-46.

Recebido em: 20/05/2012

Aprovado para publicação em: 18/06/2012



dicas para profissionalizar sua revista



ZEPPELINI
editorial

Publicações que desenvolvem a humanidade.

www.zeppelini.com.br • zeppelini@zeppelini.com.br • (55 11) 2978-6686
Rua Bela Cintra, 178 • Consolação • CEP 01415-000 • São Paulo - SP

1 Modernize!

Uma revista científica é séria, mas não precisa ter cara de enciclopédia. Ter uma identidade visual moderna e um design atrativo cativa o leitor e, consequentemente, aumenta sua visibilidade.

2 Torne-se multidisciplinar.

Sem perder o foco de sua área específica, procure profissionais de outras áreas que possam escrever sobre a temática de sua revista.

3 Seja sustentável.

Existem formas de diminuir a tiragem impressa sem diminuir o fator de impacto de sua revista. Será que seu leitor quer realmente vê-la em papel?

4 Dê cor à sua informação.

Se sua revista é impressa em preto e branco por questões financeiras, isso é comum. Mas por que o PDF precisa ser P&B? Tenha as duas versões sem nenhum custo adicional à produção.

5 Trabalhe com fluxo contínuo.

Independentemente da periodicidade de sua revista, adote o "fluxo contínuo" de edição. É uma forma eficaz de levar novidades constantemente ao seu leitor.

6 Adote a capilaridade.

O mundo é digital e, por isso, seus artigos precisam estar onde o leitor está. Sua revista precisa estar disponível em qualquer dispositivo digital.

7 Aplique força na informação e leveza na leitura.

O mundo tende à simplicidade. Quanto menos, melhor! Assim, o foco será no conteúdo, não nos acessórios.

8 Use a internet como aliada.

Redes sociais e blogs ajudam autores a divulgarem seus artigos e, consequentemente, sua publicação. Conecte-se e compartilhe!

9 Preocupe-se somente com o conteúdo.

Fazer algo para o qual você não está preparado prejudica a qualidade e faz com que você perca um tempo precioso. Além disso, foge do seu objetivo principal: o conteúdo editorial.

10 Atue com profissionalismo.

A produção editorial de sua revista deve ser feita por quem entende do assunto. Contrate uma empresa com mais de 11 anos de experiência que produz anualmente cerca de 200 publicações científicas e técnicas.

PRODUÇÃO EDITORIAL



Uma empresa do Grupo ZP

Rua Bela Cintra, 178, Cerqueira César
São Paulo/SP - CEP 01415-000
Tel.: 55 11 2978-6686
www.zeppelini.com.br

*Veja a
obra de arte
que fizemos
juntos.*



Você. Nós. Somos os pais da fertilidade

Fertilidade.

Merck Serono

Merck Serono é uma divisão da Merck.

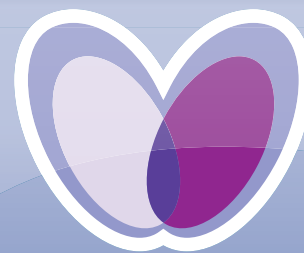
MERCK

SAC Merck Serono: 0800.113320

Anúncio veiculado em Janeiro de 2011.

NOVIDADE!

Seu novo ambiente de Atualização, Consulta e Debate Científico



Portal da Fertilidade



- Artigos Científicos
- Artigos Comentados
- Aulas livres
- Casos Clínicos
- Entrevistas
- Eventos

Elaborados por renomados especialistas
em Reprodução Assistida.

Um portal interativo onde você pode emitir sua opinião,
enviar materiais científicos e debater com os colegas.

Apoio



Participe!

www.portaldafertilidade.com.br



FALE FERRING
0800 772 4656

Laboratórios Ferring - Brasil

Pça. São Marcos, 624 - 1º andar - 05455-050
São Paulo - Brasil - PABX - 55 11 3024.7500
70.060.021 - F/003/Dez/10