



Highlights: Temas atuais em TRA

*Coordenação: João Pedro
Junqueira Caetano (MG)
Debatedor: Bruno Ramalho
de Carvalho (DF)*

1 - “Freeze-all policy”: novo
paradigma em reprodução
assistida?

Edson Borges Junior (SP)



FERTILITY



 Acesse nosso blog  

Faça sua pesquisa...



FERTILITY ▾

SERVIÇOS ▾

TRATAMENTOS

ÁREA MÉDICA ▾

ÁREA DO PACIENTE ▾

CURSOS

PUBLICAÇÕES ▾

CONTATO ▾

<http://fertility.com.br/producao-cientifica-2016/>



Quais os problemas da FIV atualmente?

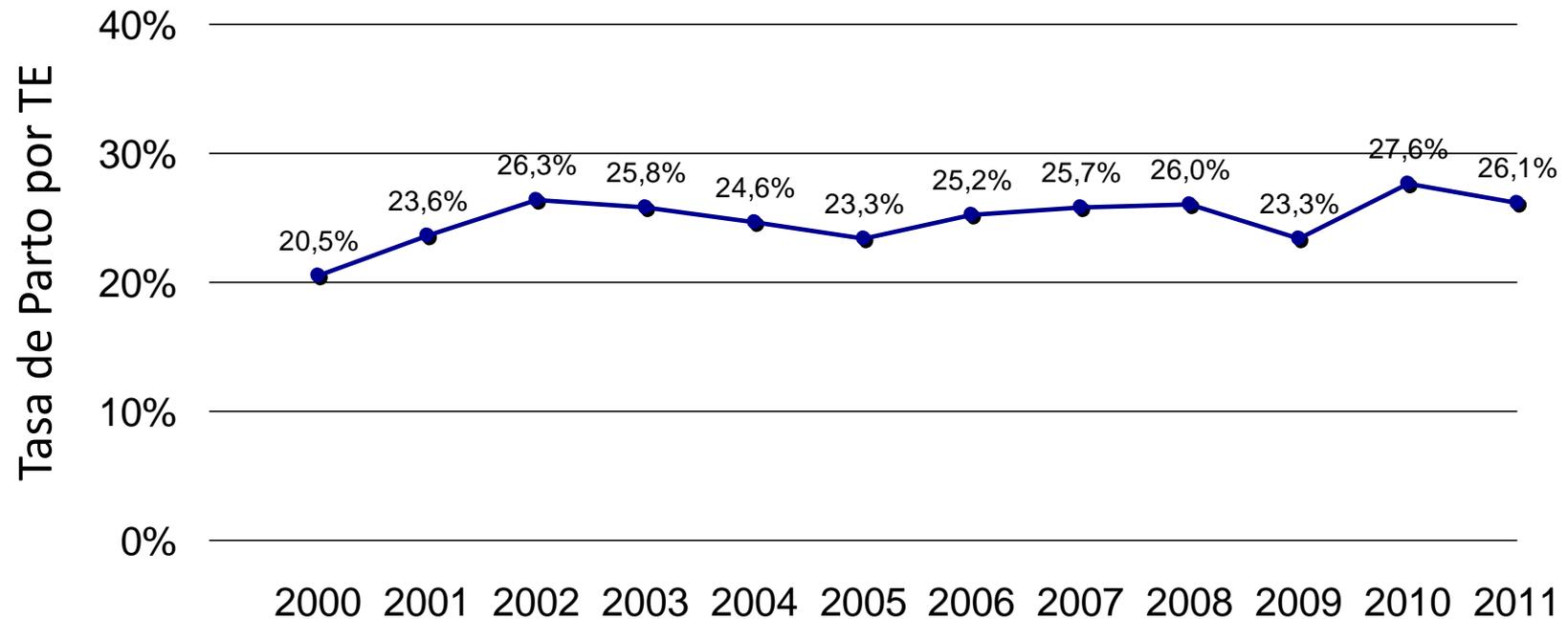
- **Hiperestimulação ovariana**
- **Taxas de sucesso estáticas**
- **Maus resultados obstétricos e perinatais**

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



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!

Algo diferente...

**Estimulação
ovariana**



**Transferência
embrionária**



FERTILITY



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



FERTILITY

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

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



FERTILITY

Transferência de embriões congelados

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

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

Risco mais baixo de gestação ectópica

human
reproduction

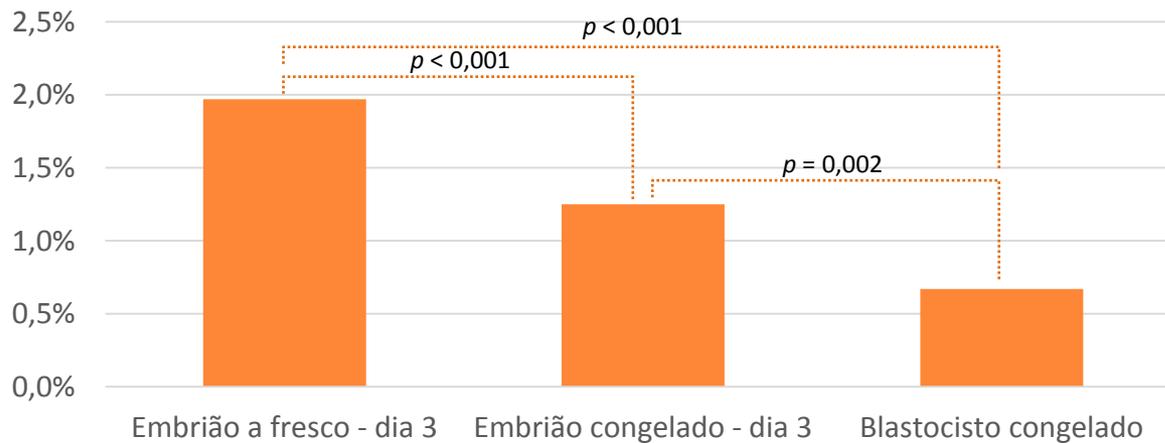
ORIGINAL ARTICLE *Early pregnancy*

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

Taxa de Gestação Ectópica



FERTILITY

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

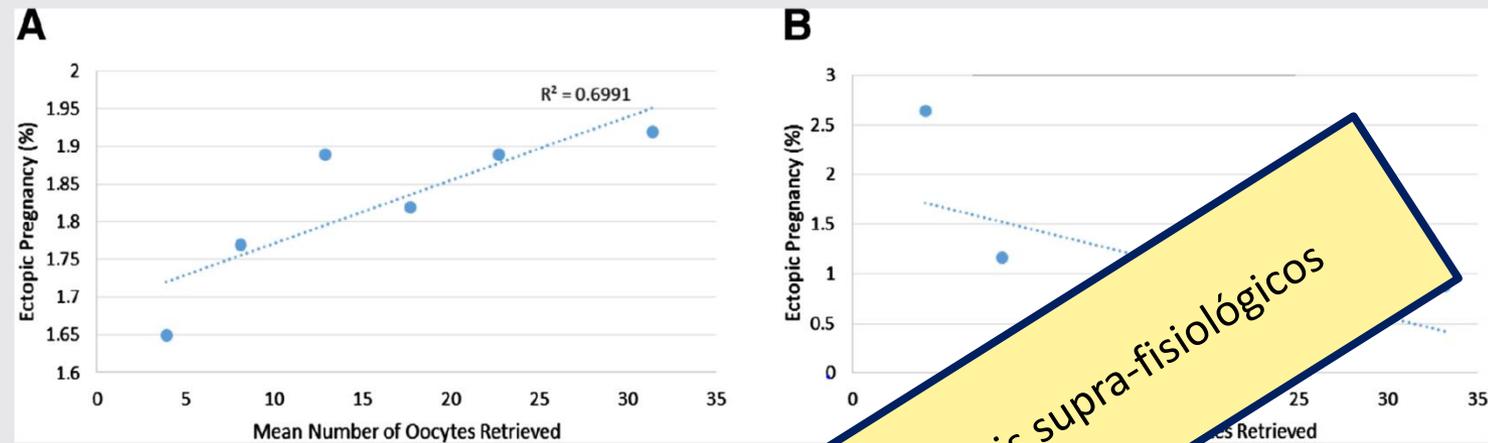
^a Division of Reproductive Endocrinology and Infertility and ^b Department of Biostatistics and Bioinformatics, Duke University, Durham, North Carolina

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



FERTILITY

FIGURE 1



Ectopic pregnancy rates in (A) autologous and (B) donor/recipient IVF cycles are related to 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	6-15	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	1.85	1.77	1.89	1.82	1.89	.04
Donor	2.64	1.17	0.73	0.77	0.88	.18

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

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

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

Increased risk of preterm birth and low birthweight with very high number of oocytes following IVF: an analysis of 65 868 singleton live birth outcomes

Sesh Kamal Sunkara^{1,*}, Antonio La Marca², Paul T. Seed³,
and Yacoub Khalaf³

¹Aberdeen Fertility Centre, Aberdeen Maternity Hospital, Aberdeen, UK ²Mother-Infant Department, Institute of Obstetrics and Gynaecology, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy ³King's College London, London, UK

- Ciclos com transferência de embriões “a fresco”
- Número de ovócitos recuperados > 20 vs. 10 – 15 ovócitos
- Piores resultados obstétricos e perinatais

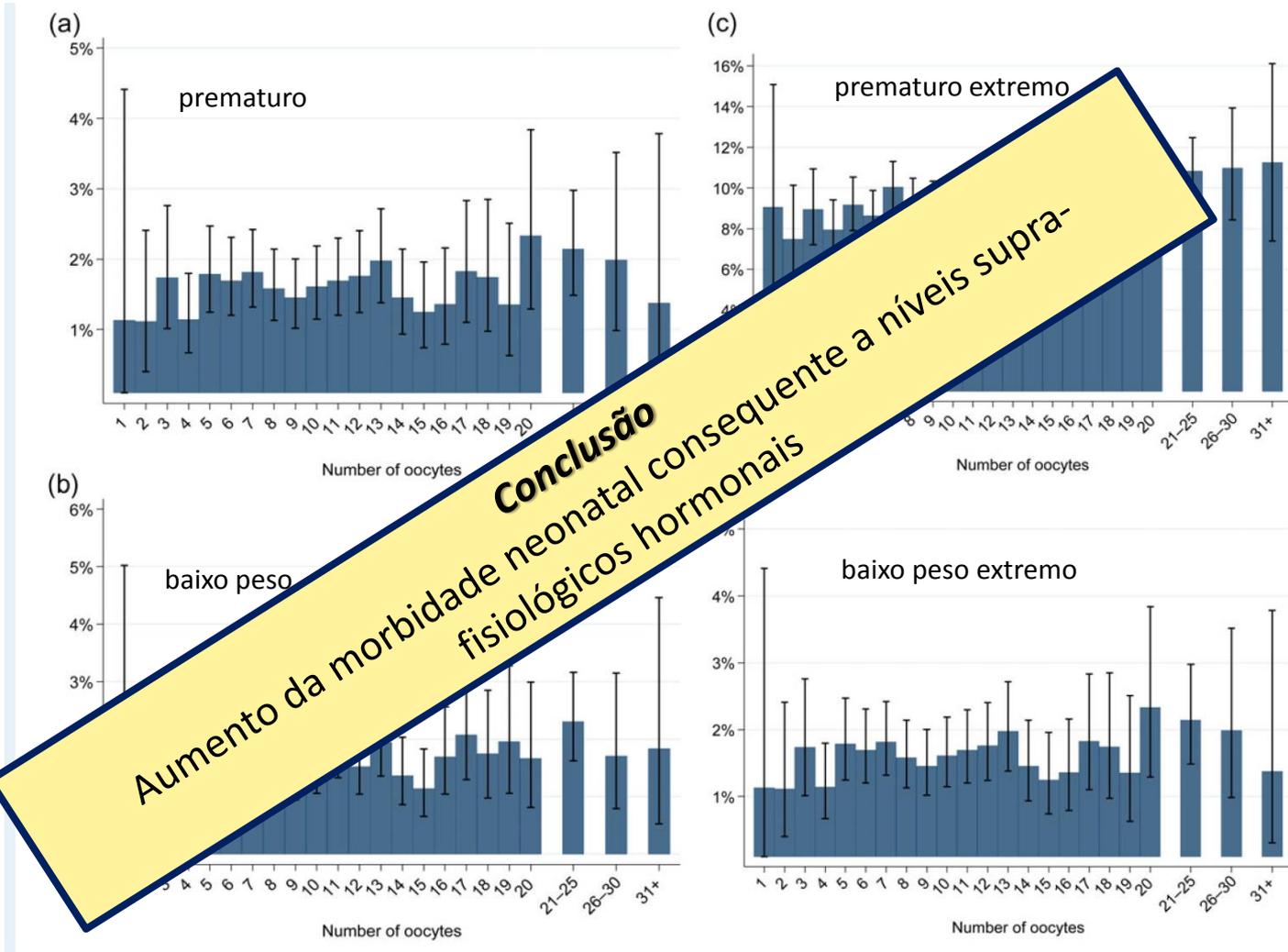
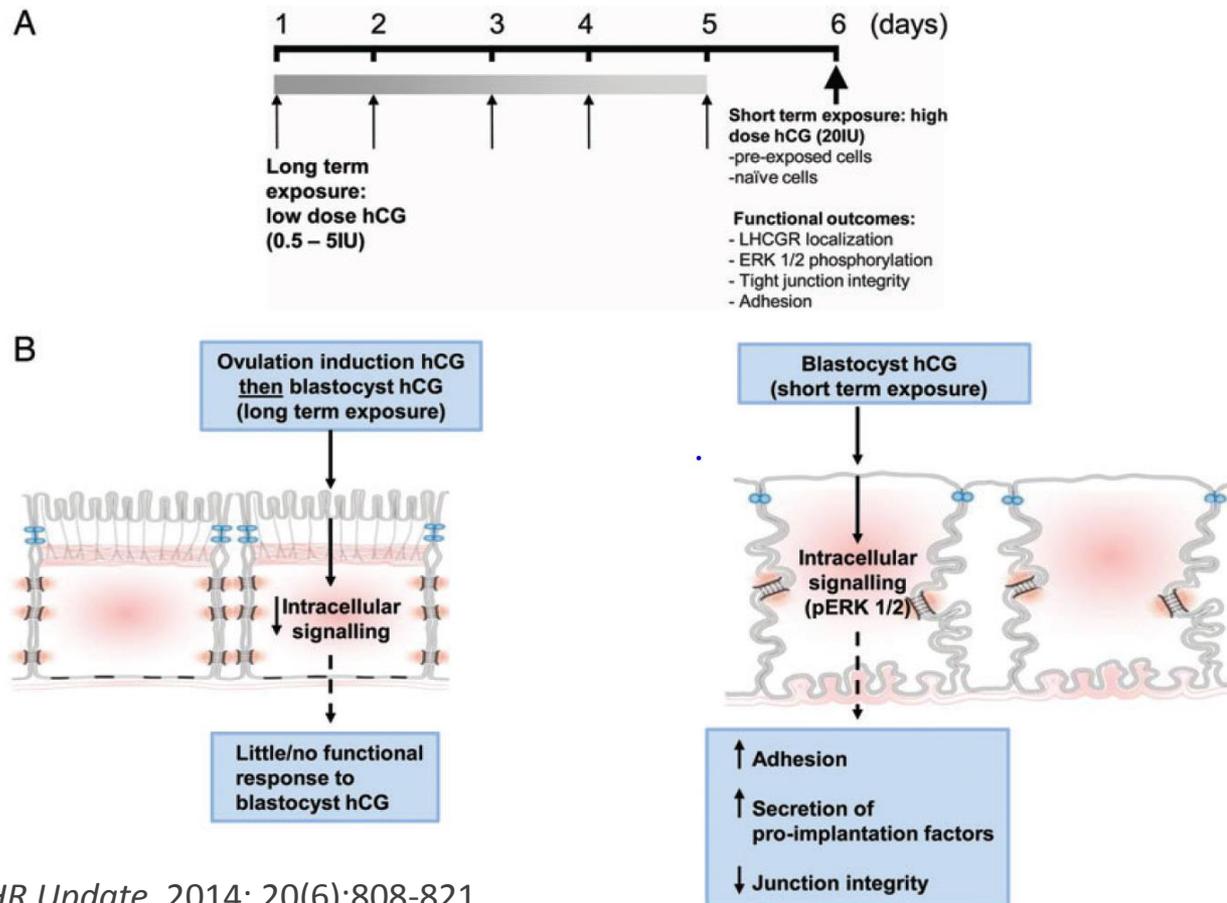


Figure 3 Association between oocyte number and adverse obstetric outcomes. (a) Pre-term birth. (b) Early preterm birth (c) Low birthweight (d) Very low birthweight.

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)

Neonatal health including congenital malformation risk of 1072 children born after vitrified embryo transfer

F. Belva^{1,*}, M. Bonduelle¹, M. Roelants², G. Verheyen³,
and L. Van Landuyt³

Table V Unadjusted and adjusted ORs for neonatal characteristics in singletons and twins following vitrified embryo transfer compared with fresh embryo transfer.

Neonatal outcome	Singletons		Twins	
	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
Low birthweight	0.83 (0.59–1.1)	0.76 (0.457–1.28)	0.44 (0.24–0.79)	0.53 (0.20–1.44)
Small-for-gestational age	0.62 (0.45–0.87)	0.55 (0.34–0.90)	0.62 (0.40–0.96)	0.46 (0.20–1.04)
Large-for-gestational age	2.22 (0.77–6.44)	1.85 (0.42–8.06)	/	/
Preterm delivery	1.08 (0.80–1.43)	0.91 (0.57–1.43)	1.02 (0.74–1.41)	1.40 (0.74–2.66)
Perinatal death	0.94 (0.39–2.26)	0.97 (0.40–2.36)	0.35 (0.12–1.04)	0.37 (0.12–1.10)
Major congenital malformations	0.93 (0.53–1.63)	0.91 (0.47–1.78)	0.87 (0.04–19.6)	0.88 (0.15–4.96)

Adjusted for treatment variables (number of embryos transferred and embryo stage at vitrification/transfer: cleavage-stage or blastocyst) and maternal characteristics (age, BMI, parity, smoking and pregnancy-induced hypertensive disorder).

Parâmetros da saúde neonatal, incluindo malformações congênitas em únicos ou gêmeos nascido após vitrificação embrionária, são similares ou um pouco melhores que aqueles nascidos por transferência de embriões frescos

Freeze-all, oocyte vitrification, or fresh embryo transfer? Lessons from an egg-sharing donation program

Daniela Paes Almeida Ferreira Braga, D.V.M., Ph.D.,^{a,b,c} Amanda Souza Setti, M.Sc.,^{a,c}
Rita Cássia Sávio Figueira, Ph.D.,^a Matheus de Castro Azevedo, B.Sc.,^a Assumpto Iaconelli Jr., M.D.,^a
Edson Guimarães Lo Turco, D.V.M., Ph.D.,^b and Edson Borges Jr., M.D., Ph.D.^{a,b,c}

^a Fertility–Medical Group; ^b Disciplina de Urologia, Área de Reprodução Humana, Departamento de Cirurgia, Universidade Federal de São Paulo; and ^c Instituto Sapientiae–Centro de Estudos e Pesquisa em Reprodução Humana Assistida, São Paulo, Brazil

Fertility and Sterility® Vol. 106, No. 3, September 1, 2016



FERTILITY

5.440 óvulos

425 pacientes

ICSI:
4.585 embriões obtidos

1.376 embriões cultivados
para 128 ciclos de
transferência a fresco

Grupo Transferência a Fresco

3.209 embriões
criopreservados

3.160 embriões viáveis
aquecidos para 297 ciclos de
freeze all

Grupo Freeze All

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

Grupos	Transferência a Fresco	<i>Freeze All</i>	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

Freeze-all, oocyte vitrification, or fresh embryo transfer? Lessons from an egg-sharing donation program

Daniela Paes Almeida Ferreira Braga, D.V.M., Ph.D.,^{a,b,c} Amanda Souza Setti, M.Sc.,^{a,c}
 Rita Cássia Sávio Figueira, Ph.D.,^a Matheus de Castro Azevedo, B.Sc.,^a Assumpto Iaconelli Jr., M.D.,^a
 Edson Guimarães Lo Turco, D.V.M., Ph.D.,^b and Edson Borges Jr., M.D., Ph.D.,^{a,b,c}

^a Fertility–Medical Group; ^b Disciplina de Urologia, Área de Reprodução Humana, Departamento de Cirurgia, Universidade Federal de São Paulo; and ^c Instituto Sapientiae–Centro de Estudos e Pesquisa em Reprodução Humana Assistida, São Paulo, Brazil

Fertility and Sterility® Vol. 106, No. 3, September 1, 2016

TABLE 2

Comparison of oocyte/embryo survival rate, total usable embryos rate, and clinical outcomes considering the status of transferred embryos.

Variable	Group			P value
	Fresh cycles (n = 128)	Thaw cycles (n = 297)	Banked donor egg (n = 425)	
Oocyte/embryo survival rate	NA	98.6 (3,165/3,209) ^b	95.1 (2,635/2,770) ^a	<.001
Total usable embryos rate	36.4 (501/1,376) ^c	NA	39.7 (846/2,128) ^d	.047
Pregnancy rate	39.8 (51/128) ^e	71.4 (212/297) ^f	49.6 (211/425) ^g	<.001
Miscarriage rate	9.4 (5/53)	10.8 (23/212)	12.8 (21/164)	.679
Implantation rate	37.2 ± 41.1 ^h	67.3 ± 38.4 ⁱ	43.0 ± 41.0 ^j	<.001

Note: Data presented as % (n/N) or mean ±SD. Fresh oocytes and fresh embryos = fresh cycles group; fresh oocytes and vitrified embryos = thaw cycles group; and vitrified oocytes (banked donor egg group). Superscripts: a ≠ b; c ≠ d; e ≠ f ≠ g; h ≠ i ≠ j. NA = not applicable.

Braga. Erratum. *Fertil Steril* 2016.

Freeze-all, oocyte vitrification, or fresh embryo transfer? Lessons from an egg-sharing donation program

Daniela Paes Almeida Ferreira Braga, D.V.M., Ph.D.,^{a,b,c} Amanda Souza Setti, M.Sc.,^{a,c}
 Rita Cássia Sávio Figueira, Ph.D.,^a Matheus de Castro Azevedo, B.Sc.,^a Assumpto Iaconelli Jr., M.D.,^a
 Edson Guimarães Lo Turco, D.V.M., Ph.D.,^b and Edson Borges Jr., M.D., Ph.D.,^{a,b,c}

^a Fertility–Medical Group; ^b Disciplina de Urologia, Área de Reprodução Humana, Departamento de Cirurgia, Universidade Federal de São Paulo; and ^c Instituto Sapientiae–Centro de Estudos e Pesquisa em Reprodução Humana Assistida, São Paulo, Brazil

Fertility and Sterility® Vol. 106, No. 3, September 1, 2016

TABLE 3

Regression analyses results for the effect of oocyte cryopreservation, embryo cryopreservation, and fresh embryo transfers on pregnancy and implantation.

Variable	Experimental group		
	Fresh cycles	Thaw cycles	Banked donor egg
Implantation			
Fresh cycles	–	RC = 11.5% ^a	RC = 3.5% ^a
Banked donor egg	–	RC = 5% ^a	–
Pregnancy			
Fresh cycles	–	OR: 1.83; ^a CI: 1.35–2.48 ^a	OR: 1.24; ^a CI: 1.16–1.38 ^a
Banked donor egg	–	OR: 1.27; ^a CI: 1.17–1.44 ^a	–

Note: Regression coefficient (RC), odds ratio (OR), or 95% confidence interval (CI) after adjustment for endometrial thickness, serum progesterone level on human chorionic gonadotropin (hCG) trigger, serum estradiol level on hCG trigger, total dose of follicle-stimulating hormone used for ovarian stimulation, and the quality of transferred embryos, using binary logistic regression or linear regression analyses.

^a Significant.

Braga. Erratum. Fertil Steril 2016.

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 / baixa

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

Transferência eletiva de embriões congelados para todos: pronta para ser adotada?

- Embora a maior vantagem do “freeze all” seja a potencial eliminação da SHEO, vários outros fatores suportam esta estratégia....

Blockeel, *et al Hum Reprod.* 2016; 31(6):491-496

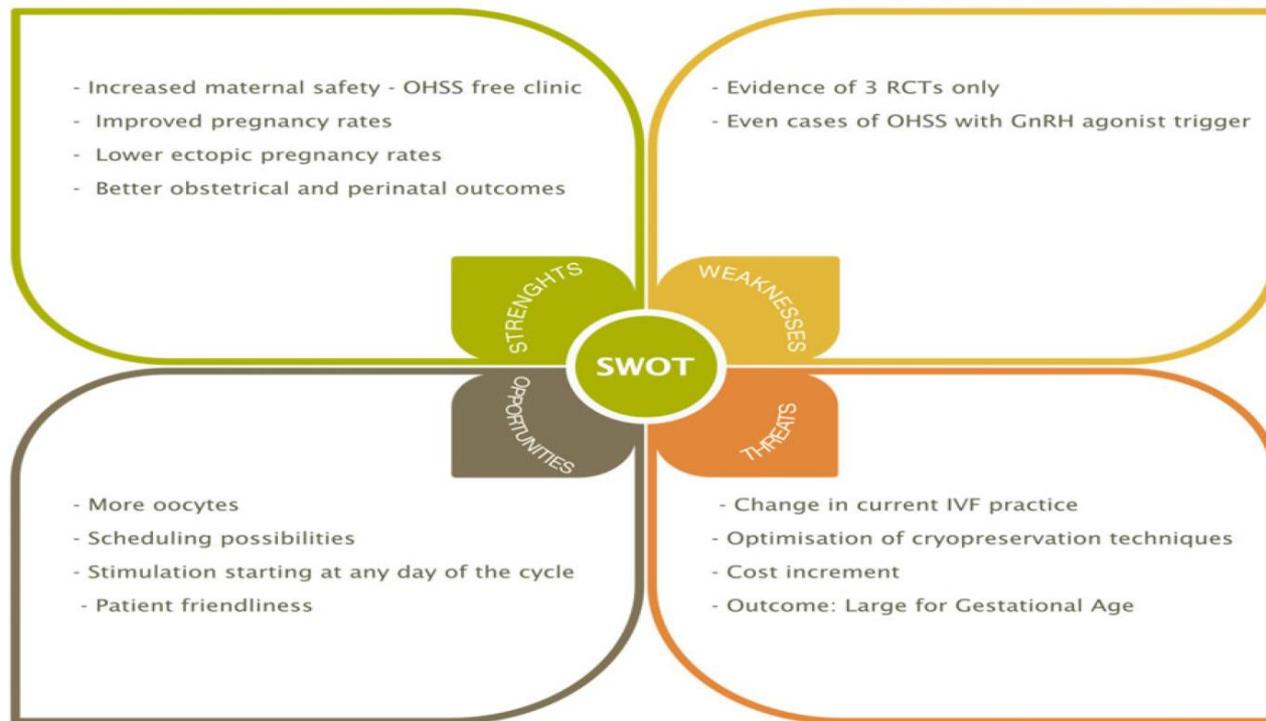


Figure 2 SWOT analysis of a freeze-all strategy. OHSS, ovarian hyperstimulation syndrome.

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.



Novo paradigma....



**Criopreservação
de todos os
embriões!!**



FERTILITY