

Sociedade Brasileira de Reprodução Humana

Boletim SBRH

Ano 11 | Nº 3 | Julho/Agosto/Setembro 2013

The winning sperm | Lennart Nilsson, 1965



FERRING

O ELO ENTRE O SONHO E A REALIDADE.

Estamos juntos com você nesta caminhada rumo à fertilidade. Além da alta tecnologia em medicamentos para reprodução humana, buscamos trabalhar em parceria com as necessidades dos médicos, proporcionando educação médica continuada de qualidade.

Saiba mais: www.iffs-uit.com



Sociedade Brasileira de Reprodução Humana (SBRH)

Fundada em 1947 pelo Prof. Dr. Arthur Campos da Paz
Av. Jandira, 257 – 14º andar, Conj. 146 – 04080-001 - São Paulo – SP
Tel/fax: (11) 5055 – 6494/5055-2438
www.sbrh.org.br

Diretoria (Biênio 2013-2014)
Presidente: Mariangela Badalotti
1ª Vice-Presidente: João Pedro Junqueira Caetano
2ª Vice-Presidente: Eduardo Borges da Fonseca
Secretário Executivo: Mario Cavagna Neto
Secretário Adjunto: Antônio Cesar Paes Barbosa
Tesoureiro: Nilka Fernandes Donadio
Tesoureiro Adjunto: Ana Virginia Gama Manduca
Diretor Científico: Artur Dzik
Presidente do Conselho de Delegados: Luiz Augusto Antonio Batista

Boletim SBRH (Biênio 2013-2014)
Comissão Editorial: Mariangela Badalotti, Adriana Arent e Rafaella Petracco
Projeto Gráfico, Diagramação e Coordenação: Fábrika de Propaganda
Revisão e Edição: Fábrika de Notícias
Tiragem: 4.000 exemplares

Créditos Fotográficos
Capa: Foto Histórica - The winning sperm | Lennart Nilsson, 1965
Anúncio Contracapa: EMBRATUR
Página 16: Abrahão Ferreira

EDITORIAL

A atualização científica dos associados é um dos grandes objetivos da SBRH. Neste boletim trazemos uma matéria especial sobre o Congresso da Sociedade Européia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE), ocorrido em julho, em Londres.

A sessão Laboratório em Foco aborda um tema extremamente atual, o cultivo embrionário por *time lapse monitoring system*, e quem nos fala a este respeito é a embriologista Raquel Cossello. E seguindo na pauta de tecnologia, um dos temas de Educação Continuada é a Telemedicina, abordado pelo grupo de pesquisa coordenado por Antônio Helio Oliani.

O delegado do Mato Grosso, Aldair Kotecki, comenta uma revisão sistemática e metanálise sobre transferência de embriões a fresco e congelados.

Sabemos que as questões ambientais e nutricionais tem desempenhado um papel crescente na esfera reprodutiva. Alerta a estes fatos, este Boletim SBRH traz, na seção Ponto de Vista, uma entrevista com o nutricionista Gabriel de Carvalho sobre Nutrição Funcional em Reprodução e um artigo de Dirceu Mendes Pereira sobre Ecossistema e Infertilidade, como mais um tema de Educação Continuada.

Outro tema de Educação Continuada é o Frax, índice que dá a probabilidade de risco de fratura, cuja importância e limitações são abordadas por Almir Urbanetz.

Este Boletim traz ainda algumas novidades e avanços da ciência, atualização em diagnóstico e proposta de nova nomenclatura, bem como os eventos realizados das delegacias de Brasília, Recife e Palmas.

Boa leitura!



Mariangela Badalotti
Presidente SBRH

Sumário

04 | Artigo Especial: ESHRE

08 | Laboratório em Foco: Cultura embrionária em *time-lapse monitoring system*

12 | Avanços da Ciência

13 | Educação Continuada em Reprodução Humana

14 | Ponto de Vista: Nutrição funcional em reprodução

16 | Educação Continuada

18 | Artigo Comentado

19 | Atualização

20 | Educação continuada: FRAX

21 | AGENDA

22 | EVENTOS



FALE FERRING
0800 772 4656

Laboratórios Ferring - Brasil
Pça. São Marcos, 624 - 1º andar
05455-050 - São Paulo - Brasil
PABX - 55 11 3024.7500
sacbr@ferring.com

Cód. MENAN1201 - Ago/2012

Material de uso exclusivo à Classe Médica.



ESHRE ANNUAL MEETING 2013

De 7 a 10 de julho, em uma Londres surpreendentemente ensolarada, ocorreu o Congresso Anual da Sociedade Européia de Reprodução Humana e Embriologia. O evento contou com o número *record* de 10.007 congressistas.

Na sessão de abertura, Victor Gomel fez uma conferência em homenagem a Robert Edwards. Descreveu-o como um gigante da ciência, cuja humildade e bondade nunca o deixaram ignorar seus semelhantes.

Ainda na sessão de abertura, Ahlstrom Asiling apresentou os parâmetros morfológicos para prever a viabilidade de blastocistos. Seu artigo teve o maior número de *downloads* de texto completo durante os seis primeiros meses após

a publicação. Trata-se de uma análise retrospectiva dos resultados de 1117 transferências de um único blastocisto fresco. Os parâmetros utilizados foram: grau de expansão da blastocela e aspecto do trofoectoderma e da massa celular interna. Os resultados demonstraram que os três parâmetros tem efeito significativo sobre nascidos vivos, mas com o ajuste para fatores de confusão, o número e coesão das células do trofoectoderma foi o único fator preditor independente estatisticamente significativo de nascido vivo.

Foram premiados sete trabalhos, que apresentaremos a seguir, bem como os resumos de alguns dos que foram sugeridos para a imprensa.

Basic Science Award for oral presentation

DNA profiling of culture medium as a novel, non-invasive tool for embryo assessment - P. Scaruffi (Italy)

Foi analisado o meio em que foram cultivados 720 embriões para quantificação de DNA. Após a purificação, gDNA e mtDNA foram quantificados por PCR específica. A análise estatística demonstrou correlações entre o conteúdo de DNA, a morfologia do embrião e o potencial de desenvolvimento embrionário *in vitro*.

O meio de cultivo dos embriões de má qualidade apresentou maior quantidade de DNA quando comparado com o meio dos embriões de alto grau, o que sugere que o perfil de DNA do meio de cultura é um marcador objetivo da qualidade embrionária. Em particular, o perfil de DNA está significativamente associado à fragmentação. Intrigantemente, embriões que atingiram o estágio de blastocisto apresentam maior nível de mtDNA no meio.

Grande conteúdo de gDNA e mtDNA, correlacionado com a taxa de fragmentação de embriões, sugere que os fragmentos são corpos apoptóticos ou detritos de citoplasmática anuclear que se formam durante a clivagem. Eliminar os blastômeros apoptóticos/degenerados (contendo gDNA) ou detritos (contendo mtDNA) pode estar relacionado com a competência do embrião. ►

TRABALHOS
PREMIADOS

Em particular, a grande quantidade de mtDNA detectada em meios de embriões fragmentados que formam um blastocisto sugere que a fragmentação tenha papel na homeostase do embrião, o que poderia contribuir para remover blastômeros defeituosos.

Clinical Science Award for poster presentation

Embryonic human chorionic gonadotropin (hCG) in spent culture medium may tell embryo viability in IVF-ET program: a multi-center study - J. Li (China)

Foi dosado hCG no meio de cultivo de 719 embriões de dia 3, de dia 5, frescos ou congelados, através de eletroquimioluminescência.

Foi detectada concentração mais elevada de beta- hCG, no subgrupo de blastocistos frescos com cavidade expandida e o nível mais baixo nos embriões com desenvolvimento atrasado ($p < 0,001$). Não houve diferença entre FIV, ICSI ou PGD.

A concentração de beta-hCG embrionário tem correlação positiva com a taxa de implantação ($r = 0,56$, $p < 0,001$), podendo ser um parâmetro de seleção embrionária para transferência.

Clinical Science Award for oral presentation

Cancer Risk in Children Born After Assisted Conception – C. Williams (UK)

Este foi um grande estudo de base populacional realizado pela associação de dados da *Human Fertilisation & Embryology Authority* (HFEA, o órgão que regula a Reprodução Assistida no Reino Unido) e do *UK's National Registry of Childhood Tumours* (NRCT). Os registros das 106.381 crianças nascidas entre 1992-2008 por reprodução assistida (RA) no Reino Unido foram ligados aos registros do ECNR para calcular o número de crianças que desenvolveram câncer. O índice de câncer na coorte de RA foi comparado com a taxa da população e os resultados mostraram que não houve risco global aumentado de câncer em crianças de RA que nasceram durante 17 anos de estudo. No total, 108 cânceres foram identificados nas crianças de RA, número comparável com os 109,7 casos esperados para a população geral. Além disso, nenhuma das crianças nascidas de RA que desenvolveu câncer teve registro de co-morbidade consistente com um transtorno de *imprinting*. Este dado também é importante, pois a possibilidade de aumento do risco de câncer em crianças de RA foi sugerida pela descoberta de alteração dos padrões epigenéticos em embriões.

Basic Science Award for poster presentation

Cumulative parenthood rates in 6,507 couples treated by in vitro fertilization - P. Troude (France)

Este trabalho teve como objetivo estimar a taxa de parentalidade cumulativa a longo prazo – incluindo gestação espontânea (GE) e adoções – e estudar os fatores associados à interrupção precoce da FIV e a nascimentos espontâneos, em 6.507 casais que iniciaram um ciclo de FIV. Sete a 9 anos após o início da FIV, a taxa de parentalidade acumulada foi estimada em 60%, incluindo nascidos vivos após FIV e em concepção espontânea. Quando as adoções também foram considerados, a taxa de parentalidade acumulada atingiu 71%. Depois de um primeiro ciclo de FIV falhou, pouco mais de um casal em cada quatro (26%) interromperam o tratamento, sendo a maior proporção de descontinuação precoce observada entre os casais com infertilidade inexplicada - o que poderia estar ligado a uma maior chance de gravidez espontânea nesta subpopulação. Entre os casais que ficaram sem filhos após a FIV, 24% teve GE mais tarde; entre os casais que tiveram um filho durante o tratamento médico, 17% também tiveram GE. ►

The Nurses Award

Can a self-administered coping intervention reduce anxiety in women awaiting the outcome of IVF treatment - a randomised controlled trial - H. Ockhuysen (The Netherlands)

O objetivo deste estudo foi investigar o efeito da *Positive Reappraisal Coping Intervention* (PRCI) sobre a ansiedade e a depressão das mulheres enquanto aguardam os resultados de um tratamento de FIV/ICSI.

Foi um estudo randomizado, duplo cego, que durante um período de 2 anos avaliou 372 mulheres submetidas à FIV/ICSI. O grupo de estudo recebeu um folheto explicativo com 10 orientações positivas de enfrentamento.

As mulheres avaliaram o PRCI como fácil de usar, útil e prático, mas não houve efeito significativo sobre a ansiedade e a depressão. Como a avaliação foi positiva e o PRCI é de baixo custo, os autores sugerem que poderia ser oferecido para o período de espera em um tratamento de FIV / ICSI.

The ART Laboratory Award

Evaluation of the frozen embryo stock and destination of the frozen embryos in a large scale cryopreservation program - B. Desmet (Belgium)

Essa avaliação teve como objetivo investigar o intervalo de tempo entre a transferência de embriões a fresco e os supranumerários congelados, a partir da implementação de um período restrito de armazenamento de embriões – 5 anos. Foi também analisada a escolha do destino dos embriões após o prazo de expiração da criopreservação, definido previamente pelo casal.

Esta análise mostra que, dentro do período de um ano após o congelamento, 44,7% dos embriões foram descongelados para transferência. Cinquenta e sete por cento dos casais decidiram doar seus embriões para pesquisa científica, 26,4% doar para outros casais e 16,4% decidiram pela destruição dos mesmos.

Estes resultados são úteis para a política e organização do armazenamento, e dá uma ideia sobre a disponibilidade de embriões para fins de investigação científica ou para programa de doação.

The Fertility Society of Australia Exchange Award

Assessment of telomere DNA length in human oocytes and cleavage stage embryos: impact on aneuploidy risk and implantation potential - S. Jaroudi (UK)

A quantidade de DNA dos telômeros, uma medida intimamente relacionado com o comprimento dos telômeros, foi avaliada no genoma total amplificado (GTA) de corpos polares e blastômeros. Os produtos do GTA também foram submetidas a hibridização genômica comparativa por microarray (aCGH), permitindo que os oócitos e embriões correspondentes fossem classificadas como cromossomicamente normais ou aneuploides.

A quantidade de DNA dos telômeros foi avaliada por PCR em tempo real e o comprimento dos telômeros foi inferido a partir destes resultados. Foram analisados 97 corpos polares e 117 blastômeros.

A medição isolada do comprimento dos telômeros não permitiu a detecção confiável de aneuploidia em oócitos e embriões em estágio de clivagem. Entretanto, a redução do comprimento dos telômeros foi intimamente associada com a presença de vários cromossomos aneuploides em embriões. A redução do comprimento dos telômeros foi associada à diminuição do potencial de implantação, tanto em oócitos como em embriões em estágio de clivagem. ►

ALGUNS TRABALHOS para a IMPRENSA

Early life influences on testicular function in adulthood using the Western Australian pregnancy (Raine) cohort – Roger Hart et al.

Estudo baseado em 20 anos de seguimento de um dos maiores grupos de estudo do mundo, sugere que a exposição a vários fatores intraútero e no início da vida pode levar a alteração dos parâmetros seminais na idade adulta e, potencialmente, a um declínio na fertilidade masculina. O estudo constatou que crescimento fetal restrito, tabagismo materno e menor crescimento durante a infância estão associados com diminuição da função testicular na vida adulta.

First pregnancies with a simplified IVF procedure: a crucial step to universal and accessible infertility care – Elke Klerckx et al.

O sistema de cultura de baixo custo, conhecido como tWE, baseia-se num sistema de incubadora que consiste em dois tubos de vidro. O primeiro tubo serve como gerador de CO₂ a partir de uma reação química entre ácido cítrico e bicarbonato de sódio, que põe em equilíbrio o meio de cultura no segundo tubo. A conexão entre os tubos - feita através de agulhas e tubos - pode ser removida quando o meio de cultura estiver equilibrado. Os oócitos e os espermatozoides são injetados no tubo no por meio de uma seringa. A fertilização e o desenvolvimento do embrião são avaliados através das paredes do tubo.

Em 23 mulheres com menos de 36 anos, com no mínimo oito oócitos e sem fator masculino severo, o índice de gravidez foi de 30,4%. São necessários no mínimo 1000 espermatozoides móveis por oócito para obter taxas de fertilização aceitáveis no sistema de laboratório tWE. O primeiro bebê nasceu em dezembro de 2012, saudável.

O estudo foi realizado em um centro de fertilização in vitro de alta tecnologia, e é necessário comprovar se é possível obter resultados aceitáveis em países com poucos recursos.

OBS: este foi o assunto que atraiu a maior cobertura da mídia e foi divulgado por todos os cantos do mundo.

Association of urinary phthalate (UrP) metabolite concentrations with ovarian response and early in-vitro fertilization (IVF) outcomes – Irene Souter et al.

Os ftalatos – usados na produção de plástico e na manufatura de cosméticos – fazem parte dos grupo dos "disruptores endócrinos" e tem conhecido efeito negativo sobre a fertilidade masculina. Entretanto, ainda existe pouca investigação em relação à mulher, apesar da alta exposição a estes compostos químicos.

Este estudo demonstrou que a exposição aos ftalatos - medida pelos níveis de metabolitos de ftalato na urina - está associada com a redução da fertilidade, quando avaliada a resposta ao tratamento de FIV. O número de oócitos e o índice de implantação foram inversamente proporcionais à concentração de ftalatos na urina.

Do working schedules influence early reproductive outcomes - a meta-analysis - Linden Stocker et al.

Trabalhar em turnos alternados incentiva a privação do sono e padrões de atividade fora do ritmo circadiano. Este estudo é uma meta- análise dos artigos publicados entre 1969 e janeiro de 2013, sobre o impacto de horários de trabalho não-padrão (incluindo o trabalho noturno e turnos mistos), sobre a fertilidade feminina.

O estudo, que incluiu dados de 119.345 mulheres, constatou que aquelas que trabalhavam alternando turnos diurnos e noturnos, tiveram 33% a mais de alteração menstrual do que aquelas que trabalham em horário regular, e um aumento de 80% na taxa de infertilidade. As mulheres que trabalhavam apenas à noite apresentaram maior índice de abortamento. ■

Cultura embrionária em *time-lapse monitoring system*

SBRH - O que é este sistema?

Raquel Cossello - O sistema *time lapse* é uma tecnologia caracterizada pela obtenção de imagens através de um sistema de monitoramento em tempo real que avalia os embriões dentro da incubadora durante os dias de cultivo no laboratório. Esse acompanhamento do desenvolvimento embrionário é realizado por câmeras instaladas próximas à placa de cultivo dos embriões e diretamente conectadas a uma central de computador. As imagens que aparecem na tela do computador são exatamente o retrato do que está acontecendo com o embrião dentro da incubadora naquele momento.

Sendo assim, o monitoramento dos embriões é feito sem a necessidade de removê-los da incubadora. A ideia aqui é evitar a exposição ao ambiente externo, e à mudança de temperatura e pH, que poderiam ser danosos ao seu desenvolvimento.

SBRH - Como é feita a seleção embrionária?

Raquel Cossello - Os critérios de avaliação por *time lapse* diferem do sistema de classificação morfológica utilizado pelos embriologistas, por avaliar o tempo de desenvolvimento celular dos embriões. A análise morfológica realizada rotineiramente pelos embriologistas permite somente uma avaliação estática da qualidade embrionária, enquanto que o sistema de *time lapse* permite, além da morfológica, uma análise dinâmica dos diferentes eventos que ocorrem com o embrião durante seu desenvolvimento. A seleção embrionária é realizada a partir das centenas de fotos que são tiradas durante o seu desenvolvimento. No momento em que o embriologista seleciona o embrião a ser transferido seguindo os critérios morfológicos, poderá também fazer com que a sequência de imagens obtidas durante o cultivo seja transformada em

Embriologista formada em Ciências Biológicas;
Mestre em Tocoginecologia;
Pós-graduação lato sensu em Reprodução Assistida;
Coordenadora do Laboratório de Reprodução Humana do Hospital Sírio Libanês – São Paulo.



um vídeo e a velocidade do desenvolvimento embrionário, calculada. Assim, é possível comparar se o melhor embrião, escolhido a partir de critérios morfológicos, também se destaca, seguindo os critérios cinéticos.

Todos os embriões de um casal podem atingir o estágio de blastocisto após cinco dias de cultivo, quando atingem mais de cem células. No entanto, além de atingir esse objetivo, precisam que a velocidade e a constância da multiplicação celular obedeçam a um padrão pré-estabelecido. Quanto mais próximo do padrão, melhores são, e mais chances têm de implantar e se desenvolver no útero.

SBRH - Quais são as vantagens deste sistema?

Raquel Cossello - A principal vantagem da utilização do sistema de avaliação por *time lapse* é o fato de não precisar retirar o embrião da incubadora para realizar a avaliação morfológica diária. Essa ausência de exposição evita que os embriões sofram com a variação da concentração de gases atmosféricos, luminosidade, temperatura e consequente alteração de pH que poderá influenciar negativamente as sucessivas divisões celulares ao longo do cultivo.

As outras vantagens estão relacionadas ao sistema de classificação cinética a partir de avaliações temporais obtidas pelo sistema. Além da classificação morfológica, o embriologista tem a disposição diversos eventos importantes durante o cultivo, que facilitarão a escolha do melhor embrião no momento da transferência.

Pelo fato de ter a disposição mais um critério de avaliação ►

embrionária, a necessidade de transferir mais de um embrião em mulheres jovens sem falhas anteriores acaba sendo descartada. Isso se deve ao fato de o sistema de *time lapse* fornecer informações precisas sobre o desenvolvimento do embrião, facilitando, assim, a escolha do melhor embrião e a consequente diminuição das gravidezes múltiplas.

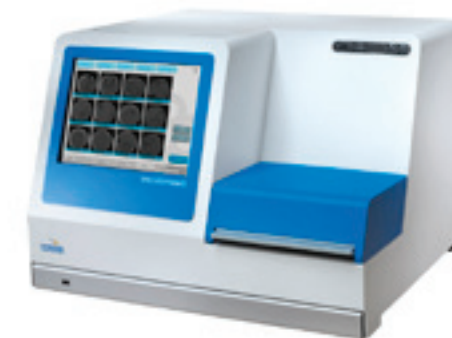
Outra vantagem inovadora do equipamento é a possibilidade de avaliar os embriões (que estão em cultivo dentro da incubadora), a qualquer momento e em qualquer lugar, a partir do acesso remoto. Esse acesso permite que o embriologista faça a avaliação do embrião da sua própria casa, sem a necessidade de estar presente no laboratório. O embriologista poderá ainda, colocar o equipamento no modo "live" e então visualizar o comportamento do embrião no exato momento da sua avaliação, simulando a análise feita em um microscópio invertido dentro do laboratório.

A proposta da tecnologia é de nos primeiros dias de desenvolvimento, ainda nas fases iniciais, apontar qual é o melhor embrião, baseando-se nos diferentes tempos de divisão celular. Segundo alguns estudos, já no estágio de zigoto é possível prever os embriões com maior potencial de formarem blastocistos, bem como aqueles com maior chance de alteração genética e implantação, o que permitiria que a transferência dos embriões ocorresse em qualquer fase inicial de desenvolvimento. O sistema também é útil quando o embriologista, por razões específicas, opta pelo cultivo estendido, pois além da avaliação morfológica do blastocisto no quinto dia, a cinética de todos os eventos é avaliada, e, então, o blastocisto escolhido, levando em consideração os dois tipos de critérios disponíveis.

SBRH - O uso deste sistema aumenta os índices de gestação?

Raquel Cossello - Há relatos na literatura de um aumento em até 20% nas chances de gestação através da utilização do sistema de *time lapse*. Segundo os pesquisadores o aumento se deve ao fato de selecionar o embrião de melhor qualidade morfológica e cinética, com a vantagem da não exposição do embrião ao ambiente externo à incubadora. São pequenas modificações, aliadas ao novo critério de seleção embrionária, que pode auxiliar os casais que buscam uma gravidez saudável a partir dos tratamentos de reprodução assistida.

Figura 1



SBRH - Quais são os critérios para identificar um bom embrião?

Raquel Cossello - Os principais parâmetros são baseados em informações temporais de diversos eventos que ocorrem durante o desenvolvimento do embrião. Além das informações cinéticas, é possível realizar medições importantes, considerando também a avaliação morfológica. Dentre os principais eventos e mensurações, vale destacar: o tempo entre a fertilização e extrusão/união dos pro-núcleos; tempo e duração das clivagens, sejam iniciais ou tardias; atividade dos blastômeros; a sincronia das divisões celulares; número e tamanho de blastômeros; formação dos fragmentos, entre outros.

É importante ressaltar que para que as melhorias da avaliação morfocinética sejam aproveitadas em sua totalidade, faz-se necessário que o embriologista saiba relacionar os novos parâmetros com os usados na avaliação estática. É um mecanismo simples de avaliação, pois inclui somente a análise das imagens obtidas e sua correlação com os eventos embrionários. Essa análise se torna importante para que ocorra um entendimento adicional do comportamento individual de cada embrião, já que a morfologia, nem sempre, consegue prever a implantação embrionária.

Além disso, o uso das imagens de *time lapse* torna-se uma forma de atualização do conhecimento teórico e prático do embriologista.

SBRH - Além da imagem, são disponibilizadas outras informações?

Raquel Cossello - Além das fotos que estão disponíveis na tela do computador durante todo o tempo, o embriologista, a ►

Cultura embrionária em *time-lapse monitoring system*

qualquer momento poderá selecionar todas essas imagens e fazer um vídeo, que será útil na escolha do melhor embrião. Essas imagens apresentadas são uma importante ferramenta, pois é a partir delas que será possível avaliar, por exemplo, como ocorreu a primeira divisão celular. Se essa ocorreu de maneira simétrica e houve formação de duas células iniciais, o embrião poderá estar dentro dos critérios de avaliação, porém, caso a primeira divisão forme um embrião com três células, é sabido que a chance de chegar ao estágio de blastocisto é diminuída.

SBRH - Como são feitas as fotografias?

Raquel Cossello - O sistema é programável e obedece às necessidades do embriologista, pois as fotos podem ser tiradas a cada 15 minutos ou a cada hora. Essas imagens também podem ser obtidas a partir de um único plano focal, ou então, programar o sistema para que scaneie os embriões em diferentes planos (úteis principalmente no estágio de zigoto/formação dos pro-núcleos).

SBRH - Quantos embriões de quantos pacientes podem ser avaliados ao mesmo tempo?

Raquel Cossello - Geralmente são avaliados grupos de até 16 embriões analisados individualmente. Dependendo do

número de câmeras/microscópicos inseridos na incubadora é possível avaliar 6 pacientes simultaneamente por sistema de *time lapse*.

SBRH - Quais são as indicações de uso?

Raquel Cossello - Podem ser considerados melhores candidatos ao uso, pacientes com histórico de falhas de implantação, abortos recorrentes e infertilidade sem causa aparente. Vale ressaltar que as informações obtidas a partir do sistema de monitoramento para pacientes que tem o histórico de falhas anteriores de implantação pode ser uma importante ferramenta na discussão com o casal e com o clínico na tentativa de estabelecer os futuros passos dos tratamentos de reprodução assistida.

SBRH - Quais os sistemas disponíveis no mercado?

Raquel Cossello - Os equipamentos disponíveis no mercado são basicamente dois: o EmbryoScope (Unisense, Fertilitech – Figura 1) e o Primo Vision EVO (Cryo Innovation – Figura 2). O primeiro é caracterizado por ser uma incubadora que permite a obtenção de imagens do embrião em intervalos pré-definidos durante o cultivo até a transferência embrionária. Já o Primo Vision EVO é um pequeno microscópio/câmera que pode ser inserido em uma incubadora vertical e ser controlado por uma estação fora desta. São usadas nesse microscópio placas específicas que permitem o cultivo com embriões em poços individuais, posicionados dentro de uma única gota de meio de cultura, que podem ser identificados e monitorados individualmente e ainda assim fazer parte de um mesmo cultivo em grupo. ■



Figura 2

Veja a obra de arte que fizemos juntos.



Você. Nós. Somos os pais da fertilidade

Merck Serono

Living science, transforming lives

SAC Merck Serono: 0800.113320

Anúncio veiculado em Outubro de 2012.

Merck Serono é uma divisão da Merck.



Avanços & novidades em RH

Primeiro nascimento após triagem de embriões com nova técnica de análise de genoma

A nova técnica de análise do genoma, conhecida como "*next generation sequencing*" (NGS), é um método poderoso para decodificar genomas inteiros. Grandes quantidades de dados de DNA são produzidas a partir de cada amostra testada, revelando, simultaneamente, informações sobre doenças gênicas, anormalidades cromossômicas e mutações mitocondriais.

A NGS parece ultrapassar as maiores desvantagens dos métodos atuais:

- Informação cromossômica completa, cromossomo pode produzir anormalidades reveladoras, muitas vezes responsáveis por aborto.
- Defeitos gênicos graves podem ser identificados ao mesmo tempo.
- A análise pode ser feita em tempo menor (cerca de 16 horas), evitando assim a necessidade de congelamento de embriões enquanto se aguardam os resultados.

- O teste poderá reduzir significativamente os custos dos testes pré-implantacionais, que atualmente são um dispendioso acréscimo para fertilização *in vitro*.

Embriões de boa qualidade proporcionam alta taxa de gestação, e para tanto, a escolha dos melhores gametas se torna importante. Com este pensamento, técnicas para selecionar o "espermatozóide ideal" têm sido desenvolvidas e implantadas ao redor do mundo.

A "PICS" tem como objetivo selecionar espermatozoides "maduros" para serem utilizados na injeção intracitoplasmática do espermatozóide, durante o procedimento de fertilização *in vitro*. Estes espermatozoides "maduros" seriam aqueles capazes de se ligar ao ácido hialurônico (presentes no *cumulus ooforus* do óvulo), com o processo completo da espermiogênese, maturação nuclear e com menos agentes causadores da fragmentação de DNA. A utilização destes espermatozoides selecionados pelo ácido hialurônico tem mostrado bons resultados na taxa de fertilização, implantação, produção de bons embriões e diminuição nas taxas de abortos.

PICS –
*Physiologic
Intracytoplasmic
Sperm Injection*

Pesquisadores "desligam" cromossomo da Síndrome de Down

Foi publicado na *Nature* (Jiang, J. *et al. Nature* <http://dx.doi.org/10.1038/nature12394>, 2013) um estudo em que a introdução de um gen "silenciou" o cromossomo 21 extra causador da Síndrome de Down. O resultado foi obtido em cultura de células tronco e pode levar a novos tratamentos para a doença ao identificar aspectos moleculares do comportamento celular de portadores de trissomia do 21.

A técnica utilizada simulou o processo natural que silencia um dos dois cromossomos X do sexo feminino. Ambos os cromossomos contêm um gen chamado XIST (o gen da inativação do X), o qual, quando ativado, produz uma molécula de RNA que o reveste e bloqueia a expressão dos seus gens. A equipe ativou o XIST em uma das três cópias do cromossoma 21, em células de uma pessoa com síndrome de Down.

Ecossistema e Infertilidade

Mestre e Doutor em
Ginecologia
Diretor da PROFERT –
Medicina Reprodutiva - SP
Ex-Presidente da SBRH



Nas últimas décadas a degradação ambiental foi avassaladora. **Rachel Carson**, em 1962, publicou o livro "Silent Spring" chamando a atenção sobre os riscos da ação dos xenobióticos sobre a saúde. A pesquisadora, em tom profético, advertiu que eles seriam o pesadelo da humanidade. Na época o alerta foi ignorado pela comunidade científica e menosprezado pelas corporações industriais. Passado meio século estamos vivenciando uma série de repercussões negativas decorrente da atuação desses vilões ambientais. Os **xenobióticos** são substâncias estranhas ao nosso organismo, oriundas do meio ambiente, capazes de causarem desordens no metabolismo celular. Os principais são os metais pesados (chumbo, mercúrio, cádmio, alumínio) e os poluentes orgânicos persistentes (POPs). Os produtos tóxicos que são lançados no meio ambiente vão se acumulando no organismo, e o ser humano acaba sendo alvo potencial de uma cascata de alterações metabólicas e hormonais. As curvas estatísticas de aumento da incidência de oncogênese, obesidade, queda da imunidade, distúrbios cognitivos, infertilidade, etc. se sobrepõem ao crescente incremento dos poluentes. Os POPs, altamente tóxicos, lipossolúveis e persistentes, têm estrutura molecular semelhante aos estrogênios acoplado-se aos receptores celulares e consequentemente determinando comprometimento da fisiologia celular.

Esses mimetizadores hormonais estão presentes em agrotóxicos e defensivos agrícolas, em produtos plásticos, químicos industriais e de uso domésticos. É praticamente impossível evitarmos integralmente o contato com esses agentes nefastos por estarem presentes no nosso cotidiano. Os metais pesados, como o chumbo, mercúrio, cádmio, alumínio, atuam como disruptores hormonais e ativadores de reações oxidativas responsáveis pela gênese e manutenção de várias entidades nosológicas.

Os **xenobióticos** têm sido associados ao aumento da infertilidade masculina e feminina, à prevalência e incidência de endometriose, aborto de repetição, síndrome da resistência periférica à insulina, alterações da imunidade, etc., tendo como pano de fundo a disrupção dos receptores hormonais, as

mutações e polimorfismos genéticos, a inflamação metabólica, as reações oxidativas, etc.

O estilo de vida e de comportamento social inadequados, associados à ação do acúmulo de poluentes no organismo, tem sido responsáveis pela queda dos índices de fertilidade masculina, determinando queda do número, motilidade e morfologia dos espermatozoides e levando inclusive a alterações do DNA e apoptose. Felizmente os avanços na área de medicina reprodutiva tem oferecido soluções para a crescente queda dos índices; exemplo notório foi o advento da injeção intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI).

A fertilidade feminina também sofreu o impacto da ação dos poluentes, manifestada pelas alterações hormonais, qualidade oocitária e embrionária comprometidas, falência ovariana precoce, perdas gestacionais de repetição, etc.

Urge tomarmos consciência desse impacto sobre a saúde reprodutiva e consequentemente adotarmos medidas preventivas e curativas para minimizarmos a atuação desses agentes detrimenais. Assim torna-se necessário adoção de estilo de vida e hábitos comportamentais saudáveis, sobretudo relacionados à alimentação adequada, prática de exercícios físicos constantes e diminuição da carga de estresse. Com essas medidas podemos desenvolver um sistema anti-oxidativo eficiente, tão necessário para contra-balancear a ação deletéria dos radicais livres. Em casos mais graves temos que adotar a mobilização dos metais pesados, o uso de nutracêuticos com propriedade desintoxicante e anti-oxidativa visando restaurar a homeostase endócrino-metabólica. A regência dessa estratégia deve ser da equipe multidisciplinar composta de médico, nutricionista, toxicologista, fisiologista esportivo, etc. No entanto, se não houver a adesão e comprometimento do paciente para promover mudanças no seu cotidiano à tarefa não será exitosa e o projeto de engravidar será frustrado gerando um duro golpe sobre a auto-estima do casal. ■

Nutrição funcional em reprodução

SBRH - O que é nutrição funcional?

Gabriel de Carvalho - Nutrição funcional é uma forma prática de analisar como uma pessoa saudável pode desenvolver patologias, um sistema de análise da origem do processo de doença. A teia da nutrição funcional é composta de oito partes; estes pontos se relacionam mutuamente e são todos fundamentais. O primeiro elemento é o desequilíbrio nutricional - nutrientes que temos em excesso ou em falta. O segundo elemento é o processo inflamatório e as alterações de imunidade, processos de sensibilidade alimentar, hipersensibilidade e alergias. O terceiro elemento tem a ver com o equilíbrio oxidativo relativo e a formação de energia em nível mitocondrial. O quarto elemento é a saúde gastrointestinal. O quinto elemento são os desequilíbrios estruturais que envolvem o processo osteomioarticular e a estrutura da membrana celular, que é composta pelas gorduras que vem da nossa dieta. Depois temos os problemas de detoxificação, como detoxificamos aquilo que vem do meio ambiente, as interações corpo-mente-espírito, os desequilíbrios mentais, emocionais e espirituais. E o último elemento são as disfunções neuroendócrinas.

SBRH - Existem alimentos que podem ser listados como favoráveis e outros que podem ser classificados como desfavoráveis à reprodução humana?

Gabriel de Carvalho - Esta é uma pergunta genérica que tenta chegar ao específico, e desfavorece uma conduta da nutrição funcional que é a individualidade. Se pensarmos somente no alimento, parece que qualquer pessoa que comer açaí irá melhorar a fertilidade ou se comer arroz branco vai piorar a fertilidade. O que se pode dizer é que há uma composição alimentar ou um conjunto de hábitos que favorece ou desfavorece. A alimentação com alimentos desnutridos, intoxicados, processados, oxidados, glicados é a que desfavorece. E tudo que é ao contrário, que é o alimento natural, rico em nutrientes, vitaminas do complexo B (presente nos alimentos integrais, gorduras adequadas, alimentos crus com enzimas adequadas no seu interior, nos minerais das sementes), favorecem a reprodução. Quanto

Nutricionista introdutor do conceito de Nutrição Funcional do Brasil em 1999 | Farmacêutico Bioquímico | Membro Fundador, ex presidente e Presidente de Honra do Instituto Brasileiro de Nutrição Funcional | Organizador da página: www.funcional.ntr.br Diretor do Instituto de Nutrição Avançada



mais inflamatória a alimentação (mais gorduras fritas, gorduras oxidadas e outras) pior o estado reprodutivo. É a composição alimentar e não alimentos isolados.

SBRH - Qual a importância de alimentos antioxidantes no processo reprodutivo?

Gabriel de Carvalho - Esta pergunta é fundamental. Temos que pensar em glândulas como um tecido de alto consumo energético. Como tem um consumo muito grande, tem uma riqueza mitocondrial muito grande e uma quantidade de gordura muito grande. As mitocôndrias são as estruturas celulares que mais produzem radicais livres, são nossa usina energética, produzindo radicais super óxidos e outros radicais derivados. O DNA mitocondrial é altamente suscetível a este stress oxidativo. Os alimentos antioxidantes sejam alimentos ricos em selênio, zinco, cobre, manganês e ferro que são fundamentais, as enzimas antioxidantes (açaí, mirtilo, uva, framboesa, morango, frutas cítricas), o grupo das brássicas (couve, brócolis e etc.), são importantes porque vão ajudar a diminuir o ataque desses radicais livres produzidos em nível mitocondrial contra o próprio DNA, que vai acabar gerando, com o passar do anos, lesão nas glândulas, consequentemente diminuindo a sua função.

SBRH - Qual o papel dos alimentos ditos "causadores de alergias"? Como identificá-los?

Gabriel de Carvalho - Todo o alimento causador de alergia ou hipersensibilidade gera um processo inflamatório pela ativação imunológica e isso cronicamente gera stress oxidativo. Esta inflamação vai gerar, com o passar dos anos, uma depleção de antioxidantes no organismo que vai chegar à mitocôndria, gerando mais stress oxidativo, lesão mitocondrial e diminuição da função da glândula. Para identificá-los temos que trabalhar muito nos sinais ►

e sintomas de hipersensibilidade. Hoje o padrão ouro é a dieta de eliminação e desafio, ou seja, eliminar os alérgenos por um período de 30-45 dias e reintroduzi-los. Tem alguns exames bioquímicos que não são considerados padrão ouro; realmente a clínica é o mais importante, o conhecimento clínico é fundamental.

SBRH - Qual o papel do glúten na infertilidade? Como identificar as mulheres com intolerância?

Gabriel de Carvalho - O glúten esta relacionado à doença celíaca, que afeta cerca de 1% na população em geral e que pode se manifestar por infertilidade. É comum que existam outras condições clínicas, como lesões de pele, alterações de transaminases, enxaqueca, fadiga crônica, constipação ou diarreia, emagrecimento ou ganho de peso, mas infertilidade ou aborto de repetição podem ser manifestações únicas da doença celíaca. Outra manifestação é a sensibilidade ao glúten não celíaca - uma definição mais atual, de 2013 - em que os sinais e sintomas mais comuns são dor abdominal, eczema cutâneo, dor de cabeça, "fog mind" ou raciocínio difícil, fadiga e outros. Um histórico de infertilidade com depressão e dores de cabeça é sugestivo de doença celíaca ou de sensibilidade ao glúten. Excluída a doença celíaca, o teste diagnóstico para a sensibilidade ao glúten é parar de comer glúten durante 30-45 dias e observar os sintomas; se houver remissão, comer novamente e, se na reintrodução houver piora, está fechado o diagnóstico da sensibilidade ao glúten não celíaca.

SBRH - O que são aditivos alimentares e o que provocam?

Gabriel de Carvalho - Aditivos alimentares são substâncias adicionadas aos alimentos industrializados para melhorar diversas características, como aumentar a meia-vida de prateleira, utilizando conservantes e acidulantes. Outros dão uma característica interessante para aumentar o consumo, como os aromatizantes, edulcorantes ou adoçantes e, ainda, os flavorizantes para melhorar o sabor dos alimentos. Tem também edulcorantes com a função de mudar a textura. Eles

provocam necessidade do organismo em eliminá-los e, como são substâncias estranhas, muitas derivadas do petróleo, precisam ser detoxificados pelo nosso sistema citocromo P450 e todo o sistema de detoxificação de fase 1. Assim, vão impactar a longo prazo no consumo de nutrientes e, se não forem equilibrados por alimentos antioxidantes, vão gerar stress oxidativo, radicais livres.

SBRH - Existe uma "dieta da fertilidade"?

Gabriel de Carvalho - Eu não colocaria desta forma. Existe uma dieta saudável de forma geral, mas não podemos dizer que todos os pacientes vão ter que ingerir glúten, ou que vamos ter que tirar o glúten de todo mundo, ou que vamos ter que colocar tal alimento para todos. É uma avaliação individualizada. Criar uma dieta padronizada é torná-la difícil demais, restrita de menos em alguns casos ou restrita demais em outros. Deve ser feita uma abordagem individualizada e tratar as causas. Por isso, olhar aqueles oito pontos da teia e não esquecer de abordar nenhum deles. ■

TELEMEDICINA/ TELE-ECOGRRAFIA em Reprodução Humana

Antonio Hélio Oliani, Rejane Maria Ferlin, Denise Cristina Mós Vaz-Oliani, Adilson Cunha Ferreira.

Grupo de Pesquisa CNPq – Faculdade de Medicina e Fundação Faculdade Regional de Medicina – FAMERP/FUNFARME, Instituto de Medicina Reprodutiva e Fetal - IMR de São José do Rio Preto – São Paulo - Brasil, Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior - UBI e Unidade de Medicina da Reprodução do Centro Hospitalar Cova da Beira - CHCB – Portugal.



A telemedicina (TM) é conceituada como a prática da medicina através do uso de tecnologias de telecomunicação à distância para fins diagnósticos, terapêuticos, de acompanhamento médico, educacionais ou de pesquisa e ela, atualmente, desempenha um papel vital na melhoria da saúde das populações.⁽¹⁻³⁾ Entre as formas mais efetivas de TM está a Telerradiologia (TR), porque, ao contrário de outras especialidades médicas, não requer interação e observação direta do paciente.⁽⁴⁾ Dentre os segmentos da TR, a Tele-ecografia (TE) se constitui na área mais segura e menos dispendiosa, já que não utiliza radiação ionizante e os equipamentos possuem custo acessível, com baixa necessidade de manutenção.⁽⁵⁾

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), o diagnóstico por imagem é um procedimento necessário para 25% dos pacientes. Embora a tecnologia de imagem tenha evoluído com a Tomografia Computadorizada, a Ressonância Magnética e a Tomografia por Emissão de Posítron, mais de 90% de todas as imagens para diagnóstico são de Ultrassonografia (US)⁽⁶⁾, em especial nas pacientes que necessitam diagnóstico e terapia em Reprodução Humana.

Diversos projetos demonstram que a TR e a TE são efetivas no fornecimento de diagnóstico por imagem e reduzem os custos com a saúde pelo decréscimo de deslocamentos desnecessários, do número de internações e de procedimentos invasivos

desnecessários, tais como laparoscopias exploratórias.⁽⁵⁾ Os Estados Unidos, o Canadá e a Austrália foram os pioneiros nessa pesquisa e na realização de estudos pilotos.⁽⁷⁻¹³⁾ No entanto, a maioria desses projetos baseou-se na utilização de *hardware* e de pacotes de *software* próprios que requeriam conexões de banda larga de alta velocidade e um alto custo para sua implantação,⁽¹³⁾ o que torna inviável a sua utilização nos países em desenvolvimento.

Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, a desigualdade existente na área da saúde, aliada à imensidão territorial e a concentração dos especialistas nos grandes centros urbanos, indicam que as necessidades de saúde apresentam gradiente social que tende a ser adverso aos indivíduos em posições menos favorecidas. Embora o número de médicos esteja aumentando, proporcionalmente tem crescido o número de processos contra esses profissionais por conta de deficiências na formação médica e dificuldades de acesso à sua atualização.⁽¹⁴⁾

A evolução constante das redes de telecomunicação tem permitido, atualmente, a comunicação por meio de canais de banda larga de menor velocidade com baixo custo. Com base nesse sistema, surgiram estudos que demonstraram ser possível a transmissão de exames altamente complexos, o diagnóstico em tempo real e uma interpretação rápida dos resultados⁽¹⁵⁾, ►

embora ainda não exista um pacote de *software* simples, compreensível e de baixo custo desenvolvido para aplicação em TE.⁽¹⁶⁾

A TM/TE pode ser conceituada como a troca de comunicações em saúde à distância por meio da tecnologia de informações⁽⁶⁾. Suas pesquisas ocorrem em três vertentes: armazenamento/encaminhamento (*store-and-forward services*), auto-monitoramento e serviços interativos.

O **armazenamento/encaminhamento** dos dados constitui uma forma não interativa de TM. Nesse modelo, os dados são coletados, armazenados e então encaminhados para serem interpretados mais tarde. Esse sistema pode captar e armazenar imagens de pacientes, bem como áudio e texto e elimina a necessidade de que médico e paciente estejam presentes ao mesmo tempo num mesmo lugar. Permite o acesso da população aos serviços que não estão disponíveis localmente.^(17,18)

A segunda vertente de pesquisa, o **auto-monitoramento**, possibilita que médicos e outros cuidadores de saúde tenham acesso às medições fisiológicas, resultados de testes, imagens e sons, usualmente coletados em clínicas de saúde. É um recurso muito utilizado com pacientes que necessitam monitoramento e seguimento constante. Esse sistema diminui a necessidade de consultas presenciais e reduz os custos para os pacientes, além de permitir a detecção mais precoce de problemas, o que pode reduzir ainda mais os custos com deslocamentos e tratamentos.⁽¹⁾

A terceira linha de pesquisa envolve os **serviços interativos**, em tempo real entre a paciente e seu médico com outro profissional. Exemplos destes serviços incluem consultas, seguimentos terapêuticos, bem como uma variedade de procedimentos e exames especializados. Alguns estudos defendem que a TM em tempo real não apenas é possível, como é bem aceita pelos médicos e pacientes envolvidos e, com o aumento da comunicação via banda larga, deve tornar-se uma importante ferramenta para a prática clínica e propósitos educacionais.^(12,13,19)

O Conselho Federal de Medicina criou normas éticas e técnicas para o desenvolvimento da TR/TE especialmente na situação onde o médico assistente, obrigatoriamente especialista, necessita da opinião de outro colega, dividindo responsabilidade profissional, sempre com o consentimento informado da paciente.⁽²⁰⁾ ►

REFERÊNCIAS

1. Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ. *Telemedicine for the Medicare Population*. Summary, Evidence Report/Technology Assessment: Number 24. AHRQ Publication Number 01-E011, February 2001, Rockville, MD. <http://www.ahrq.gov/clinic/epcsums/telemedsum.htm>.
2. Hersh WR, Hickam DH, Erlichman M. The evidence base of telemedicine. *J Telemed Telecare*. 2006; 12(Suppl 2): S1-2.
3. Craig J, Patterson V. Introduction to the practice of telemedicine. *J Telemed Telecare*. 2005; 11(1): 3-9.
4. Lagalla R. Telecommunications, health and radiology: potential synergies for the new millennium. *Radiol Med*. 2001; 102(1-2):14-9.
5. Sutherland JE, Sutphin HD, Rawlins F, Redican K, Burton J. A comparison of teleultrasonography with standard ultrasound care in a rural Dominican clinic. *J Telemed Telecare*. 2009; 15(4): 191-5.
6. World Health organization – WHO. Diagnostic Imaging. Disponível em: <http://www.who.int/diagnostic_imaging/en/>.
7. Arbeille P, Capri A, Ayoub J, Kieffer V, Georgescu M, Poisson G. Use of a robotic arm to perform remote abdominal teleultrasonography. *AJR Am J Roentgenol*. 2007; 188(4): 317-22.
8. Rheuban KS. The role of telemedicine in fostering health-care innovations to address problems of access, specialty shortages and changing patient care needs. *J Telemed Telecare*. 2006; 12(Suppl 2): S45-50.
9. Arbeille P, Ruiz J, Herve P, Chevillat M, Poisson G, Perrotin F. Fetal-tele-ecography using a robotic arm and a satellite link. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005; 26(3): 221-6.
10. Courreges F, Vieyres P, Istebanian RS, Arbeille P, Bru C. Clinical trials and evaluation of a mobile, robotic tele-ultrasound system. *J Telemed Telecare*. 2005; 11 Suppl 1:46-9.
11. Arbeille P, Ruiz J, Ayoub J, Vieyres P, Porcher M, Boulay J, Moreau V, Poisson G. The robot and the satellite for tele-operating echographic examination in Earth isolated sites or onboard ISS. *J Gravit Physiol*. 2004; 11(2): 233-4.
12. Chan FY, Taylor A, Soong B, Martin B, Clark J, Timothy P et al. Randomized comparison of the quality of realtime fetal ultrasound images transmitted by ISDN and by IP video conference. *J Telemed Telecare*. 2002; 8(2): 91-6.
13. Chan FY, Soong B, Watson D, Whitehall J. Realtime fetal ultrasound by telemedicine in Queensland. A successful venture? *J Telemed Telecare*. 2001; 7 Suppl 2:7-11.
14. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Diretoria de Pesquisas, Coordenação de População e Indicadores Sociais, Pesquisa de Assistência Médico-Sanitária 2005. Disponível em <http://ibge.gov.br/estatistica/populacao/trabalhoerendimento/pnad2003/saude/default.shtm>.
15. Giansanti D, Morelli S, Macellari V. A protocol for the assessment of diagnostic accuracy in tele-echocardiography imaging. *Telemed J E Health*. 2007; 13(4):399-405.
16. Popov V, Popov D, Kacar I, Harris RD. The feasibility of real-time transmission of sonographic images from a remote location over low-bandwidth Internet links: a pilot study. *AJR Am J Roentgenol*. 2007; 188(3):219-22.
17. Hussain P, Deshpande A, Shridhar P, Saini G, Kay D. The feasibility of telemedicine for the training and supervision of general practitioners performing ultrasound examinations of patients with urinary tract symptoms. *J Telemed Telecare*. 2004; 10(3): 180-2.
18. Soong B, Chan F, Bloomfield S, Smith M, Watson D. The fetal tele-ultrasound project in Queensland. *Aust Health Rev*. 2002; 25(3): 57-73.
19. Valenzuela JI, Arguello A, Cendales JG, Rizo CA. Web-based asynchronous teleconsulting for consumers in Colombia: a case study. *J Med Internet Res*. 2007 Oct 22;9(4): 31-3.
20. Conselho Federal de Medicina – CFM. Resolução CFM Nº 1890/2009. Diário Oficial da União de 19 jan 2009, Seção I, pg 94-5.

FRESH EMBRYO TRANSFER VERSUS FROZEN EMBRYO TRANSFER IN IN VITRO FERTILIZATION CYCLES: A SYSTEMATIC REVIEW AND META ANALYSIS

Matheus Roque, Karinna Lattes, Sandra Serra, Ivan Sola, Selmo Geber, Ramon Carreras, and Miguel Angel Checa. a Master Internacional Medicina Reprodutiva, 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 Reproduccion 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, 2013

Especialização em Reprodução Humana pelo Hospital Pérola Byington – SP
Mestrado em Tocoginecologia pela UNICAMP
Diretor da Life Reprodução Humana em Cuiabá
Delegado SBRH - Mato Grosso



O advento da vitrificação de embriões, com sua recuperação quase plena pós descongelamento, mudou a forma como vemos a criopreservação.

Já ficou provado que a estimulação ovariana piora o perfil endometrial em relação à implantação embrionária e que em ciclos não estimulados o perfil endometrial é mais favorável para a implantação.

Vários pesquisadores passaram a questionar se o congelamento de todos os embriões e sua subsequente transferência em um ciclo posterior poderia melhorar a taxa de gestação, adequando a transferência dos embriões a uma maior receptividade endometrial e adequação à janela de implantação.

Neste sentido este grupo de pesquisadores fez uma revisão sistemática e meta-análise comparando congelamento de todos os embriões e transferência em ciclos subsequentes versus a transferência a fresco.

Após pesquisa da literatura foram selecionados 3 estudos adequados ao propósito. Dois estudos de Shapiro e um estudo de Aflatoonian.

Nos dois estudos de Shapiro todos os oócitos com início de fertilização (2PN) foram criopreservados com congelamento

lento, depois descongelados e cultivados até blastocisto.

No estudo de Aflatoonian foram criopreservados embriões em D2, com vitrificação. Foram descongelados e transferidos em D2.

A taxa de gravidez clínica e os outros parâmetros avaliados nos 3 estudos foram significativamente melhores para o grupo de transferidos pós descongelamento, apesar das grandes diferenças da taxa absoluta de gestação entre os estudos de Shapiro e de Aflatoonian. (RR 1.32, 95% CI)

Estes são os melhores e maiores estudos relacionados à medicina baseada em evidências, porém somados não ultrapassam 650 casos, o que é um bom ponto de partida para uma inflexão, mas, de longe, não representa uma base suficientemente sólida para mudar paradigmas e para uma mudança tão radical na rotina das clínicas de reprodução assistida.

Todos temos entusiasmo pela possibilidade de uma mudança para melhores resultados, porém há a necessidade de estudos com maior casuística para embasar estas mudanças, aplicando uma metodologia mais voltada à prática diária de congelamento em D3 ou blastocisto, estudando também subgrupos que possam se beneficiar da metodologia atual. ■

"Vários pesquisadores passaram a questionar se o congelamento de todos os embriões e sua subsequente transferência em um ciclo posterior poderia melhorar a taxa de gestação"

Crterios diagnsticos de gestao no inio do primeiro trimestre

A Society of Radiologists in Ultrasound Multispecialty Panel on Early First Trimester Diagnosis of Miscarriage and Exclusion of a Viable Intrauterine Pregnancy publicou guideline com os novos critrios ultrassonogrficos (transvaginal) para diagnstico de no viabilidade da gestacional.

Os novos critrios diagnsticos, mais rigorosos, para determinar excluso de gestao intrauterina viavel so quatro:

- Comprimento cabea - nadea ≥ 7 mm e ausncia de batimentos cardacos.
- Dimetro do saco gestacional ≥ 25 mm e ausncia de embrio.
- Ausncia de embrio com batimentos cardacos ≥ 2 semanas aps ultrassom que tenha mostrado um

saco gestacional sem vescula vitelina.

- Ausncia de embrio com batimento cardaco ≥ 11 dias aps ultrassom que tenha mostrado um saco gestacional com vescula vitelina.

Foram tambm listados oito critrios de suspeita, mas no de confirmao, de interrupo da gestao:

- Comprimento cabea - nadea < 7 mm e ausncia de batimentos cardacos.
 - Saco gestacional com dimetro mdio de 16-24 mm e ausncia de embrio.
 - Ausncia de embrio com batimentos cardacos 7-13 dias aps ultrassom que tenha mostrado um saco gestacional sem vescula vitelina.
 - Ausncia de embrio com batimentos cardacos 7-10 dias aps ultrassom que tenha mostrado um saco gestacional com vescula vitelina.
 - Ausncia de embrio ≥ 6 semanas aps o ltimo perodo menstrual.
 - Empty amnion (amnion visto ao lado da vescula vitelina, sem embrio visvel).
 - Vescula vitelina alargada (> 7 mm).
 - Saco gestacional pequeno em relao ao tamanho do embrio (< 5 mm de diferena entre o dimetro mdio do saco gestacional e o comprimento cabea - nadea).
- N Engl J Med. 2013;369:1443-1451.

Nova denominao de gestao a termo

O American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) e a Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) publicaram um parecer conjunto, desencorajando o uso do rtulo "gravidez a termo" geral e substituindo-o por essas categorias:

- termo inicial: 37 semanas a 38 semanas e 6 dias;
- a termo: 39 semanas a 40 semanas e 6 dias;
- temo tardio: 41 semanas a 41 semanas e 6 dias, e
- ps-termo: 42 semanas e alm.

A inteno de mudar a terminologia de deixar claro para pacientes e mdicos que os resultados para os recm-nascidos no so uniformes, mesmo depois de 37 semanas. A conscientizao de que de melhor para o recm-nascido quando o nascimento de "a termo" (39 semanas - 40 semanas e 6 dias), deve servir de estmulo para que a comunidade mdica pare de programar cesarianas eletivas antes das 39 semanas de gestao, apenas por convenincia. Alm de melhorar a qualidade do atendimento obsttrico, a nova terminologia visa melhorar a coleta de dados e a elaborao de relatrios e pesquisas clnicas.

Obstet Gynecol. 2013;122:1139-1140. ■

Frax

Aplicação Prática

Titular do Departamento de Tocoginecologia do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal Do Paraná. Chefe do Ambulatório do Climatério do Hospital de Clínicas da UFPR.



FRAX é um modelo de informática desenvolvido pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que pode ser utilizado associando-se 7 fatores de risco para fratura com os resultados da densidade mineral óssea do colo do fêmur ou na ausência do relatório densitométrico, com o Índice de Massa Corpórea (IMC). Aliado aos fatores de risco, é um instrumento capaz de estimar para cada paciente, a probabilidade do risco absoluto da fratura de colo de fêmur ou qualquer outra fratura por osteoporose nos próximos 10 anos com ou sem a realização da densitometria.

Por meio de metanálise, Kanis e cols. (2008) avaliaram os dados primários de nove grandes estudos epidemiológicos prospectivos (CaMOS, EVOS/EPOS, DOES, Rotterdam, Sheffield, Dubbo, Hiroshima, Gothenburg e Rochester), com cerca de 59.232 indivíduos no total, dos quais

74% eram mulheres. Aproximadamente 75% tinham as medidas da densidade óssea do fêmur e relatos de mais de 5 mil fraturas por fragilidade óssea, como quadril, vertebral clínica, úmero, antebraço e fêmur, contabilizando 249 mil pessoas/ano. Eles analisaram, ainda, outros desfechos, como a qualidade de vida (Quality-adjusted life years, QALYs) e a mortalidade, de acordo com a expectativa de vida de cada país. Utilizando cálculos de probabilidade e diversas metodologias, como testes não paramétricos, regressão de Cox, curvas de Kaplan-Meier/Log Rank, modelos bayesiano e de Poisson e testes de verossimilhança (Likelihood), foi possível avaliar a relevância de cada fator de risco naquele determinado estudo. Os principais fatores clínicos de risco identificados foram: idade, dados antropométricos, fratura prévia, história de fratura de

quadril materna ou paterna, tabagismo atual, consumo de álcool, uso de glicocorticosteroides, relato de artrite reumatoide e outras causas secundárias de osteoporose, de acordo com o sexo e a origem étnica. A seguir, foram realizadas revisões

sistemáticas de cada um desses fatores de risco, para identificar a consistência das informações e dos achados em diversos cenários populacionais.

" Consideramos esse primeiro FRAX Brasil como ponto de partida para melhorarmos as possibilidades de diagnóstico e conduta quanto as pacientes que realmente devem ser tratadas, levando-se em conta todos os custos e benefícios do tratamento. "

Recentemente o FRAX foi validado no Brasil através de 4 estudos Clínico-Epidemiológicos associando dados de prevalência de fratura de quadril e mortalidade em diferentes áreas do Brasil. Consideramos esse primeiro FRAX Brasil como ponto de partida para melhorarmos as possibilidades de diagnóstico e conduta quanto as pacientes que realmente devem ser tratadas, levando-se em conta todos os custos e benefícios do tratamento. Lembrando que o Brasil é um país de dimensões continentais, os 4 estudos epidemiológicos não refletem a tendência como um todo e ainda temos que considerar que a região Centro Oeste não foi ►

incluída nesses estudos. A região Sul do país é predominantemente de descendência europeia e de raça branca, diferente do Norte e Nordeste do Brasil. Desta maneira os resultados deste primeiro FRAX Brasil devem ser analisados com cuidado. Os 4 estudos utilizados por John Kanis e sua equipe da IOF/OMS foram realizados anteriormente à aplicação do FRAX original. O processamento dos dados foi realizado pela mesma equipe que avaliou e introduziu em outros países a ferramenta FRAX. Foram utilizados cálculos matemáticos, gráficos e tabelas. Nem sempre os modelos matemáticos vão corresponder à variabilidade biológica envolvida no metabolismo ósseo inerente de cada paciente.

O governo brasileiro, através do Ministério da Saúde, deve patrocinar um grande estudo populacional utilizando modelo

" O governo brasileiro, através do Ministério da Saúde, deve patrocinar um grande estudo populacional utilizando modelo FRAX, que seguramente vai fornecer dados para uma política principalmente de prevenção desta doença de alta morbidade e mortalidade "

FRAX, que seguramente vai fornecer dados para uma política principalmente de prevenção desta doença de alta morbidade e mortalidade. O modelo FRAX não envolve grande tecnologia e custo, e pode ser aplicado em todas as regiões do Brasil, inclusive naquelas mais longínquas.

Porém temos um desafio importante, esta ferramenta não indica claramente quem deva receber medicamento antirreabsortivo ou formador de massa óssea. Na realidade ela indica a chance de fratura nos próximos 10 anos.

O ideal é que tenhamos um FRAX Brasil que englobe pacientes das cinco regiões com maior densidade populacional e com casuística robusta, e se possível classificar o risco de fratura em 10 anos como um todo e por região geográfica. ■

REFERÊNCIAS:

1. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*. 2008;19(4):385-97. | 2. Schwartz AV, Kelsey JL, Maggi S et al. International variation in the incidence of hip fractures: cross-national project on osteoporosis for the World Health Organization Program for Research on Aging. *Osteoporos Int* 1999, 9 (3): 242-53. | 3. Castro da Rocha FA, Ribeiro AR. Low incidence of hip fractures in an equatorial area. *Osteoporos Int* 2003, 14 (6): 496-9. | 4. Komatsu RS, Ramos LR, Szejnfeld VL. Incidence of proximal femur fractures in Marília, Brazil. *J Nutr Health Aging* 2004, 8 (5): 362-7. | 5. Silveira VA, Medeiros MM, Coelho-Filho JM et al. Hip fracture incidence in an urban area in Northeast Brazil. *Cad Saude Publica* 2005, 21 (3): 907-12.

2013

Dezembro

VIII Congresso Paulista de Medicina Reprodutiva e Climatério - Sogesp
Local: Navio MSC Preziosa / Data: 6 a 9 de dezembro de 2013
www.sbrh.org.br/eventos/

Junho

ESHRE 2014 Munique
29º Congresso da Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia
Local: Feira de Munique/Alemanha | Data: 29 Junho de 2014 - 02 Julho de 2014
www.eshre.eu

Outubro

ASRM 2014 - 70th Annual Meeting of the ASRM
Local: Hawaii Convention Center, Honolulu, HI, USA | Data: 18 a 22 de outubro de 2014
www.asrm.org

Novembro

26º Congresso Brasileiro de Reprodução Humana
Local: Centro de Eventos da PUCRS - Porto Alegre | Data: 6 a 8 de novembro de 2014
www.sbrh.org.br | www.plenariumcongressos.com.br

Agenda

Eventos



Bruno Ramalho de Carvalho, Vinicius Medina Lopes, Mariângela Badalotti, Adelino Amaral Silva, David Barreira Gomes Sobrinho

Brasília (DF)
Delegado David Barreira Gomes Sobrinho

O 5º Simpósio de Reprodução Humana de Brasília aconteceu nos dias 09 e 10 de agosto no auditório da LBV e, além de excelentes palestrantes locais, contou com Mariângela Badalotti, César Eduardo Fernandes, Carlos Alberto Petta, Marta Finotti e Arícia Galvão Geribela.



Recife (PE)
Delegada Altina Castelo Branco Almeida Barros

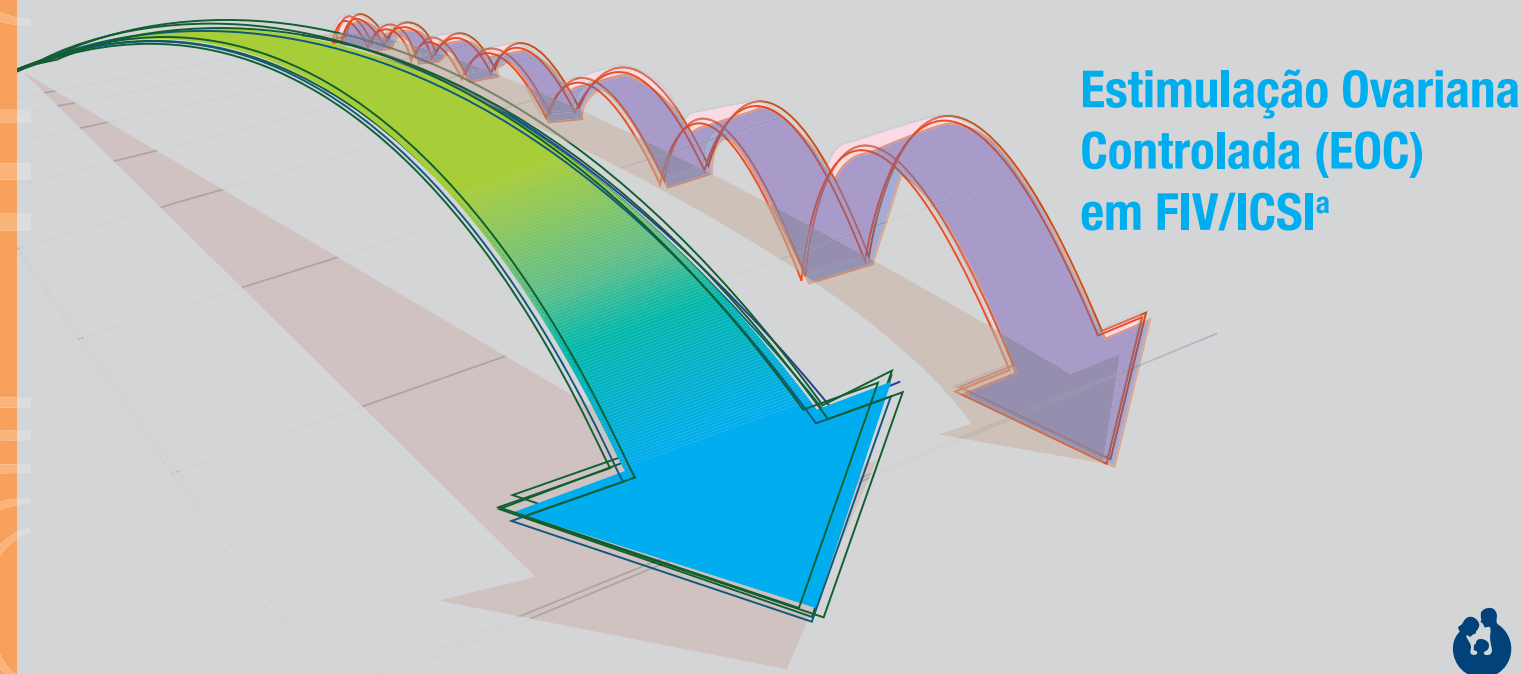
O III Simpósio Pernambucano de Reprodução Humana ocorreu nos dias 20 e 21 de setembro no Hospital da Beneficência Portuguesa, no Recife. Foram palestrantes Neydson Meneses, Petrus Dornellas, Artur Dzik, Altina Castelo Branco, Kleber Moraes e Hélio Costa. (foto)



Palmas (TO)
Delegado Pedro de Paula Caldas

A 7ª Jornada Tocantinense de Reprodução aconteceu nos dias 28, 29 e 30 de setembro de 2013, junto a 10ª Jornada de Ginecologia e Obstetrícia do Tocantins. Estiveram presentes como palestrantes Pedro Caldas, Luciana Martins dos Reis, Ana Virgínia Manduca e João Dias.

A terapia da FIV dá saltos



Eficácia Comprovada

- 38,9% de taxa de gravidez em curso por ciclo iniciado, comprovada no Maior Estudo Clínico de FIV/ICSI do Mundo (N=1506)¹

Complexidade Reduzida

- Uma única injeção de ELONVA substitui 7 injeções diárias de FSHr em protocolo com antagonista do GnRH^{1,2}

novo
elonva[®]
alfacorifolitropina
Eficácia Comprovada. Complexidade Reduzida.^{1,2}

¹FIV = Fertilização *in vitro* ICSI = Injeção intracitoplasmática de espermatozoide.

ELONVA (alfacorifolitropina). **INDICAÇÕES:** Estimulação Ovariana Controlada (EOC) para o desenvolvimento de folículos múltiplos e gravidez em participantes de programa de Tecnologia em Reprodução Assistida (TRA). **CONTRAINDICAÇÕES:** tumores do ovário, mama, útero, hipófise ou hipotálamo; sangramento vaginal anormal (não menstrual), sem causa conhecida/diagnosticada; insuficiência ovariana primária; cistos ovarianos ou ovários aumentados, não relacionados à síndrome de ovários policísticos; histórico de síndrome da hiperestimulação ovariana (SHEO); um ciclo prévio de estimulação ovariana controlada (EOC) que resultou em mais do que 30 folículos ≥ 11 mm mensurados por ecografia; contagem inicial de folículos antrais > 20 ; tumores fibrosos do útero incompatíveis com a gravidez; malformações dos órgãos reprodutores incompatíveis com a gravidez; hipersensibilidade à substância ativa ou a quaisquer dos excipientes da fórmula do produto; **mulheres grávidas, que suspeitam estar grávidas, ou lactantes.** **PRECAUÇÕES:** ELONVA destina-se exclusivamente a injeção única por via subcutânea, não se deve administrar injeções adicionais no mesmo ciclo de tratamento. Nos primeiros sete dias após a administração de ELONVA, não deve ser administrado o (rec)FSH. O uso de ELONVA não é recomendado para mulheres com insuficiência renal. Os dados sobre o uso de ELONVA em combinação com agonistas do GnRH são limitados; desse modo, recomenda-se cautela no uso de ELONVA combinado a agonistas do GnRH. ELONVA não foi estudado em pacientes com histórico de SHEO ou com contagem basal de folículos antrais > 20 . ELONVA não é recomendado para essas mulheres. Demonstrou-se que a resposta ovariana é maior após o tratamento com ELONVA do que após o tratamento diário com (rec)FSH. Portanto, pacientes com fatores de risco para resposta ovariana elevada podem ser especialmente propensas a desenvolver a SHEO durante ou após o tratamento com ELONVA. Para mulheres no primeiro ciclo de estimulação ovariana, nas quais os fatores de risco são apenas parcialmente conhecidos, recomenda-se a cuidadosa monitoração com relação à potencial hiper-resposta ovariana. Raramente, pode ocorrer tromboembolismo arterial ou venoso em associação à SHEO. Para mais detalhes sobre sinais, sintomas e redução do risco de SHEO, por favor consulte a Circular aos Médicos (bula) completa. No caso de TRA, existe aumento do risco de SHEO com 18 ou mais folículos com diâmetro de 11 mm ou mais. Adverte-se que quando há 30 ou mais folículos ao todo, a administração de hCG deve ser suspensa. Dependendo da resposta ovariana, podem ser adotadas as seguintes medidas para prevenir a SHEO: suspender a estimulação adicional com uma gonadotropina pelo máximo de 3 dias (coasting); atrasar o desencadeamento da maturação final de óocitos com a administração de hCG até que os níveis de estradiol se estabilizem ou diminuam; administrar uma dose menor que 10.000 UI de hCG para desencadear a maturação final de óocitos, como por exemplo, 5.000 UI de hCG ou 250 mcg de hCG recombinante (equivalente a cerca de 6.500 UI); todos os embriões devem ser criopreservados para futura transferência; suspender o hCG e cancelar o ciclo de tratamento. Para suporte da fase lútea, evitar a administração de hCG. Para minimizar o risco de SHEO, é importante a adesão à dose recomendada e ao esquema de tratamento com ELONVA, bem como a cuidadosa monitoração da resposta ovariana. Foram relatados gestações e nascimentos múltiplos para todos os tratamentos com gonadotropinas. Em mulheres submetidas a procedimentos de TRA, o risco de gravidez múltipla é relacionado principalmente ao número de embriões transferidos. Uma vez que as mulheres inférteis são submetidas à TRA e, particularmente, à fertilização *in vitro* (FIV), frequentemente apresentam anormalidades tubárias, a incidência de gestações ectópicas pode ser aumentada. A incidência de malformações congênitas após TRA pode ser discretamente maior do que após concepções espontâneas. Acredita-se que isso se deva a diferenças nas características dos pais (por exemplo, idade materna, características do espermatozoide) e à maior incidência de gestações múltiplas. Houve relatos de neoplasias ovarianas e outras neoplasias do sistema reprodutor em mulheres submetidas a esquemas com múltiplas fármacos para tratamento da infertilidade. Ainda não está estabelecido se o tratamento com gonadotropinas aumenta ou não o risco basal desses tumores em mulheres inférteis. Em mulheres com fatores de risco de eventos tromboembólicos geralmente reconhecidos, tais como histórico pessoal ou familiar, obesidade grave (índice de massa corporal > 30 kg/m²) ou trombofilia, o tratamento com gonadotropinas pode, também, aumentar esse risco. Nessas mulheres, os benefícios da administração de gonadotropina devem ser contrapostos aos riscos. **Este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela por pacientes com diabetes. Este medicamento pode causar doping.** **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** não foram realizados estudos de interação entre ELONVA e outros medicamentos. Como a alfaacorifolitropina não é um substrato das enzimas do sistema citocromo P450, não são previstas interações com outros medicamentos. **REAÇÕES ADVERSAS:** SHEO, dor e desconforto pélvico, cefaleia, náusea, fadiga e queixas mamárias (incluindo aumento da sensibilidade mamária), tontura, dor abdominal, vômito, diarreia, constipação e distensão abdominal/torção ovariana. Foram também relatados casos de gravidez ectópica, aborto e gestações múltiplas, considerados relacionados ao procedimento ou à subsequente gravidez em TRA. **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO:** para mulheres com peso corporal ≤ 60 kg, a dose recomendada é de 100 mcg em injeção única. Para mulheres com > 60 kg, a dose recomendada é de 150 mcg, em injeção única. ELONVA deve ser administrado como injeção única por via subcutânea, preferivelmente na parede abdominal, durante a fase folicular inicial do ciclo menstrual. Após 7 dias, no 8º dia de estimulação, o tratamento pode ser continuado com injeções diárias de (rec)FSH até que tenha sido atingido o critério para desencadeamento final de maturação de óocitos (3 folículos ≥ 17 mm). A dose diária de (rec)FSH pode depender da resposta ovariana. Recomenda-se 150 UI de (rec)FSH para pacientes com resposta normal. O tratamento com antagonista do Hormônio Liberador de Gonadotropina (GnRH), deve ser iniciado preferencialmente no 5º dia de estimulação, para impedir a oscilações prematuras dos níveis de Hormônio Luteinizante (LH) - se a resposta ovariana estiver atrasada, pode ser considerado a partir do 6º dia. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. REGISTRO MS: 1.0171.0189.** **Nota:** antes de prescrever ELONVA, recomendamos a leitura da Circular aos Médicos (bula) completa para informações detalhadas sobre o produto. **A PERSISTÊNCIA DOS SINTOMAS, O MÉDICO DEVE SER CONSULTADO.**

Contraindicação: Histórico de síndrome da hiperestimulação ovariana (SHO). Hipersensibilidade à substância ativa ou a quaisquer dos excipientes da fórmula do produto. Interação medicamentosa: não foram realizados estudos de interação entre ELONVA e outros medicamentos. Como a alfaacorifolitropina não é substrato das enzimas do sistema citocromo P450, não são previstas interações com outros medicamentos.

Referências bibliográficas: 1. Devroey P, Boastanfar B, Koper NP, et al: for the ENGAGE Investigators. A double-blind, non-inferiority RCT comparing corifolitin alfa and recombinant FSH during the first seven days of ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol. *Hum Reprod*. 2009;24(12):3063-3072. 2. Circular aos Médicos (bula) de ELONVA. São Paulo: Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda., 2011.



Copyright © 2010 Merck Sharp & Dohme Corp., subsidiária de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, EUA.
Todos os direitos reservados.
MC 1121/12 01-2015-ELON-13-BR-1121-J WOMN-1066151-0000 IMPRESSO EM FEVEREIRO/2013



Porto Alegre espera você

para compartilhar
ciência e experiências



26^o
CONGRESSO
BRASILEIRO de
Reprodução
Humana

SBRH

Sociedade Brasileira
de Reprodução Humana

06 a 08 de Novembro de 2014
Centro de Eventos da PUCRS
Porto Alegre/RS - Brasil

Agende-se

Informações e inscrições:

sbrh@sbrh.org.br / 11 5055 2438

www.sbrh.org.br

www.plenariumcongressos.com.br

Organização:



plenarium
Organização de Congressos