



● PESQUISA NA FALHA DE IMPLANTAÇÃO EMBRIONÁRIA SEGUNDO OS GUIDELINES



JOAO PEDRO JUNQUEIRA CAETANO
Coordenador

SINAL AMARELO: O QUE PODE SER FEITO



EDSON BORGES JR.
Palestrante

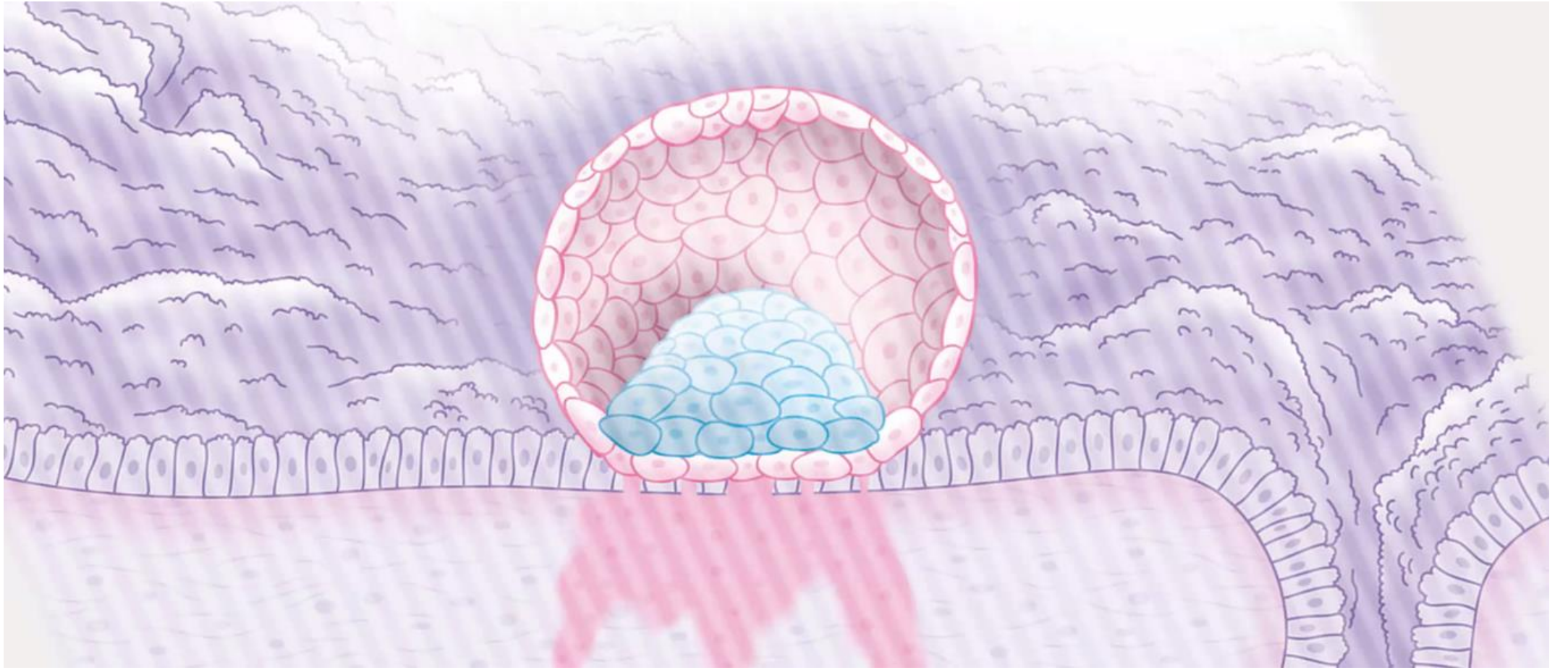
Edson Borges Jr.

Fertility Medical Group

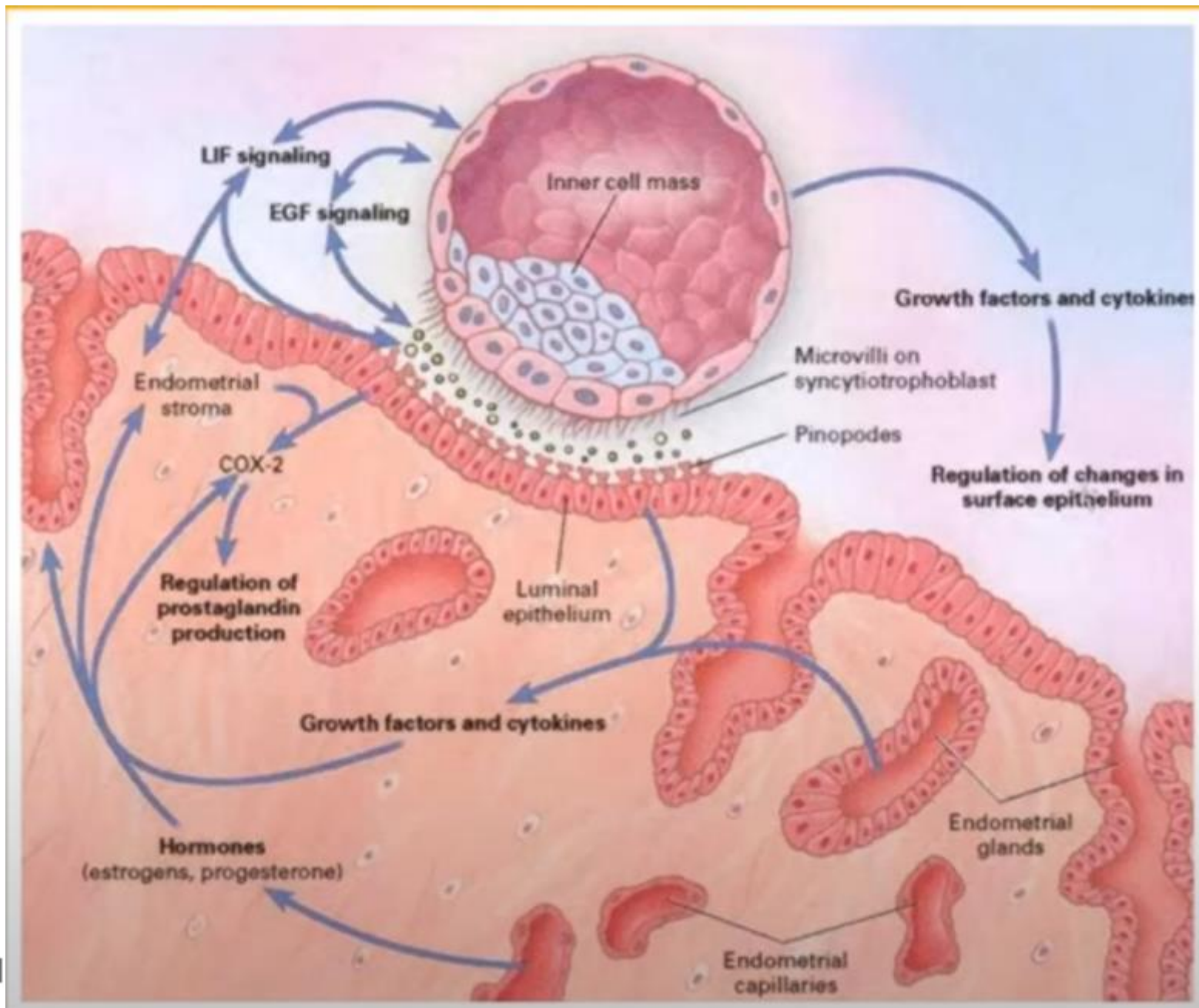
Instituto Sapientiae

Ausência de Conflito de Interesse

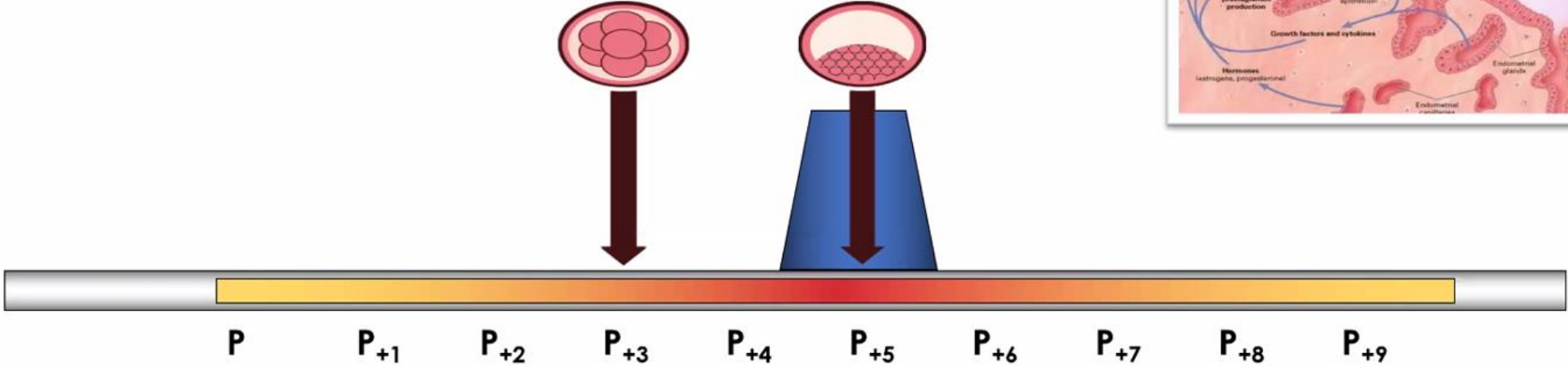
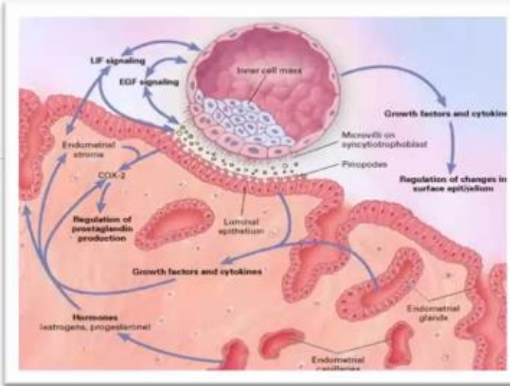
**Resolução do Conselho Federal de Medicina nº
1.595/2.000**



FERTILITY



Window of Endometrial Receptivity



Epithelial PR

Progesterone



Human Reproduction, Vol.36, No.2, pp. 305–317, 2021

Advance Access Publication on December 12, 2020 doi:10.1093/humrep/deaa317

human
reproduction

ORIGINAL ARTICLE *Early pregnancy*

Definition, diagnostic and therapeutic options in recurrent implantation failure: an international survey of clinicians and embryologists

D. Cimadomo¹, L. Craciunas², N. Vermeulen³, K. Vomstein^{4,*}, and B. Toth⁴

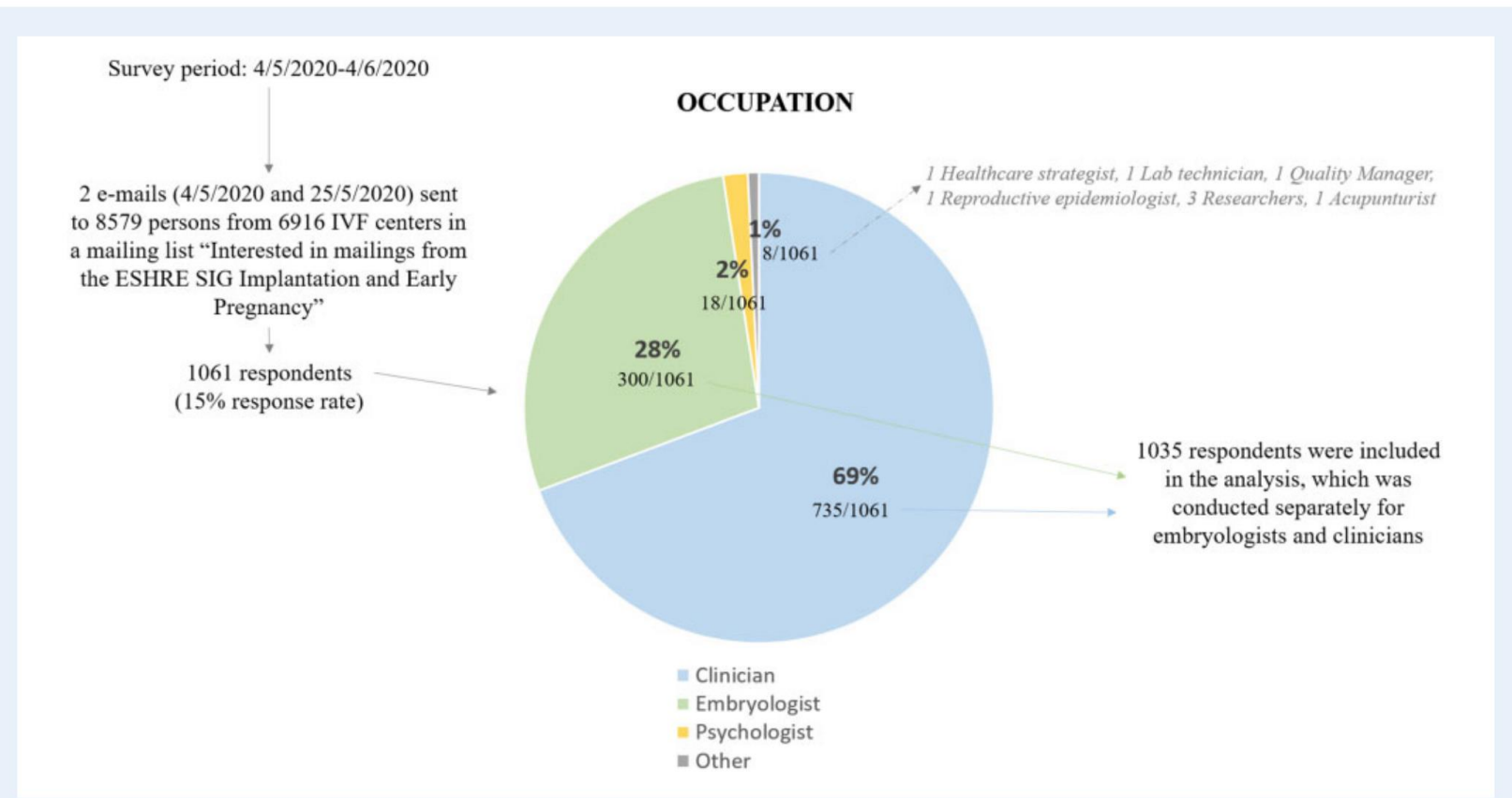
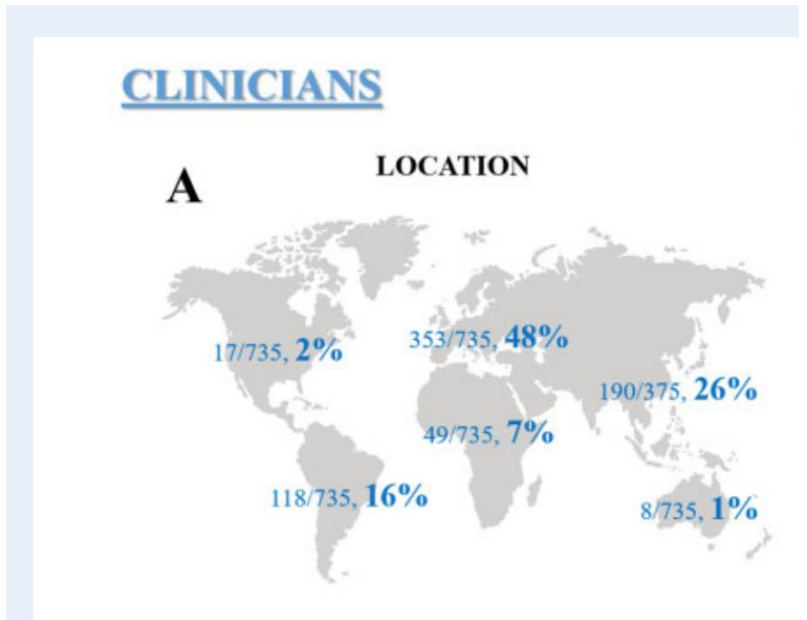
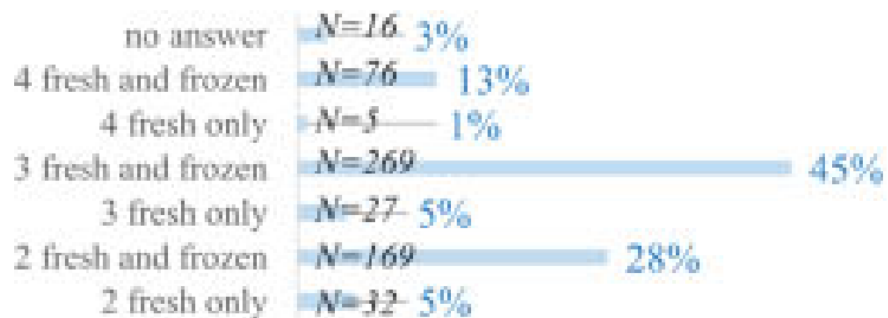


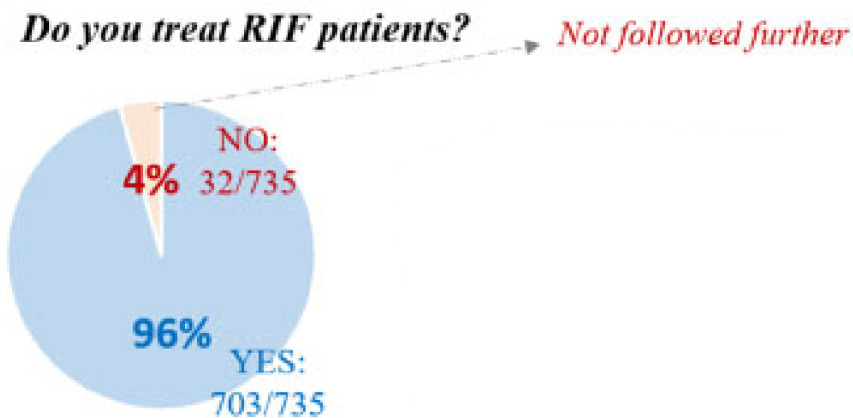
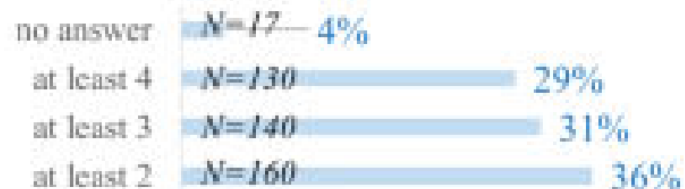
Figure 1. Flowchart of the survey. ESHRE, European Society of Human Reproduction and Embryology; SIG, special interest group.



→ 2.1.1 After at least how many failed ETs would you define RIF? N=594



→ 2.2.1 How many embryos should have been transferred unsuccessfully? N=447



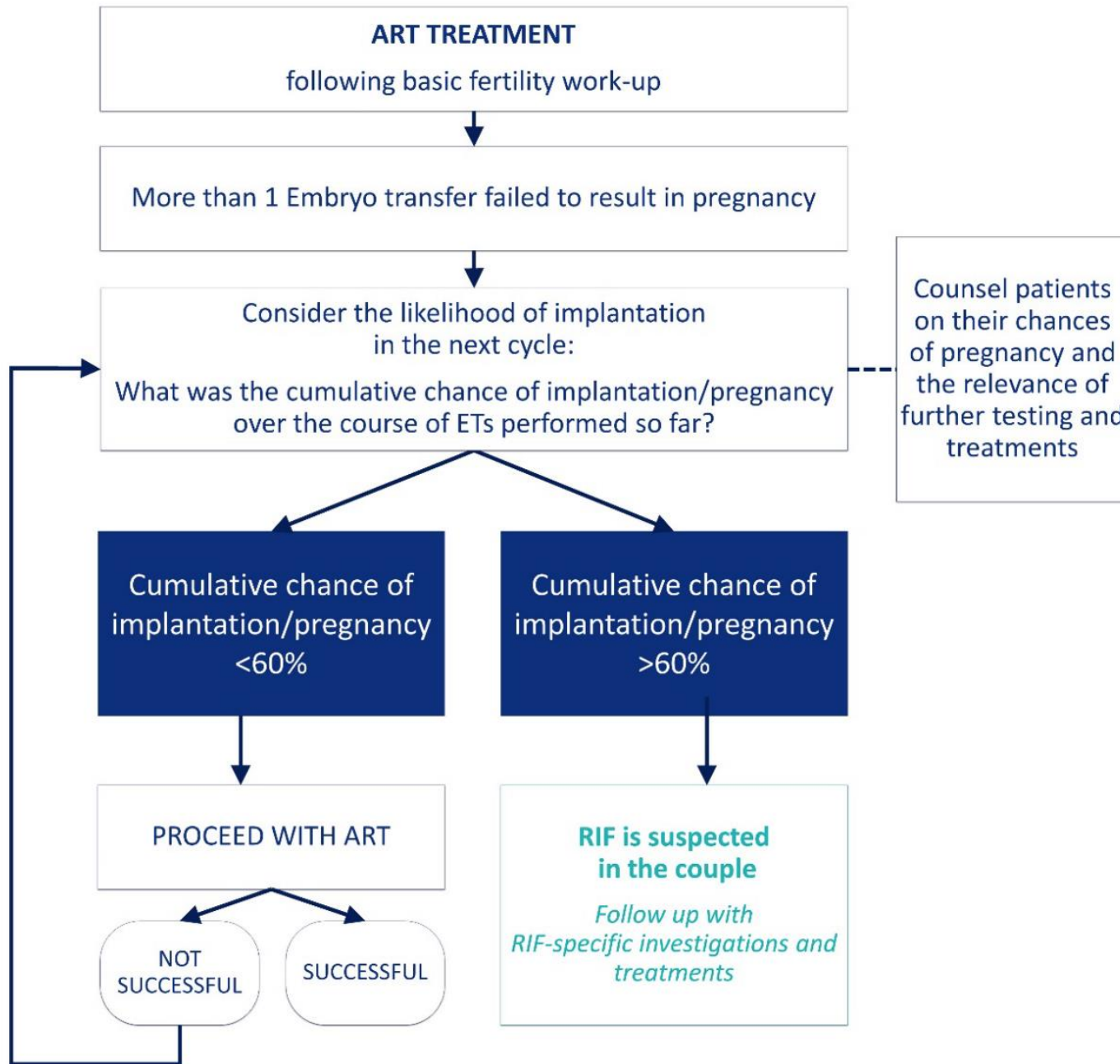


ESHRE GOOD PRACTICE RECOMMENDATIONS ON RECURRENT IMPLANTATION FAILURE.

ESHRE working group on Recurrent Implantation Failure, Macklon N., Cimadomo D., de los Santos Molina M. J., Griesinger G., Lainas G., Le Clef N., McLernon D., Montjean D., Toth B., Vermeulen N.

O RIF descreve o cenário no qual a transferência de embriões presumivelmente viáveis falhou em resultar em um teste de gravidez positivo com frequência suficiente, em um paciente específico, para justificar a consideração de investigações e/ou intervenções adicionais.

O limite recomendado para RIF é de 60%, o que significa que os casais que não tiveram uma implantação bem-sucedida, apesar de uma chance cumulativa estimada de implantação de pelo menos 60%, devem ser aconselhados sobre investigação adicional e/ou opções de tratamento.



IVFpredict.com Information Summary

Woman's age:

 Trying for:

 Own or donor eggs?:

 Cause:

 IVF attempts:

 Unsuccessful IVF attempts:

 Pregnancy history:

 Medication:

 Will ICSI be used?:

[Reset and start again](#)

Your chance of a live birth per IVF attempt is:

Nelson SM, Lawlor DA. Predicting live birth, preterm delivery, and low birth weight in infants born from in vitro fertilisation: 1301 a prospective study of 144,018 treatment cycles. PLoS Med. 2011;8: e1000386.

ESHRE GOOD PRACTICE RECOMMENDATIONS ON RECURRENT IMPLANTATION FAILURE.

ESHRE working group on Recurrent Implantation Failure, Macklon N., Cimadomo D., de los Santos Molina M. J., Griesinger G., Lainas G., Le Clef N., McLernon D., Montjean D., Toth B., Vermeulen N.

	Maternal age	Implantation rate / pregnancy rate ¹	Cumulative likelihood of implantation for each embryo transfer (embryos of unknown euploidy)						RIF THRESHOLD of >60%
			FIRST ET (n=1)	SECOND ET (n=2)	THIRD ET (n=3)	FOURTH ET (n=4)	FIFTH ET (n=5)	SIXTH ET (n=6)	
Embryos of unknown euploidy	<34	31,5	31,5	53,1	<u>67,9</u>	78,0	84,9	89,7	Intervene after 3 ETs
	35-39	25,9	25,9	45,1	59,3	<u>69,9</u>	77,7	83,4	Intervene after 4 ETs
	≥40	15	15,0	27,8	38,6	47,8	55,6	<u>62,3</u>	Intervene after 6 ETs
Euploid embryos	<35	68,4	<u>68,4</u>	90,0	96,8	99,0	99,7	99,9	Intervene after 1 ET
	35-40	64,1	<u>64,1</u>	87,1	95,4	98,3	99,4	99,8	Intervene after 1 ET
	>40	58,0	58,0	<u>82,4</u>	92,6	96,9	98,7	99,5	Intervene after 2 ETs

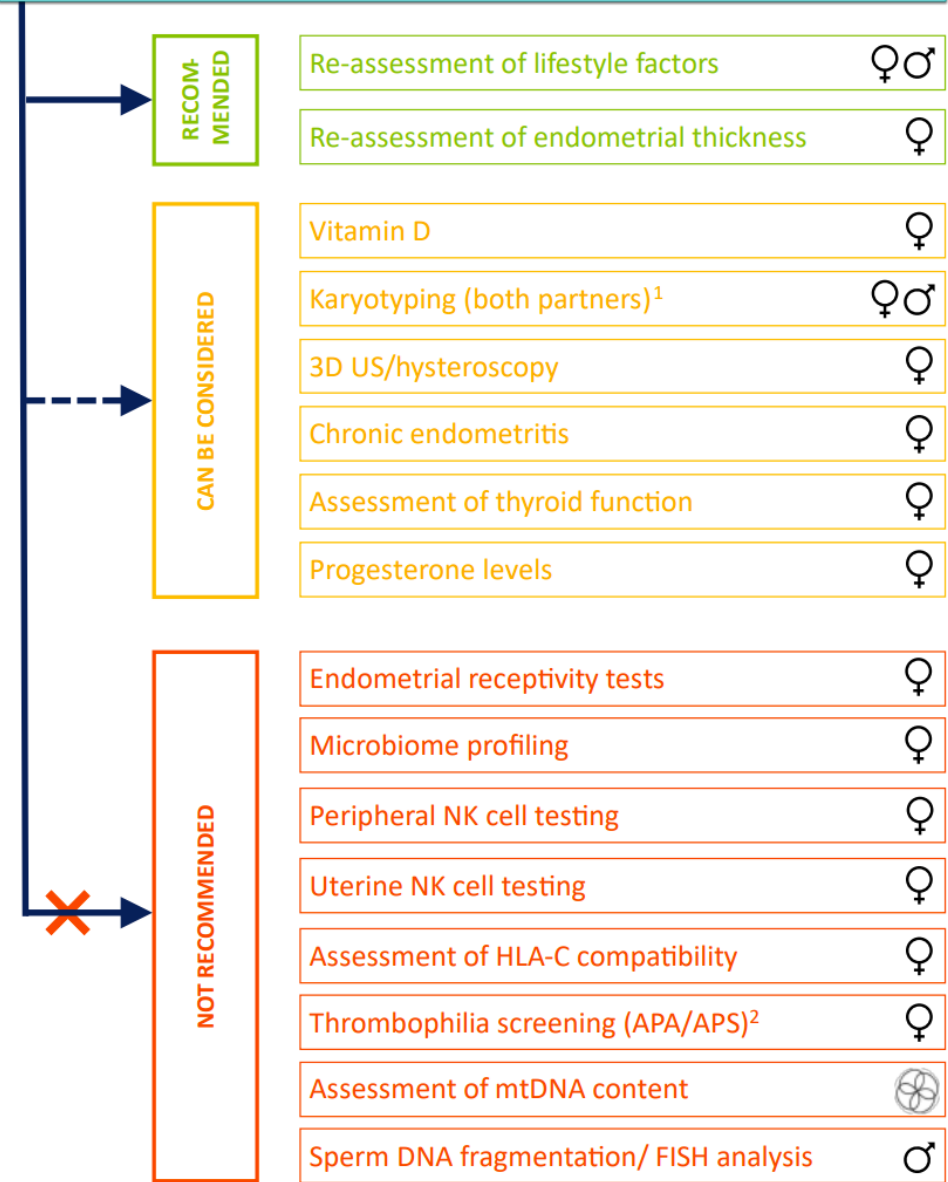
An algorithm to personalise the diagnosis of recurrent implantation failure based on theoretical cumulative implantation rate

Genia Rozen ^{1,2,3,*}, Peter Rogers², Wan Tinn Teh^{1,2,3}, Catharyn J. Stern^{1,2,3}, and Alex Polyakov^{1,2,3}

Table 1 Calculation of the theoretical cumulative implantation rate.*

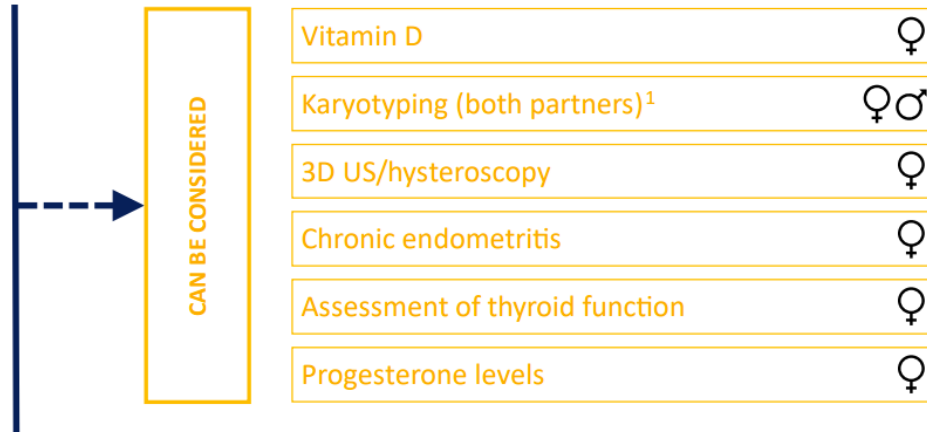
ET number	Theoretical cumulative implantation rate									
	50%	45%	40%	35%	30%	25%	20%	15%	10%	5%
1	0.500	0.450	0.400	0.350	0.300	0.250	0.200	0.150	0.100	0.050
2	0.750	0.698	0.640	0.578	0.510	0.438	0.360	0.278	0.190	0.098
3	0.875	0.834	0.784	0.725	0.657	0.578	0.488	0.386	0.271	0.143
4	0.938	0.908	0.870	0.821	0.760	0.684	0.590	0.478	0.344	0.185
5	0.969	0.950	0.922	0.884	0.832	0.763	0.672	0.556	0.410	0.226
6	0.984	0.972	0.953	0.925	0.882	0.822	0.738	0.623	0.469	0.265
7	0.992	0.985	0.972	0.951	0.918	0.867	0.790	0.679	0.522	0.302
8	0.996	0.992	0.983	0.968	0.942	0.900	0.832	0.728	0.570	0.337
9	0.998	0.995	0.990	0.979	0.960	0.925	0.866	0.768	0.613	0.370
10	0.999	0.997	0.994	0.987	0.972	0.944	0.893	0.803	0.651	0.401
11	1.000	0.999	0.996	0.991	0.980	0.958	0.914	0.833	0.686	0.431
12	1.000	0.999	0.998	0.994	0.986	0.968	0.931	0.858	0.718	0.460
13	1.000	1.000	0.999	0.996	0.990	0.976	0.945	0.879	0.746	0.487
14	1.000	1.000	0.999	0.998	0.993	0.982	0.956	0.897	0.771	0.512
15	1.000	1.000	1.000	0.998	0.995	0.987	0.965	0.913	0.794	0.537

If RIF is suspected in the couple
 Follow up with RIF-specific investigations



DR

If RIF is suspected in the couple
Follow up with RIF-specific investigations



DR

Measuring vitamin D levels and treating deficiency can be considered.

- Embora a avaliação e suplementação de vitamina D seja amplamente oferecida (Cimadomo, et al., 2021), seu papel nas TRA permanece controverso: alguns estudos encontraram uma associação de níveis séricos e intrafoliculares de vitamina D com taxas de gravidez (Baldini, et al., 2021 , Ozkan, et al., 2010), enquanto outros não (Franasiak, et al., 2015).
- Dados recentes questionam a precisão da mensuração de vitamina D (Franasiak, et al., 2021) e, conseqüentemente, a capacidade de determinar a deficiência de vitamina D e, potencialmente, a suscetibilidade a resultados ruins de TRA.
- Apesar disso, a medição e suplementação de vitamina D é considerada uma intervenção RIF relevante pelas diretrizes publicadas e é amplamente aplicada na prática clínica (Cimadomo, et al., 2021)

Despite the low prevalence, karyotyping can be considered to confirm the absence of a chromosomal abnormality.

Incidence of Aneuploidy in Humans

Embryo Aneuploidies

Drosophila	0.01 %
Mouse	0.01 %
Human	20 – 100 %

Implantation Rate (IR)

Natural cycle	35 %
Euploid embryos	60-65 %
Rodents	95 %
Rabbits	96%

50-60% in spontaneous abortions



6% in still-births



0.6% in live-births



(Machin et al., 1974; Nielsen et al., 1975; Boué et al., 1976)



FERTILITY

Despite the low prevalence, karyotyping can be considered to confirm the absence of a chromosomal abnormality.

- Os distúrbios cromossômicos embrionários representam a principal causa de perda (precoce) da gravidez em humanos (Papas e Kutteh, 2021).
- Os blastocistos aneuplóides têm uma capacidade de desenvolvimento significativamente reduzida durante a fase de pré-implantação (Martín, et al., 2021, Rubio, et al., 2007) e reduzido potencial de implantação sustentada (Grati, et al., 2018).
- No entanto, a maioria das aneuploidias cromossômicas embrionárias são de origem meiótica materna.
- A contribuição do cariótipo parental anormal para predispor a erros cromossômicos embrionários é plausível (Insogna, et al., 2021, Yuan, et al., 2021).

If 3D ultrasound has not been performed at fertility workup, it can be considered.

- Dada a precisão diagnóstica geral atribuída à ultrassonografia transvaginal 3D, ela foi proposta como um procedimento alternativo não invasivo para o diagnóstico de anomalias uterinas (Grimbizis, et al., 2016) e uma abordagem de boas práticas.
- Atualmente, não há estudos avaliando se o ultrassom transvaginal 3D melhora os resultados em pacientes com RIF. Dado o custo limitado e não invasivo, pode ser considerado uma ferramenta diagnóstica de rotina durante o trabalho de fertilidade, quando disponível.

Hysteroscopy can be considered, especially when there is a suspicion for a uterine anomaly visualised on transvaginal ultrasound.

- O uso de histeroscopia é frequentemente proposto quando a patologia uterina foi detectada por ultrassom transvaginal e outros diagnósticos são indicados (por exemplo, miomas submucosos, aderências uterinas).
- No entanto, um grande RCT (o estudo TROPHY) relatou taxas semelhantes de nascidos vivos (LBRs) após ART em pacientes RIF (dois a quatro ciclos de fertilização in vitro com falha) sem uma patologia reconhecida anteriormente (n = 702) ao comparar aqueles submetidos à histeroscopia versus aqueles que prosseguiram para TRA sem histeroscopia (29% versus 29%, RR 1,0; IC 95% 0,79 a 1,25; p=0,96) (El-Toukhy, et al., 2016).
- Uma metanálise com foco em pacientes com RIF relatou um LBR significativamente maior após histeroscopia em comparação com pacientes com RIF sem histeroscopia (RR 1,29; IC 95% 1,03 a 1,62; 4 estudos; n=2247; p =0,046) (Cao , et al., 2018, Moffett e Shreeve, 2015).

Assessment for chronic endometritis can be considered. A standardised diagnostic procedure for detection of CE in RIF is needed. If CE is diagnosed, treatment with antibiotics can be considered.

- Endometrite crônica (EC) foi descrita em pacientes com RIF com colonização bacteriana, mas também em mulheres sem sinais clínicos de infecção e pode diminuir a taxa de gravidez (Bouet, et al., 2016, Cicinelli, et al., 2015, Johnston-MacAnanny , et al., 2010, Kitaya, et al., 2019, Kitaya, et al., 2014, Kushnir, et al., 2016, Li, et al., 2020, Saxtorph, et al., 2020, Song, et al. al., 2018, Zargar, et al., 2020).
- Antibióticos (por exemplo, doxiciclina) podem ser considerados para o tratamento de EC. Uma revisão sistemática e meta-análise, incluindo 3 estudos prospectivos e 2 estudos retrospectivos, comparou pacientes com endometrite crônica curada (tratada com antibióticos) versus endometrite crônica persistente e relatou taxas significativamente mais altas de LBR/gravidez em em curso (OR 6,81, IC 95% 2,08 a 22,24) em pacientes com endometrite crônica curada (Vitagliano, et al., 2018).

Assessment of thyroid function can be considered.

- Com relação as TRA, níveis séricos de hormônio estimulante da tireoide (TSH) >4 mIU/L (hipotireoidismo subclínico) ou $<0,4$ mIU/l (hipertireoidismo subclínico) pode ser considerado como disfunção da tireoide e requerem mais acompanhamento e tratamento (Biondi, et al., 2015, Poppe, et al., 2021).

RBMO



REVIEW

Recurrent implantation failure in IVF: A Canadian Fertility and Andrology Society Clinical Practice Guideline



CrossMark

Talya Shaulov^{1,2}, Sony Sierra^{3,4}, Camille Sylvestre^{2,5,*}

TABLE 1 DEFINITIONS OF RECURRENT IMPLANTATION FAILURE IN THE LITERATURE

Author, year of publication	Study topic	Definition
<i>Polanski et al., 2014b</i>	RIF review	Absence of implantation after two consecutive cycles of fresh or frozen IVF embryo transfers with a cumulative number of transferred embryos of four or more cleavage-stage embryos or two or more blastocysts, all of good quality
<i>Coughlan et al., 2014</i>	RIF review	Failure to achieve a clinical pregnancy after transfer of at least four good-quality embryos in a minimum of three fresh or frozen cycles in a woman under the age of 40 years
<i>El-Toukhy et al., 2016</i>	Hysteroscopy in RIF	Two to four previous fresh or frozen IVF treatment cycles ending in an embryo transfer but no pregnancy
<i>Mariee et al., 2012</i>	Endometrial immune profile in RIF	Failure of three fresh IVF cycles or two fresh IVF and two frozen embryos transfer cycles
<i>Ledee et al., 2016</i>	Endometrial immune profile in RIF	Failure to have an ongoing pregnancy >10 weeks after at least six embryos were transferred on day 3 or day 5 in women aged <43 years
<i>Mitri et al., 2016</i>	Embryo transfer technique	Failure to have a clinical pregnancy after four or more blastocysts (fresh or frozen) after ruling out malformed uterine cavity, hydrosalpinx, abnormal karyotype or persistently thin endometrium in women aged 38 year or younger
<i>Kitaya et al., 2017</i>	Chronic endometritis and RIF	Serial negative pregnancy tests following transfer of three or more morphologically good cleavage-stage embryos and/or blastocysts
<i>Lensen et al., 2019</i>	Endometrial injury	Two previous implantation failures, no precision on number of embryos
<i>Olesen et al., 2019</i>	Endometrial injury	Implantation failure despite top-quality embryo or blastocyst transfer(s)
<i>Greco et al., 2014</i>	PGT-A in RIF	Three to nine previous implantation failures after IVF (mean 4.9)
<i>Huang, Wei & Li, 2017</i>	HCG infusion in RIF	Two or more failed transfer of good quality embryos
<i>Makrigiannakis et al, 2015</i>	PBMC infusion in RIF	Three or more failed IVF cycles with a cumulative transfer of six embryos or three blastocysts of good quality
<i>Koot et al., 2019</i>	Prognosis of RIF	Three failed IVF or ICSI treatments, each with at least one fresh good quality embryo per transfer, or failure to achieve pregnancy after transfer of 10 good quality embryos

HCG, human chorionic gonadotrophin; ICSI, intracytoplasmic sperm injection; PBMC, peripheral blood mononuclear cell; PGT-A, preimplantation genetic testing for aneuploidies; RIF, recurrent implantation failure.



TABELA Resumo das recomendações

Pode ser oferecido	Limitado a ambiente pesquisa	Não recomendado
Cariótipo parental	Pesquisa imunológica sérica ou endometrial	Histeroscopia se US basal normal
Diagnóstico genético pré-implantacional	ERA	Pesquisa de trombofilias adquiridas ou hereditárias
	Uso de HBPM empírico	Fragmentação de DNA espermático
	Imunoterapia, Intralipid, glicocorticoides, G-CSF	Rastreamento para endometrite crônica
		Injúria endometrial no ciclo anterior
		Aspirina

- Dados publicados pela Society for Assisted Reproductive Technology (Luke, 2012) sobre LBR cumulativo em sete transferências de embriões mostram um LBR conservador de 56,8% com um LBR ideal de 87%.
- Uma análise retrospectiva mais recente (Koot et al., 2019) mostrou um LBR cumulativo de 49% (95% CI 39-59%) com um tempo médio de gravidez de 9 meses após o diagnóstico de RIF.

Esses dados sugerem um LBR razoável ao longo do tempo, onde pacientes e casais perseveraram e continuam tentando.



Guidelines and good practice recommendations under development

- 1 Good practice recommendations for add-ons in
- 2 reproductive medicine
- 3 ESHRE Add-ons working group: Lundin K., Bozdag G., Ebner T., Gasseholm Bentzen J., Harper J., Le Clef
- 4 N., Moffett A., Norcross S., Polyzos N.P., Rautakallio-Hokkanen S, Sfontouris I., Sermon K., Vermeulen
- 5 N. and Pinborg A.

Add-ons são definidos aqui como não sendo clinicamente relevantes para um ciclo de fertilização in vitro/ICSI, mas como procedimentos adicionais opcionais que, às vezes, são oferecidos além dos procedimentos de fertilidade padrão, na maioria das vezes a um custo adicional para o paciente

1 Good practice recommendations for add-ons in 2 reproductive medicine

3 ESHRE Add-ons working group: Lundin K., Bozdag G., Ebner T., Gasseholm Bentzen J., Harper J., Le Clef
4 N., Moffett A., Norcross S., Polyzos N.P., Rautakallio-Hokkanen S, Sfontouris I., Sermon K., Vermeulen
5 N. and Pinborg A.

Diagnosis and diagnostic tests.....	
(1) Screening hysteroscopy.....	
(2) Endometrial receptivity tests	
(3) Reproductive immunology tests and treatments, including NK cells, KIR, and immunoglobulin-like receptor (KIR), and HLA	
Laboratory tests and interventions	
(4) Artificial oocyte activation (AOA)	
(5) Mitochondrial replacement therapy	
(6) In vitro activation of dormant follicles (IVA).....	
(7) In vitro maturation (IVM)	
(8) Sperm DNA damage testing/treatment and sperm oxidative stress measurement.....	
(9) Artificial sperm activation.....	
(10) Sperm evaluation and selection	
(11) Growth factor-supplemented embryo culture medium.....	
(12) Assisted hatching.....	
(13) Genetic testing/treatments.....	
(14) Time-lapse imaging (TLI) with or without embryo selection software	
Clinical management.....	
(15) Platelet rich plasma (PRP).....	
(16) Duostim	
(17) Adjuncts during ovarian stimulation.....	
(18) Intravaginal and intrauterine culture device	
(19) Additions to transfer media (hyaluronic acid)	
(20) Endometrial scratching.....	
(21) Flushing of the uterus.....	
(22) Stem Cell mobilization.....	
(23) Steroids	
(24) Elective freeze-all	
(25) ICSI for non-male factor infertility.....	
(26) Antioxidant therapy.....	
(27) Complementary and alternative medicine	

(10) Sperm evaluation and selection

Microfluidics

Recommendation

Although based on a single rather small RCT, sperm selection using microfluidics may increase the LBR without any adverse outcomes. However, more research is needed to confirm these findings.

- 1 Good practice recommendations for add-ons in reproductive medicine
- 2

- 3 [ESHRE Add-ons working group](#): Lundin K., Bozdag G., Ebner T., Gasseholm Bentzen J., Harper J., Le Clef N., Moffett A., Norcross S., Polyzos N.P., Rautakallio-Hokkanen S, Sfontouris I., Sermon K., Vermeulen N. and Pinborg A.
- 4
- 5

(13) Genetic testing/treatments

Recommendation

Based on the current evidence showing lack of improvement of live birth rates, or a decrease in miscarriage, routine use of PGT-A is not recommended. However, PGT-A may decrease time to pregnancy in specific patient groups.

(19) Additions to transfer media (hyaluronic acid)

Recommendation

Addition of HA as an adherence compound in embryo transfer media in IVF seems to increase the live birth/clinical pregnancy rates without a significant effect on adverse outcomes.

Recurrent implantation failure: reality or a statistical mirage? Consensus statement from the July 1, 2022 Lugano Workshop on recurrent implantation failure



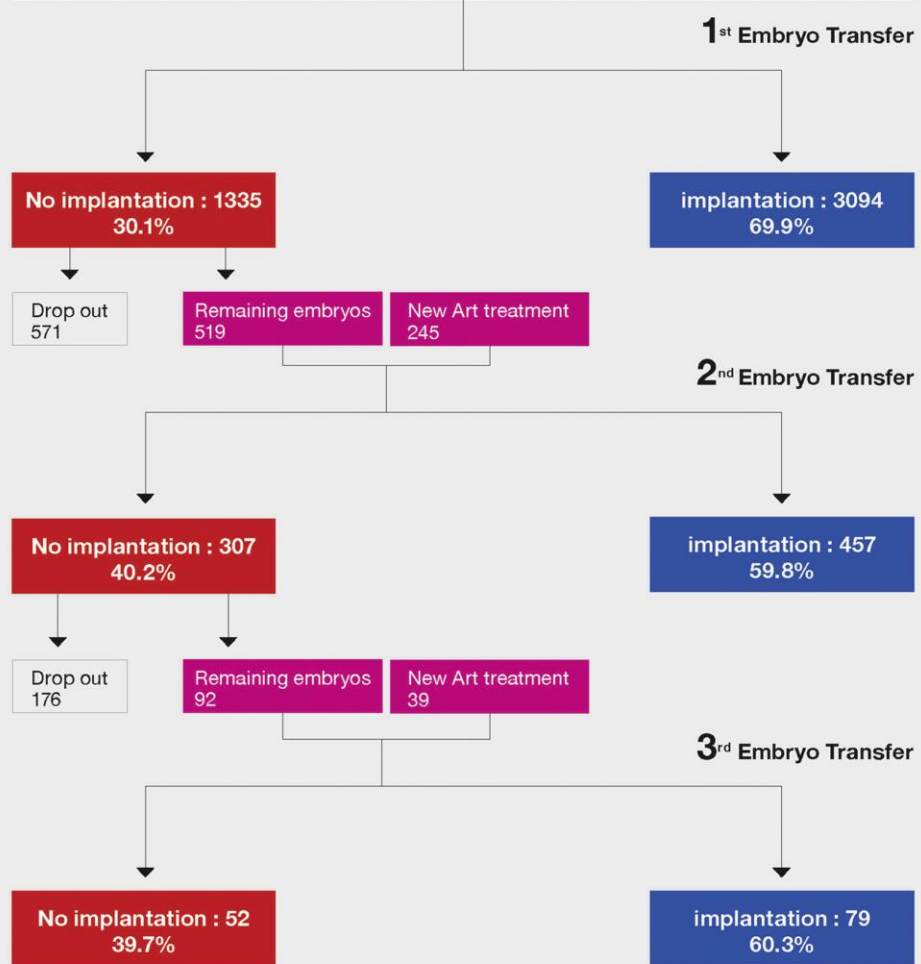
(The writing group) for the participants to the 2022 Lugano RIF Workshop, Paul Pirtea, M.D.,^a Marcelle I. Cedars, M.D.,^b Kate Devine, M.D.,^c Baris Ata, M.D., M.Sc.,^{d,e} Jason Franasiak, M.D.,^f Catherine Racowsky, Ph.D.,^g Jim Toner, M.D., Ph.D.,^g Richard T. Scott, M.D.,^f Dominique de Ziegler, M.D.,^g and Kurt T. Barnhart, M.D., M.S.C.E.^h

- O RIF verdadeiro é extremamente incomum, ***ocorrendo em <5% dos casais inférteis.***
- ***Tranquilização e terapias convencionais continuadas*** são garantidas na maioria dos casos.
- Parece razoável não atribuir esse diagnóstico a uma paciente ***até que ela tenha falhado pelo menos 3 embriões euplóides transferidos (ou o número equivalente de embriões não rastreados, ajustado à idade dela).***



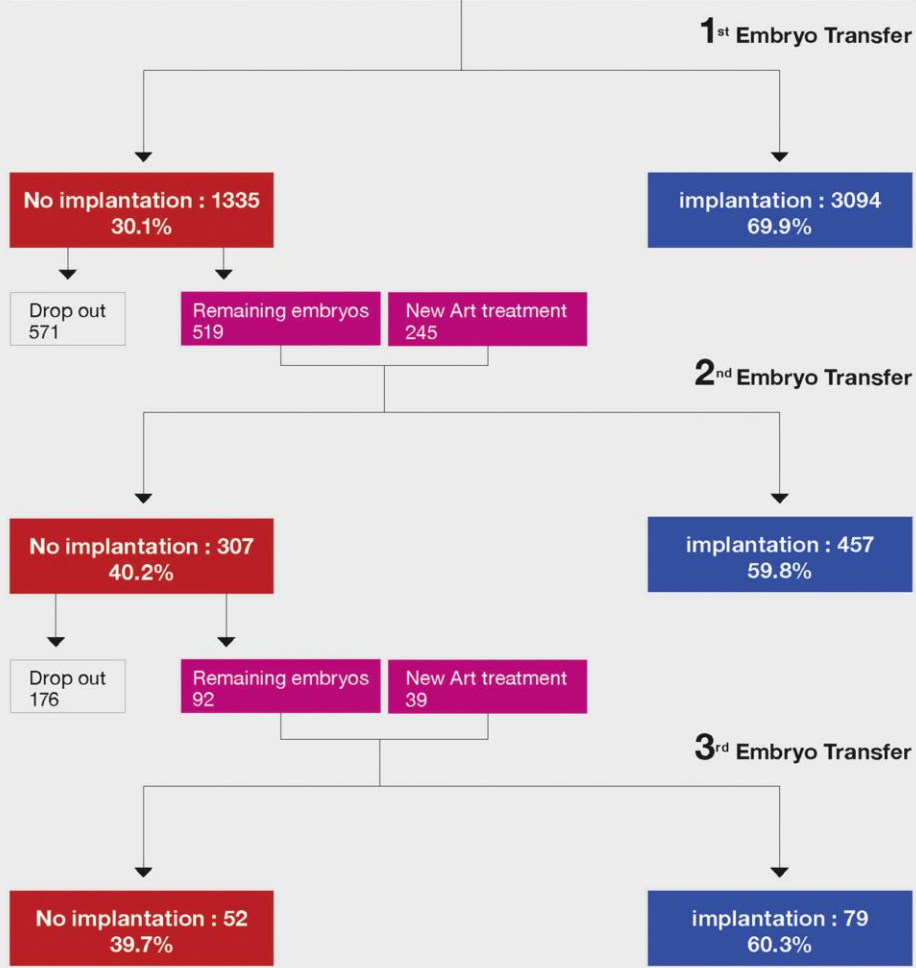
A

Patients included: 4429

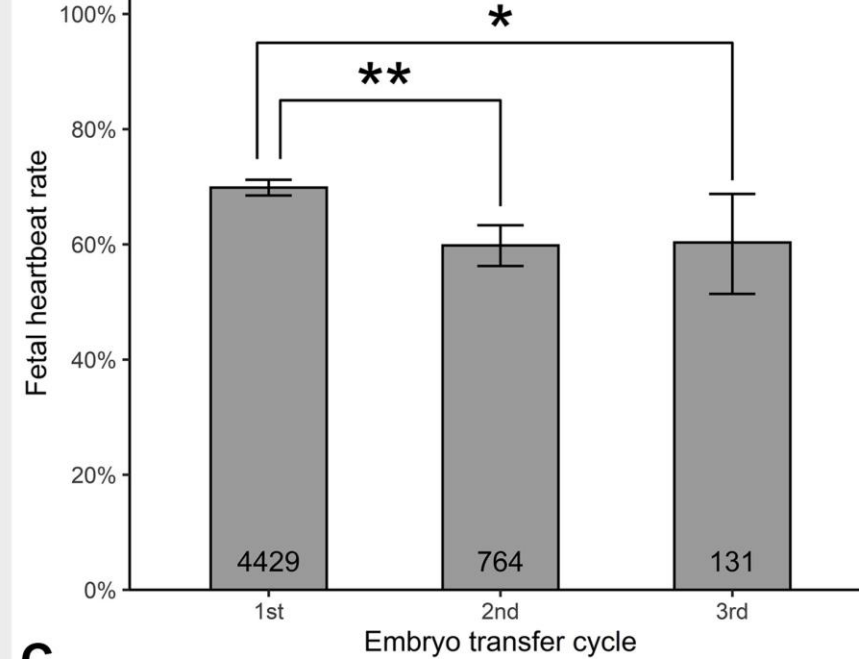
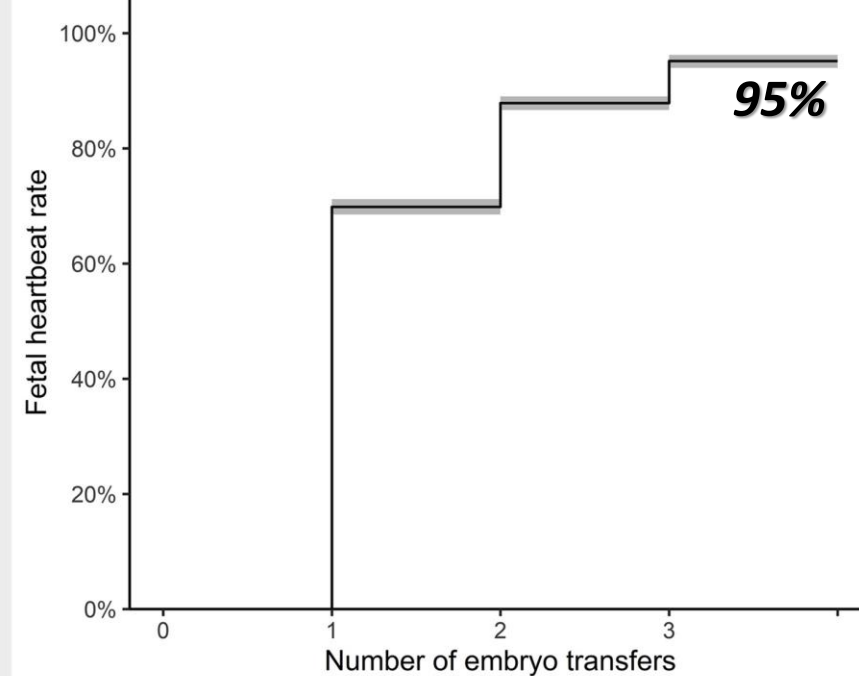


Three consecutive frozen euploid single embryo transfers (FE-SETs)



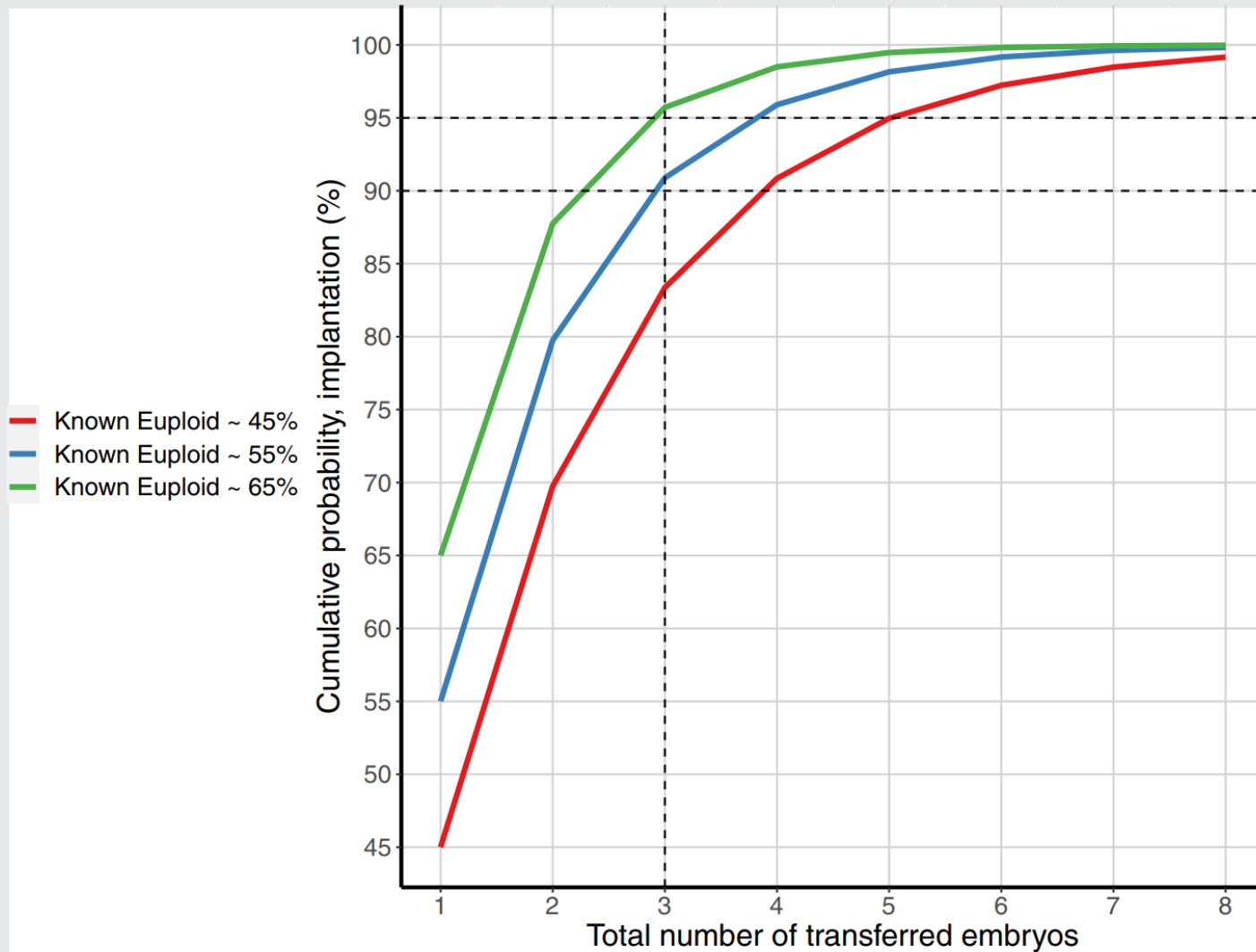
A**Patients included: 4429**

Three consecutive frozen euploid single embryo transfers (FE-SETs)

B**C**

Estimation model for of the number of unscreened good quality embryos needed to be equivalent to 3 successive euploid embryo transfers and to achieve 95% chance of sustained implantation rate based on the observed aneuploidy rate (20).

Age	Observed aneuploidy rate	Number of untested blastocysts to achieve 95% chance of sustained implantation
< 35	20%	4
35-37	30%	5
38-40	50%	7
41-42	70%	13
43+	85%	27



O termo "falha de implantação recorrente" deve ser um termo funcional que orienta o tratamento posterior. Sugerimos que a falha de implantação recorrente não deve ser chamada até que a falha de implantação se torne razoavelmente provável de ser causada por outros fatores além da aneuploidia embrionária, a principal causa de falha de implantação.
Baris Ata et al, (Fertil Steril 2021;116:1320–7. 2021

Cumulative implantation rate of euploid blastocysts. Euploid blastocyst implantation rate assumptions are stratified by color.

Ata. Recurrent implantation failure. Fertil Steril 2021.

*“Insanity is doing the same thing
over and over again expecting
different results.”*

Albert Einstein, 1879–1955

Obrigado!

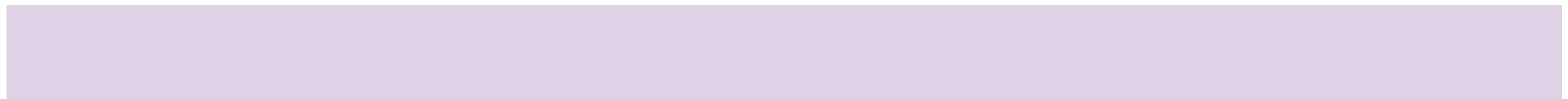
Dr. Edson Borges Jr.

www.fertility.com.br

E-mail: edson@fertility.com.br



FERTILITY
MEDICAL GROUP



FERTILITY