

PANORAMA UIT 2016



Updates
in Infertility
Treatment

Congelamento de Todos os Embriões? (*Freeze-all?*)
Aba Maheshwari

FERRING
PHARMACEUTICALS



Você acha que é o momento de modificar a FIV, adotando-se o congelamento de todos os embriões e transferência em um ciclo de descongelamento?

- A. Sim
- B. Não
- C. Não sei



Quais os problemas da FIV atualmente?

- **Hiperestimulação ovariana**
- Taxas de sucesso estáticas
- Maus resultados obstétricos e perinatais



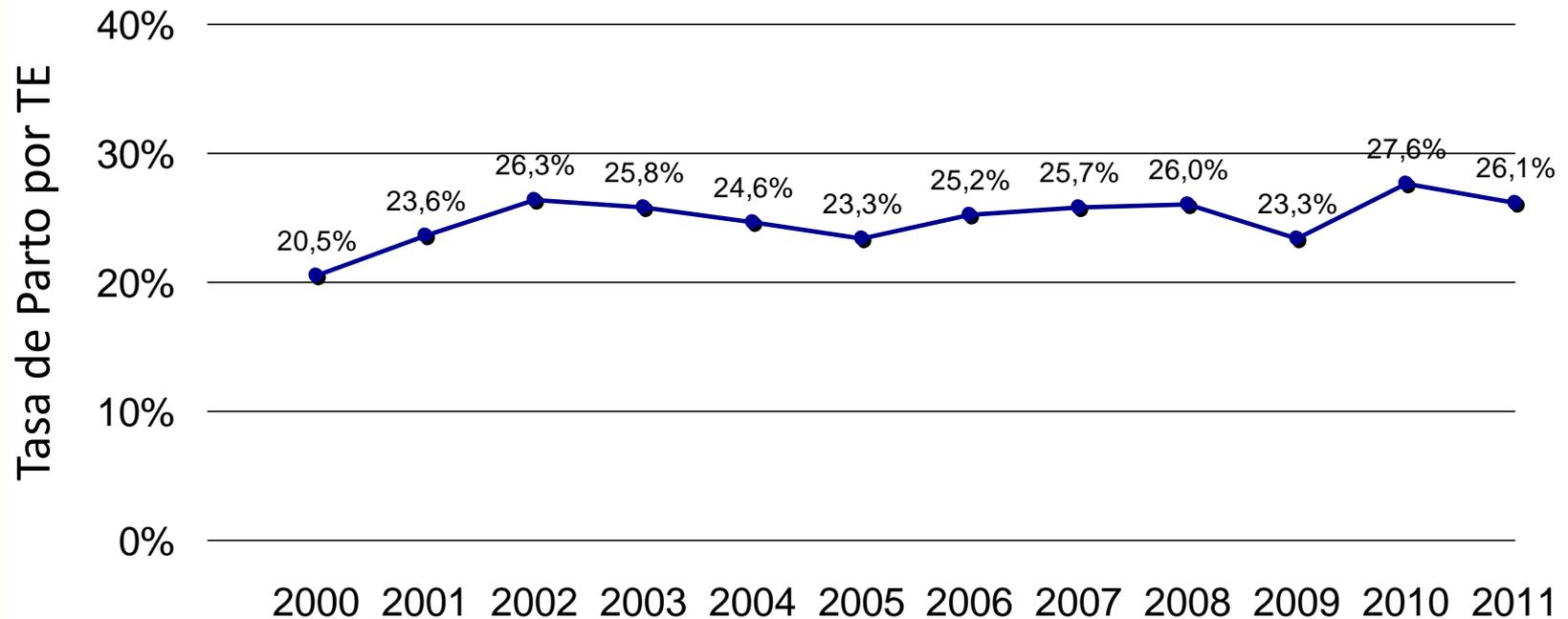
Dados da SART (< 35 anos de idade)

Ano	Nascidos vivos/ciclo iniciado	Taxa de implantação
2013	40,1%	39,5%
2012	40,6%	37,4%
2011	40,1%	36,0%
2010	41,7%	36,9%
2009	41,4%	35,6%
2008	41,3%	34,1%

SART = Sociedade Americana de Reprodução Assistida.



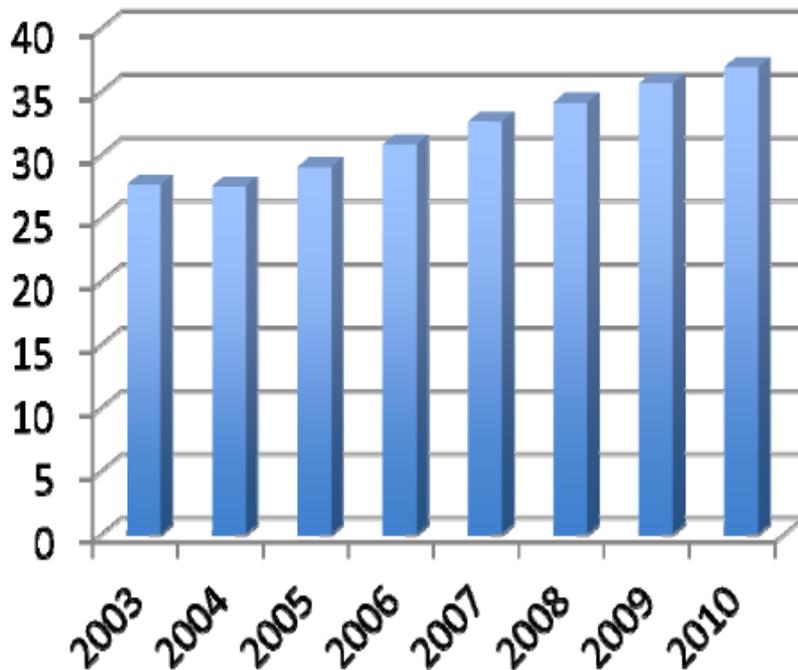
Taxa de Parto por transferência FIV/ICSI





Desafio: Gestação positiva = 100%

Implantation <35 years



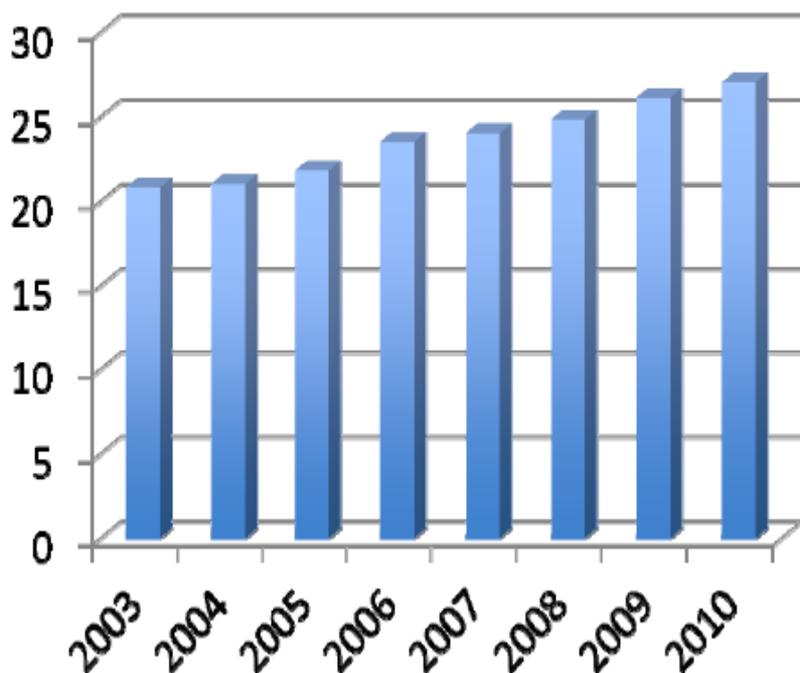
Aumento por ano: 1,16%

100% de implantação em 54,4 anos



Desafio: Gestação positiva = 100%

Implantation 35-37 years



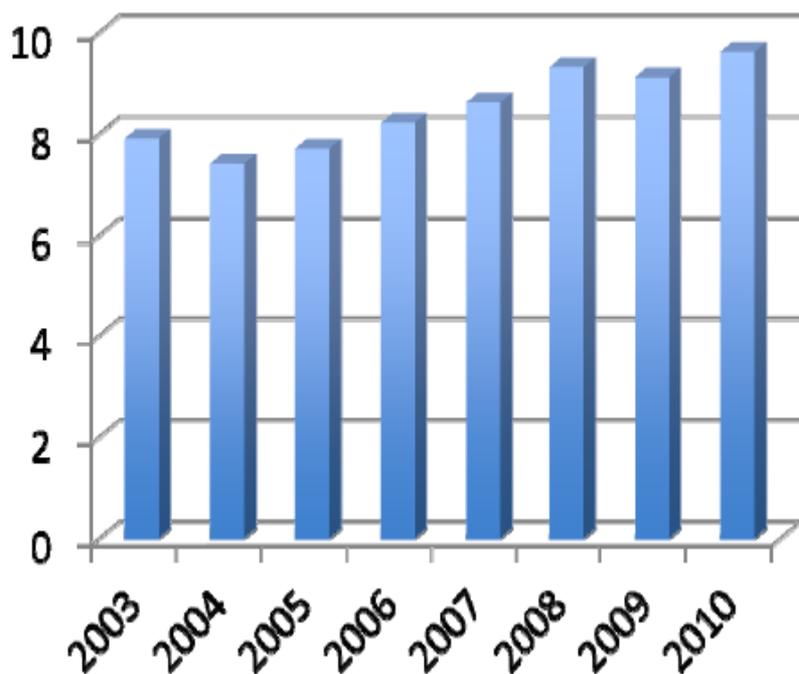
Aumento por ano: 0,76%

100% de implantação em 93 anos



Desafio: Gestação positiva = 100%

Implantation 38-40 years



Aumento por ano: 0,48%

100% de implantação em 172
anos



Segurança – gestações únicas

Human Reproduction Update, Vol.18, No.5 pp. 485–503, 2012

Advanced Access publication on May 19, 2012 doi:10.1093/humupd/dms018

human
reproduction
update

Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis

**Shilpi Pandey¹, Ashalatha Shetty², Mark Hamilton¹,
Siladitya Bhattacharya³, and Abha Maheshwari^{3,*}**

¹Assisted Reproduction Unit, Aberdeen Maternity Hospital, Aberdeen AB25 2ZL, UK ²Aberdeen Maternity Hospital, Aberdeen AB25 2ZL, UK ³Division of Applied Health Sciences, University of Aberdeen, Aberdeen Maternity Hospital, Aberdeen AB25 2ZL, UK



Desfechos obstétricos e perinatais

Desfecho	Efeito global: RR (IC-95%)
Hemorragia anteparto	2,49 (2,30 a 2,69)
Anomalias congênitas	1,67 (1,33 a 2,09)
Hipertensão	1,49 (1,39 a 1,59)
Ruptura prematura de membranas	1,16 (1,07 a 1,26)
Cesariana	1,56 (1,51 a 1,60)
Peso ao nascer < 2.500 g	1,65 (1,56 a 1,75)
Peso ao nascer < 1.500 g	1,93 (1,72 a 2,17)
Mortalidade perinatal	1,87 (1,49 a 2,37)
Nascimento antes de 37 semanas	1,54 (1,47 a 1,62)
Nascimento antes de 32 semanas	1,68 (1,48 a 1,91)
Transferência para UTI neonatal	1,58 (1,42 a 1,77)
Diabetes gestacional	1,48 (1,33 a 1,66)
Indução do parto	1,18 (1,10 a 1,28)
Pequeno para idade gestacional	1,39 (1,27 a 1,53)

Pandey S, et al. *Hum Reprod Update*. 2012 Sep-Oct;18(5):485-503.



A FIV não está sendo satisfatória!

É hora de mudar!



O que é preciso mudar?

Estimulação
ovariana

Cultura de
embriões

Preparo
endometrial

Desfechos
insatisfatórios



Testes de receptividade endometrial:
pouco precisos !!



Algo diferente...

**Estimulação
ovariana**



**Transferência
embrionária**



Algo diferente...



**Criopreservação
de todos os
embriões???**



É difícil imaginar a vida no mundo desenvolvido sem a refrigeração artificial, mas tudo começou há apenas 200 anos, com alguns cubos gigantes...

letters to nature

Nature 305, 707 - 709 (20 October 1983); doi:10.1038/305707a0

Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo

ALAN TROUNSON & LINDA MOHR

Department of Obstetrics and Gynaecology, Monash University, Queen Victoria Medical Centre, Melbourne, Australia 3000

Fertility
and Sterility.



Fertility and Sterility

Volume 42, Issue 2, 1984, Pages 293-296

Two pregnancies following transfer of intact frozen-thawed embryos (Article)

Zeilmaker, G.H., Alberda, A.T., van Gent, I., Rijkmans, C.M., Drogendijk, A.C. 

Erasmus University, Rotterdam, Netherlands



Indicações para o congelamento de todos os embriões

- Preservação da fertilidade
- Biópsia de blastocistos e congelamento
- Hiperestimulação ovariana
- Pacientes com baixa resposta – acúmulo de embriões
- Deficiências do endométrio
 - Espessura, padrão
 - Progesterona



PROBLEMAS na transferência embrionária a fresco!

- Nem todos os embriões sobrevivem ao descongelamento
- Demora na gestação

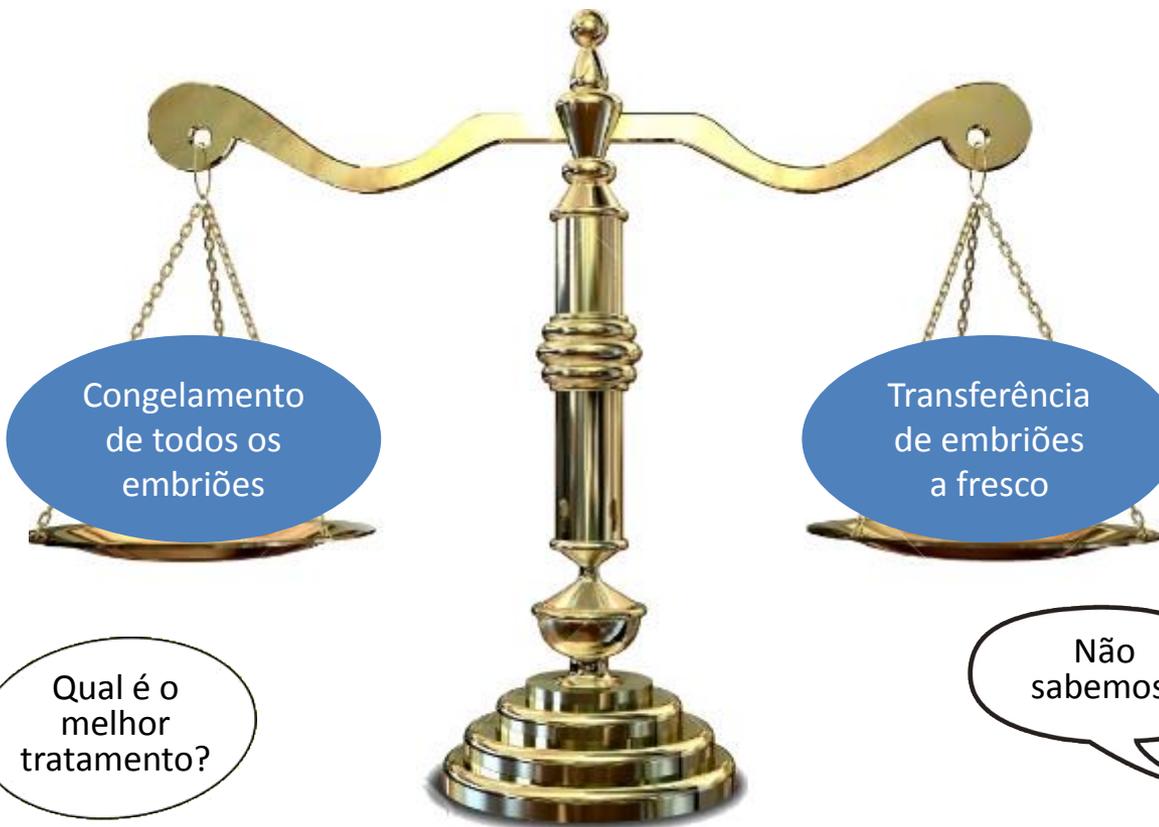


Custo elevado!

- Armazenamento
- Tempo de congelamento
- Preparação endometrial
- Custo social e emocional



Equilíbrio clínico



Qual é o
melhor
tratamento?



Não
sabemos!



Presentes de formatura no futuro



Por que não
congelar meus óvulos?



Voucher para
congelamento
de óvulos



Obstetric and perinatal outcome of babies born from vitrified oocytes

Ana Cobo, Ph.D., Vicente Serra, M.D., Nicolás Garrido, Ph.D., Inés Olmo, M.D., Antonio Pellicer, M.D., and José Remohí, M.D.

Instituto Valenciano de Infertilidad, Universidad de Valencia, Valencia, Spain.

Fertility and Sterility® Vol. 102, No. 4, October 2014

- Oocitos criopreservados: 1027 cças de 804 gestações
- Oocitos frescos: 1224 cças de 996 gestações
- **Vitrificação não traz efeitos adversos relevantes nos resultados obstétricos e perinatais**
 - ❑ *diabetes, hipertensão, pré-termo, anemia, colestase, idade gestacioanal ao nascimento, defeitos congênitos, mortalidade perinatal e problemas puerperais*



**Bloomberg
Businessweek**



**FREEZE
YOUR EGGS,
FREE YOUR
CAREER**

*A new fertility procedure gives women
more choices in the quest to have it all*

A \$6 Billion Move / The New Soft Money / Bowie's Back

TIME

DON'T HATE HER
BECAUSE SHE'S
SUCCESSFUL

Facebook's **Sheryl Sandberg** and her mission to reboot feminism

BY BRIGITTE LAMONTE



*10% de aumento
nos
ganhos/salários
por ano que
retarda a
maternidade*



Embrião fresco vs. criopresrvado

- Taxas de sucesso
- Gestação ectópica
- Resultados obstétricos e perinatais



Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis

Matheus Roque, M.D.,^{a,c} Karinna Lattes, M.D.,^{a,d} Sandra Serra, M.Sc.,^{a,d} Ivan Solà, B.Psych.,^{e,f,g} Selmo Geber, Ph.D.,^{c,h} Ramón Carreras, Ph.D.,^b and Miguel Angel Checa, Ph.D.^{b,d}

^a Máster Internacional Medicina Reproductiva, Hospital del Mar, and ^b Department of Obstetrics and Gynecology, Parc de Salut Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ^c Origen Center for Reproductive Medicine, Belo Horizonte, Brazil; ^d Centro de Infertilidad y Reproducción Humana, Barcelona, Spain; ^e Iberoamerican Cochrane Center, Barcelona, Spain; ^f Institute of Biomedical Research (IIB Sant Pau), Barcelona, Spain; ^g CIBER Epidemiología y Salud Pública, Barcelona, Spain; and ^h Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

Fertility and Sterility® Vol. 99, No. 1, January 2013



Efetividade: Transferência de embriões congelados

Transferência de embriões a fresco x congelados em ciclos de FIV:
revisão sistemática e meta-análise

Estudo ou subgrupo	Congelados/desc.		A fresco		Peso	Razão de Risco M-H, fixos, IC-95%	Razão de Risco M-H, fixos, IC-95%
	Eventos	Total	Eventos	Total			
Aflattonian 2010	73	187	52	187	46,0%	1,40 (1,05 a 1,88)	
Shapiro 2011 (normal)	39	70	27	67	24,4%	1,38 (0,97 a 1,98)	
Shapiro 2011 (alta)	38	60	34	62	29,6%	1,15 (0,86 a 1,55)	
Total (IC-95%)		317		316	100,0%	1,32 (1,10 a 1,59)	
Total de eventos	150		113				

Heterogeneidade: $\chi^2 = 1,03$, $df = 2$ ($P = 0,60$), $I^2 = 0\%$

Teste do efeito global: $Z = 3,00$ ($P = 0,003$)



- Melhores resultados para gestação clínica, gestação continuada e implantação

Roque M, et al. *Fertil Steril* 2013;99:156–62



Fresh versus frozen embryo transfer: backing clinical decisions with scientific and clinical evidence

**Jemma Evans^{1,2,†}, Natalie J. Hannan^{1,3,†}, Tracey A. Edgell¹,
Beverley J. Vollenhoven^{4,5,6}, Peter J. Lutjen⁵, Tiki Osianlis^{4,5,6},
Lois A. Salamonsen^{1,6,*}, and Luk J.F. Rombauts^{4,5,6}**

¹Uterine Biology, Prince Henry's Institute of Medical Research, Clayton, VIC 3168, Australia ²Department of Physiology, Monash University, Clayton, VIC 3168, Australia ³Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Melbourne, Heidelberg, VIC 3084, Australia ⁴Monash Health, Clayton, VIC 3168, Australia ⁵Monash IVF, Clayton, VIC 3168, Australia ⁶Department of Obstetrics and Gynaecology, Monash University, Clayton, VIC 3168, Australia



Risco mais baixo de gestação ectópica

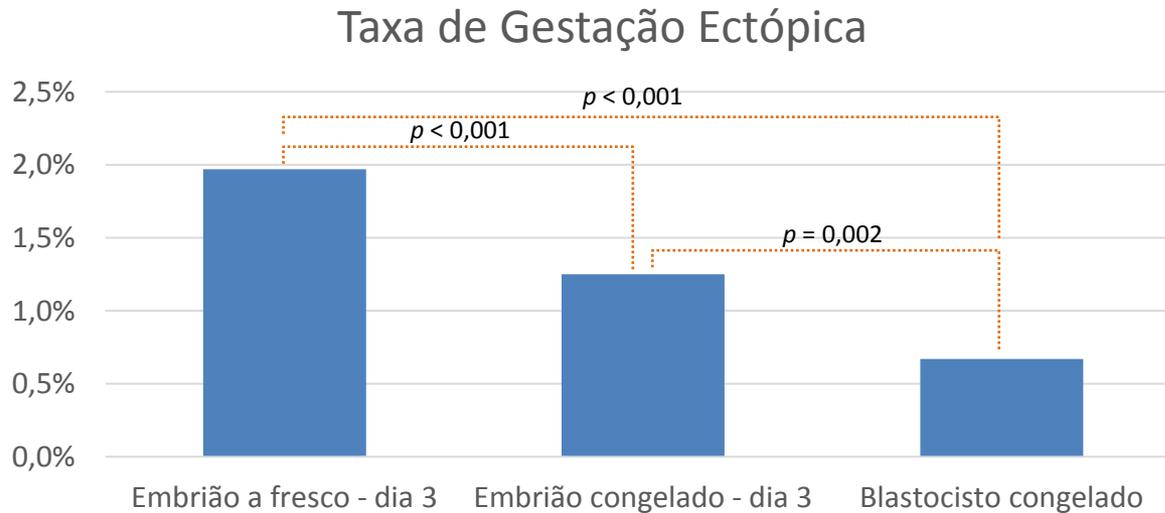
human
reproduction

ORIGINAL ARTICLE *Early pregnancy*

Hum Reprod. 2015 Sep;30(9):2048-54.

Risk of ectopic pregnancy lowest with transfer of single frozen blastocyst

Z. Li, E.A. Sullivan, M. Chapman, C. Farquhar and Y.A. Wang





Ectopic pregnancy rate increases with the number of retrieved oocytes in autologous in vitro fertilization with non-tubal infertility but not donor/recipient cycles: an analysis of 109,140 clinical pregnancies from the Society for Assisted Reproductive Technology registry

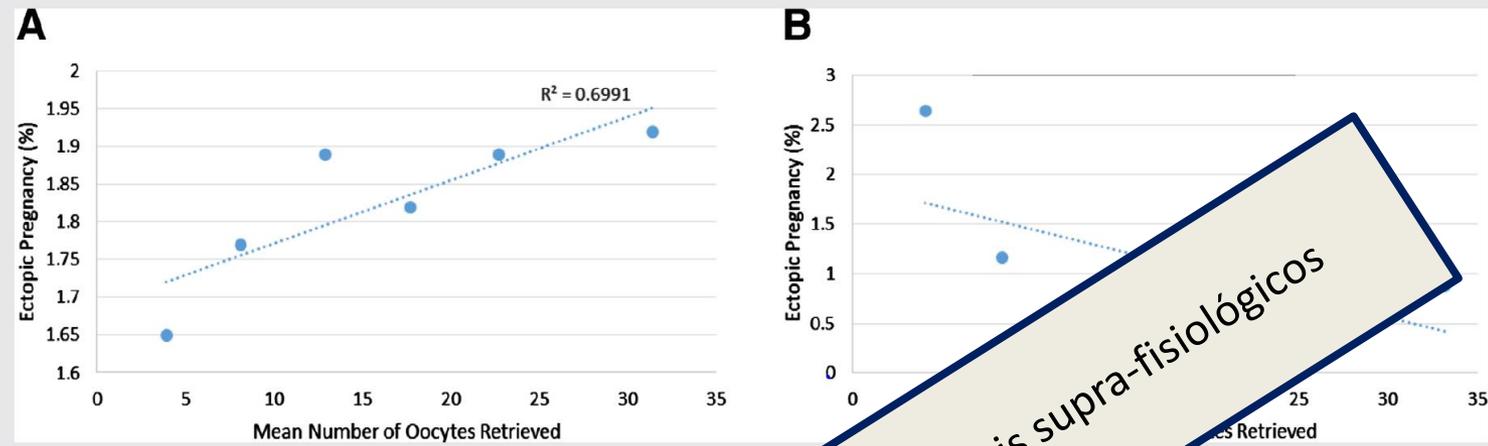
Kelly S. Acharya, M.D.,^a Chaitanya R. Acharya, M.S.,^b Meredith P. Provost, M.D., Ph.D.,^a Jason S. Yeh, M.D.,^a Ryan G. Steward, M.D.,^a Jennifer L. Eaton, M.D., M.S.C.I.,^a and Suheil J. Muasher, M.D.^a

^a Division of Reproductive Endocrinology and Infertility and ^b Department of Biostatistics and Bioinformatics, Duke University, Durham, North Carolina

Fertility and Sterility® Vol. 104, No. 4, October 2015



FIGURE 1



Ectopic pregnancy rates in (A) autologous and (B) donor/recipient IVF cycles are plotted against the mean number of oocytes retrieved. Acharya. Ectopic pregnancy and oocytes retrieved. Fertil Steril 2015.

TABLE 2

Cycle outcomes: clinical pregnancies and EPs

Cycle outcome	≤5	6-10	11-15	16-20	21-25	> 25	P value
Clinical pregnancies (n)							
Autologous	25,123	16,253	8,524	7,045			
Donor	3,842	4,023	3,150	4,218			
Ectopic pregnancies (n)							
Autologous	453	475	296	161	135		
Donor	25	28	31	24	37		
Ectopic pregnancy rates (%)							
Autologous	1.65	1.77	1.89	1.82	1.89	1.92	.04
Donor	2.64	1.17	0.73	0.77	0.76	0.88	.18

Acharya. Ectopic pregnancy and oocytes retrieved. Fertil Steril 2015.

Acharya KS, et al. Fertil Steril. 2015 Out;104(4):873-8

Conclusão
Aumento da gestação ectópica devido a níveis supra-fisiológicos hormonais



Increased risk of preterm birth and low birthweight with very high number of oocytes following IVF: results from 65 868 singleton live births

Sesh Kamal Sunkara^{1,*}, Anand Prasad², Yacoub Khalaf³, and Seed³

¹Aberdeen Fertility Centre, Aberdeen, UK; ²University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy; ³Obstetrics and Gynaecology, Consultant Department, Institute of Obstetrics and Gynaecology, London, UK

Conclusão

Aumento da morbidade neonatal consequente a níveis supra-fisiológicos de hormônios “resco”

- Ciclos com transferência de mais de 20 ovócitos
- Número de ovócitos > 20 vs. 10 – 15 ovócitos
- Piores resultados obstétricos e perinatais

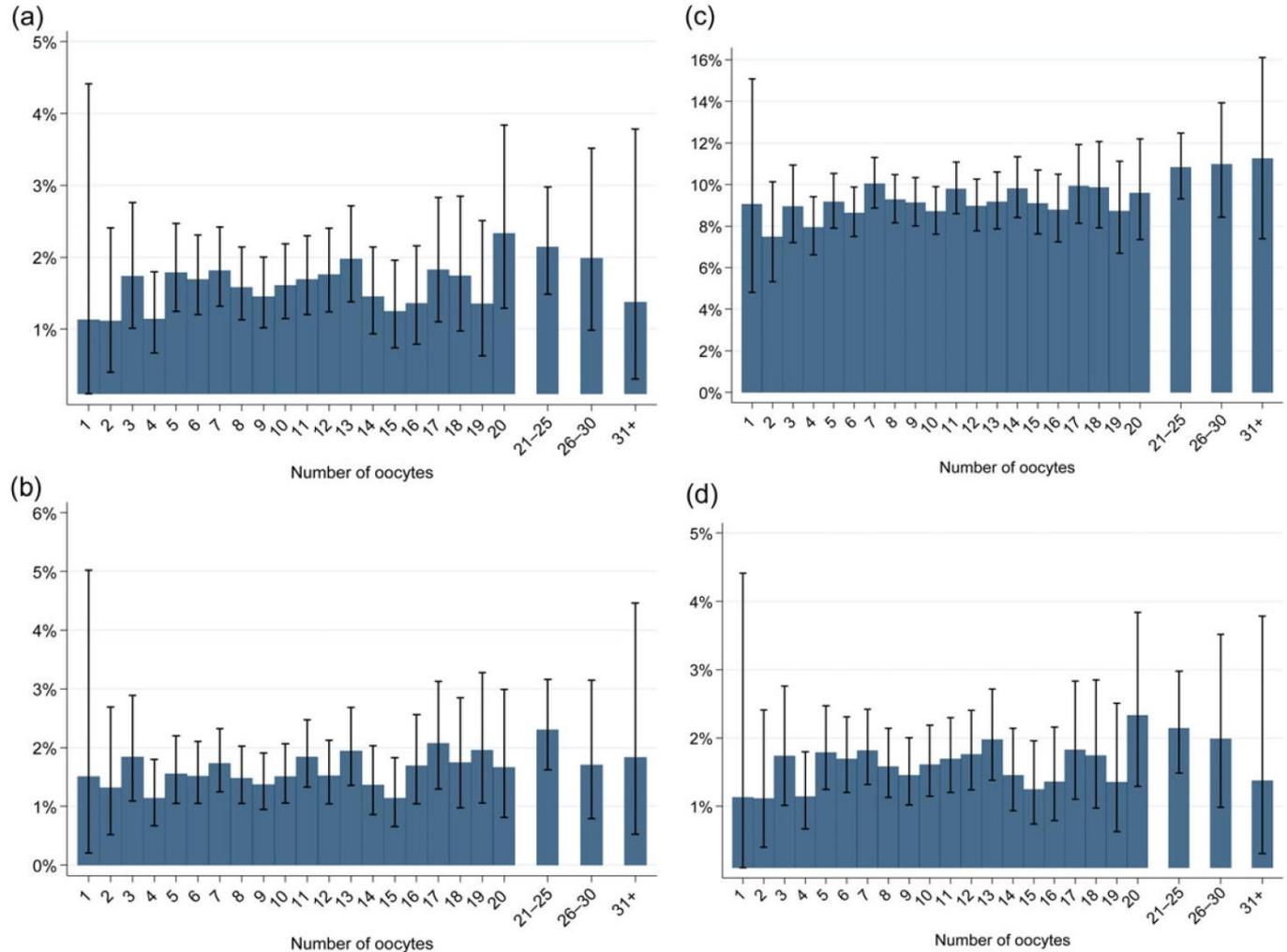
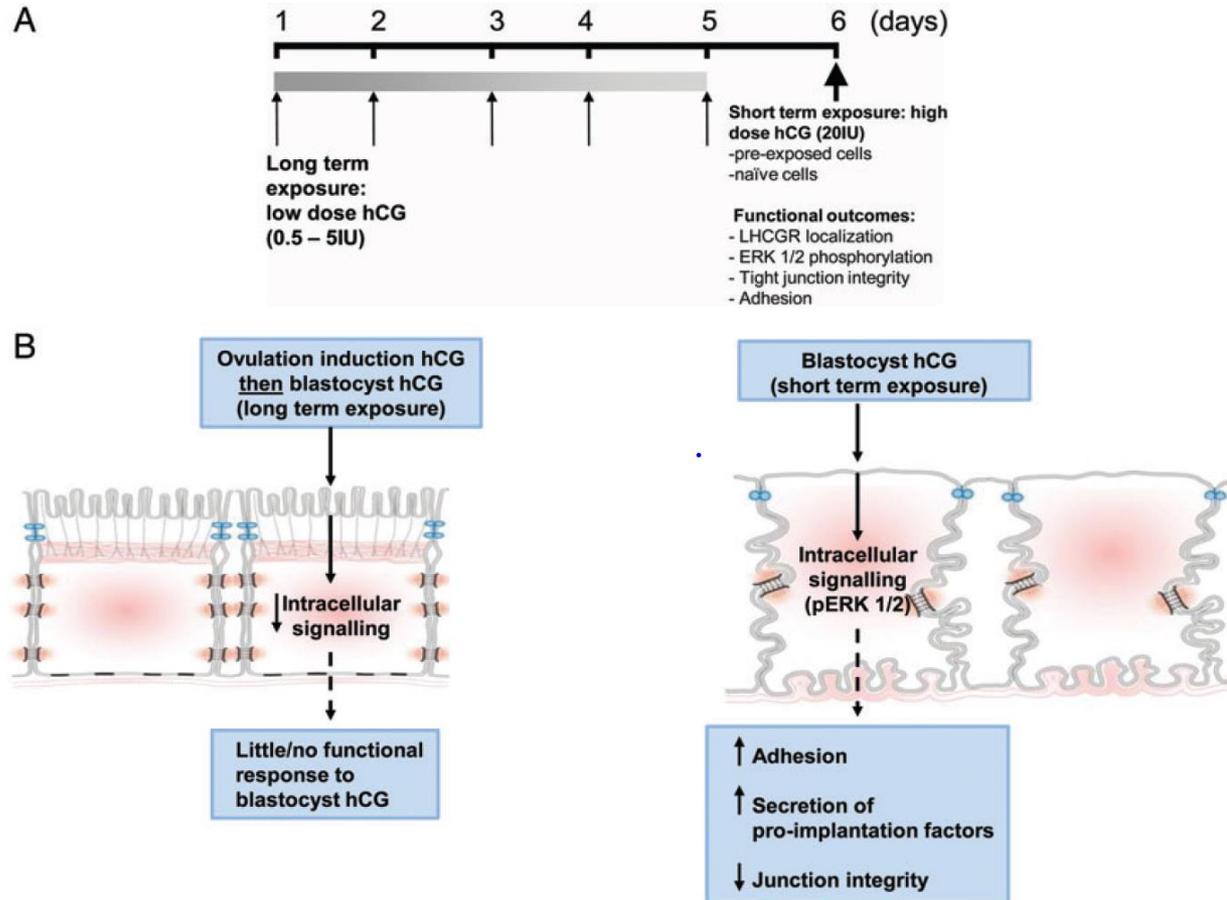


Figure 3 Association between oocyte number and adverse obstetric outcomes. (a) Pre-term birth. (b) Early preterm birth (c) Low birthweight (d) Very low birthweight.



Endométrio estimulado vs. ciclo natural



Evans J, et al *HR Update*. 2014; 20(6):808-821



Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of frozen thawed versus fresh embryos generated through in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis

Abha Maheshwari, M.D.,^a Shilpi Pandey, M.R.C.O.G.,^b Ashalatha Shetty, M.D.,^b Mark Hamilton, M.D.,^b and Siladitya Bhattacharya, M.D.^a

^a Reproductive Medicine, Division of Applied Health Sciences, University of Aberdeen, and ^b Assisted Reproduction Unit, Aberdeen Maternity Hospital, Aberdeen, United Kingdom

Fertility and Sterility® Vol. 98, No. 2, August 2012

Desfecho	Efeito global: RR (IC-95%)
Hemorragia anteparto	0,67 (0,55 a 0,81)
Pretermo	0,84 (0,78 a 0,90)
Pequeno idade gestacional	0,45 (0,30 a 0,66)
Baixo peso ao nascer	0,69 (0,62 a 0,76)
Mortalidade perinatal	0,68 (0,48 a 0,96)



Congenital anomalies after assisted reproductive technology

Anja Pinborg, M.D., D.M.Sci., Anna-Karina Aaris Henningsen, M.D., Sara Sofie Malchau, M.D., and Anne Loft, M.D.

Fertility Clinic, Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark

Fertility and Sterility® Vol. 99, No. 2, February 2013

- Não existem diferenças na prevalência das malformações congênitas quando comparadas crianças nascidas após transferência de embriões frescos vs. embriões criopreservados/descongelados (tanto para o congelamento lento quanto para a vitrificação).



**TITLE: FREEZE-ALL, OOCYTE VITRIFICATION OR FRESH EMBRYO TRANSFER?
LESSONS FROM AN EGG-SHARING DONATION PROGRAMME**

RUNNING TITLE: Embryo or oocyte vitrification?

AUTHORS:

Daniela Paes Almeida Ferreira Braga, DVM, PhD.^{a,b,c}

Amanda Souza Setti, M.Sc.^{a,c}

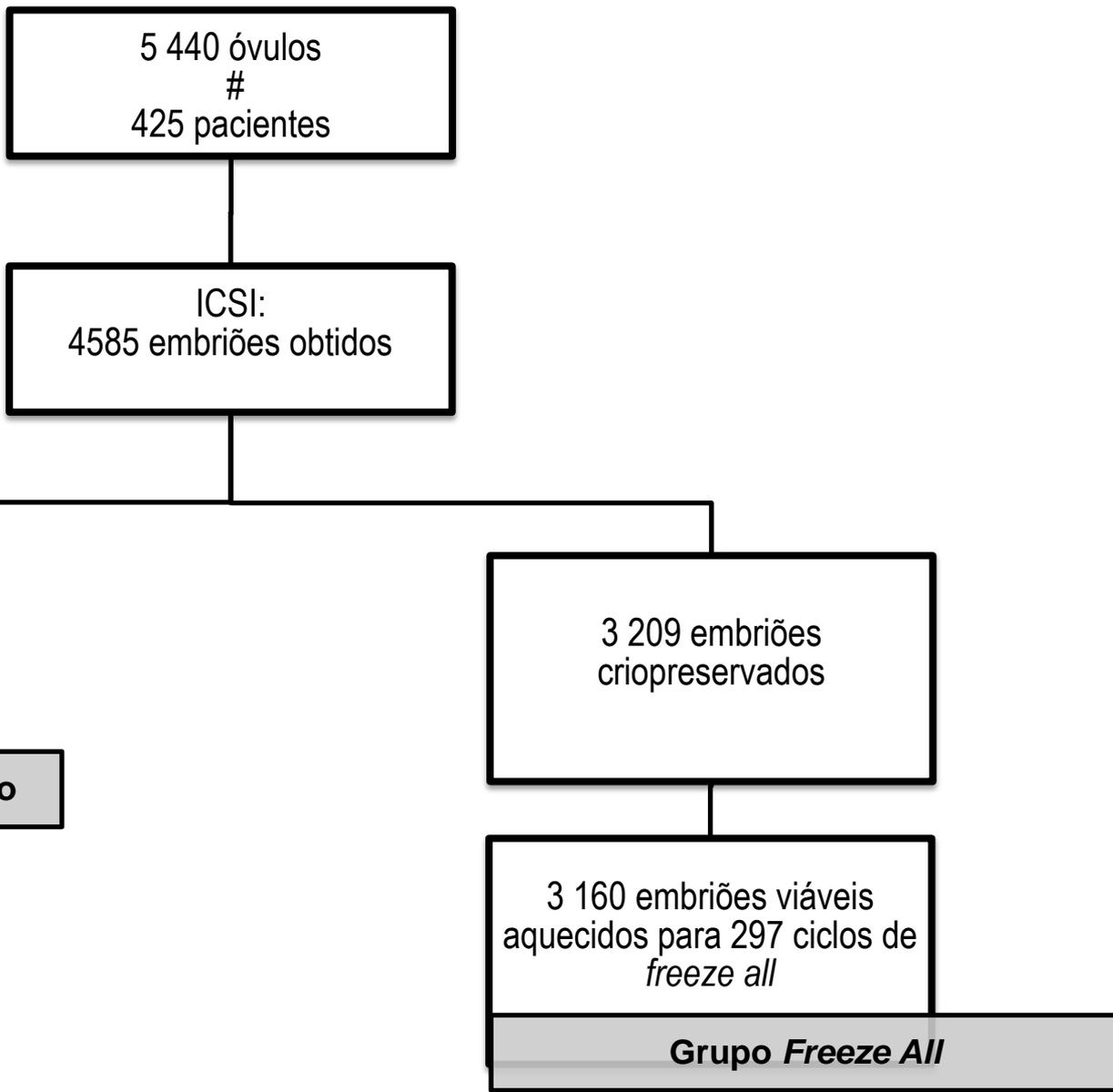
Rita Cássia Sávio Figueira, PhD^a

Matheus de Castro Azevedo, B.Sc.^a

Assumpto Iaconelli Jr., MD^a

Edson Guimarães Lo Turco, DVM, PhD^b

Edson Borges Jr., MD, PhD^{a,c}





Comparação das características demográficas e dos ciclos de transferência a fresco e *freeze all*

Grupos	Transferência a Fresco	Freeze All	P
n	128	297	
Idade materna (anos)	33,4 ± 2,5	32,6 ± 3,2	0,431
Idade Paterna (anos)	36,3 ± 7,3	35,3 ± 6,4	0,587
Concentração seminal (M / mL)	45,4 ± 52,0	44,6 ± 36,9	0,477
Motilidade seminal (%)	44,5 ± 13,3	45,4 ± 17,6	0,312
Morfologia seminal (%)	1,4 ± 1,9	1,3 ± 1,8	0,548
Folículos	33,7 ± 12,9	39,7 ± 6,9	<0,001
Oócitos	23,2 ± 9,9	28,4 ± 11,8	<0,001
Oócitos MII	19,4 ± 7,8	24,3 ± 6,7	<0,001
Taxa de fertilização	85,4 ± 14,4	85,9 ± 14,1	0,341
Sobrevivência pós aquecimento	-	94,4%	NC
Embriões transferidos	1,6 ± 1,0	1,5 ± 1,1	0,451



Comparação dos resultados clínicos dos grupos Transferência a Fresco e *Freeze All*

Grupos	Transferência a Fresco	Freeze All	p
n	128	297	
Taxa de gestação(%)	39,8 (51/128)	71,4 (212/297)	<0.001
Taxa de aborto(%)	9,4 (5/53)	10,8 (23/212)	0.679
Taxa de implatação(%)	37,2 ± 41,1	67,3 ±38,4	<0.001

Análise de regressão logística e linear para o efeito dos ciclos de *freeze all* nos resultados de gestação e implantação, respectivamente

Variáveis resposta	Gestação	Implantação
<i>Freeze all</i>	OR: 1,83, IC:1,35-2,48, p < 0,001	RC=11,5%, p < 0,001

RC: coeficiente da regressão, OR: Odds Ratio e 95% de intervalo de confiança após ajuste para: espessura endometrial, progesterona no dia do hCG trigger, estradiol no dia do hCG, dose total de FSH, e qualidade dos embriões transferidos



Quem de fato se beneficia?

- Todos os grupos etários
- 1º ciclo: falha de implantação
- Características endometriais
- Progesterona
- Congelar todos / congelar embriões de boa qualidade
- Embrião de boa qualidade: dia 1, 2, 5 ??



Muito aceitável: pacientes com alta resposta ao estímulo ovariano e muitos embriões

- É clinicamente efetivo
- É custo-efetivo – criopreservação de embriões independentemente da realização da transferência
- Fácil entendimento pelos pacientes



Incerteza: pacientes com resposta normal

- É clinicamente efetivo?
- É custo-efetivo?
- É aceitável?





Projeto E-Freeze

- **Objetivo:** determinar se uma política de congelamento de todos os embriões produzidos, seguida da transferência dos embriões descongelados, seria uma maneira mais clinicamente efetiva, segura e custo-efetiva de oferecer a fertilização *in vitro*, comparada à prática atual de transferência de embriões a fresco.



Projeto financiado pelo Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde do Reino Unido,
Programa de Avaliação de Tecnologia em Saúde (projeto nº 13/115/82)



Você acha que é o momento de modificar a FIV, adotando-se o congelamento de todos os embriões e transferência em um ciclo de descongelamento?

- A.** Sim, em todos os casos
- B.** Não
- C.** Somente os casos com hiper-resposta ovariana



Elective frozen replacement cycles for all: ready for prime time?

A. Maheshwari^{1,*} and S. Bhattacharya²

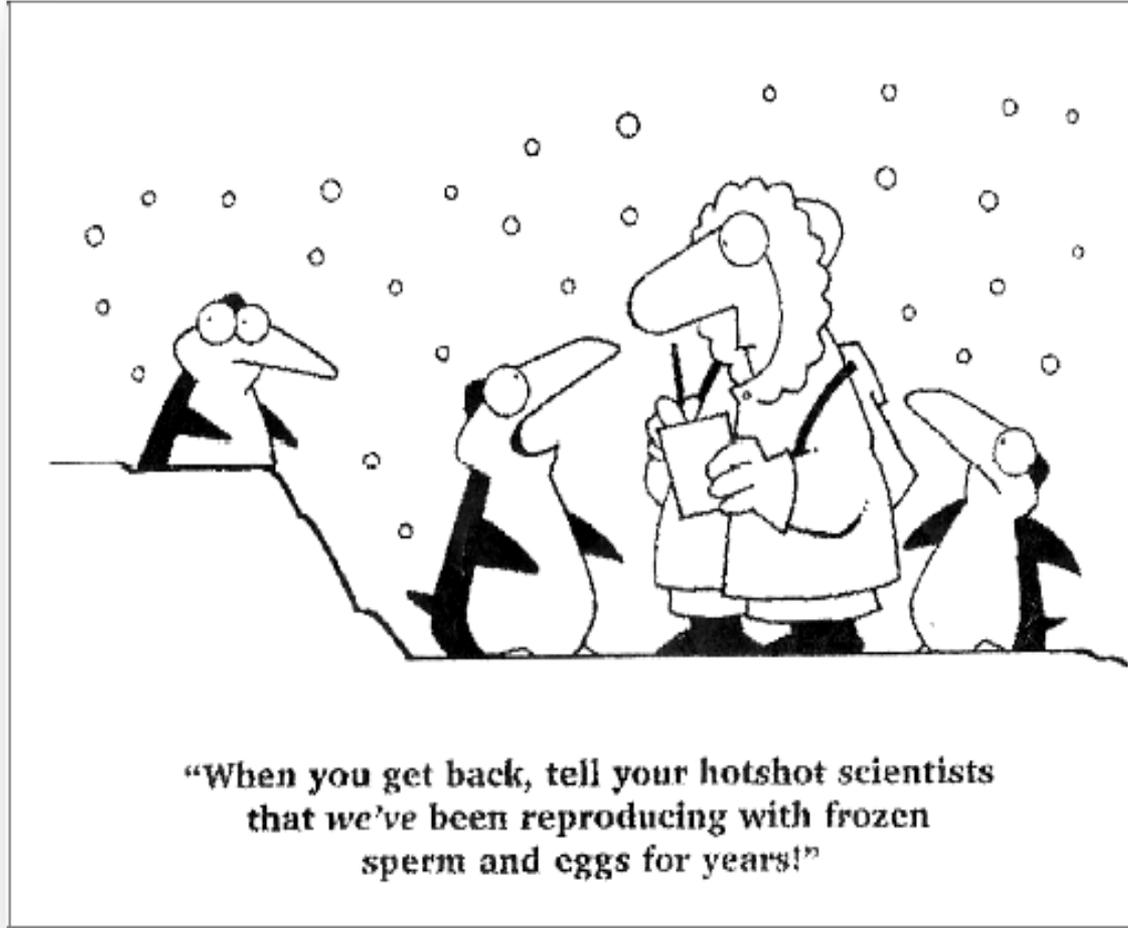
¹Reproductive Medicine, Division of Applied Health Sciences, University of Aberdeen, Aberdeen Maternity Hospital, Aberdeen AB25 2ZL, UK ²Division of Applied Health Sciences, School of Medicine, University of Aberdeen, Aberdeen AB25 2ZD, UK

*Correspondence address: E-mail: abha.maheshwari@abdn.ac.uk

- Evitar a transferência a fresco e criopreservar todos os embriões destinados a transferência pode aumentar a segurança e eficiência dos tratamentos de FIV – ICSI.
- Estas evidências não justificam uma mudança radical, mas suportam fortemente que esta estratégia deva ser considerada, observando os desafios logísticos que serão necessários para sua implementação.



OBRIGADO !



Edson Borges Jr.
edson@fertility.com.br