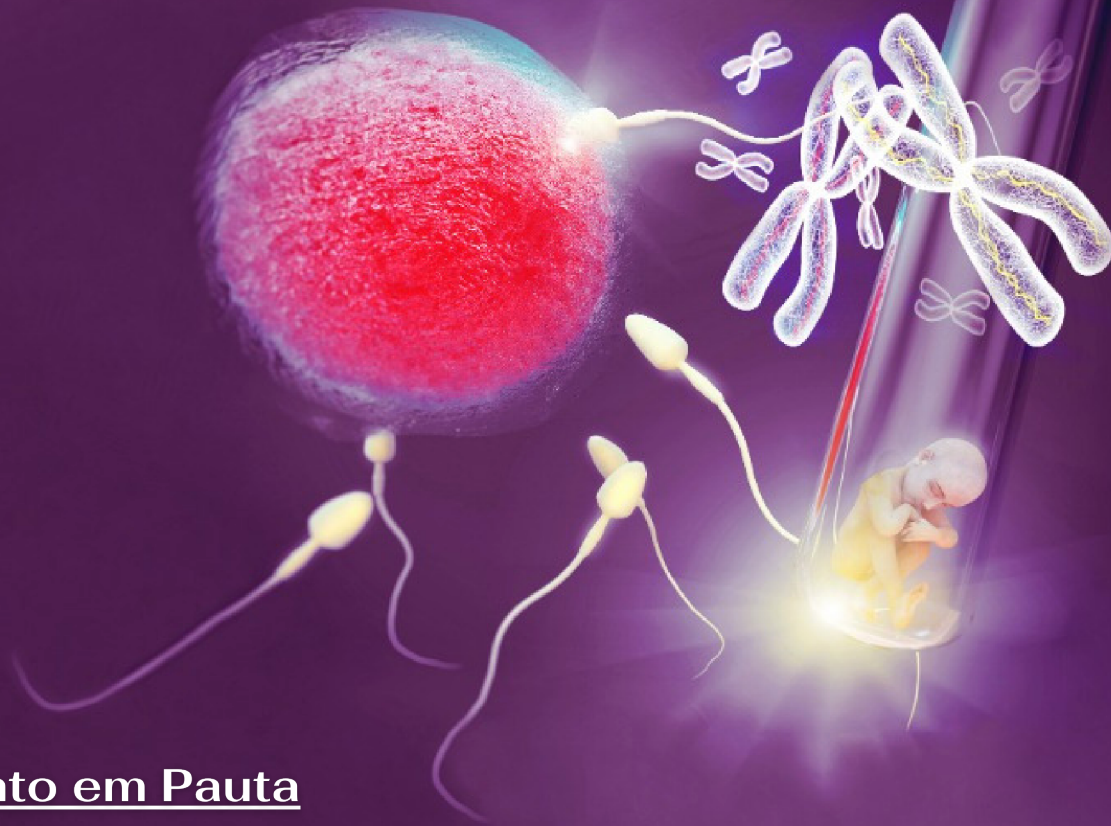


revista digital

PRONÚCLEO



Ponto em Pauta

Modelo de embrião
feito em laboratório

Falando em...

- Criopreservação seminal
- Transferência de embriões a fresco e descongelados
- Mosaicismo

Com a Palavra

Adriana Fracasso: Reprodução Assistida para casais HIV sorodiscordantes

Assuntos Regulatórios

Aspectos legais da fertilização *in vitro post mortem*

CORPO EDITORIAL

EDITORA-CHEFE



Ana Clara Esteves

EDITORAS ASSOCIADAS



Patrícia França



Fernanda Peruzzato



Ana Beatriz Zavan Marques

CONSELHO EDITORIAL



Bernardo Moura

COMISSÃO CIENTÍFICA



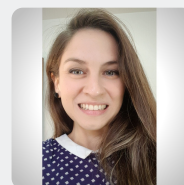
Ana Paula de Souza Aguiar



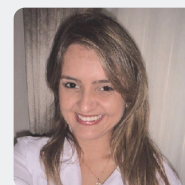
Bia Mattos



Brummel Rodrigues Magalhães



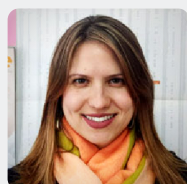
Paula Fontoura



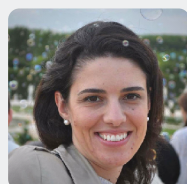
Darlete Matos



Mariana de Nadai



Patrícia França



Rita Figueira

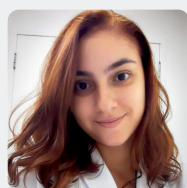


Thais Serzedello de Paula



Vinícius Bonato da Rosa

ASSESSORIA DE ARTE, EDIÇÃO E DIAGRAMAÇÃO



Diana Caroline Bastos



Juliana França



Ana Beatriz Zavan Marques

APOIO





PRONÚCLEO

Associação Brasileira
de Embriologistas em
Medicina Reprodutiva

Nesta edição

Palavra da Presidência	7
Assuntos Regulatórios	9
Ponto em Pauta	15
Falando em Andrologia	20
Falando em Embriologia	26
Falando em Genética	31
Com a Palavra	42
Referências	45

COLABORADORES

ADRIANA FRACASSO

- Bióloga, título de especialista em Embriologia pelo Conselho Regional de Biologia;
- Experiências prévias incluem a clínica Huntington e cerca de 5 anos na clínica do Dr. Roger.
- Sócia e embriologista na clínica Nascer desde 2006;
- Atualmente cursando Medicina na Universidade Tiradentes/FITS.

ANTONIO CAPALBO

- Graduação em Biotecnologia com *magna cum laude* - Universidade La Sapienza, Roma;
- Especialização em Genética Médica - Universidade Católica do Sagrado Coração, Roma;
- Embriologista clínico e geneticista com foco de investigação no domínio da genética reprodutiva e do diagnóstico genético pré-implantação;
- Cofundador e diretor do laboratório de genética reprodutiva GENETYX;
- Diretor científico e laboratorial da Igenomix Itália;
- Um dos principais pioneiros das modernas tecnologias de diagnóstico de pré-implantação;
- Possui mais de 80 publicações em revistas internacionais de prestígio, como Science, Nature, Nature Genetics, American Journal of Human Genetics e Stem Cell;
- Vários prêmios internacionais e financiamento de projetos de pesquisa de empresas privadas e estatais;
- Atualmente, empresta atividade científico-educacional para inúmeras sociedades científicas nacionais e internacionais, e colabora com várias universidades de prestígio, incluindo o King's College em Londres, o Karolinska Institutet e a Universidade de Copenhagen.

CAMILA CRUZ DE MORAES

- Bacharela em Ciências Biológicas - UFMG;
- Mestra em Ciências Aplicadas ao Câncer - FCMMG;
- Embriologista sênior da clínica Huntington Pró-Criar Medicina Reprodutiva, BH;
- Especialista em Reprodução Assistida pela Rede Latino-Americana de Reprodução Assistida (REDLARA).

CRISTINA VALLETTA DE CARVALHO

- Graduação em Ciências Biológicas - UNESP, SP;
- Mestrado em Morfologia (Genética Humana e Médica) - UNIFESP, SP;
- Doutorado em Medicina (Ginecologia) - UNIFESP, SP;
- Pós-Doutorado em Medicina (Ginecologia) - UNIFESP, SP;
- Pesquisadora e docente no segmento de Saúde da Mulher, com destaque para elaboração e desenvolvimento de projetos de pesquisa em genética médica molecular;
- Atualmente atua como geneticista na Igenomix do Brasil.

COLABORADORES

IANAÊ CESCHIN

- Graduada em Biomedicina pela Universidade Positivo em Curitiba, habilitada na área de Análises Clínicas e Reprodução Humana Assistida;
- Especialista em Reprodução Humana Assistida pelo Instituto Sapientiae, SP;
- Atuou como embriologista sênior na Felicità Instituto de Fertilidade, Curitiba (2016-2019);
- Mestranda no programa de Mestrado Profissional em Aconselhamento Genético, USP;
- Atualmente atua como Assessora Científica na Igenomix Brasil.

LUCAS NAZARETH REMÍDIO DE CARVALHO

- Graduado em Biomedicina pela UNIPAC- Universidade Presidente Antônio Carlos;
- Especialista em Reprodução Humana Assistida Laboratorial pela Clínica Genics – Medicina Reprodutiva;
- Especialista em Saúde pelo curso de MBA Internacional em Saúde pela Fundação Getúlio Vargas – FGV;
- Mestrado Profissional em Ciências Biomédicas com ênfase em Reprodução Humana Assistida pela Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ (em curso);
- Embriologista sênior e diretor do laboratório de fertilização *in vitro* da PERFETTO - Reprodução Humana – Goiânia, GO;
- Embriologista sênior e fundador da EMBRYOWAYS – Consultoria em Reprodução Humana LTDA;
- Delegado Regional da Pronúcleo no Rio de Janeiro.

LUCIANA BATISTA MUNHOZ

- Advogada, Mestre em Bioética - UnB;
- Gestora em Saúde - Albert Einstein;
- Conselheira Jovem OAB/DF (2019/2021);
- Secretária da Comissão de Bioética e Biodireito da OAB/DF;
- Colunista do Portal Migalhas - Migalhas Bioéticas;
- Co-fundadora do Canal Bioéticas no Youtube;
- Sócia-proprietária do escritório Maia & Munhoz Consultoria e Advocacia em Biodireito e Saúde.

MÁRCIA RIBOLDI

- Biomédica (FEEVALE, RS), especialista em Genética Médica e Genômica pela Universidad Rey Juan Carlos em Madri (Espanha);
- Doutora em Pediatria, Ginecologia e Obstetrícia pela Universidade de Valencia (Espanha);
- Atualmente é CEO da Igenomix Brasil e Argentina;
- Trabalhou em diferentes linhas de pesquisa relacionadas a células tronco adultas e embrionárias no Brasil e no exterior;
- Prêmio Fundación Salud 2000 (Espanha) na área de Investigação Clínica de Fertilidad, com 27 anos;
- Detém amplo conhecimento das técnicas de Biologia Molecular (FISH, CGH-array, RT-PCR e NGS) e suas aplicações nas linhas pré-concepcional, pré-implantacional, pré e pós-natal, além das ferramentas genômicas e patentes desenvolvidas pela própria Igenomix.

COLABORADORES

SABRINA MARIA RODRIGUES JACINTO COSTA

- Bacharelado em Biomedicina - Uniararas, SP - e Engenharia Ambiental - Unit, SE;
- Especialização em Reprodução Humana Assistida - Instituto Sapientiae e Hospital Pérola Byington, SP
- Especialização em Reprodução Animal - Faculdade Pio X, SE;
- Mestrado em Biotecnologia Industrial - Unit, SE;
- Doutorado em Biotecnologia Industrial - Unit, SE;
- Delegada Regional da Pronúcleo no Sergipe;
- Docente da Universidade Estácio de Sá, SE;
- Diretora Laboratorial da Clínica Fertilità, SE.

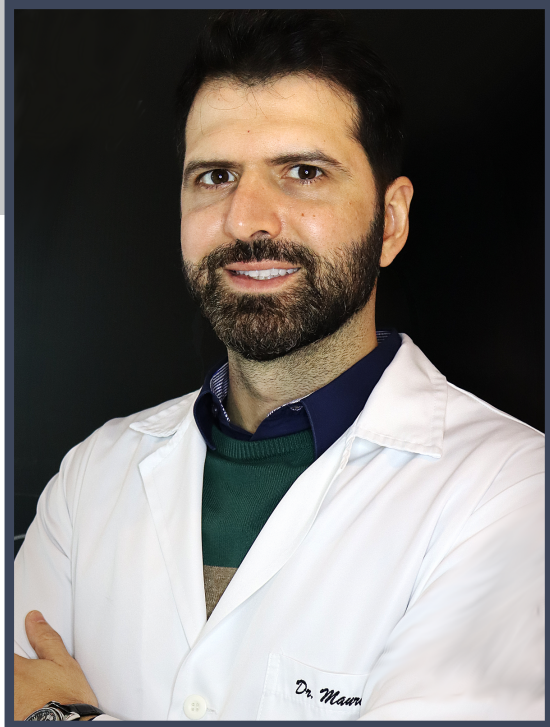
TACCYANNA MIKULSKI ALI

- Bióloga, especialista e mestre em Ciências - USP;
- Mestranda em Aconselhamento Genético em genômica - USP;
- Possui 10 anos de experiência em pesquisa básica envolvendo técnicas moleculares e 5 anos de experiência como assessora científica;
- Atualmente é assessora científica e especialista responsável pelo NIPT da Igenomix Brasil.

THAIS MEIRELLES DE SOUSA MAIA RIBACIONKA

- Advogada, Mestre e Especialista em Bioética - UnB;
- Gestora em Saúde - Albert Einstein;
- Conselheira Seccional da OAB/DF (2019/2021);
- Presidente da Comissão de Bioética e Biodireito da OAB/DF
- Co-fundadora do Canal Bioéticas no YouTube;
- Colunista do Portal Migalhas;
- Sócia-proprietária do escritório Maia & Munhoz Consultoria e Advocacia em Biodireito e Saúde.

PALAVRA DA PRESIDÊNCIA



em laboratório, assunto tão discutido nos últimos tempos; Dra. Sabrina Costa falando sobre métodos de criopreservação seminal; Lucas Nazareth comentando um artigo e explorando o tema de transferências a fresco ou de embriões descongelados; Adriana Fracasso falando sobre FIV em casais HIV sorodiscordantes. Além disso, contamos com a ilustre participação dos profissionais da equipe Igenomix sobre o tema de mosaicismo embrionário: Dr. Antonio Capalbo, Dra. Márcia Riboldi, Lanaê Ceschin, Taccyana Ali e Dra. Cristina Carvalho. Extensos agradecimentos a todos!

É com orgulho que venho dizer que nós estamos nos fortalecendo cada vez mais e isso vem do apoio dos colegas profissionais por meio da associação, assim como dos nossos patrocinadores, aos quais gostaria de agradecer imensamente. Nossa revista hoje conta com o apoio de instituições como Ferring, Handle, Merck e Biolab, e tantas outras nos apoiam de diversas formas. Esse incentivo é fundamental para chegarmos cada vez mais longe e ter o sucesso e reconhecimento que almejamos. Muito obrigado!

Aproveito também a oportunidade para lembrar a todos que nosso II Encontro Anual de Embriologistas da Pronúcleo será realizado no dia 24 de julho e contará com participações imperdíveis. *Save the date!* Tenhamos esperanças de que dias melhores virão e em breve estaremos reunidos presencialmente para matar a saudade, mas por enquanto, seguimos em segurança com a oportunidade de participar do nosso Encontro do conforto de nossas casas. Também, reforço mais uma vez a importância da associação dos colegas profissionais à Pronúcleo. Nossa união faz diferença e quanto maior o número de profissionais que reconhecerem essa força, mais longe conseguimos chegar. Por isso, enfatizo o convite e incentivo de renovação da associação de todos à Pronúcleo.

Nesta segunda edição do ano da nossa revista digital, trazemos assuntos que estiveram recentemente na mídia, bem como outros que são sempre válidos para discutir. Contamos com a participação da advogada Luciana Munhoz esclarecendo alguns pontos a respeito de fertilização *in vitro post mortem*, assunto que frequentemente pode gerar dúvidas em pacientes e equipe; Camila Moraes comentando o modelo de embrião feito

Boa leitura!



PRONÚCLEO
Associação Brasileira
de Embriologistas em
Medicina Reprodutiva

RENOVE SUA ASSINATURA PRONÚCLEO

E MANTENHA O
CONHECIMENTO
EM DIA.

Acesse <https://pronucleo.com.br>



ASSUNTOS REGULATÓRIOS

FERTILIZAÇÃO *IN VITRO POST MORTEM* - ASPECTOS LEGAIS

Thais Meirelles de Sousa Maia Ribacionka
Luciana Batista Munhoz

INTRODUÇÃO

As técnicas de reprodução assistida demonstram o avanço tecnológico da saúde. Contudo, este mesmo avanço não é acompanhado pelo corpo normativo brasileiro. Atualmente, poucos são os dispositivos que abordam as complexidades advindas da reprodução assistida, sendo oportuno ressaltar que não existe sequer uma lei específica em âmbito federal que se dedique a balizar as condutas de reprodução humana e eventuais conflitos.

**"O avanço
tecnológico da
saúde não é
acompanhado
pelo corpo
normativo
brasileiro"**

No que tange aos dispositivos e normas que existem atualmente, destacam-se os seguintes:

- O art. 226 da Constituição Federal (que deve ser interpretado em conjunto com a Lei nº 9.263/1996) (1);
- O art. 5º da Lei de Biossegurança (Lei nº 11.105/2005) (2);
- O art. 1597 do Código Civil (Lei nº 10.406/2002) (3);
- A Resolução Normativa nº 465/2021 da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) (4);
- A Resolução CFM nº 2.168/2017, que é uma norma administrativa publicada por um Conselho de Classe, cuja função é fiscalizar e normatizar as práticas médicas no Brasil (5).

Vemos assim que somente cinco normativas tratam sobre o tema, ficando evidente a escassez jurídica no Brasil. Esta ausência de normativas é preocupante para quem atua nesta área, pois significa, categoricamente, insegurança jurídica.

Neste artigo pretendemos responder alguns destes questionamentos específicos da fertilização *in vitro* (FIV) *post mortem*: No que implica o

falecimento do dono do material genético para a FIV? Se o dono do material genético falecer, a quem pertence este material? Existe a possibilidade de abandonar o material genético? O que constitui o abandono do material genético?

O intuito é contemplar parâmetros claros para a atuação dos profissionais de saúde e lhes entregar a maior segurança jurídica possível em suas atuações quando se deparam com a fertilização *in vitro post mortem*.

A FERTILIZAÇÃO *IN VITRO POST MORTEM*

Uma questão indubitável para o Direito é que os gametas produzidos ou adquiridos pelo paciente são de propriedade genética sua. Isso implica em responsabilidade e direitos. O paciente passa a ter a responsabilidade de custeio da criopreservação daqueles gametas e dos embriões decorrentes da união destes gametas.

No tocante à filiação, desde 2012, com a edição do novo Código Civil, não há nenhuma distinção entre os filhos havidos na constância daquela união de pessoas seja qual for o método utilizado pelo casal: reprodução, reprodução assistida ou adoção.

Já no que tange ao fim da vida de uma das pessoas que compõem o casal, de ambos ou ainda em se tratando de reprodução independente, a fertilização *in vitro post mortem* é permitida pela Resolução CFM nº 2.168/2017. A única determinação é a autorização prévia da pessoa que faleceu para que se possa utilizar o material genético. O próprio Código Civil ao determinar a equidade entre irmão também aprova o seguimento desta técnica desde que possua autorização.

Ambas as previsões vêm reforçar a importância da aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Este documento é, por muitas vezes, negligenciado, mas se trata de uma das melhores maneiras de concretizar a segurança no âmbito da reprodução assistida, tanto para os profissionais como para os pacientes.

Os TCLEs possuem tripla função (6):

- Respeitar a autonomia do paciente;
- Estreitar a relação entre o profissional e o paciente;
- Se tornar um guia para a atuação do profissional.



Exatamente por isso que o Conselho Federal de Medicina foi tão rígido ao impor a utilização deste documento na Resolução CFM 2.168/2017. É no termo de consentimento, portanto, que deve constar a autorização para a utilização dos gametas e dos embriões no caso do falecimento daquelas pessoas que se submetem à fertilização *in vitro*.

Diante destas informações, destacam-se os seguintes apontamentos para as questões previamente levantadas:

- No que implica o falecimento do dono do material genético para a reprodução assistida? O termo de consentimento é que determinará qual ação o profissional poderá tomar em caso de falecimento. A pessoa, antes de falecer, tomou essa decisão por meio do TCLE. Assim já está determinado se a FIV poderá seguir ou não.
- Se o dono do material genético falecer a quem pertence este material? O material pertence ao(s) seu(s) herdeiro(s). Aqui cabe esclarecer algo que muito confunde profissionais da saúde: o(s) herdeiro(s) de uma pessoa podem ser tanto seus descendentes, como seus ascendentes, ou outros familiares, e ainda o Estado. A(s) pessoa(s) que veio(vieram) a falecer passa(m), no limite de sua herança, a obrigação de custeio da criopreservação a seus herdeiros, assim como seus direitos sobre o material genético.

Nos casos apontados, fica subentendido que o casal, ou a pessoa que seguiu o tratamento de forma independente, tem o valor da criopreservação paga, e possui em seu(s) herdeiro(s) a continuidade do custeio da criopreservação para a manutenção daquele material genético.

"O TCLE é, por muitas vezes, negligenciado, mas se trata de uma das melhores maneiras de concretizar a segurança"

Apesar disto, resta ainda o possível conflito nos casos em que o(a) cônjuge ou seu(s) herdeiro(s) simplesmente desaparecem e não pagam a manutenção da criopreservação. É então que se questiona: Seria o caso de abandono do material genético? O que constitui o abandono do material genético?

O MATERIAL GENÉTICO ABANDONADO

Algo muito comum em clínicas de reprodução assistida são aqueles embriões ou gametas esquecidos, abandonados. Caso notório foi a interrupção de todos os ciclos de reprodução assistida realizadas pelo

Hospital Materno Infantil (Hmib) do Distrito Federal devido à ausência de espaço físico onde o material genético ficava armazenado, o que obrigou o Hmib a realizar um chamamento público de todos os casais que tinham o material criopreservado por mais de três anos no local (7).

Independente do que motivou o 'abandono', tanto a Lei de Biossegurança, como a Resolução CFM nº 2.168/2017, determinam que os embriões devem obrigatoriamente ser mantidos em criopreservação por três anos, não havendo qualquer marco temporal acerca dos gametas, o que significa que estes últimos podem ser descartados a qualquer momento. A criopreservação, como qualquer outro serviço, gera despesas e por isso é obrigação do(s) dono(s) desse material genético a manutenção do pagamento a fim da continuidade da prestação de serviços.



Assim, quando se está diante de um possível abandono de material genético, existem muitas perspectivas que podem

ser consideradas para compreender o abandono (8). Assim, a fim de limitar a perspectiva aqui abordada, vamos nos utilizar da perspectiva comercial que constitui em uma transação econômica entre a clínica - em posse do material genético - e o(s) paciente(s) - proprietário(s) do material genético. Isso significa que, enquanto houver o pagamento, caberá à clínica a manutenção do serviço de criopreservação; quando cessar este pagamento, terá o casal, ou a pessoa independente, abandonado seu material genético.

Uma das interpretações de abandono, portanto, é a ausência do custeio da taxa de criopreservação. Esse é um marco importante, porque o esquecimento da existência desse material genético na clínica torna claro o abandono, mas teríamos que entender a psique individual da pessoa em seu esquecimento. Assim, o marco do esquecimento é a ausência de cumprimento da obrigação financeira que aquela(s) pessoa(s) tem com o estabelecimento que mantém a criopreservação.

O Conselho Federal de Medicina se encarregou em conceituar o abandono de embrião desta forma na Resolução 2.168/2017 (5): "Parágrafo único: Embrião abandonado é aquele em que os responsáveis descumpriram o contrato pré-estabelecido e não foram localizados pela clínica."

Não foi por acaso que este parágrafo único foi assim redigido (9). Na ausência de dispositivo específico, esse conceito pode e deve se estender para todo e qualquer material genético criopreservado.

Assim ficam respondidas as questões levantadas na introdução:

- Existe a possibilidade de abandonar o material genético? Sim.
- O que constitui o abandono do material genético? Quando há o descumprimento do pagamento da taxa de criopreservação pelo(s) do(s) dono(s) do material genético.

Novamente, é no TCLE que está a resposta sobre quais caminhos seguir quando há o abandono do material. É neste documento que devem existir todas as previsões de caráter médico, biológico, jurídico e ético. Além disso, é fundamental constar como o paciente pode ser contatado e, na sua ausência, quem poderá ser contatado em seu lugar.

Para efetivar o descarte na forma deste parágrafo único mencionado, deve a clínica manter o registro de todas as tentativas de contatos realizadas e, inclusive, com a informação sobre o fato de que informou a data do descarte do material genético. Tudo deve estar anotado no prontuário do paciente, o qual deve ser guardado pela clínica por 20 anos, a partir do último registro, a fim de manter a conformidade com a Lei nº 13.787/2018 (10).

CONCLUSÃO

Apesar de escassas as normativas sobre reprodução assistida no Brasil, foi entregue às clínicas, aos profissionais de saúde e aos pacientes uma ferramenta que traz a solução sobre qualquer querela acerca do tratamento de reprodução *in vivo* ou *post mortem*: o termo de consentimento livre e esclarecido.

Este documento precisa ser cuidadosamente elaborado pela equipe jurídica das clínicas de reprodução assistida e fazer parte do seu fluxo de pacientes, se tornando uma ferramenta que traz respostas e evita conflitos de ordem jurídica, administrativa e até mesmo de imagem para a instituição e seus profissionais.



Luciana
Munhoz



Thais
Maia



**NA FERRING,
ACREDITAMOS
NO PODER
DAS PESSOAS
E PESQUISAS.
NÓS VAMOS
AONDE AS
IDEIAS E A
CIÊNCIA NOS
LEVAM.**

Na Ferring, estamos comprometidos em ajudar as pessoas a se tornarem pais, e em manter as mães e bebês saudáveis, desde a concepção ao nascimento. Para tanto, mais de um terço de nossos investimentos são direcionados para a pesquisa e desenvolvimento de tratamentos inovadores em medicina reprodutiva e saúde da mulher.

**PESSOAS EM
PRIMEIRO LUGAR!**



Ponto em

Pauta

Modelo de embrião feito em laboratório

por Camila Cruz de Moraes

Modelo de embrião feito em laboratório

Camila Cruz de Moraes

Conhecer bem os estágios iniciais do desenvolvimento humano é crucial para que possamos aprimorar as técnicas de Reprodução Assistida (RA), entender melhor a infertilidade e prevenir perdas gestacionais e de malformações fetais (1). No entanto, estudá-los ainda é um grande desafio, pois há poucos embriões disponíveis para estudo e sua utilização está sujeita a consideráveis restrições éticas e legais.

Em março deste ano, foram publicados dois artigos na revista *Nature* que nos abrem portas para estudos a partir dos primeiros modelos *in vitro* do blastocisto humano, apelidados de “blastoides”. A possibilidade de criar em laboratório estas estruturas, com linhagens celulares presentes no blastocisto, poderá nos auxiliar a clarear o entendimento sobre este período do desenvolvimento embrionário, sem a necessidade do uso de embriões humanos para a pesquisa, bem como sobre o processo de implantação embrionária (2,3).

Os primeiros modelos de blastocisto animal desenvolvidos utilizaram cultura de células tronco de camundongos, que deram origem a linhagens celulares comumente encontradas no epiblasto, trofoblasto e na endoderme dos blastocistos de camundongos (4-6).



"A possibilidade de criar em laboratório estruturas com linhagens celulares presentes no blastocisto, poderá clarear o entendimento sobre o desenvolvimento e processo de implantação embrionários."

Para criar os blastoides, Yu e colegas (2) cultivaram em matriz 3D células tronco embrionárias (obtidas de blastocistos humanos), e células tronco pluripotentes induzidas (obtidas de células humanas adultas), que puderam ser diferenciadas em todas as linhagens celulares existentes no blastocisto. Em contrapartida, Liu e colaboradores (3) reprogramaram fibroblastos da pele de adultos para originar uma população de células com perfil de expressão gênica similar às células do epiblasto, trofotoderma e hipoblasto.

Modelo de embrião feito em laboratório

Camila Cruz de Moraes

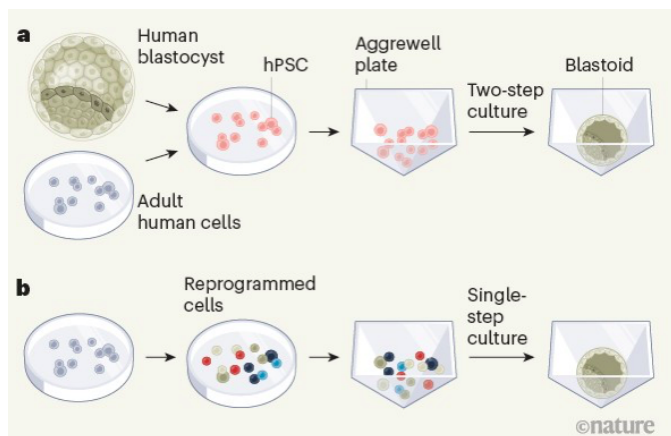
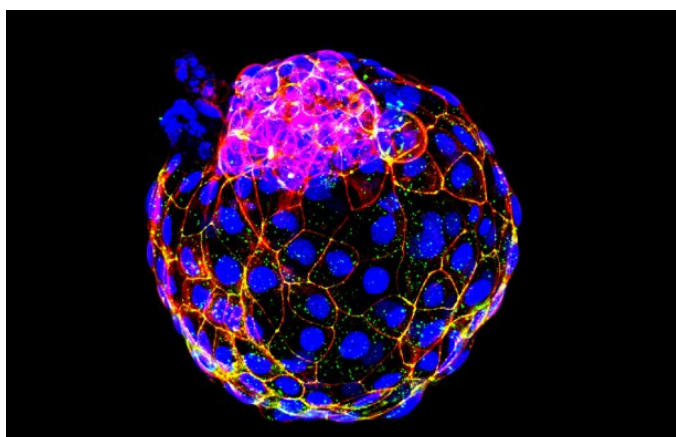


Figura 1: a) Yu e colaboradores usaram células humanas pluripotentes (hPSCs), que podem originar linhagens relacionadas a todos os tipos celulares do blastocisto. As hPSCs podem ser tanto isoladas de blastocistos humanos como geradas a partir da reprogramação de células humanas; b) Em contrapartida, Liu e colaboradores reprogramaram células humanas de adultos em tipos celulares que possuem perfis de expressão gênica correspondentes a três tipos celulares encontrados no blastocisto (algumas células de tipos desconhecidos também foram geradas e estão representadas com cores diferentes). Em ambos os protocolos, os blastoides contêm algumas células de tipos desconhecidos, não representadas (7).

É claro que não podemos esquecer que existem várias limitações envolvidas nos dois estudos e que não devem ser negligenciadas: o desenvolvimento dos blastoides varia entre as linhagens de células produzidas a partir de diferentes doadores e entre lotes experimentais. Além disso, as linhagens parecem originar blastoides humanos em proporções diferentes e com desenvolvimento assíncrono. Também foi relatado que a organização espacial da linhagem relacionada ao hipoblasto precisa ser melhorada (4-6).

Os dois estudos publicados na *Nature* neste ano relatam que apenas cerca de 10% das células reprogramadas se desenvolveram em blastoides humanos e que o cultivo deu origem a outras linhagens celulares que não são tipicamente encontradas em blastocistos humanos.



Vários grupos de pesquisadores desenvolveram, em laboratório, blastocistos artificiais, como este, provenientes de células tronco humanas (8).

O que temos, por enquanto, é um excelente começo: o primeiro modelo de embrião humano pode ser capaz de mimetizar momentos precoces do desenvolvimento embrionário que, antes, não podiam ser estudados. Além de proporcionar esclarecimento sobre esse período crucial, sua semelhança com os blastocistos reais torna possível o melhoramento das técnicas em laboratório. Entretanto, todas as questões levantadas devem ser respondidas para que a pesquisa com blastoides possa prosseguir com segurança.

O desenvolvimento contínuo de modelos embrionários humanos, incluindo os blastoides, demanda conversas públicas sobre o real significado científico de tais pesquisas, bem como sobre as questões sociais e éticas que elas levantam. Esperamos que, apesar da dificuldade financeira envolvida para desenvolver pesquisa tão sofisticada – mas ainda de futuro incerto -, essa nova descoberta nos traga muito conhecimento e ferramentas para cuidarmos ainda melhor de nossas pacientes (2,3).



Gravidez na Minha Hora é sobre

**Autonomia
Liberdade
Informação**

Empoderamento Feminino

O projeto tem como objetivo levar informação sobre **congelamento de óvulos** e outros assuntos relacionados à **fertilidade**.
Toda mulher tem o direito de saber mais sobre o **próprio corpo** e optar pela **gravidez na SUA hora**.

**GRAVIDEZ
NA MINHA
<HORA II>**

FERRING
PHARMACEUTICALS

Acesse e saiba mais:



gravideznaminhahora.com.br



facebook.com/gravideznaminhahora



[@gravideznaminhahora](https://instagram.com/gravideznaminhahora)

Falando em Andrologia...



CRIOPRESERVAÇÃO SEMINAL

Por



SABRINA COSTA

A evolução da criobiologia tem conseguido estabelecer procedimentos razoavelmente eficazes para a criopreservação de sêmen humano. A criopreservação seminal tem sido uma ferramenta importante, provando ser um procedimento útil - particularmente em clínicas de Reprodução Humana Assistida - para preservação da fertilidade em diversas situações e para fornecer amostras para as biotecnologias reprodutivas para uso homólogo e heterólogo (1).

O método padrão para a conservação de espermatozoides humanos é o armazenamento em nitrogênio líquido a uma temperatura de 196°C negativos,

prática introduzida na década de 1960 e agora rotineiramente utilizada nas técnicas laboratoriais de Reprodução Assistida. A esta temperatura, não há energia térmica suficiente disponível para que as reações químicas ocorram, permitindo um longo período de estocagem do material criopreservado (2). De fato, já foi relatado o nascimento de bebês utilizando sêmen criopreservado após 40 anos de armazenamento, como descrito por Szell e colaboradores (3).

Apesar do sucesso da criopreservação de sêmen humano, o procedimento não está isento de riscos e efeitos colaterais. Muitos processos danosos ocorrem durante o congelamento e descongelamento do sêmen humano, tais como choque térmico, formação de cristais de gelo intracelular, mudanças na composição lipídica da membrana plasmática, desidratação celular, dentre outros que podem causar morte celular, danos à membrana celular e ao DNA, desnaturação proteica, diminuição da motilidade, mudanças morfológicas e acrossômicas, além de danos funcionais e estruturais, podendo colocar em risco os resultados do processo (4).

Visando eliminar ou minimizar os efeitos da criopreservação em espermatozoides humanos, existem diferentes métodos em termos de taxas de resfriamento, composição de crioprotetores, dispositivos, taxas de diluição e protocolos de descongelamento. Estudos têm avaliado e comparado a taxa de sobrevivência e funcionalidade espermática nesses diferentes métodos. Em geral, os meios para congelamento seminal apresentam em sua composição uma combinação de crioprotetores interno e externo que minimiza os possíveis danos celulares causados durante o processo de congelamento, promovendo uma proteção mais completa às células espermáticas contra o choque térmico (5).

"Apesar do sucesso da criopreservação de sêmen humano, o procedimento não está isento de riscos e efeitos colaterais

O comportamento de um tipo particular de célula quando submetida à criopreservação depende de alguns fatores inerente de cada célula, como características osmóticas, alterações físicas e termodinâmica.

Desta forma, é necessário que se estabeleça um equilíbrio entre as taxas de resfriamento e a permeabilidade da membrana celular à água, para que as células mantenham o equilíbrio osmótico eficaz com a matriz de gelo concentrada. Consequentemente, a taxa ideal de congelamento varia de acordo com os diversos tipos celulares e, atualmente, duas técnicas de resfriamento são utilizadas para preservar as células: congelamento lento e vitrificação (6).



No congelamento lento, a taxa diminuição da temperatura é baixa (de 0,5 a 2°C/min) e a água extracelular solidifica em cristais de gelo e cria um estado de duas fases: cristais de gelo de água pura e frações não congeladas contendo água líquida e todos os sais, açúcares, crioprotetores e células da amostra original. A mudança de temperatura altera o status físico da membrana espermática, pois os lipídios da membrana sofrem uma transição de fase de fluido para estado gel, o que pode danificar a membrana.

Além disso, a perda de água, na forma de gelo, aumenta a osmolalidade da solução na fração de água não congelada, o que também pode danificar as células. Uma vez que os espermatozoides não possuem habilidade para se adaptar a baixas temperaturas, é necessário fornecer a estas células agentes crioprotetores em baixas concentrações, como, por exemplo, glicerol e gema de ovo, com o intuito de ajudá-las a sobreviver a estas condições hipotérmicas (5).

"As desvantagens do congelamento lento exigem o desenvolvimento de novos procedimentos de criopreservação seminal."

Embora o congelamento lento seja, no momento, a técnica mais utilizada em laboratórios de andrologia para a criopreservação de sêmen humano, esta técnica apresenta algumas desvantagens - como a toxicidade dos crioprotetores e os possíveis danos à membrana plasmática do espermatozoide causada pela cristalização do gelo durante o processo de resfriamento e danos ao DNA espermático. Além disso, é um procedimento demorado, com taxa de sobrevivência espermática em torno de 50% (7).

Essas desvantagens inerentes ao congelamento lento exigem o desenvolvimento de novos procedimentos alternativos de criopreservação seminal. Nos últimos anos, a vitrificação tem se mostrado uma alternativa de sucesso ao congelamento lento na criopreservação de oócitos e embriões humanos. Nessa técnica, a solução é rapidamente resfriada para a formação de um estado vítreo ou amorfo, e não como gelo, em temperaturas extremamente baixas (-196°C). Essa passagem evita a formação de cristais de gelo que são potencialmente perigosos para a sobrevivência celular. A vitrificação é alcançada pelo resfriamento ultrarrápido da solução, a uma taxa de resfriamento de 15.000 a 30.000°C/min, muito mais elevada que no congelamento lento (7).

"A vitrificação tem se mostrado uma alternativa de sucesso na criopreservação de oócitos e embriões."

No entanto, a técnica de vitrificação ainda não apresenta muito sucesso, porque as altas concentrações de crioprotetores permeáveis (30%-50%) podem causar choque osmótico letal para os espermatozoides, uma vez que esses apresentam maior fragilidade osmótica do que outros tecidos reprodutivos (7).

Durante as duas últimas décadas, foram publicados alguns estudos que abordam a vitrificação seminal de humano. A primeira e mais importante melhora na vitrificação seminal foi desenvolvida em 2002 por Nawroth e colaboradores, que relataram um protocolo de vitrificação sem adição de crioprotetores, aplicado com sucesso na criopreservação de sêmen humano (8).



Baseado em suas pesquisas, outros estudos descreveram novos métodos de vitrificação seminal utilizando diferentes combinações de crioprotetores, volumes, dispositivos e taxas de congelamento. Alguns estudos têm mostrado que a vitrificação livre de crioprotetor não permeável tem melhor desempenho do que congelamento lento de sêmen humano. A vitrificação geralmente requer pequeno volume de amostra para alcançar altas taxas de resfriamento, o que torna esta técnica menos viável com amostras de grandes volumes (2).

Alguns grupos de pesquisa pelo mundo vêm tentando melhorar os resultados da criopreservação seminal utilizando a vitrificação. Uma meta-análise realizada por Li e colaboradores (7) avaliou e comparou a eficácia dos dois métodos de criopreservação usados para sêmen humano. Os principais resultados desta meta-análise sugerem que espermatozoides provenientes de vitrificação resultam em melhor motilidade total e progressiva do que aqueles que vêm de congelamento lento. Esta pesquisa também revela que o protocolo de vitrificação e a qualidade do sêmen criopreservado influenciam na eficácia da vitrificação.

"O protocolo de vitrificação e a qualidade do sêmen criopreservado influenciam na eficácia da vitrificação."

Por outro lado, Le e colaboradores (9) relataram que o congelamento lento é viável e melhor em preservar a motilidade e a viabilidade dos espermatozoides, enquanto o protocolo de vitrificação descrito no estudo apresentou resultados superiores em termos de morfologia normal.

Tongdee e colaboradores (10) relataram diminuição na motilidade nas amostras vitrificadas quando comparadas ao congelamento lento. Alguns estudos avaliaram a integridade do DNA espermático, sendo observados resultados similares nas duas técnicas de criopreservação seminal quanto a esse parâmetro (10-14).

**"A eficácia da
criopreservação
seminal mostra
resultados
bastante
conflitantes."**

Com esses estudos, fica claro que a eficácia da criopreservação seminal mostra resultados bastante conflitantes, e a maioria desses protocolos não tem sido amplamente praticado na rotina dos laboratórios de andrologia (15), apesar dos relatos de nascidos vivos com sêmen vitrificado utilizado em injeção intracitoplasmática de espermatozoide (16, 17) e inseminação intrauterina (18).

Embora a criopreservação seminal venha sendo efetivamente usada por décadas com razoável sucesso para auxiliar a Reprodução Assistida, a implicação do mecanismo de criolesão na preservação do sêmen humano por vitrificação e congelamento lento continua sendo uma pergunta crítica que

requer uma investigação mais aprofundada. Portanto, recomenda-se que, a longo prazo, estudos de acompanhamento sejam realizados em descendentes obtidos de sêmen criopreservado para que se avalie totalmente sua segurança biológica.

REPRODUÇÃO
ASSISTIDA
COM A BIOLAB BRASIL



BIOLAB
BRASIL



Profissionais certificados
pela Tokai Hit, Narishige e
Nikon dos Estados Unidos.



 TOKAI HIT

 NARISHIGE
JAPAN

 Nikon

Os microscópios de observação invertida da Nikon, os sistemas Ts2R e Ti2, são a base dos procedimentos de IVF, oferecendo excepcional qualidade ótica e um design compacto, robusto e resistente a vibrações que permite fácil montagem de micromanipuladores e flexibilidade para adaptar aquecedores para platina, câmeras e outros acessórios. Bem como sistemas para andrologia e linha completa de lupas.

Falando em Embriologia...



A 5-year multicentre randomized controlled trial comparing personalized, frozen and fresh blastocyst transfer in IVF

Ensaio controlado randomizado multicêntrico de 5 anos comparando transferências personalizadas de blastocistos a fresco e congelados em FIV

DOI: [10.1016/j.rbmo.2020.06.002](https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.06.002)

Por



LUCAS NAZARETH

As técnicas laboratoriais em Reprodução Humana Assistida (RHA) têm sido cada vez mais presentes na jornada de um casal que busca alcançar o objetivo da maternidade e paternidade, frente a diversos fatores de infertilidade encontrados durante este percurso, e acabaram se tornando aliadas às taxas de sucesso (1).

Existem diversas técnicas utilizadas dentro do laboratório de Fertilização *in vitro* (FIV) que demandam experiência e prática da equipe técnica para que um tratamento tenha êxito, com um bebê nascido vivo e saudável em casa.

Os procedimentos laboratoriais começam após a estimulação ovariana da paciente (cujo objetivo é obter a maior quantidade possível de óvulos maduros), quando os óvulos são captados e inseminados - por FIV clássica ou injeção intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI).

A partir de então, os embriões viáveis podem ser transferidos ao útero no mesmo ciclo ou congelados para transferência posterior. O momento da transferência é definido a partir da análise de diversos parâmetros como o perfil hormonal da paciente, possível risco de síndrome de hiperestímulo ovariano, protocolo de indução e tipo de *trigger*, bem como a resposta do endométrio ao preparo endometrial - parâmetros essenciais para que o procedimento seja realizado durante a janela implantacional da paciente. Quando a transferência a fresco não é indicada, recomenda-se a criopreservação de todos os embriões viáveis resultantes para serem transferidos em ciclos posteriores ao da punção de óvulos - estratégia chamada *freeze-all*.

Essa estratégia é indicada para algumas pacientes, devido a fatores específicos - como hiperestimulação ovariana, que poderia prejudicar o estado clínico da paciente e o preparo do endométrio, não sendo possível transferir os embriões sequencialmente ao tratamento - e/ou quando o embrião necessita passar por um estudo genético, para avaliar alguma doença monogênica, aneuploidias ou fatores associados que necessitem de uma avaliação mais precisa (2-4).

Na última década, com o aprimoramento da técnica de vitrificação e sua confiabilidade, tem sido observado um crescimento do número de clínicas que adotaram a estratégia de *freeze-all* como uso padrão. Porém, isso não seria uma regra geral e deve ser avaliada de forma imparcial e individualizada.

Comparando a eficácia e segurança dessas estratégias de tratamento em mulheres submetidas à Reprodução Humana Assistida, Zaat *et al.* (4) examinaram pesquisas publicadas na literatura científica até 23 de setembro de 2020, incluindo por fim 15 (quinze) ensaios randomizados na revisão, na qual combinaram e analisaram oito ensaios com um total de 4.712 mulheres. Como resultado, houve pouca ou nenhuma diferença na taxa cumulativa de nascidos vivos e na taxa de gravidez, comparando a estratégia de *freeze-all* ou transferência de embriões a fresco.

As descobertas sugerem que a taxa cumulativa de nascidos vivos a partir de embriões a fresco seria de 58%, e seguindo a estratégia de *freeze-all* estaria entre 57% a 63%.

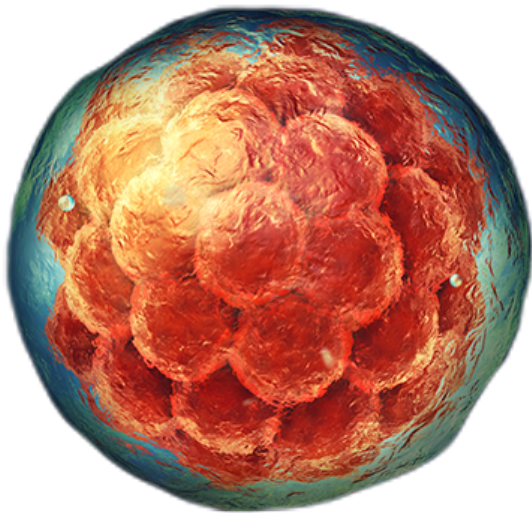
"A criopreservação de todos os embriões viáveis resultantes é indicada em situações específicas, como hiperestimulação ovariana e/ou estudo genético do embrião."

Outra abordagem foi em relação à taxa de SHO (síndrome do hiperestímulo ovariano), que na estratégia de transferência a fresco acometeria 3% das mulheres e na estratégia *freeze-all* seria de 1%. No entanto, não foram mostradas influências de ambas as estratégias em relação ao risco de aborto, taxa de gravidez múltipla e tempo de gravidez.

Em relação à busca do melhor momento para a transferência embrionária, associada à transferência de embriões descongelados, encontramos alguns estudos e procedimentos que poderiam auxiliar no preparo endometrial da paciente a fim de buscar compreender melhor a janela de implantação.

■FALANDO EM EMBRIOLOGIA■

Simon *et al.* (2), realizaram um estudo controlado, randomizado, multicêntrico e aberto, com 458 pacientes, com idade igual ou inferior a 37 anos, submetidas a fertilização *in vitro* com transferência de blastocisto no primeiro ciclo, que foram randomizadas em 3 grupos: pacientes que tiveram a transferência de embrião personalizada (TEP) guiada pela análise da receptividade endometrial (ERA), transferência de embriões descongelados (TED) ou transferência de embriões frescos.



Os resultados clínicos foram comparáveis, mas a taxa de gravidez cumulativa foi significativamente maior no TEP (93,6%) em comparação com TED (79,7%) ($P = 0,0005$) e grupos de transferência de embriões frescos (80,7%) ($P = 0,0013$). A análise por protocolo demonstra que as taxas de nascidos vivos na primeira transferência de embriões foram de 56,2% em TEP *versus* 42,4% em TED ($P = 0,09$) e 45,7% em grupos de transferência de embriões frescos ($P = 0,17$).

As taxas cumulativas de nascidos vivos após 12 meses foram de 71,2% no TEP *versus* 55,4% no TED ($P = 0,04$) e 48,9% na transferência de embriões frescos ($P = 0,003$). As taxas de gravidez na primeira transferência de embriões em TEP, TED e de transferência de embriões frescos foram 72,5% *versus* 54,3% ($P = 0,01$) e 58,5% ($P = 0,05$), respectivamente. As taxas de implantação na primeira transferência de embriões foram 57,3% *versus* 43,2% ($P = 0,03$) e 38,6% ($P = 0,004$), respectivamente. Os resultados obstétricos, tipo de parto e resultados neonatais foram semelhantes em todos os grupos.

O uso de transferência de embrião personalizada guiada pela análise da receptividade endometrial em pacientes igual ou inferior a 37 anos pode ser uma alternativa positiva para uma melhor taxa de sucesso em Reprodução Humana Assistida. Contudo, vale lembrar que existe um ônus financeiro, que em algumas vezes não se faz cabível à realidade de algumas pacientes. Portanto, deve ser indicado nos casos específicos, seguindo orientação médica.

"A transferência personalizada guiada pela análise da receptividade endometrial deve ser indicada em casos específicos."

No entanto, se desconsiderarmos o uso de TEP, e levamos em consideração somente a idade e as transferências de blastocistos descongelados e frescos, não houve diferença significativa nas taxas de gravidez cumulativa e nascidos vivos, confirmando o que Zaat *et al.* (4) mostrou no estudo.

Stormlund *et al.* (3) realizaram um estudo multicêntrico, randomizado, do qual participaram 460 mulheres com idades entre 18-39 anos com ciclos menstruais regulares iniciando seu primeiro, segundo ou terceiro ciclo de tratamento de FIV ou ICSI e, como resultado, mostraram que a taxa de gravidez em curso não diferiu significativamente entre os grupos pacientes que foram submetidas à estratégia de *freeze-all* (27,8% (62/223) e de transferência a fresco (29,6% (68/230).

Além disso, nenhuma diferença significativa foi encontrada na taxa de nascidos vivos (27,4% (61/223) para o grupo de *freeze-all* e 28,7% (66/230) para o grupo de transferência a fresco). Nenhuma diferença significativa entre os grupos foi observada para taxa de gonadotrofina coriônica humana positiva ou perda de gravidez, e nenhuma das mulheres tinha síndrome de hiperestimulação ovariana grave; apenas uma admissão hospitalar relacionada a esta condição ocorreu no grupo de transferência fresco.

Os riscos de complicações relacionadas à gravidez, obstétricas e neonatais, não diferiram entre os dois grupos, exceto por um peso médio ao nascer mais alto após a transferência de blastocisto congelado e um risco aumentado de prematuridade após a transferência de blastocisto a fresco. O tempo para a gravidez foi mais longo no grupo de pacientes que realizaram *freeze-all*.

"Foi evidenciada pouca ou nenhuma diferença significativa na taxa de sucesso em relação aos embriões transferidos a fresco quanto aos descongelados."

Levando em consideração os estudos apresentados e diversos outros disponíveis no âmbito científico, foi evidenciada pouca ou nenhuma diferença significativa na taxa de sucesso em relação aos embriões transferidos a fresco e aos que foram transferidos após o congelamento. O laboratório de FIV deve ter profissionais treinados e habilitados para a validação e realização da técnica de vitrificação de embriões, realizando-a de forma segura e reprodutível, e de forma a minimizar danos ou perdas em ciclos futuros de transferência embrionária.

Olhando bem, talvez mais pacientes possam se beneficiar com o uso de LH

A deficiência grave de FSH e LH tem vários fatores.¹ Ela pode ser congênita ou adquirida, permanente ou temporária – potencialmente contribuindo para uma resposta abaixo da ideal.¹⁻³

Olhe duas vezes para identificar pacientes que podem se beneficiar com Pergoveris®.



Pergoveris®
alfalutropina+alfalutropina

MERCK

Referências: 1. Hayes F, et al. Hypogonadotropic Hypogonadism (HH) and Gonadotropin Therapy. 2000. Em: Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. 2. Rinaldi e Selman. Int J Womens Health 2016. 8:169-179. 3. Kol e Homburg. Human Reproduction 2008. 23;5:1004-1006.

Pergoveris® - alfafoliotropina (r-hFSH) + alfalutropina (r-hLH). USO SUBCUTÂNEO / USO ADULTO. **Apresentações:** 300 UI + 150 UI: 1 caneta preenchida com cartucho de 0,48 mL de solução injetável contendo 300 UI de alfafoliotropina e 150 UI de alfalutropina e 5 agulhas para injeção; 450 UI + 225 UI: 1 caneta preenchida com cartucho de 0,72 mL de solução injetável contendo 450 UI de alfafoliotropina e 225 UI de alfalutropina e 7 agulhas para injeção; 900 UI + 450 UI: 1 caneta preenchida com cartucho de 1,44 mL de solução injetável contendo 900 UI de alfafoliotropina e 450 UI de alfalutropina e 14 agulhas para injeção. **Indicações:** Pergoveris® é indicado para a estimulação do desenvolvimento folicular em mulheres com insuficiência grave de LH e FSH. Nos ensaios clínicos, estas pacientes foram definidas por um nível sérico de LH < 1,2 UI/L. **Contra-indicações:** Pergoveris® é contra-indicado em pacientes com: hipersensibilidade às substâncias-ativas alfafoliotropina e alfalutropina, ou a qualquer um dos excipientes; tumores do hipotálamo ou da hipófise; hipertrofia ou cistos ovarianos não originados por doença do ovário policístico; hemorragias ginecológicas de etiologia desconhecida; carcinoma do útero, ovário ou mama. Pergoveris® não deve ser utilizado nas situações em que não é possível a obtenção de uma resposta efetiva, tais como: insuficiência ovariana primária; malformações dos órgãos sexuais incompatíveis com gravidez; fibromiomas uterinos incompatíveis com gravidez. **Cuidados e Advertências:** Na mulher, a utilização segura e eficaz de Pergoveris® requer monitorização ecográfica regular da resposta ovariana, de preferência em conjunto com a determinação dos níveis séricos de estradiol. Deve ser utilizada em mulheres a dose mínima eficaz em relação ao objetivo do tratamento. As pacientes devem ser avaliadas para as seguintes situações, devendo ser instituído um tratamento específico apropriado: hipotireoidismo; insuficiência da suprarrenal; hiperprolactinemia; tumores do hipotálamo ou da hipófise. A síndrome de hiperestimulação ovariana (OHSS) é uma situação clínica distinta da hipertrofia ovariana assintomática, podendo se manifestar em graus crescentes de gravidade. Uma resposta excessiva ovariana ao tratamento com gonatropidas raramente origina uma OHSS, exceto quando se administra hCG para induzir a ovulação. Portanto, em casos de hiperestimulação ovariana é prudente não administrar hCG e recomendar à paciente que se abstenha de ter relações sexuais ou utilize métodos anticoncepcionais de barreira, durante pelo menos 4 dias. Em mulheres submetidas à indução da ovulação, a incidência de gravidez e nascimentos múltiplos é aumentada quando comparada à concepção natural. A maioria das concepções múltiplas é de gêmeos. **Gravidez e aleitamento:** Pergoveris® não deve ser administrado durante a gravidez ou o aleitamento. Reações adversas: Cefaleia, exacerbação de asma, dor abdominal e sintomas gastrointestinais, tromboembolismo normalmente associado com síndrome de hiperestimulação ovariana grave (OHSS), reações no local da injeção. Reações alérgicas sistêmicas leves (eritema cutâneo, edema, urticária, dificuldades respiratórias) e graves (reações anafiláticas). Cistos ovarianos, dor mamária, dor pélvica, OHSS, torção do ovário. **Interações medicamentosas:** Pergoveris® solução injetável em caneta preenchida não pode ser administrado misturado com outros medicamentos na mesma injeção. Pergoveris® solução injetável em caneta preenchida pode ser administrado concomitantemente com medicamento à base de alfafoliotropina em injeções separadas. **Posologia:** Um regime posológico recomendado inicia-se com a administração diária de 150 UI r-hFSH/75 UI r-hLH. Caso seja utilizada diariamente uma dose inferior à recomendada, a resposta folicular pode ser insatisfatória, pois a quantidade de alfalutropina pode ser insuficiente. Caso um aumento da dose de FSH seja considerado apropriado, o ajuste da dose deve ser efetuado preferencialmente após intervalos de 7-14 dias e com incrementos de 37,5 a 75 UI, utilizando um medicamento contendo alfafoliotropina. Pode ser aceitável prolongar a duração da estimulação em qualquer um dos ciclos por até 5 semanas. Quando se obtém uma resposta ótima, deve ser administrada uma única injeção de 5.000 UI a 10.000 UI de hCG, 24 a 48 horas após a última injeção de Pergoveris®. Recomenda-se que a paciente tenha relações sexuais no dia da administração de hCG e no dia seguinte. Como alternativa, pode ser efetuada uma inseminação intrauterina (IIU). Pode ser necessário um suporte da fase lútea, uma vez que a ausência de substâncias com atividade luteotrófica (LH/hCG) após a ovulação pode conduzir a uma falência prematura do corpo lúteo. Caso se obtenha uma resposta excessiva, o tratamento deve ser interrompido e hCG não deve ser administrado. O tratamento deve ser reiniciado no ciclo seguinte, com uma dose de FSH inferior à do ciclo anterior. Cuidados de conservação: Após a primeira abertura, o medicamento deverá ser utilizado em até 28 dias, podendo ser armazenado em temperatura de até 30°C, devendo ser descartado após esse período. Conservar sob refrigeração entre 2 e 8 °C. Não congelar. Proteger da luz. SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE 0800 727-7293. Registro MS: 1.0089.0360. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.260319

Contra-indicações: Pergoveris® é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade às substâncias-ativas alfafoliotropina e alfalutropina, ou a qualquer um dos excipientes. **Interação medicamentosa:** Pergoveris® solução injetável em caneta preenchida não pode ser administrado misturado com outros medicamentos na mesma injeção.

A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

BR-NONF-00153 - MAI/21

Falando em Genética...



MOSAICISMO

Por



MÁRCIA RIBOLDI



ANTONIO CAPALBO



CRISTINA CARVALHO



IANAÊ CESCHIN



TACCYANNA ALI

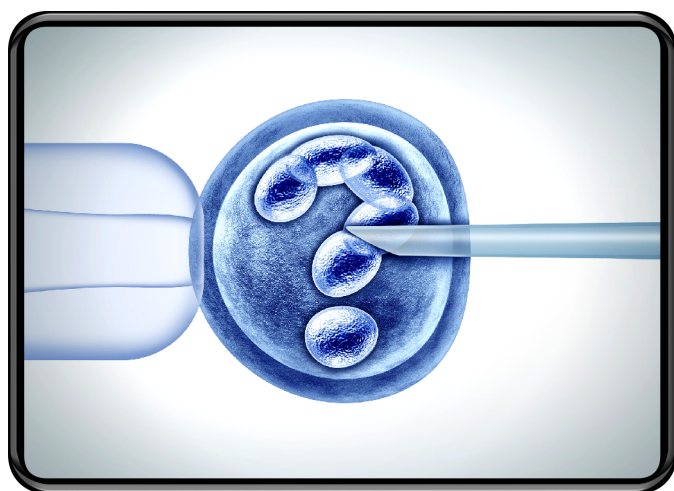
A alta prevalência de aneuploidia durante o desenvolvimento pré-implantacional também constitui um fator proeminente que contribui para a falha no tratamento de reprodução assistida (1, 2).

As anormalidades cromossômicas em embriões humanos podem ser derivadas do oócito, espermatozoide ou durante as divisões mitóticas subjacentes à embriogênese (3-6). Dentro do universo da reprodução humana, os Testes Genéticos Pré-Implantacionais para Aneuploidias (PGT-A) foram introduzidos em meados de 2000, com objetivo de aumentar a taxa de nascidos vivos por transferência. Estudos clínicos randomizados (RCT) avaliaram as diferenças de resultados a depender da metodologia de rastreamento genético realizada, como a tecnologia de Hibridação In Situ Fluorescente (FISH), Hibridação Genômica Comparativa baseada em microarranjos (CGH-array) e Sequenciamento de Nova Geração (NGS) (7, 8). Atualmente, a biópsia de 5 a 10 células do trofotoderma (TE) do blastocisto em cultivo e NGS tornaram-se as estratégias de preferência para testagem de embriões humanos (9, 10).

"As anormalidades cromossômicas podem ser derivadas do oócito, espermatozoide ou das divisões mitóticas."

■ FALANDO EM GENÉTICA ■

Com a implementação de tecnologias robustas, a habilidade de se identificar variações do número de cópias (CNV) de cada cromossomo e do mosaicismos embrionário se tornou mais eficaz (7, 8). Embriões mosaicos são aqueles nos quais há alteração em relação ao conteúdo cromossômico entre as células. Erros durante a divisão mitótica no desenvolvimento embrionário resultam no mosaicismos embrionário. Este pode ocorrer durante o início do desenvolvimento do embrião com apenas dois blastômeros, passando pela fase de clivagem e até mesmo no estágio de blastocisto (11). A incidência de embriões mosaicos apresenta-se heterogênea na literatura, porém, a maioria dos centros de Fertilização *in vitro* (FIV) que fizeram análise genética por NGS, relatam incidência de 5 a 10% (12, 13). A falta de padronização nos relatórios e interpretações de embriões possivelmente mosaicos cria o potencial para comparações quantitativas e qualitativas imprecisas (14).



Os mosaicos podem ser subdivididos em categorias por grau de mosaicismos (baixo e alto) e tipo de mosaico (mosaicos segmentais únicos ou múltiplos, mosaicos de cromossomos inteiros ou mosaicos complexos). Isso sem dúvida acrescentou camadas de complexidade à interpretação clínica dos resultados do PGT-A, e diretrizes baseadas em evidências são necessárias (15). Além disso, vários estudos indicaram que a distribuição de células anormais nem sempre é uniforme dentro do TE de um blastocisto mosaico (16-18). Em relação ao último estágio de desenvolvimento *in vitro*, o mosaicismos pode estar confinado a diferentes tecidos embrionários, correspondendo a:

- Embrião totalmente mosaico: apresenta células com conteúdo cromossômico distinto em ambos os tecidos da Massa Celular Interna (MCI) e do Trofoblasto (TE);
- Mosaicismos tecido específico - MCI mosaico ou TE mosaico: apresenta células com conteúdo cromossômico distinto entre as células, a depender do tecido (MCI e TE);
- Mosaicismos total da MCI: conteúdo cromossômico divergente entre os tecidos, com TE euploide e MCI aneuploide;
- Mosaicismos total do TE: conteúdo cromossômico divergente entre os tecidos, com TE aneuploide e MCI euploide.

Importante ressaltar que a concordância entre o resultado da biópsia de TE e o conteúdo cromossômico do embrião total são influenciados pelo grau e tipo de mosaicismo presente na amostra analisada, quantidade de células biopsiadas, qualidade na manipulação da amostra e a localização da biópsia (17).

"As categorias de grau e tipo de mosaicismo acrescentaram complexidade à interpretação clínica dos resultados do PGT-A."

Em relação à conduta sobre a transferência de embriões mosaicos, o PGDIS - Preimplantational Genetic Diagnosis Society Internacional lançou um guia em 2016, atualizado em 2019. De acordo com ele, embriões mosaicos com euploidia/monossomia devem ser preferidos na transferência ao invés de embriões mosaicos com euploidia/trissomia, com exceção de monossomias envolvendo cromossomos sexuais. Para embrião mosaico de alteração envolvendo um único cromossomo, deve-se verificar a porcentagem de célula alteradas bem como o cromossomo envolvido. No entanto, ainda é incerto e deve ser discutido individualmente com equipe multidisciplinar e aconselhamento genético (19, 20).

Grati e pesquisadores realizaram estudo citogenético e molecular em 72.472 amostras vilos coriônicas e 3.806 produtos de concepção, com base no qual criaram um sistema de priorização de transferência de embriões mosaicos após análise genética, a partir de dados relacionados à aneuploidia em mosaico na amostra vilos coriônica e se ela envolvia o feto, a incidência de fetos com dissomia uniparental na amostra vilos coriônica e a probabilidade de mosaicismo com prognóstico de perda gestacional.

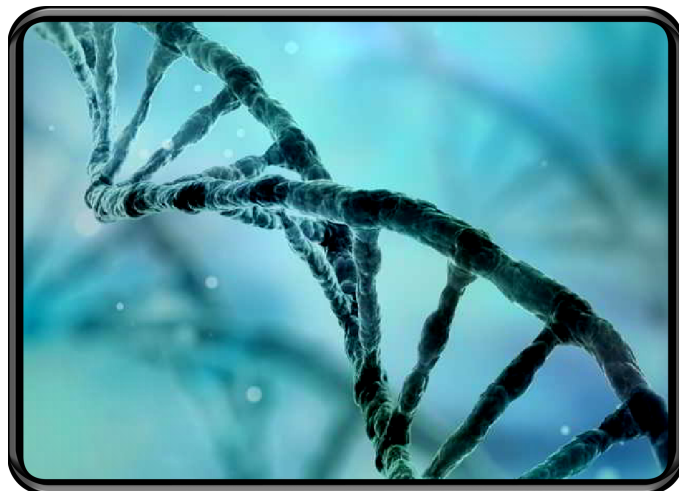
Informações adicionais, como probabilidade de efeito adverso, aneuploidia completa e mosaico com fenótipo definido, contribuíram para a pontuação composta atribuída. Dessa forma, notas altas teriam uma baixa prioridade de transferência (21).

"Embriões mosaicos com euploidia/monossomia devem ser preferidos para transferência àqueles com euploidia/trissomia, com exceção de monossomias envolvendo cromossomos sexuais."

■ FALANDO EM GENÉTICA ■

Em suma, a transferência de um embrião mosaico/aneuploide com trissomia de cromossomos com viabilidade de nascimento com síndrome genética conhecida (cromossomos 13, 18 e 21); trissomias com implicação quanto à restrição do crescimento intrauterino (cromossomos 2, 7 e 16) ou associados a condições de dissomia uniparental (cromossomos 14 e 15) deveriam ser evitados (21).

Em relação a desfechos reportados na literatura, Zhang e colaboradores publicaram um estudo com meta-análise a respeito de gravidez após a transferência de embrião mosaico. O estudo multicêntrico mostrou que embriões mosaicos com aneuploidia de cromossomo completo têm a capacidade de implantação e até nascimento de criança cromossomicamente saudável, mas que sua taxa de implantação é menor comparada ao grupo controle, no qual foram transferidos embriões euploides. A taxa de gravidez clínica para embriões mosaicos foi de 40,1% *versus* 59% para a transferência de embriões euploides. A taxa de aborto foi de 33,3% *versus* 20,5% entre os grupos. Entretanto, foi observada diferença estatística na taxa de perda gestacional ao comparar o grupo de transferência com embriões mosaicos com alteração numérica com embriões mosaicos de alteração segmentar (22).

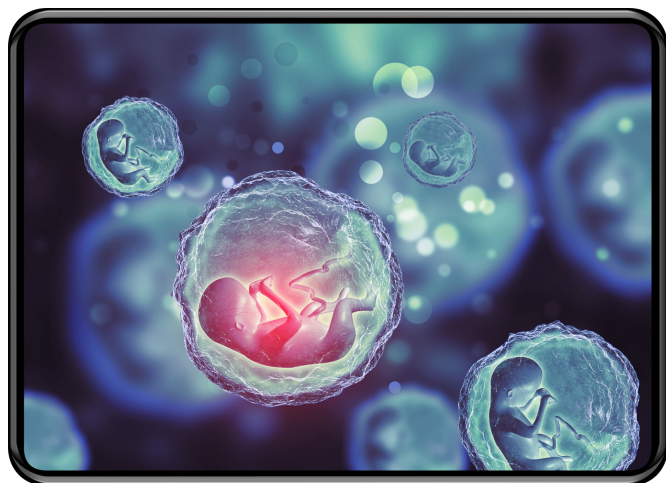


Concomitantemente, Zore e colaboradores, no estudo com transferência de embriões mosaicos com alteração segmentar e embriões euploides, observaram que, para os embriões mosaicos com alteração segmentar, houve uma maior taxa de perda gestacional em relação ao controle (40% a 18,2%) e que em relação à taxa de nascidos vivos houve uma menor taxa para o grupo de transferência de embrião mosaico com alteração segmentar em relação ao controle (30% e 53,8%) (23).

Um estudo prospectivo duplo-cego recentemente publicado, no qual foram transferidos embriões euploides e embriões com baixo e intermediário grau de mosaicismo em 1.190 pacientes que realizaram análise genética pré-implantacional, mostrou que a taxa de nascidos vivos nos grupos com apenas embriões euploides, embriões com baixo

■ FALANDO EM GENÉTICA ■

grau de mosaicismo e grau intermediário de mosaicismo foi de 43,4%, 42,9% e 42%, respectivamente, não apresentando diferença significativa entre as categorias. Em relação à análise neonatal com a realização do cariótipo não foi observada a presença de mosaicismo ou dissomia uniparental em casos que os embriões tinham sido identificados com baixo e intermediário grau de mosaicismo. Em conclusão, o trabalho demonstra que a prática de transferência de embriões mosaicos deve ser considerada no uso clínico (24).



O diagnóstico pré-natal de qualquer gravidez estabelecida após PGT é altamente recomendado - isto se aplica especialmente após qualquer transferência de embrião em mosaico. A análise do líquido amniótico é atualmente considerada a mais representativa da genética do feto.

Para investigações prévias, a partir da 10^a semana gestacional, também podemos considerar a análise baseada em DNA fetal livre circulante que analisa o número de cópias placentárias de todos os 24 cromossomos - testes simples para os cromossomos 21, 18, 13, X e Y podem não ser apropriados (20).

"O diagnóstico pré-natal de gravidez estabelecida após PGT é altamente recomendado, especialmente após transferência de embrião mosaico."

A transferência de embriões mosaicos é uma prática a ser considerada individualmente. Nestes casos é recomendável a consulta com um geneticista a fim de esclarecimento de possíveis desfechos e o risco aumentado relacionado a perda gestacional. Vale ressaltar que desfechos de transferência de embriões mosaico ainda são carentes na literatura, mas que são importantes serem acompanhados e estudados.

Falando em Genética...



MOSAICISM

Por



MÁRCIA RIBOLDI



ANTONIO CAPALBO



CRISTINA CARVALHO



IANAÊ CESCHIN



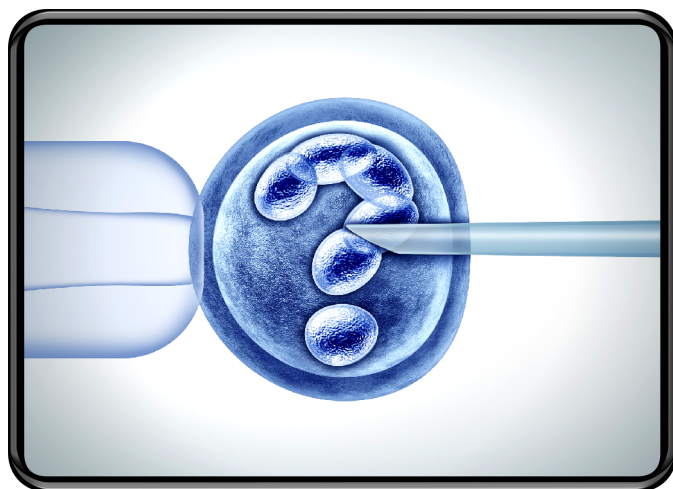
TACCYANNA ALI

The high prevalence of aneuploidy during preimplantation development is also a prominent factor that contributes to the failure in the treatment of assisted reproduction (1, 2).

Chromosomal abnormalities in human embryos can be derived from the oocyte, sperm or during the mitotic divisions underlying embryogenesis (3-6). Within the universe of human reproduction, Pre-Implantation Genetic Tests for Aneuploidies (PGT-A) were introduced in mid-2000 to increase the rate of live births by transfer. Randomized Clinical Studies (RCT) evaluated the differences in results depending on the genetic screening methodology performed, such as the Fluorescent In Situ Hybridization (FISH), Comparative Genomic Hybridization based on Microarrays (Array CGH) and Next Generation Sequencing (NGS) (7, 8). Currently, a biopsy of 5 to 10 cells of the trophoctoderm (TE) of cultured blastocyst and NGS have become the preferred strategies for testing human embryos (9, 10).

"Chromosomal abnormalities can be derived from the oocyte, sperm or during the mitotic divisions."

With the implementation of robust technologies, the ability to identify copy number variation (CNV) of each chromosome and embryonic mosaicism has become more effective (7, 8). Mosaic embryos are those where there is a change in the chromosomal content between cells. Errors during mitotic division in embryonic development result in embryonic mosaicism. This can occur during the beginning of development of the embryo with only two blastomeres, passing through the cleavage phase and even in the blastocyst stage (11). The incidence of mosaic embryos appears to be heterogeneous in the literature, however, most *in vitro* Fertilization (IVF) centres that have done genetic analysis by NGS, report an incidence of 5 to 10% (12, 13). The lack of standardization in reports and interpretations of possibly mosaic embryos creates the potential for inaccurate quantitative and qualitative comparisons (14).



Mosaics can be subdivided into categories by the degree of mosaicism (low and high) and type of mosaic (single or multiple segmental mosaics, whole chromosome mosaics or complex mosaics). This undoubtedly added layers of complexity to the clinical interpretation of PGT-A results, and evidence-based guidelines are needed (15). Besides, several studies have indicated that the distribution of abnormal cells is not always uniform within the TE of a mosaic blastocyst (16-18). Concerning the last stage in *in vitro* development, mosaicism can be confined to different embryonic tissues, corresponding to:

- Mosaic embryo: in which cells with distinct chromosomal content are observed in both tissues of the Inner Cell Mass (MCI) and the Trophectoderm (TE);
- Mosaicism in a specific tissue, MCI mosaic or TE mosaic: in which cells with different chromosomal content are observed between cells depending on the tissue (MCI and TE);
- MCI total mosaicism: divergent chromosomal content between tissues, with euploid TE and aneuploid MCI;
- Total mosaicism of TE: divergent chromosomal content between tissues, with aneuploid TE and euploid MCI.

It is important to note that the agreement between the result of the TE biopsy and the chromosomal content of the whole embryo is influenced by the degree and type of mosaicism present in the analysis sample, a quantity of biopsied cells, quality in the sample handling and the location of the biopsy (11).

**"Categories of
mosaic degree
and type surely
added layers of
complexity to the
clinical interpretation
of PGT-A results"**

Regarding the conducting the transfer of mosaic embryos, the PGDIS-Preimplantation Genetic Diagnosis Society International issued a guideline in 2016 which was updated in 2019. According to it, the transfer of a mosaic embryo with euploidy/monosomy should be preferred over mosaic embryo with euploidy/trisomy, except for monosomy involving sex chromosomes. For mosaic alteration embryos involving a single chromosome, the percentage of altered cells, as well as the chromosome involved should be checked. However, it is still uncertain and should be discussed individually with a multidisciplinary team and genetic counselling (19, 20).

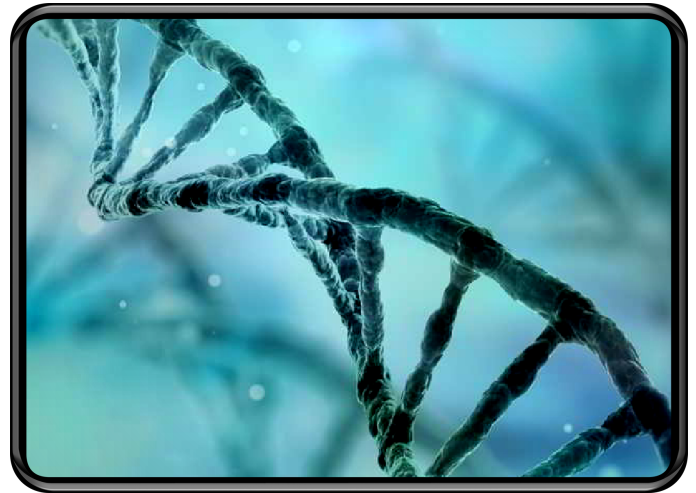
Grati and researchers carried out a cytogenetic and molecular study on 72,472 chorionic villosities samples and 3,806 conception products. Data related to mosaic aneuploidy in the chorionic villus sample and if it involved the fetus, the incidence of fetuses with uniparental disomy in the chorionic villus sample and the chance of mosaicism with prognosis with pregnancy loss were evaluated for the generation of a prioritization system of embryo transfer after genetic analysis.

Additional information such as the probability of adverse effect, complete aneuploidy, and mosaic with defined phenotype, contributed to the assigned composite score. Thus, high scores would have a low transfer priority (21).

**"The transfer of a
mosaic embryo
with euploidy/
monosomy should
be preferred over
mosaic embryo
with euploidy/
trisomy, except for
monosomy
involving sex
chromosomes."**

In summary, the transfer of a mosaic/aneuploid embryo with trisomy of chromosomes with the viability of birth with a known genetic syndrome (chromosomes 13, 18 and 21); trisomies with implication regarding the restriction of intrauterine growth (chromosomes 2, 7 and 16) or associated with uniparental disomy conditions (chromosomes 14 and 15) should be avoided (21).

Regarding outcomes reported in the literature, Zhang *et al.* published a study with meta-analysis on pregnancy after mosaic embryo transfer. The multicenter study showed mosaic embryos with whole chromosome aneuploidy have the capacity for implantation and even the birth of a chromosomally healthy child. However, the implantation rate was lower when compared to the control group (euploid embryos transferred). The clinical pregnancy rate for mosaic embryos was 40.1% *versus* 59% and miscarriage rate was 33.3% *versus* 20.5% between groups. However, a statistical difference was observed in the rate of pregnancy loss when comparing the transfer group of mosaic embryos with segmental aneuploidies to whole aneuploidies (22).

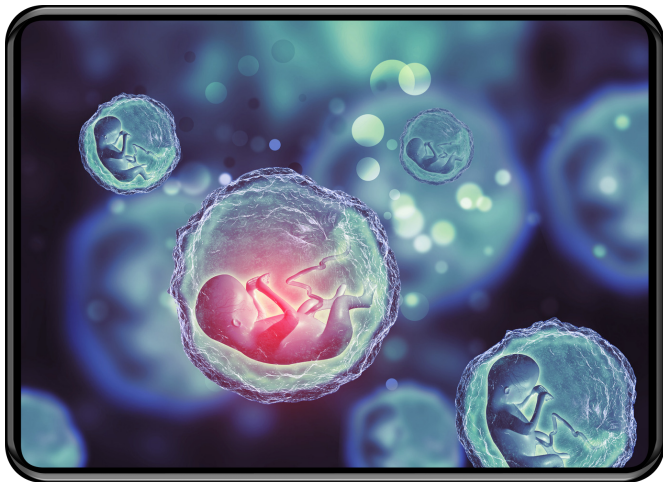


Concomitantly, Zore and colleagues observed that mosaic embryos with segmental aneuploidies resulted in a higher rate of gestational loss compared to euploid blastocysts (40% to 18.2%) and the rate of live births were lower (30% and 53.8%) for embryos mosaic for segmental aneuploidies and euploids (23).

A recently double-blind prospective study was published, in which euploid embryos and embryos with a low and intermediate degree of mosaicism were transferred in 1,190 patients who underwent pre-implantation genetic analysis. The study showed that the rate of live births in groups with only euploid embryos, embryos with a low degree of mosaicism and intermediate degree of mosaicism was 43.4%, 42.9% and 42%

■ FALANDO EM GENÉTICA ■

respectively, with no significant difference between categories. Regarding the neonatal analysis with the performance of the karyotype, no presence of mosaicism or uniparental disomy was observed in cases where the embryos had been identified with a low and intermediate degree of mosaicism. In conclusion, the study demonstrates that the practice of transferring mosaic embryos should be considered in clinical use (24).



Prenatal diagnosis of any pregnancy established after PGT is highly recommended - this applies especially after any mosaic embryo transfer. The analysis of amniotic fluid is currently considered to be the most representative of the genetics of the fetus.

For previous investigations, starting from the 10th gestational week, we can also consider the analysis based on circulating free fetal DNA that analyses the number of placental copies of all 24 chromosomes - simple tests for chromosomes 21, 18, 13, X and Y may not be appropriate (20).

"Prenatal diagnosis of any pregnancy established after PGT is highly recommended - this applies especially after any mosaic embryo transfer."

Mosaic embryo transfer is a practice to be considered individually. In these cases, a consultation by a genetic counsellor is recommended to clarify possible outcomes and the increased risk related to pregnancy loss. It is worth mentioning that mosaic embryo transfer outcomes are still lacking in the literature, but that they are important to be monitored and studied.

Tenha a melhor qualidade em aspiração folicular com a Bomba Digital de Aspiração à Vácuo Cook.

Uma bomba projetada e calibrada especificamente para aspiração de oócitos humanos, mantendo um fluxo constante durante a aspiração, evitando traumas físicos e perda de temperatura durante o seu procedimento.

Confira porque é a melhor opção pra você:

- Fluxo contínuo, regulado e preciso para aspiração atraumática dos óvulos.
- Função de Boost que permite acelerar o vácuo até -500 mm Hg para limpar bloqueios na agulha de aspiração.
- LED de fácil leitura que indica a configuração de pressão em mm Hg ou kPa.
- Ultra silenciosa, livre de ruído e vibração.
- Sucção imediata na ponta da agulha, quando ativada.
- O volume pode ser ajustável a em mínimo, médio e máximo e sem volume de acordo com o que for mais agradável ao médico e sua equipe.
- Conexão do pedal com trava de segurança.
- Linha de vácuo descartável com filtro hidrofóbico incluída no equipamento, evitando contaminação da bomba.



QUER SABER MAIS?

Entre em contato e fique conectado com a gente.

handle.com.br/
[/handlebr](https://www.facebook.com/handlebr)
[/handlefertilidade](https://www.instagram.com/handlefertilidade)



Com a Palavra



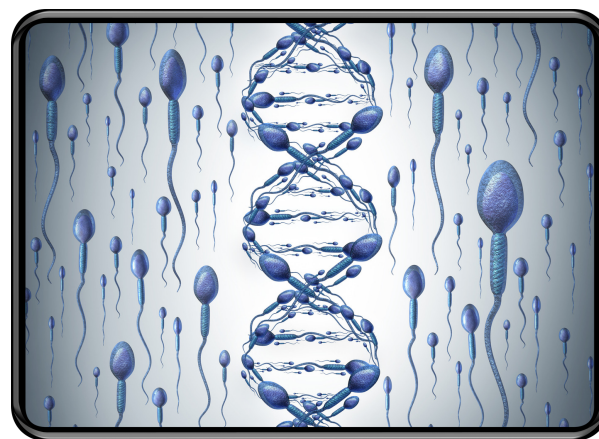
ADRIANA FRACASSO

TRATAMENTOS DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA PARA CASAIS HIV SORODISCORDANTES

Pessoas infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), quando tratadas com antirretrovirais, têm hoje melhor qualidade e ampliação da expectativa de vida do que na década de 1980 - graças ao aprimoramento desses medicamentos, que garantem o controle da doença e previnem sua evolução, embora ainda não tenha cura. Desta forma, casais sorodiscordantes do HIV passaram a considerar mais os projetos de família para procriação.

Os procedimentos de Reprodução Humana Assistida (RHA) têm se tornado bem mais seguros tanto para os casais sorodiscordantes submetidos a tratamentos como a Fertilização *in vitro* (FIV) ou Inseminação Intra Uterina (IIU), quanto para os profissionais da área, tudo em função dos avanços da medicina.

Em relação ao processamento das amostras, é preciso que haja conscientização da equipe quanto ao risco de contaminação e, como qualquer amostra, deve ser considerada potencialmente infecciosa. Portanto, toda a manipulação deve ser feita dentro de capela de segurança biológica, e seguir rigorosamente os protocolos quanto aos riscos de contaminação. Para isso, o treinamento exaustivo é fundamental para alcançar a eficiência necessária, conforme Jindal (1).



De acordo com Zafer *et al.* (2), em revisão sistemática cujo objetivo era avaliar a lavagem seminal em casais sorodiscordantes infectados pelo HIV, independentemente da supressão da carga viral do paciente masculino, a lavagem do sêmen parece reduzir significativamente o risco de transmissão.

Segundo Le Tortorec *et al.* (3), após o preparo seminal (capacitação espermática/ lavagem do sêmen) por gradiente descontínuo, não é detectada a presença do HIV ligado ao espermatozoide, sendo essa a técnica de escolha para tratamentos de RHA em casais sorodiscordantes HIV positivo.

**"O gradiente
descontínuo de
densidade é a
técnica de escolha
para tratamentos
de RHA em casais
sorodiscordantes"**

Dentre os avanços da medicina ora mencionados, é possível detectar diversos patógenos através de testes moleculares de maneira bastante precisa em amostras seminais - dentre eles o HIV. A quantificação da carga viral para HIV deve ser feita após a lavagem seminal: dividimos a amostra em duas porções, uma alíquota segue para congelamento e é acondicionada em tanques de nitrogênio líquido exclusivo para este fim e a outra alíquota enviamos para ser mensurada por ensaio de reação em cadeia de polimerase (PCR em tempo real), e, diante do resultado, daremos destino à amostra alíquotada congelada.

Vale ressaltar que o treinamento da equipe, a adequação das instalações com tanques de armazenamento exclusivos e o teste para quantificação da carga viral adicionam custos ao tratamento que eventualmente podem limitar o acesso de alguns pacientes ao serviço. Esses procedimentos, todavia, são necessários para atender a todos os critérios de qualidade necessários para fornecimento de uma amostra seminal com segurança e pronta para uso, seja qual for o tratamento indicado de RHA.

Embora a grande maioria das clínicas de Reprodução Humana Assistida já tenha alcançado níveis de excelência em tratamentos de RHA a casais sorodiscordantes ou concordantes com risco tendendo a zero transmissão do vírus HIV, o acesso não está disponível para a maioria da população HIV positiva. Dessa forma, especialmente pelos custos elevados, o sonho de ter um bebê saudável é posto em risco, uma vez que a parcela da população sem acesso aos tratamentos de RHA acaba vendo como única alternativa a relação sexual desprotegida, de acordo com Daar *et al.* (4). Acredito que são necessárias mais pesquisas para reduzir os custos, sendo necessário, por ora, desenvolver programas para baixar os custos de forma segura e eficaz para tornar possível o planejamento familiar.

PREPARE-SE!

24/07

II ENCONTRO ANUAL
DE EMBRIOLOGISTAS
PRONÚCLEO



PRONÚCLEO
Associação Brasileira
de Embriologistas em
Medicina Reprodutiva

REFERÊNCIAS

Assuntos Regulatórios

- 1 - BRASIL. Constituição (1988). Constituição da República Federativa do Brasil, de 5 de outubro de 1988. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br>. Acesso em: 07/05/2021.
- 2 - BRASIL. Lei de Biossegurança, Lei n. 11.105, de 24 de março de 2005. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br> Acesso em: 07/05/2021.
- 3 - BRASIL. Código Civil, Lei n. 10.406, de 10 de janeiro de 2002. Institui o Código Civil. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br>. Acesso em: 07/05/2021.
- 4 - AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR. Resolução Normativa nº 465 de 24 de fevereiro de 2021. Disponível em: <https://www.ans.gov.br>. Acesso em: 07/05/2021.
- 5 - CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Resolução CFM n. 2.168 de 21 de setembro de 2017. Disponível em: <https://www.in.gov.br>. Acesso em: 07/05/2021.
- 6 - CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Recomendação CFM n. 1/2016. Disponível em: <https://portal.cfm.org.br>. Acesso em: 07/05/2021.
- 7 - CORREIO BRAZILIENSE [internet]. - Hmib chama pacientes com embriões congelados há mais de três anos. 2019 Jun 5; Cidades:[cerca de 2 telas]. Disponível em: <https://www.correiobraziliense.com.br>. Acesso em: 06/05/2021.
- 8 - Tonkens, R. The moral unacceptability of abandoning human embryos. Monash Bioeth. Rev. 34, 52-69 (2016). <https://doi.org/10.1007/s40592-016-0060-4>. Acesso em: 07/05/2021.
- 9 - Souza KKPC, Alves OF. As principais técnicas de reprodução humana assistida. SAÚDE & CIÊNCIA EM AÇÃO [Internet] v.2,n.01:Jan-Julho 2016. Disponível em: <http://www.revistas.unifan.edu.br>. Acesso em: 07/05/2021.
- 10 - BRASIL. Lei n. 13.787 de 27 de dezembro de 2018. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br>. Acesso em: 07/05/2021.

REFERÊNCIAS

Ponto em Pauta

1 - Fu J, Warmflash A, Lutolf MP. Stem-cell-based embryo models for fundamental research and translation. *Nat Mater.* 2021 Feb;20(2):132-144. doi: 10.1038/s41563-020-00829-9. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33199861; PMCID: PMC7855549.

2 - Yu L, Wei Y, Duan J, et al. Blastocyst-like structures generated from human pluripotent stem cells. *Nature* 2021; 591: 620-626. doi:10.1038/s41586-021-03356-y.

3 - Liu X, Tan JP, Schröder J, et al. Modelling human blastocysts by reprogramming fibroblasts into iBlastoids. *Nature* 2021; 591: 627-632. doi:10.1038/s41586-021-03372-y.

4 - Rivron NC, et al. Blastocyst-like structures generated solely from stem cells. *Nature*, v. 557, n. 7703, p. 106-111, 2018.

5 - Sozen B, et al. Self-assembly of embryonic and two extra-embryonic stem cell types into gastrulating embryo-like structures. *Nature cell biology*, v. 20, n. 8, p. 979-989, 2018.

6 - Li R, Zhong C, Yu Y, Liu H, Sakurai M, Yu L, Min Z, Shi L, Wei Y, Takahashi Y, Liao HK, Qiao J, Deng H, Nuñez-Delicado E, Rodriguez Esteban C, Wu J, Izpisua Belmonte JC. Generation of Blastocyst-like Structures from Mouse Embryonic and Adult Cell Cultures. *Cell.* 2019 Oct 17;179(3):687-702.e18. doi: 10.1016/j.cell.2019.09.029. PMID: 31626770; PMCID: PMC7359735.

7 - Zheng Y, Fu J. First complete model of the human embryo. *Nature.* 2021 Mar;591(7851):531-532. doi: 10.1038/d41586-021-00581-3. PMID: 33731899.

8 - Subbaraman N. Lab-grown structures mimic human embryo's earliest stage yet. *Nature.* 2021 Mar;591(7851):510-511. doi: 10.1038/d41586-021-00695-8. PMID: 33731911.

REFERÊNCIAS

Falando em Andrologia

- 1 - Li YX, Zhou L, Lv MQ, Ge P, Liu YC, Zhou DX. Vitrification and conventional freezing methods in sperm cryopreservation: a systematic review and metaanalysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019; 233:84-92.
- 2 - Tao Y, Sanger E, Saewu A, Leveille MC. Human sperm vitrification: the state of the art. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2020; 18:17.
- 3 - Szell AZ, Bierbaum RC, Hazelrigg WB, Chetkowski RJ. Live births from frozen human semen stored for 40 years. *J Assist Reprod Genet.* 2013; 30(6):743-4.
- 4 - Tvrdá E, Gosálvez J, Arroyo F, Sánchez P, Delgado RJR, Sánchez R. Dynamic assessment of human sperm DNA damage III: the effect of sperm freezing techniques. *Cell Tissue Bank.* (2020); doi.org/10.1007/s10561-020-09883-8.
- 5 - Mocé E, Fajardo AJ, Graham JK. Human Sperm Cryopreservation. *European Medical Journal.* 2016; 1(1):86-91.
- 6 - Prien S, Iacovides S. Cryoprotectants & Cryopreservation of Equine Semen: A Review of Industry Cryoprotectants and the Effects of Cryopreservation on Equine Semen Membranes. *Journal of Dairy, Veterinary & Animal Research.* 2016; 3(1), 8.
- 7 - Riva NS, Ruhlmann C, Iaizzo RS, López CAM, Martínez AG. Comparative analysis between slow freezing and ultra-rapid freezing for human sperm cryopreservation. *JBRA Assisted Reproduction* 2018; 22(4):331-337.
- 8 - Nawroth F, Isachenko V, Dessole S, Rahimi G, Farina M, Vargiu N, Mallmann P, Dattena M, Capobianco G, Peters D, Orth I, Isachenko E. Vitrification of human spermatozoa without cryoprotectants. *Cryo Lett.* 2002; 23:93-102.
- 9 - Le MT, Nguyena TTT, Nguyenc TT, Nguyen VT, Nguyena TTA, Nguyena VQH, Cao NT. Cryopreservation of human spermatozoa by vitrification versus conventional rapid freezing: Effects on motility, viability, morphology and cellular defects. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2019; 234, 14-20.

REFERÊNCIAS

Falando em Andrologia - *continuação*

10 - Tongdee P, Sukprasert M, Satirapod C, Wongkularb A, Choktanasiri W. Comparison of cryopreserved human sperm between ultra rapid freezing and slow programmable freezing: effect on motility, morphology and DNA integrity. J Med Assoc Thailand. 2015; 98:S33-42.

11 - Chang HJ, Lee JR, Chae SJ, Jee BC, Suh CS, Kim SH. Comparative study of two cryopreservation methods of human spermatozoa: vitrification versus slow freezing. Fertil Steril. 2008; 90:S280.

12 - Vutyavanich T, Piromlertamorn W, Nunta S. Rapid freezing versus slow programmable freezing of human spermatozoa. Fertil Steril. 2010; 93:1921-8.

13 - Agha-Rahimi A, Khalili MA, Nabi A, Ashourzadeh S. Vitrification is not superior to rapid freezing of normozoospermic spermatozoa: effects on sperm parameters, DNA fragmentation and hyaluronan binding. Reprod BioMed Online. 2014; 28:352-8.

14 - Zhu J, Jin RT, Wu LM, Johansson L, Guo TH, Liu YS, Tong XH. Cryoprotectant-free ultra-rapid freezing of human spermatozoa in cryogenic vials. Andrologia. 2014; 46:642-9.

15 - Zhou D, Wang XM, Li RX, Wang YZ, Chao YC, Liu ZZ, Huang ZH, NieHC, Zhu WB, Tan YQ, Fan LQ. Improving native human sperm freezing protection by using a modified vitrification method. Asian Journal of Andrology. 2021; 23, 91-96.

16 - Isachenko V, Isachenko E, Petrunkina AM, Sanchez R. Human spermatozoa vitrified in the absence of permeable cryoprotectants: birth of two healthy babies. Reprod Fertil Dev. 2012; 24:323-6.

17 - Medrano L, Enciso M, Gomez-Torres MJ, Aizpurua J. First birth of a healthy infant following intracytoplasmic sperm injection using a new permeable cryoprotectant-free sperm vitrification protocol. Cryobiology. 2019; 87:117-9.

18 - Sanchez R, Isachenko V, Petrunkina AM, Risopatron J, Schulz M, Isachenko E. Live birth after intrauterine insemination with spermatozoa from an oligoasthenozoospermic patient vitrified without permeable cryoprotectants. J Androl. 2012; 33:559-62 49:1-3. 10.

REFERÊNCIAS

Falando em Embriologia

- 1 - Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S, Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2012;18:485-503.
- 2 - Stormlund S, Sopa N, Zedeler A, Bogstad J, Prætorius L, Nielsen H S et al. Freeze-all versus fresh blastocyst transfer strategy during in vitro fertilisation in women with regular menstrual cycles: multicentre randomised controlled trial BMJ 2020; 370.
- 3 - Simón, C., Gómez, C., Cabanillas, S., Vladimirov, I., Castellón, G., Giles, J., ... Valbuena, D. (2020). A 5-year Multicenter Randomized Controlled Trial of In Vitro Fertilization with Personalized Blastocyst Transfer versus Frozen or Fresh Transfer. Reproductive BioMedicine Online.
- 4 - Zaat T, Zagers M, Mol F, Goddijn M, van Wely M, Mastenbroek S. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 2.

REFERÊNCIAS

Falando em Genética

1 - Munné S. Preimplantation genetic diagnosis and human implantation—a review. *Placenta* 2003;24:S70-S76.

2 - Baltaci V, Satiroglu H, Kabukçu C, Ünsal E, Aydinuraz B, Üner Ö, Aktas Y, Çetinkaya E, Turhan F, Aktan A. Relationship between embryo quality and aneuploidies. *Reprod Biomed Online* 2006;12:77-82.

3 - Delhanty JDA, Griffin DK, Handyside AH, Harper J, Atkinson GHG, Pieters MHEC, Winston RML. Detection of aneuploidy and chromosomal mosaicism in human embryos during preimplantation sex determination by fluorescent in situ hybridisation, (FISH). *Hum Mol Genet* 1993;2:1183-1185.

4 - Munné S, Weier HU, Grifo J, Cohen J. Chromosome mosaicism in human embryos. *Biol Reprod* 1994;51:373-379.

5 - Hassold T, Abruzzo M, Adkins K, Griffin D, Merrill M, Millie E, Saker D, Shen J, Zaragoza M. Human aneuploidy: incidence, origin, and etiology. *Environ Mol Mutagen* 1996;28:167-175.

6 - Bielanska M, Jin S, Bernier M, Seang LT, Ao A. Diploid-aneuploid mosaicism in human embryos cultured to the blastocyst stage. *Fertil Steril* 2005;84:336-342.

7 - Yang Z, Liu J, Collins GS, Salem SA, Liu X, Lyle SS, Peck AC, Sills ES, Salem RD. Selection of single blastocysts for fresh transfer via standard morphology assessment alone and with array CGH for good prognosis IVF patients: results from a randomized pilot study. *Mol Cytogenet.* 2012 May 2;5(1):24. doi: 10.1186/1755-8166-5-24. PMID: 22551456; PMCID: PMC3403960.

8 - Scott RT Jr, Upham KM, Forman EJ, Hong KH, Scott KL, Taylor D, Tao X, Treff NR. Blastocyst biopsy with comprehensive chromosome screening and fresh embryo transfer significantly increases in vitro fertilization implantation and delivery rates: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2013 Sep;100(3):697-703. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.04.035. Epub 2013 Jun 1. PMID: 23731996.

9 - Fiorentino F, Bono S, Biricik A, Nuccitelli A, Cotroneo E, Cottone G, Kokocinski F, Michel CE, Minasi MG, Greco E. Application of next-generation sequencing technology for comprehensive aneuploidy screening of blastocysts in clinical preimplantation genetic screening cycles. *Hum Reprod.* 2014 Dec;29(12):2802-13. doi: 10.1093/humrep/deu277. Epub 2014 Oct 21. PMID: 25336713.

REFERÊNCIAS

Falando em Genética - *continuação*

10 - Coll L, Parriego M, Boada M, Devesa M, Arroyo G, Rodríguez I, Coroleu B, Vidal F, Veiga A. Transition from blastomere to trophectoderm biopsy: comparing two preimplantation genetic testing for aneuploidies strategies. *Zygote*. 2018 Jun;26(3):191-198. doi: 10.1017/S0967199418000084. Epub 2018 May 25. PMID: 29798732.

11 - Vera-Rodriguez M, Rubio C. Assessing the true incidence of mosaicism in preimplantation embryos. *Fertil Steril*. 2017 May;107(5):1107-1112. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.03.019. Epub 2017 Apr 19. PMID: 28433370.

12 - Ruttanajit T, Chanchamroen S, Cram DS, Sawakwongpra K, Suksalak W, Leng X, Fan J, Wang L, Yao Y, Quangkananurug W. Detection and quantitation of chromosomal mosaicism in human blastocysts using copy number variation sequencing. *Prenat Diagn*. 2016 Feb;36(2):154-62. doi: 10.1002/pd.4759. Epub 2016 Jan 27. PMID: 26676536.

13 - Munné S, Grifo J, Wells D. Mosaicism: "survival of the fittest" versus "no embryo left behind". *Fertil Steril*. 2016 May;105(5):1146-1149. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.01.016. Epub 2016 Jan 28. PMID: 26827669.

14 - Popovic M, Dhaenens L, Boel A, Menten B, Heindryckx B. Chromosomal mosaicism in human blastocysts: the ultimate diagnostic dilemma. *Hum Reprod Update*. 2020 Apr 15;26(3):313-334. doi: 10.1093/humupd/dmz050. Erratum in: *Hum Reprod Update*. 2020 Apr 15;26(3):450-451. PMID: 32141501.

15 - Victor AR, Tyndall JC, Brake AJ, Lepkowsky LT, Murphy AE, Griffin DK, McCoy RC, Barnes FL, Zouves CG, Viotti M. One hundred mosaic embryos transferred prospectively in a single clinic: exploring when and why they result in healthy pregnancies. *Fertil Steril* 2019a;111:280-293.

16 - Chuang T-H, Hsieh J-Y, Lee M-J, Lai H-H, Hsieh C-L, Wang H-L, Chang Y-J, Chen S-U. Concordance between different trophectoderm biopsy sites and the inner cell mass of chromosomal composition measured with a next-generation sequencing platform. *Mol Hum Reprod* 2018;24:593-601.

REFERÊNCIAS

Falando em Genética - *continuação*

17 - Popovic M, Dheedene A, Christodoulou C, Taelman J, Dhaenens L, Van NF, Deforce D, Van den AE, De SP, Menten B et al. Chromosomal mosaicism in human blastocysts: the ultimate challenge of preimplantation genetic testing? *Hum Reprod* 2018;33:1342-1354.

18 - Victor AR, Griffin DK, Brake AJ, Tyndall JC, Murphy AE, Lepkowsky LT, Lal A, Zouves CG, Barnes FL, McCoy RC et al. Assessment of aneuploidy concordance between clinical trophectoderm biopsy and blastocyst. *Hum Reprod* 2019b;34:181-192.

19 - Preimplantation Genetic Diagnosis International Society. (2016). PGDIS position statement on chromosome mosaicism and preimplantation aneuploidy testing at the blastocyst stage.

20 - Cram DS, Leigh D, Handyside A, Rechitsky L, Xu K, Harton G, Grifo J, Rubio C, Fragouli E, Kahraman S, Forman E, Katz-Jaffe M, Tempest H, Thornhill A, Strom C, Escudero T, Qiao J, Munne S, Simpson JL, Kuliev A. PGDIS Position Statement on the Transfer of Mosaic Embryos 2019. *Reprod Biomed Online*. 2019 Aug;39 Suppl 1:e1-e4. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.06.012. PMID: 31421710.

21 - Grati FR, Gallazzi G, Branca L, Maggi F, Simoni G, Yaron Y. An evidence-based scoring system for prioritizing mosaic aneuploid embryos following preimplantation genetic screening. *Reprod Biomed Online*. 2018 Apr;36(4):442-449. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.01.005. Epub 2018 Feb 9. PMID: 29433970.

22 - Zhang YX, Chen JJ, Nabu S, Yeung QSY, Li Y, Tan JH, Suksalak W, Chanchamroen S, Quangkananurug W, Wong PS, Chung JPW, Choy KW. The Pregnancy Outcome of Mosaic Embryo Transfer: A Prospective Multicenter Study and Meta-Analysis. *Genes (Basel)*. 2020 Aug 21;11(9):973. doi: 10.3390/genes11090973. PMID: 32825792; PMCID: PMC7565393.

23 - Zore T, Kroener LL, Wang C, Liu L, Buyalos R, Hubert G, Shamonki M. Transfer of embryos with segmental mosaicism is associated with a significant reduction in live-birth rate. *Fertil Steril*. 2019 Jan;111(1):69-76. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.08.057. Epub 2018 Nov 10. PMID: 30424882.

24 - Capalbo, Antonio, et al. et al. "A prospective double-blinded non-selection trial of reproductive outcomes and chromosomal normalcy of newborns derived from putative low/moderate-degree mosaic IVF embryos." *MedRxiv* (2021).

REFERÊNCIAS

Com a Palavra

- 1 - Jindal S. K., Rawlins R. G., Muller C. H., Drobnis E. Z.. Guidelines for risk reduction when handling gametes from infectious patients seeking assisted reproductive technologies. RBMO. 2016; Volume 33, Issue 2: P121-130.
- 2 - Zafer M., Horvath H., Mmje O., Van der Poel S., Semprini A. E., Rutherford G., Brown J.. Effectiveness of semen washing to prevent human immunodeficiency virus (HIV) transmission and assist pregnancy in HIV-discordant couples: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2016 Mar; 105(3): 645-655.e2.
- 3 - Le Tortorec A., Dejucq-Rainsford N.. HIV infection of the male genital tract--consequences for sexual transmission and reproduction. Int J Androl. 2010 Feb;33(1):e98-108.
- 4 - Daar E. S., Daar J. F.. Human immunodeficiency virus and fertility care: embarking on a path of knowledge and access. Fertil Steril. 2006 Feb; Volume 85, Issue 2, P298-300.



Associe-se!

Diretoria PRONÚCLEO Biênio 2019-2021

PRESIDENTE

LUIZ MAURO OLIVEIRA GOMES

PRIMEIRO SECRETÁRIO

PHILIP WOLF

PRIMEIRO TESOUREIRO

BERNARDO RODRIGUES DE MOURA

CONSELHO FISCAL - TITULARES

BEATRIZ MATTOS SILVA
JACIRA RIBEIRO CAMPOS
SARAH NACHEF

VICE PRESIDENTE

RENE EDUARDO BUSSO

SEGUNDA SECRETÁRIA

ANA CRISTINA ALLEMAND MANCEBO

SEGUNDA TESOUREIRA

ANA LUISA MENEZES CAMPOS

CONSELHO FISCAL - SUPLENTES

ANA CLARA ESTEVES
BRUNA CAMILLO DE BARROS
LIA PONTES MORAIS

Contato PRONÚCLEO: Diana Caroline Bastos
contato@pronucleo.com.br ou (21) 98280-7160 (WhatsApp)

APOIO

