

revista digital

PRONÚCLEO

The background of the cover features a microscopic view of sperm cells and an egg cell. On the left, a large, translucent egg cell is partially visible, showing internal structures. Scattered across the right and bottom areas are several sperm cells, each with a distinct head and a long, wavy tail. The overall color palette is a deep, rich red.

Com a Palavra

Dr. Juliano Scheffer e Caio Werneck discutem os diferentes protocolos de estimulação ovariana e seus impactos

Falando em...

Globozoospermia
Cultivo estendido
Euploidia embrionária

Ponto em Pauta

Novo Manual OMS
para avaliação seminal

CORPO EDITORIAL

EDITORAS



Ana Clara
Esteves



Fernanda
Peruzzato



Patrícia
França

CONSELHO EDITORIAL



Bernardo Moura

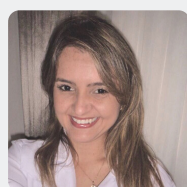
COMISSÃO CIENTÍFICA



Ana Paula
de Souza
Aguiar



Bia Mattos



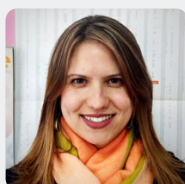
Darlete
Matos



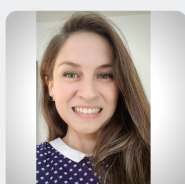
Fernanda
Peruzzato



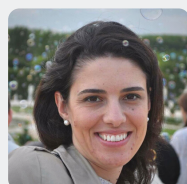
Mariana de
Nadai



Patrícia
França



Paula
Fontoura



Rita Figueira



Thais
Serzedello
de Paula



Vinícius
Bonato da
Rosa

COORDENADORA DE COMUNICAÇÃO

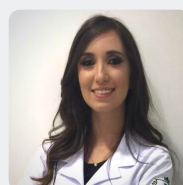


Ana Beatriz
Zavan Marques

ASSESSORIA DE ARTE, EDIÇÃO E DIAGRAMAÇÃO



Thiago
Ventura



Juliana
França



Ana Beatriz
Zavan Marques

APOIO





PRONÚCLEO

Associação Brasileira
de Embriologistas em
Medicina Reprodutiva

Nesta edição

Palavra da Presidência	6
Ponto em Pauta	8
Falando em Andrologia	13
Falando em Embriologia	18
Falando em Genética	22
Com a Palavra	27
Referências	37

COLABORADORES

CAIO WERNECK

- Bacharel em Biomedicina pela UFF (Universidade Federal Fluminense)
- Habilitação em Embriologia pela UFF (Universidade Federal Fluminense)
- Mestre em Pesquisa Biomédica e Reprodução Assistida pela UFRJ (Universidade Federal do Rio de Janeiro)
- Embriologista Sênior da Clínica Vida

JOANA NOGUÈRES SIMAS

- Graduação em Biomedicina pelo Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas
- Especialista em Reprodução Humana Assistida pela Associação Instituto Sapientiae
- Mestrado e Doutorado em Ciências pelo Departamento de Morfologia / Genética pela Universidade Federal de São Paulo UNIFESP/EPM
- Experiência na área de Reprodução Humana Assistida com ênfase em Andrologia
- Preceptora das aulas práticas laboratoriais nas rotinas de análise seminal e fertilização in vitro do curso de Pós-graduação em Reprodução Humana Assistida da Associação Instituto Sapientiae

JOSIMAR GRASSI PEREIRA

- Bacharel em Biologia pela Universidade do Extremo Sul Catarinense
- Especialista em Reprodução Humana Assistida pela Faculdade de Medicina de Jundiaí em parceria com a Associação Instituto Sapientiae
- Mestrando em Ciências da Saúde pela Universidade do Extremo Sul Catarinense
- Membro do Comitê de Ética da Associação Brasileira de Embriologistas em Medicina Reprodutiva (PRONÚCLEO)
- Diretor do laboratório de Reprodução Assistida da Clínica Gaia. Criciúma - SC

JULIANO AUGUSTO BRUM SCHEFFER

- Mestre em Medicina Reprodutiva pela Universidade Paris XI – França
- Pós graduação em Reprodução Humana Assistida pelo Hôpital Antoine Beclere – Serviço de Infertilidade dos Profs René Frydman e Renato Fanchin – Clamart / França
- Pós graduação em Reprodução Humana Assista pelo Instituto Valenciano de Infertilidade -IVI Madrid/ Espanha
- Diretor Científico do Instituto Brasileiro de Reprodução Assistida- IBRRA
- Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia – Febrasgo

COLABORADORES

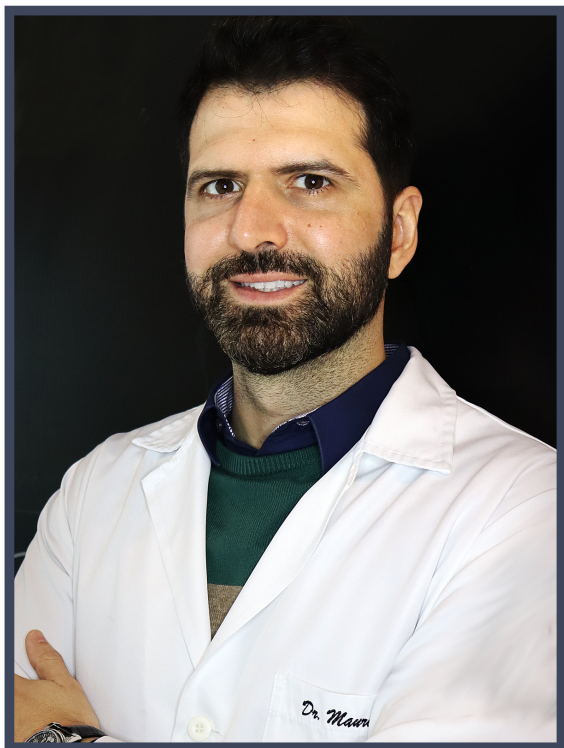
MARIANA ANTUNES RIBEIRO

- Biomédica graduada pela Universidade Estadual Paulista (UNESP)
- Título de Capacitação em Reprodução Assistida Pela Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida (SBRA)
- Certificação em Embriologia pela Sociedade Americana em Medicina Reprodutiva (ASRM)
- Mestre em Biologia Celular pela Universidade Estadual Paulista (UNESP)
- Doutora em Biologia Celular pela Universidade Estadual Paulista (UNESP) com período no Center for Molecular Medicine and Genetics, Wayne State University, Detroit (EUA)
- Especialista em Genética Médica pela Universidade de São Paulo (USP)
- Habilitada em Genética e Reprodução Humana
- Experiência de 16 anos em Reprodução Assistida
- Embriologista sênior no ART Reproductive Center – Beverly Hills (EUA)

MONIQUE BONAVITA BUENO

- Bióloga formada pela PUC-Campinas
- Embriologista Sênior
- CEO InScience IVF
- Fundadora cursos Embryo Science
- Especialista em Biópsia Embrionária e Genética Reprodutiva

PALAVRA DA PRESIDÊNCIA



Minha última “Palavra do Presidente” na revista que foi criada durante o mandato da minha diretoria. Foram 11 anos de Pronúcleo: entrei em 2010 como diretor, quando o José Roberto Alegretti era o Presidente e assim permanecemos por 4 anos, seguidos de mais 4 anos como vice-presidente do Ricardo Azambuja e esse último biênio, em que eu fui presidente. Saio muito feliz e contente de ver como estava a sociedade quando eu entrei e como ela está hoje quando eu estou saindo. Tenho certeza que a nova diretoria vai conseguir manter e melhorar esse trabalho.

Hoje a Pronúcleo é uma sociedade forte, com caixa, reconhecida internacionalmente, bem estruturada, com aval das sociedades médicas, e cada vez mais vem ganhando seu espaço. Foram 11 anos de muito trabalho. Para quem não sabe, a sociedade teve que ser re-fundada: tivemos que mudar inclusive o nome - que

antes era Sociedade Brasileira de Embriologistas - para Associação Brasileira de Embriologistas em Medicina Reprodutiva; tivemos que construir um espaço físico permanente, acertar contabilidade, investir em marketing, evoluir com nossa marca. Mudamos nossa logo, criamos nossa revista, marcamos presença em eventos, criamos o Código de Ética, tivemos nosso primeiro Congresso, nosso segundo Consenso... fizemos muito nesses últimos anos. E eu tive a honra e o prazer de trabalhar com muitos embriologistas, de todo o Brasil - pessoas que eu admiro, que me ajudaram muito. Tive o prazer de aprender muito com embriologistas que, para mim, sempre foram uma inspiração - pessoas de extrema humildade e vasto conhecimento.

Gostaria de agradecer a todos os membros das diretorias nas quais eu trabalhei, aos ex-presidentes e a todos os sócios - o número de sócios pagantes cresceu consideravelmente nos últimos tempos. Também gostaria de desejar muita sorte aos meus amigos René e Bernardo, e a toda nova diretoria: tenho certeza que continuarão fazendo um trabalho brilhante frente a sociedade, muitas coisas novas virão. Contem sempre comigo!

Convido a todos a lerem esta edição, que conta com nomes como Josimar Grassi, Joana Simas, Mariana Ribeiro, Monique Bonavita, Caio Werneck e Dr. Juliano Scheffer falando sobre o novo Manual da OMS para processamento seminal, globozoospermia, cultivo estendido, euploidia embrionária e diferentes tipos de estímulo ovariano. Além disso, reforço o convite para se associarem à Pronúcleo e ficarem por dentro das novidades que estão por vir. Juntos somos mais fortes!!



PRONÚCLEO
Associação Brasileira
de Embriologistas em
Medicina Reprodutiva

RENOVE SUA ASSINATURA PRONÚCLEO

E MANTENHA O
CONHECIMENTO
EM DIA.

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



Ponto em

Pauta

**Nova edição do Manual de Análise e Processamento
de Sêmen Humano da OMS – novidades e impactos!**

por Josimar Grassi Pereira

Com o objetivo de padronizar os parâmetros e as técnicas de avaliação seminal, o Manual de Análise e Processamento de Sêmen Humano da OMS, teve sua primeira edição publicada em 1980 e desde então se constituiu em uma ferramenta importante para avaliação da saúde reprodutiva masculina. Agora, já em sua sexta edição, o manual passou por uma nova atualização.

Diante dos avanços científicos na área algumas técnicas caíram em desuso enquanto outras foram incorporadas ou aperfeiçoadas permitindo aos profissionais da medicina reprodutiva a escolha da terapêutica adequada para os casos de subfertilidade, bem como para acompanhar as respostas aos tratamentos propostos além auxiliar na escolha da melhor abordagem em reprodução assistida para os casais com infertilidade.

Na análise básica do sêmen a novidade é o retorno à classificação da motilidade em A, B, C e D, padrão que havia sido abandonado na quinta edição do manual publicado em 2010. Na época, tal decisão se apoiou principalmente na dificuldade prática, encontrada pelos profissionais que avaliam o sêmen, em diferenciar os espermatozoides com motilidade progressiva em espermatozoides direcionais rápidos (A) e direcionais lentos (B). Esse argumento foi refutado e contestado pela maioria das sociedades



Josimar Grassi Pereira

de Medicina Reprodutiva, uma vez que a presença ou não de espermatozoides do tipo A está correlacionada com as chances de concepção *in vivo*, bem como com os resultados em técnicas de reprodução assistida, servindo como parâmetro para a indicação de inseminação intrauterina (IIU), fertilização *in vitro* (FIV) convencional ou injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI).

Para determinação da concentração e motilidade dos espermatozoides é indicado o uso da câmara de Neubauer, e para análise da morfologia, o método de coloração da lâmina indicado é o de Papanicolau. O uso de outras câmaras e corantes é permitido desde que estes sejam validados pelo laboratório.

Nas seções que tratam sobre a análise estendida e avançada, novos exames foram incorporados, como testes que avaliam a fragmentação do DNA dos espermatozoides, testes genéticos para

detecção de anomalias cromossômicas e mutações, além de protocolos para determinação do estresse oxidativo e integridade da cromatina, bem como para avaliação da ativação acrossômica.

A adição desses testes ocorreu em consonância com o número crescente de evidências que apontam o envolvimento de diversos fatores avaliados por estas análises, como por exemplo: parada do desenvolvimento embrionário, falha de implantação, perda gestacional recorrente e infertilidade sem causa aparente.

Dessa forma, constituem ferramentas importantes para fechar o diagnóstico de muitos pacientes, além de aumentarem o leque de alternativas terapêuticas à disposição dos médicos, e serão cada vez mais presentes no cotidiano das clínicas de reprodução assistida.

Como ponto positivo nesta nova edição do manual, houve uma grande preocupação dos editores em abordar todas as técnicas - desde a análise básica até a avançada - de maneira clara e objetiva. No manual é possível encontrar, de maneira detalhada, o passo a passo de cada técnica, tanto com o uso de *kits* comerciais, bem como com o preparo dos reagentes nos laboratórios. O objetivo por

trás disso foi o de democratizar e facilitar o acesso e aplicação destas técnicas por diferentes profissionais nos mais variados laboratórios do mundo, contribuindo para uma maior padronização dos processos executados durante a análise seminal, auxiliando na detecção e correção de erros - etapas que são fundamentais para o estabelecimento de um adequado controle de qualidade.

Sem dúvidas, uma das maiores inovações do novo manual da OMS foi o abandono dos limites de referência tradicionais na análise seminal para a adoção de **limites ou faixas de decisão**. Comumente, utilizava-se o quinto percentil mais baixo como fronteira entre homens férteis e inférteis.

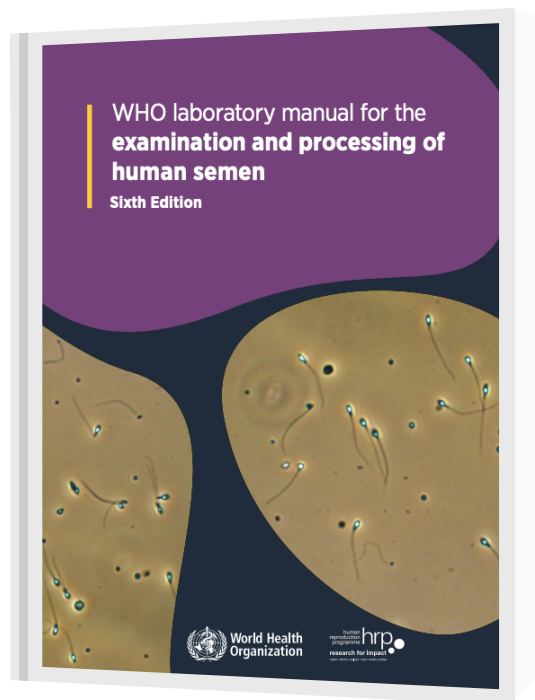
A nova edição é categórica ao afirmar que estes limites devem ser abandonados, principalmente pelo fato de que todos os homens avaliados no estudo, juntamente com suas parceiras, alcançaram uma concepção natural dentro do intervalo de um ano, o que em teoria categorizaria estes homens como férteis e com produção espermática normal.

Assim o desafio imposto pela nova determinação do manual é de se estabelecer limites diferentes para cada paciente, considerando a presença de

doenças preexistentes - como, por exemplo, varicocele - ou alterações seminais (oligoastenoteratozoospermia), além do peso de fatores femininos para a determinação da fertilidade desses pacientes. Médicos, andrologistas e embriologistas terão que aprender a detectar essas nuances com uma abordagem multidisciplinar e com a individualização de cada caso. Como ponto negativo, o manual não determina quais são os limites de decisão - desse modo, a incorporação de estudos que avaliem estes limites é o grande desafio imposto para os pesquisadores e o que se espera que seja adicionado em uma próxima edição do manual.

De modo geral, a sexta edição do manual primou pela objetividade, tanto na clareza dos protocolos propostos, quanto na inclusão de novas técnicas associadas com a avaliação da fertilidade masculina. Houve um esforço direcionado para a padronização e replicação das técnicas por qualquer laboratório, com o objetivo de facilitar estudos comparativos. Quarenta anos após a sua primeira edição, o manual evoluiu e amadureceu, e sem dúvida vai continuar como um documento relevante e de consulta obrigatória para todos os profissionais envolvidos com a saúde reprodutiva masculina.

**"Médicos,
andrologistas e
embriologistas terão
que aprender a
detectar essas
nuances com uma
abordagem
multidisciplinar e
com a
individualização de
cada caso."**





**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!**



MEN-123 | Set/2020

FERRING
PHARMACEUTICALS

Falando em Andrologia...



GLOBOZOOSPERMIA E A SELEÇÃO ESPERMÁTICA

Por



JOANA NOGUÈRES SIMAS

O quadro de infertilidade é definido pela incapacidade de um casal em idade reprodutiva e sem a utilização de métodos contraceptivos alcançar a gestação naturalmente após 12 meses de relações sexuais constantes (1). Nesse contexto, o fator masculino pode contribuir juntamente com o feminino em cerca de 50% dos casos e responder isoladamente pela infertilidade atribuída ao casal em cerca 20 a 30% (2).

A espermatogênese se caracteriza por um processo sincrônico e bem definido, regulado por dois importantes sistemas: (I) hormonal e endócrino e (II) parácrino/ autócrino (3).

Durante as sucessivas divisões celulares no compartimento dos túbulos seminíferos, ocorre a formação das espermátides - estas, por sua vez, sofrem modificações que irão resultar na formação de espermatozoides.

A formação do espermatozoide envolve diversos mecanismos de extrema complexidade, os quais, para fins didáticos, podem ser divididos nas seguintes etapas:

1- Etapa do complexo de Golgi: os grânulos pró-acrossômicos se acumulam, fusionando-se para originar um único grânulo acrossômico, resultando na formação da vesícula acrossômica. De maneira simultânea, o axonema também será originado, através da migração dos centríolos para posição oposta à da vesícula.

2- Etapa do acrossoma: ocorrerá a formação do capuz acrossômico, resultando na formação do acrossoma propriamente dito, no qual o conteúdo nuclear do futuro espermatozoide se encontrará mais condensado e alongado. A formação da peça intermediária também ocorre nesta etapa, com o

deslocamento e acúmulo das mitocôndrias na porção proximal do flagelo que por sua vez se origina com a finalização da migração dos centríolos.

3- Etapa de maturação: destaca-se pela eliminação da maior parte do conteúdo citoplasmático da espermatíde, na qual os corpos residuais formados durante o processo serão fagocitados pelas células de Sertoli (3,4).

O espermograma tem sido o padrão-ouro para avaliar a fertilidade nos casos de infertilidade masculina conhecida, no qual diversos parâmetros são avaliados de maneira macro e microscópica. Durante a avaliação microscópica podemos destacar a motilidade dos espermatozoides, que muitas vezes é considerada o aspecto mais relevante analisado durante este procedimento. Porém, já está destacado que a avaliação da morfologia espermática também funciona como um importante indicador da saúde reprodutiva masculina.

Ademais, já foi reportado que os pacientes que apresentam menos de 4% de formas morfológicamente normais no ejaculado apresentam valores reduzidos nas taxas de fecundação utilizando as técnicas de reprodução assistida (5).

A morfologia espermática está diretamente relacionada com a funcionalidade destes gametas, e no

presente artigo abordaremos as alterações morfológicas presentes nas cabeças dos espermatozoides. As formas alteradas mais comumente encontradas são: bicéfalos, macrocéfalos, microcéfalos, acéfalos, globócitos, piriformes, tapering (afilados) e amorfos. Deste modo, podemos destacar que o aumento de algumas das formas supracitadas pode sugerir diversos processos deletérios ocorridos no compartimento testicular durante a espermatogênese, desde agentes citotóxicos até fatores genéticos, comumente referidos na alteração morfológica de maior importância clínica - globozoospermia -, visto que estas células não possuem a capacidade de fecundar um oócito naturalmente.

Os globócitos foram descritos pela primeira vez em 1971 por Sen e colaboradores (6). Estes espermatozoides são caracterizados por apresentar a cabeça redonda sem a presença do acrossoma; o aumento no número destas formas alteradas de espermatozoides pode indicar um quadro de globozoospermia, que, em 1992, foi classificado em 2 tipos distintos (7):

Tipo 1: os espermatozoides apresentam ausência completa do acrossoma e das enzimas acrossômicas, sendo caracterizados ainda pelo arranjo esférico de sua cromatina. Neste tipo de globozoospermia, os espermatozoides são incapazes de penetrar a zona pelúcida.

Tipo 2: os espermatozoides apresentam pequenos resquícios do acrossoma, acompanhados de resíduos de material citoplasmático, sugerindo possíveis falhas no processo de fagocitose pelas células de Sertoli durante processo de espermatogênese (8,9). Sugere-se que a falha na fertilização nesse tipo de globozoospermia possa estar relacionada a prejuízo na motilidade desses espermatozoides, uma vez que os erros ocorridos durante a espermatogênese também acarretam em alterações da peça intermediária, culminando com a redução na velocidade de progressão espermática (8,9).

Estas graves alterações morfológicas parecem estar ligadas a falhas em um ou mais mecanismos de remodelação nuclear dos espermatozoides, incluindo defeitos na formação do acrossoma e na integração das vesículas acrossômica, bem como no posterior alongamento desta gameta (10).

"A avaliação da morfologia espermática também funciona como um importante indicador de saúde reprodutiva masculina"

Embora a etiologia da globozoospermia permaneça obscura, algumas associações já foram reportadas, incluindo uma possível relação de fatores ambientais, tais como o tabagismo (11) e, ainda mais fortemente, as associações genéticas. Entre a mutação de pelo menos 13 genes responsáveis, podemos destacar 3 proteínas como possíveis agentes etiopatogênicos deste quadro: SPATA16, PICK1 e DPY19L2 (12).

As proteínas SPATA16 e PICK1 estão localizadas no complexo de Golgi, onde participam da transferência de vesículas desse complexo para a região do acrossoma; portanto, sua mutação seria responsável por falhas nesta migração (12). Já a proteína transmembrana DPY19L2, deleção mais comumente encontrada nos quadros de globozoospermia, estaria à falha na formação do acrossoma junto ao núcleo do espermatozoide (13).

Dada a incapacidade destes espermatozoides em se ligar à zona pelúcida dos oócitos, quer seja naturalmente ou através da fertilização *in vitro* clássica, as opções oferecidas a seus portadores incluíam a adoção, ou utilização de bancos de sêmen. A injeção intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI) possibilitou uma alternativa de tratamento a ser ofertada a esses casais, sendo o primeiro caso de sucesso reportado em 1995 por Liu *et al.* (14), seguido de outros grupos.

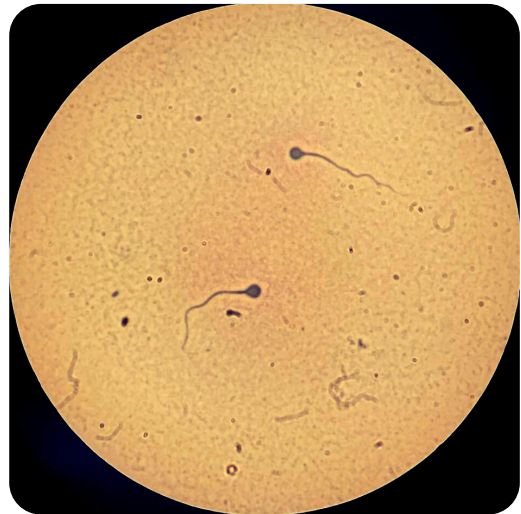
■ FALANDO EM ANDROLOGIA ■

Mesmo com o advento da ICSI, os resultados permanecem insatisfatórios, visto as elevadas taxas de falhas de fertilização nos ciclos destes pacientes. Desse modo, faz-se necessário o uso de novas tecnologias no campo da medicina reprodutiva que possibilitem a esses pacientes vivenciarem a paternidade.

Recentemente têm sido oferecidos a esses casais a utilização de novas ferramentas, visando promover uma melhora nas taxas de fertilização. Tais ferramentas incluem a ativação oocitária artificial através da utilização de ionóforo de cálcio, desencadeando, assim, as oscilações de cálcio e a retomada da meiose (15).

Porém já foi reportado na literatura que esses espermatozoides possuem níveis elevados de fragmentação de DNA (16), e a grande maioria das técnicas de avaliação de fragmentação de DNA inviabiliza as células utilizadas.

Dessa forma, são necessárias novas abordagens terapêuticas, as quais podemos incluir a utilização de sistemas de seleção espermática, como os sistemas de alta magnitude, como o MSOME, com uma amplificação de mais de 10.000x (17) e a seleção por sistemas de microfluídica, dentre os quais podemos citar a placa Zymot®.



Espermatozoides globócitos. Foto: Fernanda Peruzzato.

O advento dessa nova ferramenta é extremamente interessante, visto a capacidade do espermatozoide com melhor competência genômica e melhor motilidade migrar através do filtro, separando-se das células com menor qualidade.

Assim, os portadores de globozoospermia tipo 2 poderiam se beneficiar dessas novas ferramentas, em que a seleção do melhor espermatozoide poderia levar a uma gestação a termo. Devemos salientar que a realização de trabalhos reportando tais técnicas de seleção espermática para os casos mais específicos, como a globozoospermia, é necessária. Desse modo, abre-se um novo campo para que futuros estudos avaliem de maneira mais profunda e consistente a utilização de tais ferramentas, quer seja de maneira isolada ou combinadas.



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 Embriologia...



CULTIVO EMBRIONÁRIO ESTENDIDO

Por



MARIANA RIBEIRO

A utilização dos meios de cultivo em laboratórios de fertilização *in vitro* (FIV) é uma área de extremo interesse, com diversos estudos tentando aperfeiçoar a composição dos meios para aprimorar o desenvolvimento embrionário no laboratório e os resultados em reprodução assistida (1-3). A qualidade embrionária é considerada um importante preditor para uma implantação bem-sucedida e, como consequência, gravidez (4).

Inicialmente, os meios de cultivo utilizados em FIV eram os mesmos empregados no cultivo de células

somáticas. E, como eles não eram específicos, também não eram tão eficazes. Dessa forma, após muito estudo em modelo animal (camundongo), os meios de cultivo embrionário humano foram desenvolvidos (3).

Estudos prévios destacaram que a cultura estendida de embriões até o estágio de blastocisto é a melhor maneira de selecionar embriões para transferência ou criopreservação com maior probabilidade de implantação em comparação com embriões em estágio de clivagem (6). A cultura ampliada de embriões permite a implementação e melhoria da seleção de embriões após o início da ativação do genoma embrionário (6,7).

Atualmente, os meios de cultivo se dividem em meios sequenciais e meios de etapa única (*single step*). Os meios sequenciais são frequentemente denominados como a abordagem "*Back to nature*" ("de volta a natureza"), na qual os meios e suas composições são alterados para imitar as alterações que

■FALANDO EM EMBRIOLOGIA■

acontecem *in vivo* entre a tuba uterina e o útero e para suprir as mudanças nas necessidades metabólicas do embrião em desenvolvimento (Figura 1). Dessa forma, existe um meio específico até o terceiro dia de desenvolvimento, e há troca nesse período para outro meio específico para a fase de pós-compactação até blastocisto. Embriões em fase pré-compactação utilizam principalmente substratos do ácido tricarboxílico ou ciclo de Krebs, como o piruvato e o lactato. Já nas etapas pós-compactação, os embriões dependem mais do metabolismo da glicose (8). Em um trabalho de David Gardner e Michelle Lane, foi demonstrado que embriões de qualidade superior que levaram à gravidez tiveram maior captação de glicose em comparação com blastocistos de pior qualidade ou embriões que não resultaram em gravidez (9).

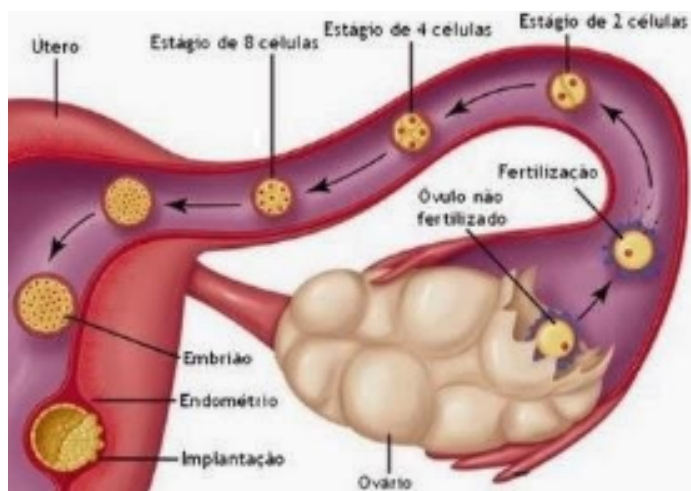


Figura 1: Diferentes fases do desenvolvimento embrionário *in vivo*.

Por outro lado, os meios de etapa única seguem o princípio "*Let the embryo choose*", ou seja, "deixe o embrião escolher", no qual todos os nutrientes são fornecidos ao embrião em um único meio. Essa abordagem de etapa única pode ser utilizada com o cultivo sem interrupção por 5 a 7 dias no laboratório, acontecendo ou não o *refresh* no terceiro dia de desenvolvimento (8).

Depende de cada laboratório determinar qual produto terá o melhor desempenho no contexto de todo seu sistema de cultivo. Ainda, os embriões têm uma ótima plasticidade e se desenvolvem bem em um sistema de cultivo bem estabelecido, ou seja, o melhor meio é o que o seu laboratório tem conhecimento, segurança e estabilidade no cultivo.

Além da escolha do meio a ser utilizado, é importante também definir a disposição dos embriões na placa de cultivo, podendo ser em grupo ou individual. Existem vantagens em ambos os métodos. O cultivo embrionário em pequenos grupos permite a formação de um micro-ambiente em volta dos embriões com uma composição de nutrientes ideal, e promove o acúmulo de fatores embriotrópicos secretados pelos embriões capaz de promover o desenvolvimento (fatores de crescimento).

■FALANDO EM EMBRIOLOGIA■

O cultivo em grupo aumenta tanto o desenvolvimento de blastocisto quanto a qualidade. Em geral, o cultivo em grupo proporciona um ambiente mais robusto que pode beneficiar particularmente embriões de qualidade mais baixa (10).

Reed e colaboradores (2011) colocam a importância de se levar em consideração a qualidade dos embriões para o agrupamento no cultivo, uma vez que embriões de qualidades distintas podem secretar ou utilizar diferentemente as substâncias presentes no meio de cultivo, e, portanto, da mesma forma que embriões de boa qualidade podem melhorar o desenvolvimento dos embriões vizinhos, embriões de baixa qualidade podem comprometer o desenvolvimento (11).

O cultivo embrionário individual, por sua vez, permite que o embriologista rastreie os embriões individualmente. Isso pode ser importante para a aplicação de biomarcadores de qualidade embrionária. A avaliação por *time lapse*, a expressão gênica das células do *cumulus*, análise metabolômica e rastreamento após biópsia para testes genéticos são situações nas quais os embriões devem ser cultivados individualmente para que essas avaliações possam ser realizadas.

A literatura discute vários benefícios para o cultivo estendido, em comparação ao cultivo até os estágios de clivagem,

dentre elas podemos citar uma melhor seleção embrionária, maior sincronia embrionária-uterina para a transferência, maiores taxas de implantação e menores taxas de gestações múltiplas (5,6).

Em contrapartida, o cultivo até blastocisto faz com que os embriões estejam em condições abaixo do ideal por mais tempo, já que o ambiente *in vitro* é um ambiente subótimo comparado ao *in vivo*. Além disso, o laboratório que opta pelo cultivo estendido precisa ter um controle de qualidade extremamente rigoroso para evitar situações hostis para os embriões, como contaminação, oscilações abruptas de pH e temperatura.

"O cultivo estendido exige um controle de qualidade rigoroso"

O cultivo estendido é uma das formas atuais que mais se utiliza para seleção embrionária. Embora alguns pesquisadores suponham que a eficiência dos sistemas de cultura *in vitro* atualmente utilizados já se aproximaram dos limites biológicos, os autores estão confiantes de que melhorias substanciais podem ser alcançadas e, dessa forma, que expandiriam consideravelmente as possibilidades de reprodução assistida no futuro.



BIOLAB
BRASIL

ECLIPSE
Ei

O Nikon E100 passou por upgrade e deu lugar ao novo Nikon Ei, e já está no estoque da Biolab Brasil



CONHEÇA NOSSA
LINHA COMPLETA
DE CÂMERAS.



OS MELHORES PREÇOS
SUPER
DESCONTOS

* OFERTA VÁLIDA ENQUANTO DURAR O ESTOQUE.



www.biolabbrasil.com.br

Falando em Genética...



EUPLOIDIA EMBRIONÁRIA

Por



MONIQUE BONAVITA BUENO

É notável, nas últimas décadas, o aumento crescente no número de mulheres que postergam a maternidade. Ainda que engravidar seja o sonho de grande parte das mulheres, muitas delas vêm optando pela gravidez tardia. As transformações pelas quais o universo feminino passou nos últimos anos – incluindo a independência financeira, o foco na carreira e nas realizações pessoais, além da popularização dos métodos contraceptivos femininos – possibilitaram que elas priorizassem o desenvolvimento pessoal e profissional à maternidade.

Em contrapartida, com o avanço da idade, as mulheres enfrentam, em sua maioria, um rápido declínio na reserva

ovariana e conseqüentemente na competência oocitária, resultando na queda do potencial reprodutivo da fertilidade a partir dos 35 anos. Além disso, uma maior frequência de aneuploidias nos oócitos e embriões produzidos após a fertilização por um espermatozoide, é observada (Figura 1). Assim, há uma crescente diminuição na frequência de embriões euploides – ou seja, cromossomicamente saudáveis – e isso tem impacto direto nas chances de sucesso do tratamento.

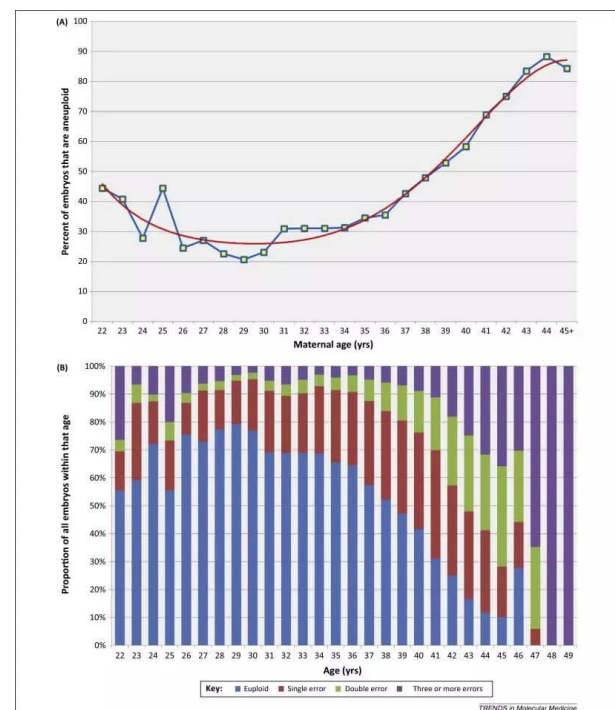


Figura. 1: Porcentagem de embriões euploides de acordo com a idade materna (extraído de Franasiak *et al*, 2014)

■ FALANDO EM GENÉTICA ■

"Aneuploidia" é o termo utilizado para denominar a presença de um número incorreto de cromossomos em uma célula, sendo a aneuploidia em células germinativas uma das principais causas de complicações reprodutivas na espécie humana. Quando um oócito aneuploide é fertilizado por um espermatozoide, origina-se um embrião aneuploide que, exceto em algumas situações - como na presença de alteração cromossômica proveniente de uma trissomia compatível com a vida -, resultará em um aborto espontâneo.

Em humanos, a aneuploidia está presente em aproximadamente 0,3% dos recém-nascidos (com anomalias congênitas mais comuns sendo a trissomia do cromossomo 21 e as trissomias dos cromossomos sexuais), 30-60% dos embriões, 30-70% dos oócitos e 35% dos abortos espontâneos (1). Dentre as anomalias congênitas compatíveis com a vida mais frequentemente encontradas estão a síndrome de Down (trissomia do cromossomo 21), síndrome de Edwards (trissomia do cromossomo 18), síndrome de Patau (trissomia do cromossomo 13), e síndrome de Turner (monossomia do X).

Estudos em humanos mostraram que a maioria dos embriões aneuploides que possuem algum tipo de monossomia sobrevivem até o estágio de blastocisto e são perdidos durante a implantação.

Isto quer dizer que a maioria dos embriões monossômicos sofre apoptose celular ou interrupção em seu desenvolvimento, e são abortados espontaneamente nos estágios iniciais de desenvolvimento, antes mesmo de se implantarem no útero materno (1).

Graças aos avanços na genética reprodutiva, essas aneuploidias podem ser precocemente identificadas através de um teste genético durante o tratamento de fertilização *in vitro* (FIV). Este teste é conhecido por Teste Genético Pré-Implantacional para aneuploidias, ou PGT-A.

O PGT-A é uma estratégia clínica para identificar e diferenciar blastocistos euploides de aneuploides em uma coorte produzida por um casal durante um ciclo de fertilização *in vitro*, reduzindo assim o risco de falhas de implantação ou abortos espontâneos, e minimizando o risco de síndromes cromossômicas vitais.

"Graças aos avanços na genética reprodutiva, aneuploidias podem ser precocemente identificadas"

■ FALANDO EM GENÉTICA ■

Para que o teste seja possível, é necessária a realização de uma biópsia nos embriões, geralmente em estágio de blastocisto do quinto ao sétimo dia de desenvolvimento, através da extração de poucas células do trofocitoderma (TE) – porção celular que futuramente dará origem à placenta e aos anexos embrionários após a implantação.

Na rotina dos laboratórios de fertilização *in vitro*, os embriões são diariamente avaliados e classificados de acordo com sua qualidade morfológica, sendo essa qualidade um parâmetro de seleção frequentemente utilizado para o procedimento de transferência. Os parâmetros de classificação de blastocistos definidos por Gardner e Schoolcraft em 1999, e que representam o método mais amplamente implementado em todo o mundo, envolvem: grau de expansão (pontuações de 1 a 6), avaliação individual da massa celular interna (MCI) e trofocitoderma (TE; graus A, B e C) (2). De acordo com este esquema, blastocistos com qualidade MCI-TE <BB são considerados de pior morfologia, enquanto os embriões mais expandidos (> grau 3) e com qualidade MCI-TE > BB são os de melhor morfologia (Figura 2).

Segundo alguns dados da literatura, os embriões com pontuações morfológicas mais altas tendem a apresentar uma taxa de euploidia proporcionalmente maior em comparação com embriões de qualidade inferior, e uma taxa de implantação mais elevada.

Apesar disso, mais estudos são necessários para definir a correlação entre a qualidade morfológica e a cromossômica em embriões produzidos em ciclos de fertilização *in vitro*, bem como os fatores relacionados ao potencial de implantação, uma vez que, embora a avaliação morfológica tenha sido a principal estratégia aplicada na escolha dos embriões a serem transferidos, foi demonstrado que mesmo embriões aneuploides são capazes de atingir altos scores morfológicos e resultar em nascidos vivos saudáveis (3,5,6).

The Gardner blastocyst grading system assigns 3 separate quality scores to each blastocyst embryo:

1. Blastocyst development stage - expansion and hatching status
2. Inner cell mass (ICM) score, or quality
3. Trophoctoderm (TE) score, or quality

Expansion grade	Blastocyst development and stage status
1	Blastocoel cavity less than half the volume of the embryo
2	Blastocoel cavity more than half the volume of the embryo
3	Full blastocyst, cavity completely filling the embryo
4	Expanded blastocyst, cavity larger than the embryo, with thinning of the shell
5	Hatching out of the shell
6	Hatched out of the shell

ICM grade	Inner cell mass quality
A	Many cells, tightly packed
B	Several cells, loosely grouped
C	Very few cells

TE grade	Trophoctoderm quality
A	Many cells, forming a cohesive layer
B	Few cells, forming a loose epithelium
C	Very few large cells

Figura 2: Parâmetros morfológicos de classificação de blastocistos. Gardner e Schoolcraft, 1999.

Está bem estabelecido que o número de oócitos produzidos durante uma estimulação ovariana em um tratamento de FIV é fator determinante para o sucesso.

■ FALANDO EM GENÉTICA ■

Quanto maior o número de oócitos, maior a probabilidade de se obter embriões euploides e de se alcançar a gravidez. Por essa razão, não é raro que pacientes com idade avançada sejam orientadas a realizar mais de um estímulo, ou fazer um duplo estímulo em um mesmo ciclo para otimizar o tratamento, conseguir um número maior de oócitos, possibilitar a identificação de um embrião euploide e aumentar, assim, as chances de sucesso após a transferência.

A Figura 3 (a) mostra o número médio de oócitos necessários para se obter um embrião euploide e a Figura 3 (b) mostra a taxa real de embriões geneticamente normais (euploides) obtidos em ciclos de fertilização *in vitro* (4).



Figura 3 (a): número teórico médio de óvulos necessários para se obter um embrião euploide.

Número de blastocistos	Porcentagem de embriões euploides				
	< 35 a	36-38 a	39-40 a	41-42 a	> 42 a
1-3	61%	51%	39%	22%	13%
4-6	60%	52%	38%	23%	17%
7-10	62%	51%	36%	21%	14%
>10	63%	55%	37%	25%	N/ a

Figura 3 (b): Taxa real de aneuploidia observada em blastocistos biopsiados de acordo com a idade da mulher (*Overview on clinical state of ART – Dr. Filippo Ubaldi – Genera-Rome*).

Sendo assim, a tecnologia que permite analisar geneticamente os embriões antes da transferência, através do PGT-A não aumenta as taxas de sucesso por si só, mas encurta o tempo de tratamento do casal que busca a realização do sonho de ter um filho, seja pela chegada mais rápida da gravidez, pela diminuição das chances de aborto, ou até mesmo pela decisão mais precoce do uso de oócitos doados.

Embora as chances de sucesso dos tratamentos de fertilização *in vitro* em mulheres com idade reprodutiva avançada sejam reduzidas em relação às pacientes mais jovens, isso pode ser contornado com o auxílio dos tratamentos adequados de reprodução assistida, utilizando protocolos personalizados e combinados com a tecnologia de análise genética pré-implantacional, a fim de se alcançar de forma mais rápida o sucesso de seu tratamento.

Contudo, é importante que todas as mulheres que desejam postergar a gestação e ter filhos com seu material genético sejam informadas ainda jovens para usufruir da autonomia reprodutiva natural e da criopreservação preventiva dos seus gametas, para que num futuro próximo ou a longo prazo, possam alcançar de forma saudável o seu maior objetivo: o sonho da maternidade.

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®
alfafoliotropina+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 a 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

Com a Palavra



DR. JULIANO SCHEFFER

ESTIMULAÇÃO OVARIANA - PARTE CLÍNICA

É conhecida a existência de vários protocolos de estimulação ovariana. Levando isso em consideração, qual será o melhor protocolo para a paciente?

Primeiro ponto, importantíssimo, é salientar que nenhum trabalho científico demonstrou, até o momento, melhora na qualidade oocitária ou embrionária devida ao uso de determinado protocolo de estimulação ovariana. Então, por que existem tantos protocolos - como ascendentes, descendentes, fixos, agonista de GnRH (longo, curto, etc.), antagonista de GnRH (fixo, flexível, etc.), com progestágenos, com LH, sem LH, *Duo Stim*, *Dual Trigger* e tantos outros? E outros protocolos que ainda vão surgir?

A medicina é uma ciência mutável: o que é bom hoje talvez amanhã não seja mais. Esse questionamento é fundamental, tanto para o clínico como para o embriologista e para os pacientes. O objetivo primário da existência de vários protocolos e outros que ainda vão surgir é a obtenção de uma quantidade maior de oócitos coletados por ciclo estimulado.

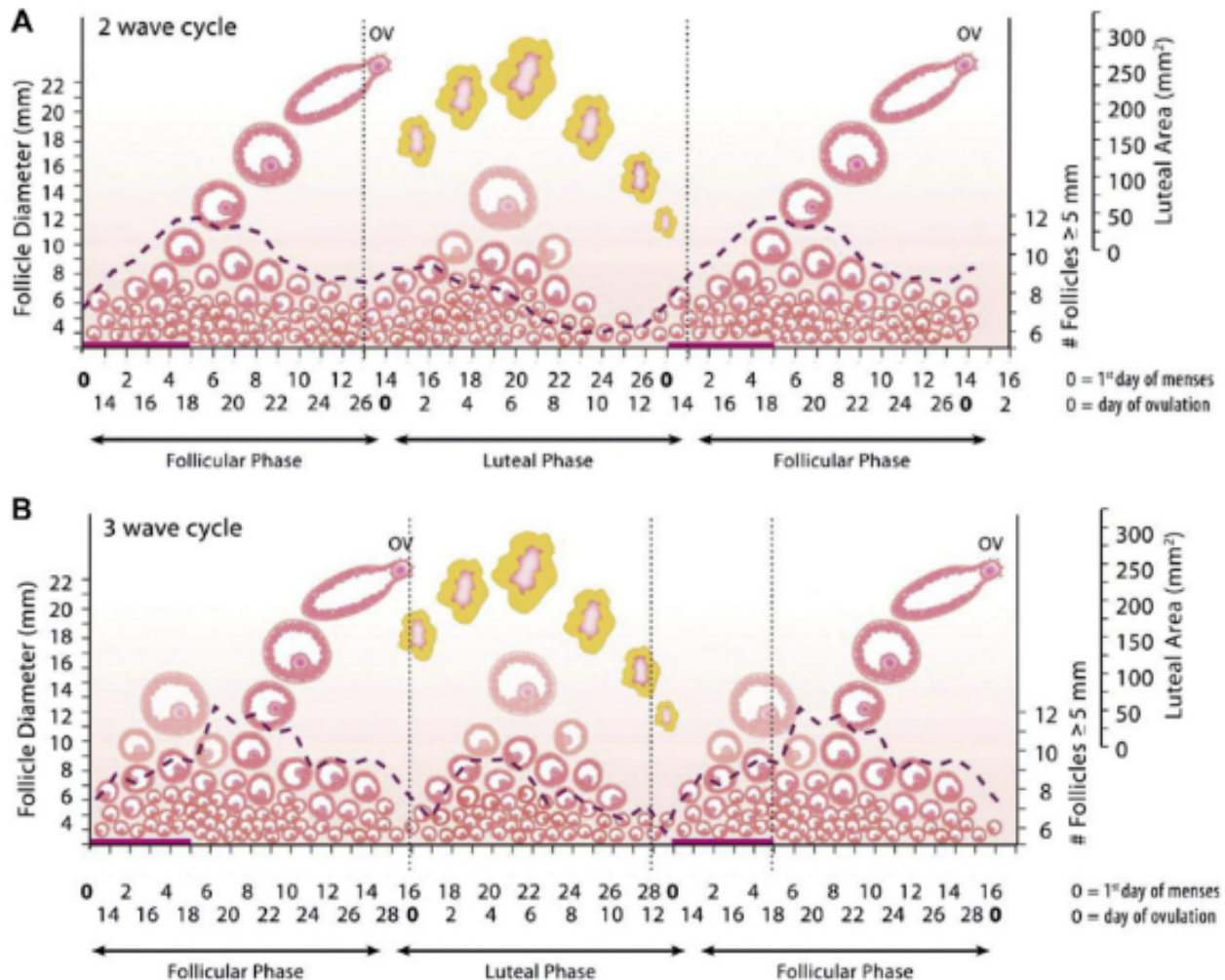
Vale lembrar da existência de protocolos específicos para os casos de oncofertilidade que não serão abordados neste texto.

As pesquisas avançam e, com isto, o conhecimento do ciclo ovariano vai sendo cada vez mais elucidado. O fator crucial da estimulação ovariana é o conhecimento detalhado da foliculogênese, pois é a partir daí que o clínico vai atuar, e conseqüentemente os embriologistas.

Há anos acreditava-se que, durante o ciclo menstrual, existia somente uma onda de recrutamento folicular - conhecimento no qual se basearam os primeiros protocolos. Passado algum tempo, as pesquisas demonstraram duas ondas de recrutamento durante o ciclo menstrual (Figura A) - e então, surgiu o *Duo Stim*. Mais recentemente, especulou-se sobre a terceira onda de recrutamento folicular (Figura B) (1).

Será então que virá novo protocolo? Com certeza, sim. Existirão vários outros.

■ COM A PALAVRA ■



Figuras A e B: Ondas de recrutamento folicular em um ciclo ovariano. (Baerwald A & Pierson R, 2020).

Logo, uma vez compreendido que os protocolos surgiram baseando-se nos conhecimentos da fisiologia ovariana, fica mais fácil entender o motivo da decisão do clínico em utilizar protocolo X e/ou Y.

A decisão médica de qualquer tratamento é baseada em dois pilares; efetividade e menor efeito colateral. Nos tratamentos reprodutivos, o principal “efeito colateral” iatrogênico é a hiperestimulação ovariana (SHO) e também a falha de resposta ovariana.

Então, o protocolo de escolha será aquele capaz de gerar a maior quantidade de oócitos maduros sem causar a hiperestimulação ovariana ou com menor gravidade de hiperestimulação ovariana, assim como o protocolo que gerar mais oócitos em más respondedoras. Simples assim. Mas, na verdade, não é!

Os fatores clínicos das pacientes são inúmeros e, portanto, a resposta à estimulação é variável.

Por isso que uma paciente poderá se beneficiar de vários protocolos, bem como a mesma paciente pode responder diferentemente em ciclos distintos com o mesmo protocolo. É válido ressaltar que ainda não conhecemos claramente toda a fisiologia ovariana - exemplo disso são os conhecimentos "recentes" dos polimorfismos de receptores (variantes genéticas de receptores ocasionando alteração da sua funcionalidade) e outras novas descobertas da fisiologia ovariana.

Apesar disso, com o conhecimento médico e prática clínica, os clínicos vão decidir o melhor protocolo para aquela paciente baseando-se principalmente nos marcadores da reserva ovariana e também, em alguns casos, em estimulações ovarianas prévias.

**"Com certeza,
existirão vários
outros protocolos."**

Cada paciente tem seu protocolo específico com a flexibilidade devida de acordo com a sua saúde reprodutiva e a resposta ovariana. Além disso, o clínico tem que adaptar o tratamento de acordo com o foco da paciente/casal (somatório de oócitos no mesmo ciclo ou ciclos distintos, congelamento de oócitos, FIV com transferência a fresco, *freeze all*, estudo genético pré-implantacional, duração do tratamento, turismo médico, etc).

PROTOCOLO AGONISTA GNRH OU ANTAGONISTA GNRH?

Inicialmente utilizou-se de forma "rotineira" os protocolos agonistas - aGnRH (longo, curto, ultra curto e outras denominações) devido ao conhecimento científico da época. Com o avançar da medicina e da tecnologia de produção dos fármacos, apareceu o protocolo antagonista - antGnRH (fixo, flexível e outras denominações).

Os trabalhos científicos foram demonstrando que os resultados dos tratamentos eram semelhantes, mas com muito menos hiperestimulação ovariana, além de outras vantagens. A partir disso, atualmente quase 90% dos estímulos ovarianos no mundo é realizado com protocolo antagonista.

PROTOCOLO ANTAGONISTA OU COM PROGESTÁGENO?

Recentemente, descobriu-se que os progestágenos demonstram um bom efeito inibidor do pico de LH e então iniciaram-se os protocolos com progestágenos ao invés do antagonista. Dentre suas desvantagens, a principal é a necessidade de congelamento de oócitos e/ou embriões para transferência em ciclo posterior, apesar de existirem pesquisas para aplicação de protocolos com progestágenos e transferência a fresco.

ESPECIFICANDO O PROTOCOLO COM DUPLA ESTIMULAÇÃO NO MESMO CICLO

Quando o tempo é precioso para iniciar os tratamentos oncológicos e a duração de ciclos de estimulações deve ser mais rápida, indica-se o protocolo *Duo Stim*. A literatura científica demonstrou claramente a vantagem desse protocolo para as pacientes oncológicas. Mas com o avançar dos resultados positivos desse protocolo quanto à maturidade e qualidade oocitária, desenvolvimento e euploidia embrionária, o *Duo Stim* foi sendo indicado para outros casos clínicos, que necessitavam de pelo menos dois estímulos sem transferência embrionária, ou seja, as más respondedoras com ou sem estudo genético pré-implantacional.

Os protocolos de *Duo Stim* existentes são variáveis, assim como as medicações utilizadas (antagonista fixo ou flexível, progestágenos, etc). Em geral, o *trigger* do primeiro estímulo é realizado através do agonista de GnRH devido ao seu efeito “estimulatório” para o segundo estímulo e também o efeito deletério da longa meia-vida das gonadotrofinas coriônicas (hCG) no estímulo subsequente. Existem protocolos com doses distintas de aGnRH para o primeiro *trigger* e também protocolos diferentes para segundo *trigger* (aGnRH ou hCG), assim como existem vários protocolos de segunda estimulação, variando entre o 2º ao 5º dia após a coleta oocitária do primeiro ciclo.

Logo, cada serviço utiliza o seu protocolo preferido, baseado nos seus resultados e tendo embasamento científico para tal conduta. Vale lembrar que, atualmente, a taxa de gravidez é a mesma no *Duo Stim* ou em estimulações ovarianas em ciclos distintos, cabendo ao clínico julgar as vantagens e desvantagens de cada protocolo para aquela paciente específica.

TRIGGER COM QUAL(IS) MEDICAÇÃO (ÕES) E QUAL(AIS) DOSE(S)? DUAL TRIGGER?

A maturação oocitária é fundamental ao desfecho do tratamento reprodutivo, assim como a diminuição da síndrome de hiperestimulação ovariana. As gonadotrofinas coriônicas e suas “variantes” sempre foram utilizadas, porém, uma das desvantagens é o aumento, em casos específicos, da ocorrência da síndrome de hiperestimulação ovariana. Dessa forma, com a utilização dos protocolos antagonistas, *Duo Stim*, tratamentos sem transferência embrionária, doações de oócitos e oncofertilidade, iniciou-se o *trigger* com agonista de GnRH, objetivando minimizar a SHO.

"Cabe ao clínico julgar as vantagens e desvantagens de cada protocolo"

O hCG sempre foi utilizado devido à sua similaridade com LH e por se ligar também ao mesmo receptor (LHCGR). Entretanto, devido à sua longa meia-vida comparada ao LH, ocasiona um efeito luteotrófico mais prolongado e conseqüentemente várias complicações, como, por exemplo, a síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO). Além desse fatores, alguns trabalhos sugerem o impacto negativo do hCG na receptividade endometrial e qualidade oocitária (2-4). A partir desses efeitos deletérios, o uso de aGnRH foi proposto e atualmente é utilizado nos protocolos de antagonista e, mais recentemente, de progestágenos. O *trigger* com aGnRH parece ser mais fisiológico, tem a vantagem do efeito “*flare up*” (aproveita o efeito inicial do agonista do GnRH, estimulando a produção do FSH da própria paciente) e está associado com menor risco de SHO, mas os trabalhos são contraditórios e o debate ainda vai ser longo. Alguns autores demonstram resultados similares em relação à obtenção de oócitos e maturação oocitária (5,6) e outros, melhores resultados com aGnRH (7,8). Outros autores também analisaram a taxa de fertilização, desenvolvimento embrionário e gravidez e observaram resultados discordantes quanto à comparação entre hCG ou aGnRH para *trigger*. Até mesmo um aumento na taxa de aborto foi evidenciado em alguns trabalhos com o *trigger* através aGnRH (9-12).

A hipótese desse aumento de perda gestacional é devido ao papel prejudicial do agonista no endométrio, e não nos gametas e embriões (13), apesar das controvérsias existentes entre as pesquisas publicadas.

"O *trigger* com aGnRH parece ser mais fisiológico, mas os trabalhos são contraditórios e o debate ainda vai ser longo."

Bourdon (14), em setembro de 2021, realizou uma revisão sistemática e meta-análise de 29 RTCs abordando *trigger* com aGnRH, hCG e *dual trigger* (aGnRH + hCG) e demonstrou aumento de taxa de maturação e oócitos coletados com aGnRH. Por outro lado, nenhuma diferença foi observada na taxa de gravidez, nascidos vivos e gravidezes evolutivas entre aGnRH e hCG. Foi visto uma maior taxa de maturação oocitária no subgrupo de aGnRH+hCG (*dual trigger*) em comparação a aGnRH isolado. A SHO foi maior com o *trigger* hCG. Nenhuma redução de SHO foi observada com *dual trigger*. Importante lembrar, dentre as limitações desse estudo, a heterogeneidade dos trabalhos analisados.

■ COM A PALAVRA ■

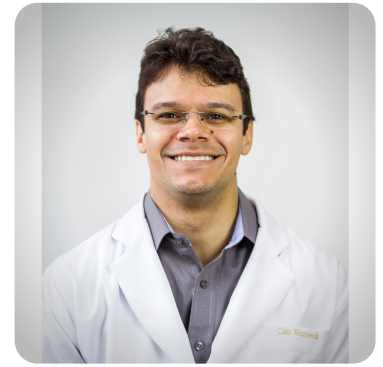
O *guideline* da ESHRE ainda não recomenda como primeira conduta o uso de aGnRH para *trigger* na população em geral submetida à estimulação ovariana. Isso se deve aos dados ainda incertos e contraditórios na literatura científica (15).

No geral, o *trigger* com aGnRH apresenta resultados ótimos, muito semelhante às gonadotrofinas coriônicas na maioria dos casos, mas existem casos em que a aplicação conjunta de aGnRH+hCG (*dual trigger*) ainda apresenta uma melhora na taxa de maturação oocitária (16).

A única certeza atual é que o *trigger* com aGnRH reduz em 80% a chance de SHO em comparação a hCG e que o *dual trigger* não reduz nesta proporção. Vamos aguardar novas pesquisas bem desenhadas para a elucidação de vários questionamentos ainda existentes.

Concluindo, o melhor protocolo de estímulo varia de paciente para paciente e é específico para cada mulher. Mesmo assim, durante a estimulação ovariana, a flexibilidade da dose e protocolo, medicação, *trigger* e outros fatores pode acontecer objetivando sempre a otimização do resultado. Se não houvesse esta INDIVIDUALIZAÇÃO dos protocolos, não precisaríamos dos clínicos! Lembre-se: nenhum protocolo ou medicamento melhora qualidade oocitária.

Com a Palavra



CAIO WERNECK

ESTIMULAÇÃO OVARIANA - PARTE LABORATORIAL

As necessidades e singularidades de cada organismo fazem com que tratamentos médicos sejam, necessariamente, individualizados para que se obtenha o melhor proveito e possamos oferecer o melhor aos pacientes. Não é diferente com a reprodução humana assistida.

Os possíveis diferentes desfechos de um tratamento de reprodução assistida fazem com que o momento final após indução ovariana, no qual ocorrem a maturação oocitária final e liberação do oócito de seu folículo, conhecido por *trigger*, possa ter diversas variações.

Caso a paciente vá realizar a transferência embrionária a fresco, sabemos da necessidade de se administrar o hCG para se garantir a melhor receptividade endometrial e chances de sucesso. Por outro lado, se a maior complicação dos tratamentos de reprodução assistida - a síndrome do hiperestímulo ovariano - seja um risco

eminente, faz-se necessário administrar o agonista do GnRH para reduzir ou mesmo acabar com os indesejáveis efeitos, cancelando-se também, qualquer possibilidade de transferência embrionária a fresco.

**"A punção
adiantada pode
ajudar a prevenir
que ovulações
precozes finalizem
com o tratamento
in vitro antes
mesmo dele ser
iniciado"**

Considerando os benefícios de cada uma das medicações indutoras do *trigger* e sendo real a possibilidade de as associarmos, quais seriam os motivos para fazê-lo? Podemos ver de forma resumida no quadro abaixo:

DROGA	HORÁRIO	INDICAÇÃO
HCG	34h	< 5 folículos com transferência embrionária
GnRH agonista	34h	Fase 1 do <i>DuoStim</i>
HCG	36h	Normorrespondedora com transferência embrionária
GnRH agonista	36h	Risco de SHO
HCG + GnRH agonista	36h	Normorrespondedora sem transferência embrionária
HCG + GnRH agonista	34h	< 5 folículos (em casos que não sejam <i>DuoStim</i>)
HCG + GnRH agonista	34h e 40h	Folículo vazio e/ou maturação deficitária prévias

Quadro 1: Esquema resumido de possibilidades de medicações indutoras do *trigger*.

A associação do hCG ao agonista do GnRH buscando melhor maturação oocitária pode ser aplicada espaçando-se o horário entre os medicamentos (34 horas para o hCG e 40 horas para o agonista do GnRH previamente à punção folicular) em casos mais drásticos nos quais a maturação oocitária final já se comprovou ineficiente em ciclos prévios ou quando a paciente já tenha sofrido com a síndrome do folículo vazio.

De outra forma, a punção pode ser realizada 34 horas após o *trigger*. A punção adiantada pode ajudar a prevenir que ovulações precoces finalizem com o tratamento *in vitro* antes mesmo dele ser iniciado. Além disso, também pode-se associar o hCG ao agonista do GnRH, com o horário da punção próximo às 36 horas após o *trigger*, em pacientes normorrespondedoras que não irão realizar transferência a fresco.

Qual a importância disso tudo? Os *triggers* têm como objetivo e função restabelecer a divisão meiótica. Eles não

alteram o oócito em si, seu citoplasma, sua membrana ou sua genética. A importância dessa afirmação traz luz à questão da qualidade oocitária e embrionária. Isso é muito mais correlato às condições orgânicas da paciente - como, por exemplo, pacientes hígdas, saudáveis, com bons hábitos de vida, ou pacientes acometidas por doenças que afetam a fertilidade como endometriose, adenomiose, síndrome dos ovários policísticos, dentre diversas outras; ou ainda, por último porém não menos importante, pacientes com a idade materna avançada.

"Os *triggers* têm como objetivo e função restabelecer a divisão meiótica. Eles não alteram o ovócito em si ou sua genética."

Não há trabalho na literatura médica que consiga, com sucesso, correlacionar os diferentes tipos de *triggers* aos diferentes dados laboratoriais, como qualidade oocitária, embrionária ou mesmo resultados de gestação ou nascidos vivos em pacientes normorrespondedoras.

Em contrapartida e análise mais específica, existem trabalhos na literatura médica que conseguem estabelecer a relação do *trigger* hCG + agonista do GnRH com melhores resultados, tais como taxa de gestação clínica e nascidos vivos.

E é possível, de forma crítica, conseguirmos elucidar como essa associação se faria plausível? Sim.

Pacientes que correspondem às más respondedoras nos critérios de POSEIDON podem ter uma melhor taxa de recuperação de oócitos maduros ao se realizar o referido *trigger*. Isso significa um acréscimo numérico nas possibilidades, uma vez que geraria mais oócitos a serem trabalhados dentro do laboratório. Diversos trabalhos na literatura já estabeleceram a quantidade mínima de oócitos (até mesmo estratificando-se por idade) que uma paciente necessita para atingir o sucesso de uma gestação a termo com bebê em casa.

Conclui-se que, se forem captados mais oócitos maduros em uma punção, e conseqüentemente o aproveitamento daquele ciclo de indução ovariana seja otimizado, aumenta-se a possibilidade de seleção embrionária em números absolutos. Assim, o melhor aproveitamento do ciclo culminará em resultados mais promissores ao tratamento.

2022: QUE SEJA O ANO DO RECOMEÇO, DA RENOVAÇÃO E PRINCIPALMENTE, DA SAÚDE.

Se você está lendo este texto neste exato momento, saiba que você é uma pessoa especial.

E por inúmeros motivos: atravessou os obstáculos que não foram poucos durante o ano que passou, teve resiliência para aceitar, não sem dor e tristeza, o que não pudemos mudar por mais que nossa vontade fosse diferente, se privou de muitos momentos importantes junto a entes queridos, teve muita força de vontade e determinação para continuar a trabalhar frente a tantos desafios e não desistiu diante de um inimigo desconhecido e que infelizmente levou com ele muitas vidas que nos eram queridas.




Nós da Handle, também nos consideramos privilegiados por continuar a entregar produtos e serviços de qualidade mesmo diante de toda a adversidade deste ano tão difícil, onde nossa equipe não mediu esforços para atender a todos os nossos parceiros, em um esforço conjunto para que todos os serviços médicos continuassem a acontecer.

2022 é o ano de reaproximação, de compartilhar sinergias, de lançar novos olhares para a vida e colocar nosso foco naquilo que realmente nos traga um propósito, de mudanças positivas, de andar por caminhos diferentes, de acostumar nossos olhos para as paisagens que até então passavam despercebidas.

Que 2022 possa nos fazer ainda mais unidos, mais comprometidos, mais humanos, mais felizes, mais parceiros.

Continuamos juntos! Continuamos fortes!

QUER SABER MAIS?
Entre em contato e fique conectado com a gente.

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



REFERÊNCIAS

Falando em Andrologia

- 1- ZEGERS-HOCHSCHILD, F. et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Fertil Steril*, v. 92, n. 5, p. 1520-4, Nov 2009. ISSN 1556-5653.
- 2- AGARWAL, A., VIRK, G., ONG, C.; DU PLESSIS, S. S. Effect of oxidative stress on male reproduction. *World J Mens Health*, v. 32, n. 1, p. 1-17, Apr 2014.
- 3- HERMO, L., PELLETIER, R. M., CYR, D. G., & SMITH, C. E. (2010). Surfing the wave, cycle, life history, and genes/proteins expressed by testicular germ cells. Part 1: background to spermatogenesis, spermatogonia, and spermatocytes. *Microscopy research and technique*, 73(4), 241-278.
- 4- HERMO, L., PELLETIER, R. M., CYR, D. G., & SMITH, C. E. (2010). Surfing the wave, cycle, life history, and genes/proteins expressed by testicular germ cells. Part 2: changes in spermatid organelles associated with development of spermatozoa. *Microscopy research and technique*, 73(4), 279-319.
- 5- ESTEVES, S. C. Clinical relevance of routine semen analysis and controversiessurrounding the 2010 World Health Organization criteria for semen examination. *IntBraz J Urol*, v. 40, n. 4, p. 443-53, Jul-Aug 2014.
- 6- SEN, C. S., HOLSTEIN, A. F., & SCHIRREN, C. (1971). über die Morphogenese rundköpfiger Spermatozoen des Menschen: On the cytomorphology of round-headed human spermatozoa/La morphogenèse des spermatozoides humains ayant tête ronde. *Andrologia*, 3(3), 117-125.
- 7- SINGH, G. (1992). Ultrastructural features of round-headed human spermatozoa. *International journal of fertility*, 37(2), 99-102.
- 8- VICARI, E., PERDICHIZZI, A., DE PALMA, A., BURRELLO, N., D'AGATA, R., & CALOGERO, A. E. (2002). Globozoospermia is associated with chromatin structure abnormalities: case report. *Human Reproduction*, 17(8), 2128-2133.
- 9- STONE, S., O'MAHONY, F., KHALAF, Y., TAYLOR, A., & BRAUDE, P. (2000). A normal livebirth after intracytoplasmic sperm injection for globozoospermia without assisted oocyte activation: case report. *Human Reproduction*, 15(1), 139-141.
- 10- DAM, A. H., RAMOS, L., DIJKMAN, H. B., WOESTENENK, R., ROBBEN, H., VAN DEN HOVEN, L., & KREMER, J. A. (2011). Morphology of partial globozoospermia. *Journal of andrology*, 32(2), 199-206.

REFERÊNCIAS

Falando em Andrologia - continuação

11- RUBES, J., LOWE, X., MOORE II, D., PERREAULT, S., SLOTT, V., EVENSON, D., ... & WYROBEK, A. J. (1998). Smoking cigarettes is associated with increased sperm disomy in teenage men. *Fertility and sterility*, 70(4), 715-723.

12- FUJIHARA, Y., SATOUH, Y., INOUE, N., ISOTANI, A., IKAWA, M., & OKABE, M. (2012). SPACA1-deficient male mice are infertile with abnormally shaped sperm heads reminiscent of globozoospermia. *Development*, 139(19), 3583-3589.

13- CHANSEL-DEBORDEAUX, L., DANDIEU, S., BECHOUA, S., & JIMENEZ, C. (2015). Reproductive outcome in globozoospermic men: update and prospects. *Andrology*, 3(6), 1022-1034.

14- LIU, J., NAGY, Z., JORIS, H., TOURNAYE, H., DEVROEY, P., & VAN STEIRTEGHEM, A. (1995). Andrology: Successful fertilization and establishment of pregnancies after intracytoplasmic sperm injection in patients with globozoospermia. *Human Reproduction*, 10(3), 626-629.

15- NASR-ESFAHANI, M. H., DEEMEH, M. R., & TAVALAEE, M. (2010). Artificial oocyte activation and intracytoplasmic sperm injection. *Fertility and sterility*, 94(2), 520-526.

16- FESAHAAT, F., HENKEL, R., & AGARWAL, A. (2020). Globozoospermia syndrome: An update. *Andrologia*, 52(2), e13459.

17- CHANSEL-DEBORDEAUX, L., DANDIEU, S., BECHOUA, S., & JIMENEZ, C. (2015). Reproductive outcome in globozoospermic men: update and prospects. *Andrology*, 3(6), 1022-1034.

REFERÊNCIAS

Falando em Embriologia

- 1 - Smith GD, Monteiro Da Rocha A. Advances in embryo culture systems. *Seminars in Reproductive Medicine* 2012;30:214-21. <https://doi.org/10.1055/S-0032-1311523>.
- 2 - Vajta G, Rienzi L, Cobo A, Yovich J. Embryo culture: Can we perform better than nature? *Reproductive BioMedicine Online* 2010;20:453-69. <https://doi.org/10.1016/J.RBMO.2009.12.018>.
- 3 - Chronopoulou E, Harper JC. IVF culture media: Past, present and future. *Human Reproduction Update* 2015;21:39-55. <https://doi.org/10.1093/HUMUPD/DMU040>.
- 4 - M S, K S, A R, P G, G A, S B, et al. Considerations Regarding Embryo Culture Conditions: From Media to Epigenetics. *In Vivo (Athens, Greece)* 2018;32:451-60. <https://doi.org/10.21873/INVIVO.11261>.
- 5 - Sainte-Rose R, Petit C, Dijols L, Frapsauce C, Guerif F. Extended embryo culture is effective for patients of an advanced maternal age. *Scientific Reports* 2021;11. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92902-9>.
- 6 - G Q, K R, JA G-V. Extended embryo culture to increase implantation rate. *Reproductive Biomedicine Online* 2007;14:375-83. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60882-6](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60882-6).
- 7 - Sepúlveda SJ, Portella JR, Noriega LP, Escudero EL, Noriega LH. Extended culture up to the blastocyst stage: a strategy to avoid multiple pregnancies in assisted reproductive technologies. *Biological Research* 2011;44:195-9. <https://doi.org/10.4067/S0716-97602011000200012>.
- 8 - Gruber I, Klein M. Embryo culture media for human IVF: which possibilities exist? *Journal of the Turkish German Gynecological Association* 2011;12:110. <https://doi.org/10.5152/JTGGA.2011.25>.
- 9 - Gardner DK, Schoolcraft WB. NEWS AND VIEWS CONTROVERSIES IN ASSISTED REPRODUCTION AND GENETICS Human Embryo Viability: What Determines Developmental Potential, and Can It Be Assessed? n.d.
- 10 - Lane M, Gardner DK. Effect of incubation volume and embryo density on the development and viability of mouse embryos in vitro. *Human Reproduction* 1992;7. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a137690>.
- 11 - Reed M, Woodward B, Swain J. Single or group culture of mammalian embryos: the verdict of the literature. *Journal of Reproductive Biotechnology and Fertility* 2011; 2: 77-87.

REFERÊNCIAS

Falando em Genética

1 - Mechanisms of oocyte aneuploidy associated with advanced maternal age - Sep2020

MyyMikwar, Amanda J.MacFarlane, FrancescoMarchetti

2 - Blastocyst culture and transfer: analysis of results and parameters affecting outcome in two in vitro fertilization programs William B. Schoolcraft, M.D.* David K. Gardner, D.Phil.,* Michelle Lane, Ph.D.,* Terry Schlenker, M.A.,* Fredesminda Hamilton, B.Sc.,† and David R. Meldrum, M.D.†

3 - Correlation between aneuploidy, standard morphology evaluation and morphokinetic development in 1730 biopsied blastocysts: a consecutive case series study - [Maria Giulia Minasi 1](#), [Alessandro Colasante 2](#), [Teresa Riccio 2](#), [Alessandra Ruberti 2](#), [Valentina Casciani 2](#), [Filomena Scarselli 2](#), [Francesca Spinella 3](#), [Francesco Fiorentino 3](#), [Maria Teresa Varricchio 2](#), [Ermanno Greco](#)

4 - The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophoctoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. Fertil Steril. 2014 - Franasiak JM, Forman EJ, Hong KH, Werner MD, Upham KM, Treff, NR, Scott RT Jr.

5 - Correlation between standard blastocyst morphology, euploidy and implantation: an observational study in two centers involving 956 screened blastocysts - [Antonio Capalbo 1](#), [Laura Rienzi](#), [Danilo Cimadomo](#), [Roberta Maggiulli](#), [Thomas Elliott](#), [Graham Wright](#), [Zsolt Peter Nagy](#), [Filippo Maria Ubaldi](#), Human Reproduction 2016.

6 - Looking past the appearance: a comprehensive description of the clinical contribution of poor-quality blastocysts to increase live birth rates during cycles with aneuploidy testing - [Danilo Cimadomo](#), [Daria Soscia](#), [Alberto Vaiarelli](#), [Roberta Maggiulli](#), [Antonio Capalbo](#), [Filippo Maria Ubaldi](#), [Laura Rienzi](#) - Human Reproduction, Volume 34, Issue 7, July 2019, Pages 1206-1214

REFERÊNCIAS

Com a Palavra - Parte clínica

- 1 - Baerwald A & Pierson R. Ovarian follicular waves during the menstrual cycle: physiologic insights into novel approaches for ovarian stimulation. *Fertil Steril*. 2020 Sep;114(3):443-457.
- 2 - Evans J, Salamonsen LA. Too much of a good thing? Experimental evidence suggests prolonged exposure to hCG is detrimental to endometrial receptivity. *Hum Reprod* 2013;28:1610-9.
- 3 - Vuong LN, Ho TM, Pham TD, Ho VNA, Andersen CY, Humaidan P. The early luteal hormonal profile in IVF patients triggered with hCG. *Hum Reprod* 2020;35:157-66.
- 4 - Xiong Y, Hu L, Zhang T, Wang M, Xu H, Li TC, et al. Effects of high progesterone in in-vitro fertilization cycle on DNA methylation and gene expression of adhesion molecules on endometrium during implantation window. *J Assist Reprod Genet* 2020;37:33-43.
- 5 - Griesinger G, Diedrich K, Devroey P, Kolibianakis EM. GnRH agonist for triggering final oocyte maturation in the GnRH antagonist ovarian hyperstimulation protocol: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2006;12:159-68.
- 6 - Ding N, Liu X, Jian Q, Liang Z, Wang F. Dual trigger of final oocyte maturation with a combination of GnRH agonist and hCG versus a hCG alone trigger in GnRH antagonist cycle for in vitro fertilization: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2017;218:92-8.
- 7 - Bermejo A, Cerrillo M, Ruiz-Alonso M, Blesa D, Simón C, Pellicer A, et al. Impact of final oocyte maturation using gonadotropin-releasing hormone agonist triggering and different luteal support protocols on endometrial gene expression. *Fertil Steril* 2014;101:138-146.e3.
- 8 - Krishna D, Dhoble S, Praneesh G, Rathore S, Upadhaya A, Rao K. Gonadotropin-releasing hormone agonist trigger is a better alternative than human chorionic gonadotropin in PCOS undergoing IVF cycles for an OHSS Free Clinic: A Randomized control trial. *J Hum Reprod Sci* 2016;9:164-72.
- 9 - Fauser BC, de Jong D, Olivennes F, Wramsby H, Tay C, Itskovitz-Eldor J, et al. Endocrine profiles after triggering of final oocyte maturation with GnRH agonist after cotreatment with the GnRH antagonist ganirelix during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:709-15.

REFERÊNCIAS

Com a Palavra - Parte clínica - *continuação*

10 - Kolibianakis EM, Schultze-Mosgau A, Schroer A, van Steirteghem A, Devroey P, Diedrich K, et al. A lower ongoing pregnancy rate can be expected when GnRH agonist is used for triggering final oocyte maturation instead of HCG in patients undergoing IVF with GnRH antagonists. Hum Reprod 2005;20:2887-92.

11 - Acevedo B, Gomez-Palomares JL, Ricciarelli E, Hernández ER. Triggering ovulation with gonadotropin-releasing hormone agonists does not compromise embryo implantation rates. Fertil Steril 2006;86:1682-7.

12 - Gonen Y, Balakier H, Powell W, Casper RF. Use of gonadotropin-releasing hormone agonist to trigger follicular maturation for in vitro fertilization. J Clin Endocrinol Metab 1990;71:918-22.

13 - Itskovitz J, Boldes R, Levron J, Erlik Y, Kahana L, Brandes JM. Induction of preovulatory luteinizing hormone surge and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome by gonadotropin-releasing hormone agonist. Fertil Steril 1991;56:213-20

14 - Bourdon M, Peigné M, Solignac C, Darné B, Languille S, Pocate-Cheriet K, et al. GnRHa (alone or combined with hCG) versus hCG alone for ovulation triggering during controlled ovarian stimulation for IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. F&S ReviewsIn Press Journal Pre-Proof Published online: September 6, 2021.

15 - Ovarian Stimulation TEGG on, Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI†. Human Reproduction Open 2020.

16 - Haas J, Bassil R, Samara N, Zilberberg E, Mehta C, Orvieto R, et al. GnRH agonist and hCG (dual trigger) versus hCG trigger for final follicular maturation: a double-blinded, randomized controlled study. Hum Reprod 2020.

REFERÊNCIAS

Com a Palavra - Parte laboratorial

1 - Casper RF. Basic understanding of gonadotropin-releasing hormone-agonist triggering. *Fertil Steril*. 2015 Apr;103(4):867-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.129.

2 - Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD00804.

3 - Griffin D, Feinn R, Engmann L, et al. Dual trigger with gonadotropin-releasing hormone agonist and standard dose human chorionic gonadotropin to improve oocyte maturity rates. *Fertil Steril* 2014;102:405-9.

4 - Beck-Fruchter R, Weiss A, Lavee M, et al. Empty follicle syndrome: successful treatment in a recurrent case and review of the literature. *Human Reproduction*, Volume 27, Issue 5, May 2012, Pages 1357-1367.

5 - Lin MH, Wu FS, Hwu YM, Lee RK, Li RS, Li SH. Dual trigger with gonadotropin releasing hormone agonist and human chorionic gonadotropin significantly improves live birth rate for women with diminished ovarian reserve. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019 Jan 4;17(1):7. doi: 10.1186/s12958-018-0451-x. PMID: 30609935; PMCID: PMC6320621.

6 - Chern CU, Li JY, Tsui KH, Wang PH, Wen ZH, Lin LT. Dual-trigger improves the outcomes of in vitro fertilization cycles in older patients with diminished ovarian reserve: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2020;15(7):e0235707. Published 2020 Jul 6. doi:10.1371/journal.pone.0235707.



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

