

Anice Maria Vieira de Camargo Martins

**O aumento nas taxas de implantação
embrionária e de gestação obtidas com a
colocação da ponta do cateter de
transferência embrionária, na área central
da cavidade endometrial**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia – Área de
Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Botucatu –
Unesp, para a obtenção do título de Doutor

Orientador: Prof. Dr. José Gonçalves Franco Júnior
Co-orientadora: Profa. Dra. Anaglória Pontes

**Botucatu – SP
2006**

Anice Maria Vieira de Camargo Martins

**O aumento nas taxas de implantação
embrionária e de gestação obtidas com a
colocação da ponta do cateter de
transferência embrionária, na área central
da cavidade endometrial**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Ginecologia Obstetrícia e Mastologia – Área de
Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Botucatu –
Unesp, para a obtenção do título de Doutor

Orientador: Prof. Dr. José Gonçalves Franco Júnior
Co-orientadora: Profa. Dra. Anaglória Pontes

**Botucatu – SP
2006**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO
DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE

Martins, Anice Maria Vieira de Camargo.

O aumento nas taxas de implantação embrionária e de gestação obtidas com a colocação da ponta do cateter de transferência embrionária na área central da cavidade endometrial / Anice Maria Vieira de Camargo Martins. – Botucatu : [s.n.], 2006.

Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2006.

Orientador: Prof. Dr. José Gonçalves Franco Júnior

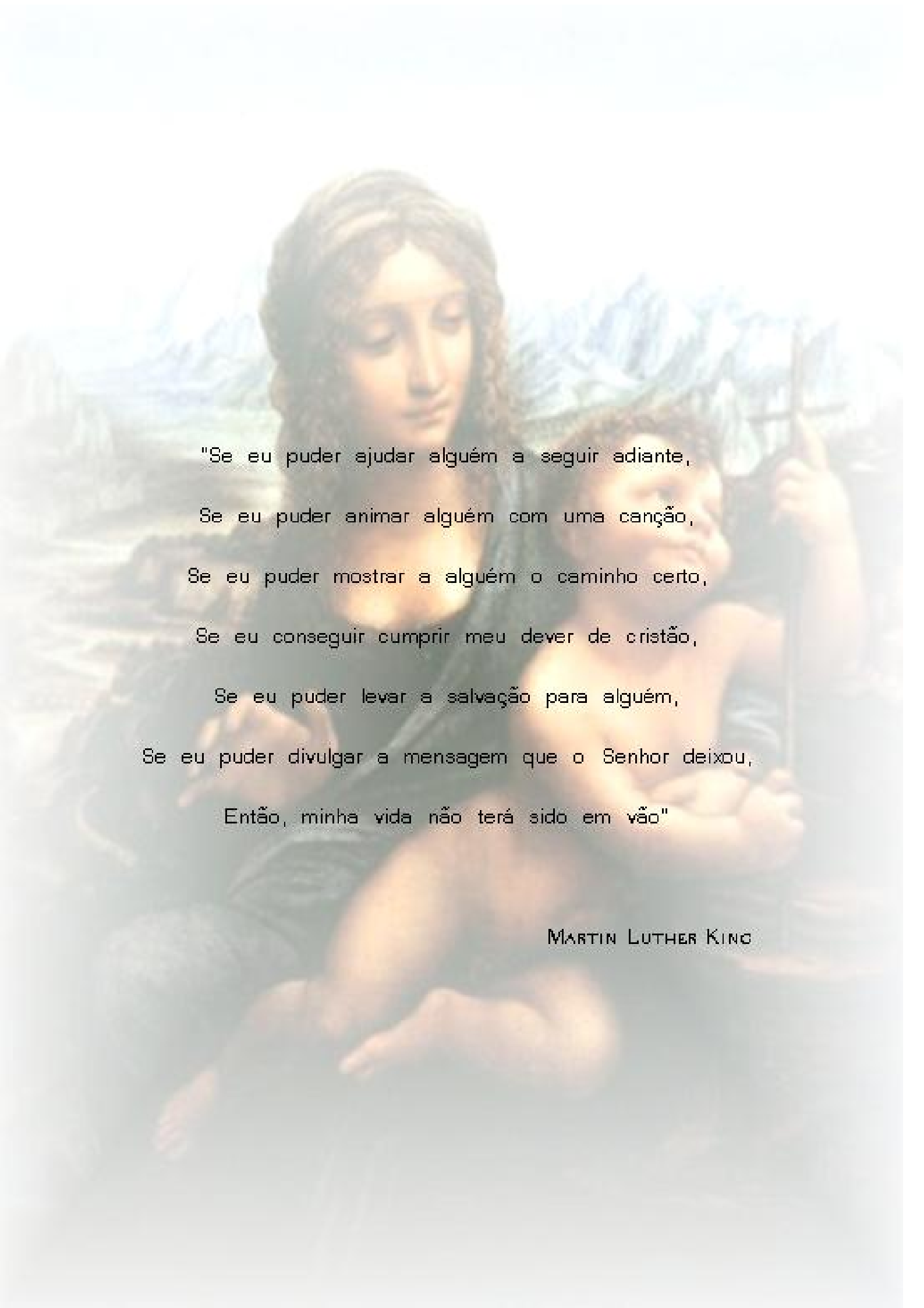
Co-orientador: Profa. Dra. Anaglória Pontes

Assunto CAPES: 40101150

1. Obstetrícia. 2. Embrião. 3. Gravidez. 4. Endométrio.

CDD 618.2

Palavras chave: Comprimento da cavidade endometrial; FIV/ICSI; Taxa de gestação; Taxa de implantação embrionária; Transferência embrionária.



"Se eu puder ajudar alguém a seguir adiante,
Se eu puder animar alguém com uma canção,
Se eu puder mostrar a alguém o caminho certo,
Se eu conseguir cumprir meu dever de cristão,
Se eu puder levar a salvação para alguém,
Se eu puder divulgar a mensagem que o Senhor deixou,
Então, minha vida não terá sido em vão"

MARTIN LUTHER KING

A Deus,

Pela oportunidade

de amar.

crescer.

viver.

aprender

e

ser feliz . . .

DEDICATÓRIAS

Aos meus queridos e amados pais *João Vianney* e *Leda Maria*,

Vocês me ensinaram que existe um Deus que ama e perdoa...

Que o amor pode ser infinito, mesmo que caiba num só coração...

Que não importa quão longe levem-me a sonhar: sempre poderei voltar para
casa e ficar ao lado de vocês...

A descobrir que amar minhas raízes não me prende à terra; ao contrário,
ajuda-me a chegar mais alto e, quando o vôo for difícil, o amor de vocês é
um sopro de vento sob minhas asas...

Obrigada pela presença quase divina, por compartilhar minhas
preocupações, a aprender que se precisa coragem para aceitar os erros,
como também, para corrigi-los; por serem psicólogos, filósofos,
advogados, médicos...

Nenhum dom tem tanta importância em minha vida como a presença de
vocês. É meu maior privilégio, porque o amor de vocês ensina-me a ver e
gozar tudo de bom que a vida me reserva.

Que o coração de vocês escute o meu, dizendo...

... Muito obrigada e,

Amo vocês de paixão !

Aos meus irmãos João Vianney Júnior e Calil Augusto,

Obrigada por escutarem meus pensamentos quando conversamos, a aliviar meus problemas com compreensão, a entenderem quando permaneço em silêncio; acreditarem em meus sonhos e ajudarem-me a torná-los realidade.

Vocês sabem quando necessito de conselhos e, quando, simplesmente, preciso de vocês, recordando que não estou só. A confiança de vocês fortalece minha auto-estima.

Nossa amizade enriquece-me e, por isso, agradeço-lhes sempre. Nós três...

... compreendemo-nos, aceitamo-nos, divertimo-nos, ajudamo-nos e preocupamo-nos uns com os outros. Somos grandes amigos que não vemos o tempo passar; que nosso presente é tão forte; nosso passado não tem segredos e preparamo-nos para juntos desafiar o futuro. A força desta amizade baseia-se em sermos sempre sinceros, enraizando-se em nos aceitarmos; compartilhando alegremente em cuidarmos uns dos outros. Sendo assim, a beleza de nossa amizade já faz parte de nós mesmos. Deus os abençoe sempre!

À minha cunhada *Tatiana* e ao meu sobrinho *Luís Gustavo*,

Obrigada pela confiança e desculpem-me os momentos de ausência.

Aos meus avós *Antonio e Zarife* (in memorian), *Benedito e Benedita* (in memorian),

Vocês foram exemplos de vida a serem seguidos e ajudaram a formar a base de minha educação, personalidade e caráter, estando presentes em todos os momentos de minha vida, no meu coração e ao meu lado.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Gonçalves Franco Júnior,

Obrigada pela amizade, carinho, demonstração de simpatia e sinceridade, respeito, profissionalismo, pela sua orientação, por investir em meu crescimento pessoal e profissional, ajudando a conquistar meu ideal passo a passo.

À Profa. Dra. Anaglória Pontes,

Obrigada pela co-orientação, por incentivar minhas capacidades e habilidades, a ensinar-me os primeiros passos; compartilhar alegrias e tristezas; pela paciência, enfim, por todos estes anos.

Agradeço imensamente o carinho, amizade e ajuda nesta etapa importante de minha vida.

À minha família pelo apoio, respeito, torcida, oração.

Aos docentes do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia pelo convívio e pelos ensinamentos.

Aos médicos do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia pela amizade e profissionalismo.

Ao Prof. Dr. José Carlos Peraçoli pela amizade, carinho e respeito.

À Profa. Dra. Iracema de Mattos Paranhos Calderon pela amizade e ajuda.

Aos residentes e funcionários do Departamento, Enfermarias e Ambulatórios pelo convívio amigo.

Às secretárias do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Aparecida Benedita Vasques, Ana Claudia Garcia Mira, Sandra Aparecida de Carvalho Cruz, Fábio de Ávila Cardoso pelo auxílio e cooperação.

Ao Dr. João Batista de Oliveira pela ajuda e disponibilidade.

Ao Dr. Ricardo Baruffi, Dra. Paula Contart, Ana Lúcia Mauri, Claudia Petersen pelo apoio e colaboração neste trabalho.

Aos funcionários do Centro de Reprodução Humana da Maternidade Sinhá Junqueira pela amizade.

Às pacientes que participaram deste trabalho.

Aos funcionários da Seção de Pós-Graduação, Janete Aparecida Herculano Nunes Silva, Regina Célia Spadin, Nathanael Pinheiro Salles, Lílian Cristina Nadal Bianchi Nunes, Andréa Paula Longo Devidé, por estarem sempre prontos a atender, pela simpatia, ajuda e competência.

À bibliotecária Rosemeire Aparecida Vicente pela realização da ficha catalográfica.

À bibliotecária Rosemary Cristina da Silva pela orientação, quanto à bibliografia.

Às professoras Maria Aparecida Zacarias e Leda Maria Vieira de Camargo Martins pela revisão gramatical do texto.

À Cristiane Abe pela idealização gráfica e elaboração computadorizada da apresentação deste trabalho e pela amizade, carinho e disponibilidade.

ÍNDICE

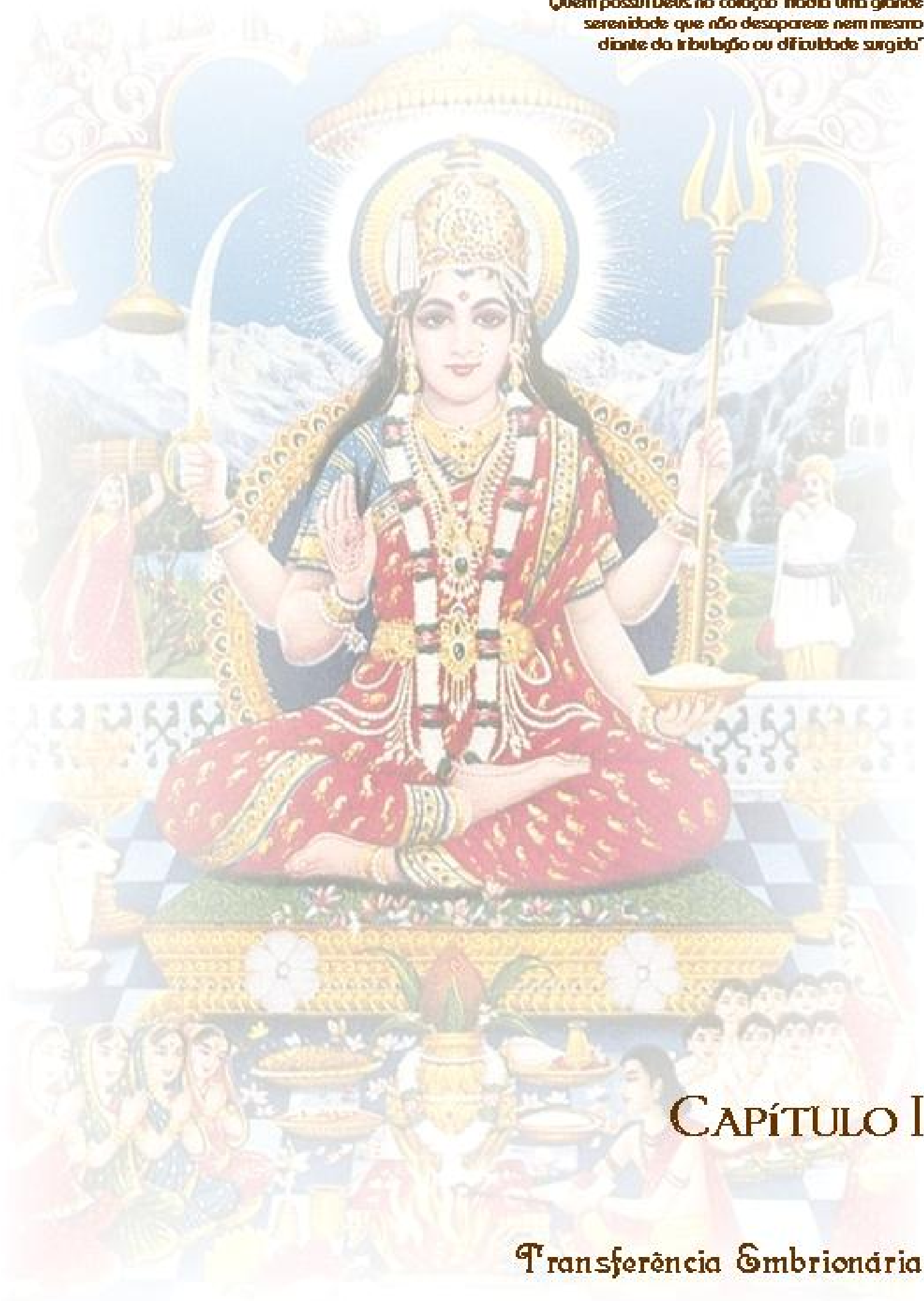
CAPÍTULO I – Transferência Embrionária	1
Referências Bibliográficas	30
 CAPÍTULO II- O melhor local para a deposição embrionária: cavidade endometrial alta ou baixa?	
Resumo	43
Abstract	45
Introdução	47
Objetivo	51
Pacientes e Métodos	53
Resultados	66
Discussão	68
Conclusão	73
Referências Bibliográficas	75
 CAPÍTULO III - Avaliação do local de deposição embrionária na cavidade endometrial no processo de transferência embrionária	
Resumo	84
Abstract	87
Introdução	90
Objetivo	93
Pacientes e Métodos	95
Resultados	107
Discussão	110
Conclusão	117
Referências Bibliográficas	119
 TABELAS, GRÁFICOS E FIGURAS	125
ANEXOS	135

LISTA DE ABREVIATURAS

FIV	Fertilização <i>in vitro</i>
ICSI	Injeção Intracitoplasmática de Espermatozóides
RA	Reprodução Assistida
IE	Implantação Embrionária
TE	Transferência Embrionária
US	Ultra-sonografia
AVF	Anteversoflexão
RVF	Retroversoflexão
HFEA	Human Fertilization and Embryology Authority
TDT	Tight Difficult Transfer
CRH	Centro de Reprodução Humana
UNAERP	Universidade de Ribeirão Preto
GnRH	Hormônio Liberador de Gonadotrofinas
hCG	Gonadotrofina Coriônica Humana
FSH – r	Hormônio Folículo Estimulante Recombinante
MHz	Mega - Hertz
CCE	Comprimento da Cavidade Endometrial
CCD	Marca da agulha de punção folicular
SSD	modelo da US
P1	Meio de Cultura
HSA	Soro Albumina Humana
CO ₂	Dióxido de carbono ou gás carbônico
PESA	Aspiração Microcirúrgica do Epidídimo

BITE	Biópsia Testicular
MO-188 NE	Tipo de micromanipulador
MM-88 NE	Tipo de micromanipulador
IM-16	Tipo de microinjetor
IM-9B	Tipo de microinjetor
PVP	Solução de Polivinilpirrolidina
HTF	Meio de cultura com a composição semelhante ao fluido tubário humano
USTA	Ultra-sonografia transabdominal
DPC	Distância entre a camada basal do endométrio fúndico e a ponta do cateter (Distância da ponta do cateter)
β -hCG	Gonadotrofina Coriônica Humana- fração beta
PA	Posição Absoluta: distância (em mm) entre a camada basal do endométrio fúndico e a ponta do cateter
PR	Posição Relativa: valor percentual (%) da DPC em relação ao CCE.

"A verdadeira alegria vem do Senhor.
Quem possui Deus no coração, irradiava uma grande
serenidade que não desaparece nem mesmo
diante da tribulação ou dificuldade surgida"



CAPÍTULO I

Transferência Embrionária

Desde o primeiro sucesso com a fertilização *in vitro* (FIV) descrita por Steptoe & Edwards, a pesquisa sobre vários aspectos desta técnica tem sido abundante. O surgimento e rápida disseminação da injeção intracitoplasmática de espermatozóides (ICSI) descrita por Palermo et al.¹, que veio revolucionar a perspectiva no tratamento do fator masculino em reprodução assistida (RA) é um marco desta busca de aprimoramento. Entretanto, apesar do grande desenvolvimento nestes 28 anos de uso da FIV, as taxas de implantação embrionária (IE) e de gestação mantêm-se relativamente inalteradas. Edwards & Brody^{2,3} estimaram que aproximadamente 85% dos embriões transferidos para a cavidade uterina não se implantam.

Entre as variáveis que interferem nas taxas de IE e, conseqüentemente nos resultados de gestação, está a transferência embrionária (TE). Meldrum et al.⁴ estão entre os primeiros investigadores a sugerir que uma técnica cuidadosa de TE é essencial para o sucesso de FIV. Publicações recentes continuam a mostrar, que, a técnica de TE é de grande importância na potencialização das chances de gestação.

O objetivo desta revisão é descrever as variáveis associadas a TE.

Moldagem da cavidade uterina

É uma conduta freqüente nos serviços de RA sendo realizada, geralmente com cateter de transferência (ou mesmo histerometria) em ciclo prévio ao do procedimento⁵. Visa aferir os comprimentos do canal cervical e cavidade endometrial, descobrir quaisquer dificuldades no trajeto do cateter de transferência até o fundo uterino (presença de lesões cervicais, distorções anatômicas) e, observar a facilidade de passagem, para que, no final, possamos ter subsídios que nos oriente a posterior TE, a fim de torná-la o mais atraumática possível (p.ex. escolha do melhor cateter, evitar tocar o fundo uterino)⁶.

Alguns autores sustentam que a moldagem prévia de cavidade uterina minimiza problemas no ato da TE, aumentando as taxas de gestação e, deixando-as como transferências fáceis. Mansour et al.⁷ publicaram um estudo com 335 mulheres que se submeteram a FIV, randomizadas num grupo com moldagem (n=167) e outro sem tal procedimento (n=168). A taxa de IE e de gestação foi significativamente mais elevada no grupo com a moldagem (7,2% e 22,8%) quando comparado àquele sem a moldagem (4,3% e 13,1%). Os autores não se referem a transferências difíceis no grupo com a moldagem prévia, já, no grupo sem a avaliação houve 50 casos de TE difícil, ou seja, àquelas que necessitaram de cateteres rígidos ou de metal, porque o orifício interno do colo uterino estava estenosado ou havia distorção anatômica da cérvix, o que poderia estar associado a diferenças nas taxas.

De Camargo Martins et al.⁸ pesquisaram 100 ciclos de TE onde todas as pacientes realizaram a moldagem prévia da cavidade uterina. As pacientes foram randomicamente divididas em 2 grupos: o primeiro (n=50) teve a TE sendo guiada pela ultra-sonografia (US) abdominal; já o segundo (n=50), o procedimento foi baseado somente na avaliação clínica. As taxas de IE (19,6% e 16,3%, respectivamente; $p=0,51$) e de gestação (42% e 30%, respectivamente; $p=0,29$) foram semelhantes, concluindo, que, a US abdominal, como método auxiliar no processo de TE não alterou os índices de implantação embrionária e de gestação, na população previamente identificada, como sendo de TE fácil, em moldagem prévia da cavidade uterina.

Entretanto, há autores questionam a importância desta prática, como é o caso de Henne & Milki⁹. Estes demonstraram a mudança de posição do útero, durante a TE (decorrente do enchimento vesical) em relação ao momento da moldagem prévia. Tais autores sugerem, então, a US guiando a TE é um método auxiliar mais apropriado.

Posição da paciente

Antes, achava-se que a posição da paciente influenciaria as taxas de gestação: àquelas que apresentavam útero em anteversoflexão (AVF) deveriam ser submetidas a TE em posição de

litotomia, já as que possuíam útero em retroversoflexão (RVF), seriam submetidas a TE em genupeitoral¹⁰.

Reinthaller et al.¹¹ publicaram estudo retrospectivo mostrando que a posição da paciente não interferia no processo de TE, quando comparavam as taxas de IE e de gestação, defendendo a hipótese de que todas as pacientes (independentes de possuírem útero em AVF ou em RVF) devem ser submetidas a TE em posição de litotomia.

Englert et al.¹² analisaram de maneira prospectiva e randomizada 146 TE e concluíram que as taxas de gestação não são influenciadas pela posição da paciente.

Hoje, este tópico não mais se discute, havendo um consenso de que a posição da paciente para a TE é a de litotomia.

Repouso

Historicamente, o repouso é praticado e incentivado após a TE variando desde minutos até as primeiras vinte e quatro horas. Alguns autores relatam que o repouso e a posição da paciente influenciam na retenção ou na expulsão dos embriões da cavidade uterina. Edwards¹³, Lopata et al.¹⁴, Ron–El et al.¹⁵ afirmam que o repouso aumenta de maneira significativa a taxa de gestação, embora todos sejam avaliações retrospectivas do assunto.

Entretanto, Sharif et al.¹⁶ avaliaram de maneira prospectiva 103 ciclos de FIV sem recomendar repouso após a TE, e, conseguiram 40% de taxa de gestação. Por conta do tamanho amostral reduzido, os autores¹⁷, em 1998 por estudo coorte avaliaram 1091 ciclos de FIV. Destes, 852 (78%) foram realizadas sem repouso após o procedimento, encontrando 17,2% de taxa de IE e 30% de taxa de gestação, significativamente mais elevadas, quando comparados aos dados nacionais ingleses (taxa de gestação de 22,9%) do ano de 1994, relatados no HFEA (Human Fertilization and Embryology Authority), sugerindo que o repouso após a TE não se faz necessário¹⁷.

Botta et al.¹⁸ analisaram 182 ciclos de TE e os dividiu em 2 grupos: grupo A com 87 pacientes submetidas a TE seguida de repouso por 24 horas; grupo B com 93 pacientes submetidas ao tratamento com repouso de 20 minutos. As taxas de gestação nos grupos A e B foram de 24% e 23,6% respectivamente, não demonstrando diferença estatística entre os mesmos, revelando que o repouso de 24 horas não está associado com melhores resultados de TE, quando comparados ao repouso de 20 minutos.

Woolcott & Stanger¹⁹ examinaram o efeito da mobilização da mulher sobre a posição do embrião, realizando exame ultrassonográfico com a paciente em posição vertical, logo após a TE e avaliando qualquer movimentação da interface fluido contendo embrião/coluna de ar. Nenhum movimento foi visto em 94% (95/101) dos

casos, menos que 1 cm de movimento foi visto em 4% (4/101) e mais que 4 cm de movimento foi visto em 2% (2/101) dos casos.

Amarin et al.²⁰ em estudo prospectivo e randomizado estudaram mulheres que permaneceram em repouso por 1 hora e por 24 horas após o procedimento de TE. As taxas de IE foram de 14,4% e 9% e de gestação foram de 21,5% e 18,2% respectivamente. Entretanto, os resultados não mostraram diferença estatística significativa entre os grupos.

Bar-Hava et al.²¹ em estudo prospectivo analisaram 406 mulheres submetidas a TE, onde 167 preferiram ambulância imediata, após a TE e 239 optaram por permanecer em repouso por 1 hora, após o procedimento. As taxas de gravidez foram de 24,5% e 21,3% respectivamente (sem diferença estatística). Os autores concluíram que o repouso não influencia a taxa de gestação.

Em resumo, os trabalhos questionam a necessidade de repouso, curto ou longo, após a TE afirmando que tal procedimento não interfere nos resultados.

Passagem do cateter pela cérvix

A TE pode ser classificada em fácil (atraumática) e difícil (traumática) baseada na presença de muco ou sangue dentro ou fora do

cateter e/ou pela facilidade ou não de passagem do cateter, através do canal endocervical.

Ainda há controvérsias na literatura sobre o tipo de TE interferir nas taxas de gestação, porém o que se admite é que a TE difícil está associada a traumas cervical (ou manipulação) e endometrial, levando a uma estimulação uterina, aumentando as contrações em região de istmo, expulsando os embriões, diminuindo, assim, a taxa de gestação.

Noyes et al.²², de maneira retrospectiva, estudaram 1138 TE e as subdividiu pelo grau de dificuldade em: fácil – quando a TE era realizada com o cateter de Wallace e os embriões eram depositados na cavidade uterina sem esforço (75,8%); moderada – quando a TE era realizada com o cateter de Wallace e apresentava alguma dificuldade (necessitando de utilização de tentacânula ou manipulação da cérvix) e todas as TE realizadas com o cateter de TomCat sem dificuldade (17,6%); difícil – quando a TE utilizava o TomCat, necessitando manipulação da cérvix (6%); extremamente difícil – todas as mulheres que apresentaram estenose cervical onde o cateter de TomCat foi introduzido com extrema dificuldade com ou sem dilatação cervical, com ou sem sangramento (0,6%). Encontraram como taxas de gestação: 56%, 55%, 52%, 0% respectivamente, não havendo diferença estatística significativa entre os grupos fácil, moderado e difícil, porém a grau de extrema dificuldade influenciou negativamente (de forma significativa) a taxa de gestação.

Tomas et al.²³ analisaram retrospectivamente 4807 ciclos de FIV durante 6 anos, encontrando 58,7 % (n=2821) TE fáceis, 34,2% (n=1644) intermediárias, 7,1% (n=342) difíceis, sendo que, as taxas de gestação foram de 30,3%; 30,4%; 21,1%, respectivamente. Quando comparou os dois primeiros grupos com o terceiro, notaram que há diferença estatística entre eles, indicando que o grau de dificuldade da TE após FIV atua como fator de sucesso no tratamento.

Spandorfer et al.²⁴ avaliaram 2293 ciclos de FIV, classificando as TE segundo o grau de dificuldade em 2 grupos: fáceis e difíceis. Encontraram 42,3% de taxa de gestação para as TE consideradas fáceis e 31,1% para as difíceis, diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

Sallam⁵ relatou taxas de gestação significativamente mais elevadas, quando a TE era guiada pela US com os embriões depositados no meio da cavidade uterina num procedimento atraumático.

No geral, acredita-se que a dificuldade da TE pode comprometer os resultados. Entretanto, há autores que afirmam não ocorrer interferência da TE difícil, nas taxas de gestação. Tur-Kaspa et al.²⁵ avaliaram 854 procedimentos de TE de modo prospectivo, randomizado e os categorizou em: (a) fácil, (b) difícil (requer manipulação uterina ou aumentado na força ou fixação cervical, e/ou acompanhada de trauma), (c) necessidade de dilatação da cérvix (apenas suficiente, para

a passagem do cateter pelo orifício interno), (d) múltiplas (duas ou três) tentativas subseqüentes devido à retenção de embriões no cateter. A TE foi fácil em 734 casos (85,9%), difícil em 72 (8,4%), a dilatação cervical ocorreu em 21 ciclos (2,5%) e múltiplas tentativas em 27 casos (3,2%). As taxas de gestação foram respectivamente de 23,3%; 23,6%; 23,8%; 29,6%, concluindo que as TE difíceis não afetam adversamente as taxas de gestação.

Cateteres

A escolha de tipo de cateter é fator crucial para o processo de TE. Há diferentes tipos de cateteres, desde flexíveis (Frydman para transferência fácil, Edwards-Wallace, Cook Soft-Pass, Cook Soft-Trans, Cook Sydney IVF, Gynetics Delphin) a rígidos (Erlanger, TomCat, TDT – Tight Difficult Transfer, Rocket Embryon, Gynetics Emtrac-A, Frydman para transferência difícil). O melhor cateter é aquele que o serviço de reprodução assistida está acostumado a utilizar, desde que seja macio o suficiente para não causar traumas cervico-endometriais, e, rígidos o bastante, para atravessarem quaisquer obstáculos neste percurso. Contudo, o fator de preferência ou experiência com determinado cateter faz com que as clínicas direcionem-se a utilizar tais modelos, variando muito os resultados da TE.

Wisanto et al.²⁶ em estudo prospectivo e randomizado de 400 ciclos de TE, avaliaram três diferentes cateteres: TDT (Prodimed, Neuilly-en-Thelle, France), Frydman (Prodimed, Neuilly-en-Thelle, France), Wallace (H.G. Wallace Limited, Colchester, England). Nos casos de TE difíceis, o cateter TDT foi o melhor. Entretanto, a taxa de gestação com este cateter foi a mais baixa (9,2%). Obteve-se taxa melhor da gravidez (19,4%) quando o cateter TDT era guiado pela ultra-sonografia, durante o procedimento. O segundo cateter (Frydman) obteve as melhores taxas de gestação (32%), diminuído este valor, caso a TE fosse difícil. O último deles (Wallace) demonstrou taxas de gestação de 19,2%, concluindo que o cateter de primeira escolha deve ser o de Frydman, e, que nos casos de TE difíceis, o cateter de escolha dever ser o TDT sob visão ultra-sonográfica.

Gonen et al.²⁷ relataram em estudo prospectivo e randomizado 193 TE com 40 gestações no total (21% de taxa de gestação), e utilizaram para tal procedimento dois tipos de cateteres: Frydman (n=123) e de TomCat (Sherwood Medical, St Louis, MO) (n=70). Quando houve a transferência de até três embriões, as taxas de gestação foram de 28% para o TomCat e de 16% para o de Frydman (p=0,03); ao transferir mais de três embriões, as taxas de gestação foram de 37% para o de TomCat e de 20% para o outro cateter (p=0,03), demonstrando haver correlação entre a escolha do cateter com as taxas de gestação.

Meriano et al.²⁸ em estudo prospectivo e randomizado analisaram 66 pacientes, em ciclos de FIV/ICSI, utilizando-se cateter de TomCat (n=32) e TDT (n=34), quanto às taxas de IE e de gestação. Demonstraram que o cateter de TomCat aumenta significativamente a eficácia do procedimento de FIV, sendo mais efetivo quanto às taxas de IE (25,2% e 8,4%, respectivamente, $p=0,006$) e de gestação (47% e 14,7%, respectivamente; $p=0,01$).

Abou-Setta et al.²⁹ numa revisão sistemática e meta-análise estudaram o real impacto da escolha do cateter no procedimento de TE. Foram incluídos 23 estudos (4141 ciclos) que compararam cateteres considerados macios (Frydman para transferência fácil, Edward-Wallace, cateter de Cook Soft-Pass, cateter de Cook Soft-Trans, cateter de Cook Sydney IVF) e rígidos (Erlanger, Tom Cat, TDT, cateter Rocket-Embryon, Gynetics Emtrac-A, Frydman para transferência difícil). Quanto aos resultados de gestação, foram encontradas taxas gerais de 30,5% (643/2109) para os macios e 24%(488/2032) para os rígidos, concluindo que a utilização de cateteres macios para o procedimento de TE resulta em taxas estatisticamente mais elevadas, ($p<0,00001$) quando comparadas aos rígidos.

Por outro lado, Al-Shawaf et al.³⁰ em estudo prospectivo avaliaram 178 ciclos de FIV com embriões a fresco e 67 ciclos de embriões congelados, analisando os resultados após a utilização de dois diferentes tipos de cateteres: Wallace e de Frydman, onde obtiveram

como taxas de gestação respectivamente 30,3% e 30,7% demonstrando que a escolha do cateter não interfere com as taxas de gestação.

Presença de muco ou sangue no cateter de transferência

Outro tópico a ser analisado é a presença de muco ou sangue, visto que tal fator é um sinal indireto de dificuldade de transferência, podendo traumatizar ou reter os embriões no cateter no ato da TE. O mecanismo que leva à retenção não é totalmente esclarecido, acha-se que seja por formação de tampões dificultando a expulsão embrionária.

Visser et al.³¹ correlacionaram as taxas de gestação com a retenção dos embriões no cateter, em virtude da contaminação com muco e/ou sangue. A taxa de gestação sem contaminação foi de 20,3% e com contaminação foi de 3%, diferença estatisticamente significativa.

Nabi et al.³² e Awonuga et al.³³ reportando os mesmos dados analisaram retrospectivamente 1204 TE (877 pacientes) para investigar os fatores que contribuem para a falha do procedimento de FIV. Relataram que embriões foram significativamente mais retidos, no cateter de transferência, quando este está contaminado com muco (3,3% versus 17,8%) ou sangue (3,3% versus 12%).

Alvero et al.³⁴ estudaram retrospectivamente 669 ciclos de TE, encontrando 290 gestações (49,7%). Observaram significativa

associação entre presença de sangue dentro ou fora do cateter e diminuição das taxas de IE e de gestação.

Goudas et al.³⁵ avaliaram a relação entre a presença de sangue no cateter de transferência após a TE sobre a taxa de gestação em um estudo retrospectivo de coorte com 354 TE. Os resultados encontrados mostraram que a presença de sangue, do lado de fora do cateter, estava associado à taxa de gestação de 14,3% significativamente menor em comparação as TE sem contaminação com sangue (51,4%, $p<0,01$). Contudo, a taxa de gestação observada quando sangue foi encontrado do lado de dentro do cateter foi de 45%, similar as TE sem sangue ($p=0,48$). Os autores concluem que a incidência de sangramento no ato da TE pode ser minimizado, quando se determina o comprimento e a morfologia da cavidade uterina previamente ao procedimento, pela realização do procedimento de maneira cuidadosa e pela escolha do cateter mais apropriado. Eles enfatizam que TE atraumática previnem sangramento no momento da TE e contribuem para melhores resultados de FIV.

Local de deposição embrionária

Tradicionalmente é determinado que embriões devam ser colocados a 5-10 mm do fundo uterino, como descrito pela primeira vez por Steptoe & Edwards^{36,37}. Contudo, há trabalhos estudando o local de

deposição embrionária na cavidade endometrial e sua repercussão sobre as taxas de IE e de gestação e os sítios de implantação.

Autores acreditam que realizar a TE em um local muito próximo ao fundo uterino, pode acarretar aumento significativo da gestação ectópica e/ou expulsão embrionária pelas contrações uterinas induzidas pelo toque no fundo uterino³⁸. Lesny et al.³⁹ demonstraram a habilidade de contrações fundo-cérvice de mover o embrião, em direção ao colo uterino, depois de estimulação do fundo uterino com o cateter de transferência. Nazari et al.⁴⁰ compararam de maneira prospectiva e randomizada os efeitos do local de deposição embrionária sobre as taxas de gestação. Avaliaram dois grupos: o primeiro, com a TE num local muito próximo do fundo uterino, e, o outro, com a TE num local próximo ao centro da cavidade endometrial. Os autores encontraram taxas de gestação ectópica, significativamente mais elevadas, no primeiro grupo (1,5%), quando comparadas ao segundo (0,4%), mantendo semelhante à taxa de gestação (12,4% versus 14,2%, respectivamente).

Egbase et al.⁴¹ em seu estudo prospectivo avaliando a interferência do tamanho da cavidade endometrial, quando o local de deposição embrionária era determinado (a cinco mm do fundo uterino) encontraram taxa de gestação ectópica foi mais elevada no grupo cavidade uterina menor que sete cm (14,9%) quando comparada aos grupos com cavidade uterina entre 7-9 cm (1,8%) e com cavidade maior

que nove cm (0%). Os autores concluem que o tamanho do útero é fator crítico na etiologia da gestação ectópica, no procedimento de FIV/ICSI.

Alguns autores referem que as taxas de gravidez podem ser maiores se os embriões forem depositados mais alto na cavidade uterina, na região fúndica^{4,42}. Contudo esses estudos originalmente não visavam observar a influência do local de posicionamento do embrião, na cavidade endometrial e, além disso, as diferenças encontradas careciam de significância estatística. Porém, nesta mesma linha, alguns autores não acreditam haver qualquer interferência do local da deposição embrionária na cavidade endometrial sobre as taxas de implantação e de gestação, contanto que os embriões sejam colados na metade superior da cavidade⁴³.

Por outro lado, outros pesquisadores sugerem que pode ocorrer melhora nos resultados realizando a TE em níveis mais baixos da cavidade uterina. Waterstone et al.⁴⁴ relataram os resultados da transferência de embriões realizada por dois executores diferentes, que seguiam técnicas diversas. O primeiro introduzia o cateter até sentir o fundo e então retrocedia cinco mm antes de injetar os embriões, conseguindo ao final uma taxa de 24% de gravidez. O segundo introduzia o cateter até a profundidade de cinco cm do orifício externo do colo e depositava os embriões sem tocar no fundo, obtendo uma taxa de 46%. Quando o primeiro executor modifica a sua técnica para àquela do segundo, houve melhora nas taxas de gravidez. Este autor, assim como,

Bennett et al.⁴⁵ relataram dois casos de gestação ectópica cervical, após TE, num local próximo ao orifício interno uterino.

De modo similar, Naaktgeboren et al.⁴⁶ reportaram aumento significativo nas taxa de gravidez, de 17% para 37% ($p < 0,05$), apenas alterando (reduzindo) a profundidade de introdução do cateter na cavidade uterina, para evitar colocar o embrião próximo ao fundo uterino.

Coroleu et al.⁴⁷ randomizaram 180 pacientes cuja ultrasonografia guiou a TE em três grupos de acordo com a distância entre a ponta do cateter de transferência e o fundo uterino no momento da deposição embrionária no lúmen da cavidade endometrial: grupo 1: $10 \pm 1,5$ mm, grupo 2: $15 \pm 1,5$ mm, grupo 3: $20 \pm 1,5$ mm. Os autores encontraram taxas de IE (20,6%; 31,3%; 33,3%) e de gestação (39,3%; 49,2%; 60%) significativamente mais elevadas nos grupos 2 e 3 quando comparados ao grupo 1, concluindo que o local de deposição embrionária na cavidade uterina deveria ser considerado um dos fatores de prognóstico para o sucesso do procedimento.

Frankfurter et al.⁴⁸ analisaram retrospectivamente 46 ciclos de TE guiado por ultra-sonografia de 23 pacientes, sendo considerado para cada paciente uma transferência que resultou em gravidez com uma que não resultou. O resultado mostrou taxas melhores de gravidez quando o embrião foi depositado, relativamente, ao tamanho da cavidade endometrial, mas distante do fundo uterino. Outros

autores^{49,50} corroboram a mesma observação, porém nem todos são estudos controlados.

Em 2004, Frankfurter et al.⁵¹ avaliando 666 transferências embrionárias detectaram taxas de implantação embrionária e de gestação significativamente mais elevadas nas transferências ocorridas nos segmentos médio-inferiores do útero (21% e 39,6%), quando comparados com o segmento superior (14% e 31,2%).

Em nossa opinião, este assunto ainda se encontra aberto, sendo o objeto de estudo deste trabalho, portanto, haverá maior detalhamento nos capítulos seguintes desta tese.

Ultra-sonografia

A US vem sendo utilizada para monitorizar a TE, desde que foi descrita pela primeira vez por Strickler et al.⁵². Esses autores estudaram 16 TE guiadas pela US (onde observou que os procedimentos eram mais fáceis e com menos distorções dos cateteres), comparando-as com 12 TE realizadas pelo método clínico (sensibilidade do operador), concluindo que a US permite que a ponta do cateter possa ser bem posicionada próximo ao fundo uterino e a documentação da ejeção da bolha de transferência e sua permanência no útero, mesmo após a retirada do cateter.

Além destas vantagens, a US permite ainda avaliar o padrão endometrial e as contrações uterinas; visualizar o canal cervical e a cavidade uterina; avaliar anexos, líquido livre e a angulação cervical em relação à cavidade uterina⁶; utilizar cânulas cada vez mais macias com a visualização destas, na cavidade endometrial e a realização de manobras, permitindo que não se toque o fundo uterino, diminuindo, assim, o risco de expulsão embrionária da cavidade endometrial, melhorando as taxas de gestação.

Como desvantagens, a US é um procedimento que necessita de enchimento vesical e de um segundo operador, o que consome mais tempo e encarece o procedimento. Quando é mencionada a US como método auxiliar da TE quase sempre se refere a US pela via abdominal. Alguns autores relataram o uso da US transvaginal^{53,54}, contudo esta prática não encontrou muito seguidores até o momento.

Com relação aos resultados finais ciclos de FIV/ICSI, alguns autores não observaram influência do uso da US, durante a transferência. Hurley et al.⁵⁵ em estudo prospectivo e randomizado de 94 pacientes utilizando a US, como guia da TE e 246 no grupo controle (sem US), obtiveram taxas de gestação de 20,2% para o primeiro grupo e, 17,5% para o controle, dados estes estatisticamente não significantes, demonstrando que a US parece não ter vantagens sobre o método clínico de TE.

Al-Shawaf et al.³⁰ avaliaram prospectivamente 245 TE e encontraram taxas de gestação semelhantes ($p>0,05$) entre os grupos com TE com ajuda da US (29%) e, sem ajuda (30,3%).

Garcia-Velasco et al.⁵⁶ estudaram 374 pacientes num estudo prospectivo e randomizado subdividindo-as em dois grupos: 187 tiveram as TE sendo guiadas pela US abdominal e 187 com a TE baseada pelo método clínico. As taxas de IE (10,7% US versus 9,1% controle) e de gestação (59,9% US versus 55,1% controle) foram estatisticamente semelhantes, concluindo que a US não interfere com os resultados nas taxas de IE e de gestação.

De Camargo Martins et al.⁸ limitam a importância de US, guiando a TE, concluindo que a US abdominal, como método auxiliar no processo de TE não altera os índices de implantação embrionária e de gestação em população identificada como sendo de TE fácil em moldagem prévia da cavidade uterina.

Entretanto, grande número de trabalhos refere melhora nos índices de implantação e gravidez com o uso da US. Prapas et al.⁵⁷ pesquisaram 132 ciclos de TE randomizados em dois diferentes métodos: um com a US guiando o procedimento, e outro, somente pela avaliação clínica, obtendo taxa de gestação significativamente mais elevada no grupo com a US (36%), quando comparada ao outro grupo (22,6%).

Lindheim et al.⁵⁸ em estudo retrospectivo estudaram 137 ciclos de TE com oócitos doados tentando correlacionar o impacto da US guiando a TE sobre as taxas de IE e de gestação, tendo como resultado: taxa de IE 28,8% (grupo com US) e 18,4% (grupo sem a US); taxa de gestação (63,1% e 36,1% respectivamente), concluindo que a US aumenta, de maneira significativa, as taxas de IE e de gestação em programa de doação de oócitos.

Wood et al.⁵⁹ analisaram retrospectivamente 518 ciclos de FIV correlacionando diferentes tipos de cateteres com visualização ultra-sonográfica definida como: a) excelente/boa, quando o cateter era seguido desde a cérvix até o fundo uterino com retenção da bolha de transferência na cavidade uterina; b) pobre/má, se não pudesse documentar a seqüência de eventos ocorridos durante a TE. A taxa de gestação utilizando cateteres macios e rígidos foi de 36% e de 17% respectivamente. Com relação à ultra-sonografia guiando a TE, a taxa de gestação foi de 38% com a US e, de 25 % sem a mesma. Já os resultados comparando a qualidade da visualização ultra-sonográfica com a taxa de gestação, encontraram 41,5% para as TE com visualização excelente/boa, e 16,7% para o outro grupo. Todos os resultados deste trabalho foram estatisticamente significantes de maneira que os autores concluem que a TE utilizando cateteres macios guiada por ultra-sonografia com boa visualização, aumenta significativamente as taxas de gestação.

Coroleu et al.⁶⁰ examinaram de forma prospectiva e randomizada 362 pacientes que as subdividiu em dois grupos: o primeiro, com 182 pacientes onde a TE foi guiada pela US, e o segundo, com 180 mulheres onde a TE foi baseada pelo método clínico. As taxas de IE foram de 25,3% e 18,1% respectivamente, já, as taxas de gestação foram de 50% e 33,7% respectivamente, diferenças estas estatisticamente significantes. Os autores concluem que a ultra-sonografia guiando a TE, aumenta de maneira significativa as taxas de IE e de gestação em programas de FIV.

Coroleu et al.⁴⁷ estudaram de maneira prospectiva e randomizada 184 pacientes submetidas a TE e a subdividiu em dois grupos: um, com a US guiando a TE (n=93) e, outro, com a TE baseada pelo método clínico (n=91). As taxas de IE e de gestação foram significativamente mais elevadas no primeiro grupo (19,8% e 34,4%), quando comparadas a outro grupo (11,9% e 19,7%), concluindo que a US guiando a TE, aumenta de modo significativo as taxas de IE e de gestação.

Matorras et al.⁶¹ pesquisaram em estudo prospectivo e randomizado 255 mulheres cuja TE fora guiada pela US e 260 onde a TE fora baseada pela avaliação clínica. As taxas de IE e de gestação para o primeiro grupo foram de 11,1% e 26,3%, respectivamente. Já para o outro grupo as taxas foram de 7,5% e 18,1% respectivamente. Outro parâmetro avaliado foi a diminuição no grau de dificuldade da TE, onde no grupo da

US 91% das TE foram fáceis, comparado a 81% no outro grupo. Concluem que a US aumenta de maneira significativa as taxas de IE e de gestação tanto, quanto a frequência das TE fáceis, sugerindo que a US está implicada com a diminuição dos traumas cervico-uterinos.

Anderson et al.⁵³ avaliaram retrospectivamente 1029 ciclos de FIV, para determinar o efeito da US transvaginal guiando a TE, e encontraram taxas de IE e de gestação significativamente mais elevadas no grupo com a US, quando comparado ao método clínico.

Mirkin et al.⁶² analisaram de forma retrospectiva 823 TE consecutivas, subdivididas em dois grupos: aquele, onde a US guiou o procedimento de TE (n=377) e, outro grupo que utilizou o método clínico, para a TE (n=456). As taxas de IE foram de 22% e 20% e de gestação de 48% e de 44%, respectivamente, sem diferença estatística. Contudo, a presença de fatores negativos tipicamente associados a TE difícil (uso de pinças, presença de sangue/muco no cateter) foi significativamente mais baixa no grupo da US (TE fáceis: 95% e 87% respectivamente), concluindo que a US facilita a TE e, a sua combinação com o uso de cateteres macios poderia otimizar os resultados do procedimento de FIV.

Sallam & Sadek⁶³ fizeram uma revisão sistemática e meta-análise de estudos controlados e randomizados (n=2051), para determinar a eficácia da TE sendo guiada pela US abdominal (n=1024) e pelo método clínico (n=1027). Os autores referem que a US abdominal guiando a TE aumenta significativamente a taxa de gestação (36,5% e

29,3%), porém sem influência nas taxas de gestação ectópica (1,1% e 2,9%) e de aborto (10,6% e 12,1%).

Buckett⁶⁴ em estudo de meta-análise comparou dados prospectivos correlacionando TE com e sem a US com as taxas de IE e de gestação, demonstrando que a US guiando a TE aumentou significativamente as taxas de IE (OR: 1,38 95% CI=1,20–1,60) e de gestação (OR:1,51 95% CI=1,32–1,73).

Li et al.⁶⁵ avaliaram de maneira prospectiva e randomizada 330 pacientes submetidas a FIV e as subdividiu em dois grupos, no dia de TE: o grupo onde a TE foi guiada pela US (n=178) e o outro, onde a TE não foi guiada (n= 152), comparando o efeito da observação ecográfica com as taxas de IE e de gestação. As taxas de IE e de gestação foram significativamente mais elevadas no grupo com a US (19,6% e 37,1%), quando comparadas ao grupo que não utilizou a US (12,6% e 25%). Os autores concluem que a US aumenta de forma significativa as taxas de IE e de gestação, e deveria ser recomendada, como procedimento de rotina em TE.

Se por um lado não há ainda uma conclusão final se o uso da US guiando a TE possa aumentar as taxas de implantação embrionária e de gestação, por outro, há consenso de que a US pode auxiliar no procedimento, tornando sua execução mais fácil e segura, além de diminuir a ansiedade do casal, pois visualizam o material de

transferência e a sua permanência na cavidade endometrial, mesmo após a retirada do cateter.

Contrações uterinas

A atividade contrátil uterina tem um importante papel no processo de reprodução humana, e, modifica-se durante o ciclo menstrual. As contrações uterinas na fase folicular precoce são anterógradas (do fundo para a cérvix), geralmente percebidas pela mulher (dismenorréia). Na fase folicular tardia, as contrações são retrógradas (originam-se na cérvix em direção ao fundo), a fim de transportar o espermatozóide até o final das trompas, e não são perceptíveis. Finalmente, o útero atinge um estágio de quiescência, após a ovulação (sob influência da progesterona), que caracteriza a maior parte da fase lútea^{66,67}.

A compreensão da regulação da contratilidade uterina tem sido estudada nos últimos anos com o desenvolvimento de técnicas não-invasivas para tanto, como é o caso da ultra-sonografia^{67,68}, que faz tal estudo em tempo real.

No procedimento de FIV, tais contrações ocorrem em virtude do próprio procedimento de TE, da hiperestimulação ovariana (aumenta a hipersensibilidade uterina), quando os embriões são colocados prematuramente na cavidade endometrial (onde a atividade

miometrial ainda é muito intensa), e, quando se estimula a cérvix (causando liberação de ocitocina gerando a contratilidade)⁶⁹, diminuindo as taxas de implantação embrionária e de gestação^{70,71}.

Fanchin et al.⁷¹ estudaram prospectivamente 220 TE, relacionando as taxas de IE e de gestação, com as contrações uterinas visualizadas a US no momento da TE durante cinco minutos. O trabalho foi dividido em três grupos: grupo I com menos de três contrações, grupo II apresentando de três a quatro contrações, grupo III com quatro a cinco, grupo IV com mais de cinco contrações. As taxas de IE foram de 21%, 20%, 10%, 4% e de gestação de 36%, 32%, 19%, 11%, respectivamente. Os autores concluem que mediante diferenças estatisticamente significantes, há uma correlação negativa entre o número de contrações uterinas no ato da TE, com as taxas de IE e de gestação.

Fator Executor

O procedimento de TE pode ser realizado por médicos ou por profissionais para-médicos, em geral, enfermeiras⁷². Além dos fatores citados anteriores, para alguns autores, o fator executor parece ter influência nas taxas de IE e de gestação.

Karande et al.⁷³ analisaram retrospectivamente 1085 ciclos de FIV realizados por 14 executores, comparando as taxas de IE e de gestação entre eles. A taxa de IE variou de um mínimo de 4,4% a um

máximo de 14%, sendo que a taxa de gestação de um mínimo de 13,2% a um máximo de 37,4%, diferenças estas estatisticamente significantes. Os autores ressaltam a importância do fator executor, no sucesso do programa de FIV/TE, desde que os protocolos de estimulação ovariana sejam homogêneos e os do laboratório unificados.

Hearns-Stokes et al.⁷⁴ pesquisaram retrospectivamente 854 TE de embriões frescos realizados por 10 executores, obtendo variação de 17% a 54,3% de taxa de gestação entre os clínicos, diferença estatisticamente significativa. Os autores concluem que o fator executor influencia os resultados de IE e de gestação.

Van de Pas et al.⁵⁰ estudaram, retrospectivamente, 4439 TE realizadas por sete médicos. Nos primeiros 2210 ciclos, a TE foi baseada pelo método clínico, e, nos 2229 restantes, uma distância previamente fixada foi utilizada, como ponto para deposição embrionária. A taxa de gestação foi, significativamente, diferente entre os médicos naquelas TE realizadas utilizando-se o método clínico, sendo que após a introdução da distância fixada para a TE, estas diferenças na taxas de gestação desapareceram. A conclusão dos autores é de que a padronização de técnica a ser utilizada, minimiza os efeitos de cada executor.

Contudo, há discordância sobre a variação nos resultados em função do profissional realizador. Van Weering et al.⁷⁵ avaliaram num estudo observacional prospectivo a influência do fator executor da TE,

sobre as taxas de gestação. Seis médicos realizaram 977 TE com taxa de gestação variando entre 19,1% a 29% (sem diferença estatística), concluindo que a probabilidade de sucesso num procedimento de FIV não é dependente do executor.

Considerações Finais

A técnica de TE é crucial e requer grande atenção. Para otimizá-la, inúmeras precauções devem ser tomadas. A primeira e mais importante é evitar o início das contrações uterinas. Isto pode ser evitado utilizando-se cateteres suaves, manipulação gentil da cérvix, evitar tocar o fundo uterino. Secundariamente, a avaliação prévia da cavidade uterina e da angulação cérvico-uterina é muito importante, realizada pela moldagem prévia da mesma e pela avaliação ultra-sonográfica⁶. Após, realiza-se a limpeza da cérvix com o intuito de diluir prováveis tampões mucosos, o executor ter habilidade para a realização do procedimento, escolher o cateter e o local de deposição embrionária.

Porém, a análise de tais variáveis ainda é complexa, pois não há critérios bem estabelecidos para determinar o real impacto destas variáveis sobre o processo de TE.

Embora grandes avanços foram realizados nestes últimos 20 anos, poucas mudanças ocorreram na técnica de TE. Precisamos entender melhor quais são as condições necessárias para que se ocorra

a IE, no que diz respeito ao meio ambiente uterino, para que possamos deixar compatíveis estes locais, com a escolha do cateter, relaxamento uterino, TE atraumática. Atenção a todo o momento é dada por toda a equipe que participa do procedimento de TE, para que se aumente o sucesso de FIV, esforços de todos eles servirão, para que no futuro ocorra maximização nas taxas de IE e de gestação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

1. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Induction of acrossome reaction in human spermatozoa used for subzonal insemination. *Hum Reprod* 1992; 7: 248-54.
2. Edwards RG, Brody SA. The human embryo *in vivo* and *in vitro*. In: Principles and practice of assisted human reproduction. Pennsylvania: W. B. Saunders Company; 1995a.
3. Edwards RG, Brody SA. Implantation and early pregnancy after assisted conception. In: Principles and practice of assisted human reproduction. Pennsylvania: W. B. Saunders Company; 1995b.
4. Meldrum DR, Chetkowski R, Steingold KA, de Ziegler D, Cedars MI, Hamilton M. Evolution of a highly successful *in vitro* fertilization-embryo transfer program. *Fertil Steril* 1987; 48: 86-93.
5. Sallam HN. Embryo transfer: factors involved in optimizing the success. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17: 289-98.
6. Mansour RT, Aboulghar M. Optimizing the embryo transfer technique. *Hum Reprod* 2002; 17: 1149-53.

* As referências citadas e relacionadas no presente trabalho, seguem as normas do Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas – Grupo de Vancouver, desenvolvidas pela US National Library of Medicine. List of journals indexed in Index Medicus. Washington, 2001. 248p. *J Pediatr* 1997; 73: 213-24.

7. Mansour R, Aboulghar M, Serour G. Dummy embryo transfer: a technique that minimizes the problems of embryo transfer and improves the pregnancy rate in human *in vitro* fertilization. Fertil Steril 1990; 54: 678-81.
8. De Camargo Martins AM, Baruffi RL, Mauri AL, Petersen C, Oliveira JB, Contart P, et al. Ultrasound guidance is not necessary during easy embryo transfers. J Assist Reprod Genet 2004; 21: 421-5.
9. Henne MB, Milki AA. Uterine position at real embryo transfer compared with mock embryo transfer. Hum Reprod 2004; 19: 570-2.
10. Jones Jr HW, Acosta AA, Garcia JE, Sandow BA, Veeck L. On the transfer of conceptuses from oocytes fertilized *in vitro*. Fertil Steril 1983; 39: 241-3.
11. Reinthaller A, Riss P, Deutinger J, Muller-Tyl E, Fischl F, Janisch H. Factors influencing successful *in vitro* fertilization and embryo transfer: a matched pair study. Fertil Steril 1986; 46: 511-3.
12. Englert Y, Puissant F, Camus M, Van Hoeck J, Leroy F. Clinical study on embryo transfer after human *in vitro* fertilization. J in Vitro Fert Embryo Transf 1986; 3: 243-6.
13. Edwards RG. Test tube babies, 1981. Nature 1981; 293: 253-6.
14. Lopata A, Johnston I, Hault IJ, Speirs AI. Pregnancy following intrauterine implantation of an embryo obtained by *in vitro* fertilization of a preovulatory egg. Fertil Steril 1980; 33: 117-20.

15. Ron-El R, Golan A, Herman A, Nachum H, Sofer Y, Capsi E. Assisted reproductive technologies. In: Insler V, Lunenfeld B, editors. Infertility: male and female. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1993. p.525-62.
16. Sharif K, Afnan M, Lenton W. Mock embryo transfer with a full bladder immediately before the real transfer for *in-vitro* fertilization treatment: the Birmingham experience of 113 cases. Hum Reprod 1995; 10: 1715-8.
17. Sharif K, Afnan M, Lashen H, Elgendy M, Morgan C, Sinclair L. Is bed rest following embryo transfer necessary? Fertil Steril 1998; 69: 478-81.
18. Botta G, Grudzinski G. Is a prolonged bed rest following embryo transfer useful? Hum Reprod 1997; 12: 2489-92.
19. Woolcott R, Stanger J. Ultrasound tracking of the movement of embryo-associated air bubbles on standing after transfer. Hum Reprod 1998; 13: 2107-9.
20. Amarín ZO, Obeidat BR. Bed rest versus free mobilisation following embryo transfer: a prospective randomized study. BJOG Int J Obstet Gynaecol 2004; 111: 1273-6.
21. Bar-Hava I, Kerner R, Yoeli R, Ashkenazi J, Shalev Y, Orvieto R. Immediate ambulation after embryo transfer: a prospective study. Fertil Steril 2005; 83: 594-7.

22. Noyes N, Licciardi F, Grifo J, Krey L, Berkeley A. *In vitro* fertilization outcome relative to embryo transfer difficulty: a novel approach to the forbidding cervix. *Fertil Steril* 1999; 72: 261-5.
23. Tomas C, Tikkinen K, Tuomivaara L, Tapanainen JS, Martikainen H. The degree on difficulty embryo transfer is an independent factor for predicting pregnancy. *Hum Reprod* 2002; 17: 2632-5.
24. Spandorfer SD, Goldstein J, Navarro J, Veeck L, Davis OK, Rosenwaks Z. Difficult embryo transfer has a negative impact on the outcome of *in vitro* fertilization. *Fertil Steril* 2003; 79: 654-5.
25. Tur-Kaspa I, Yuval Y, Bider D, Levron J, Shulman A, Dor J. Difficult or repeated sequential embryo transfers do not adversely affect *in-vitro* fertilization pregnancy rates or outcome. *Hum Reprod* 1998; 13: 2452-5.
26. Wisanto A, Janssens R, Deschacht J, Camus M, Devroey P, Van Steirteghem AC. Performance of different embryo transfer catheters in a human *in vitro* fertilization program. *Fertil Steril* 1989; 52: 79-84.
27. Gonen Y, Dirnfeld M, Goldman S, Koifman M, Abramovici H. Does the choice of catheter for embryo transfer influence the success rate of *in-vitro* fertilization? *Hum Reprod* 1991; 6: 1092-4.
28. Meriano J, Weissman A, Greenblatt EM, Ward S, Casper RF. The choice of embryo transfer affects embryo implantation after IVF. *Fertil Steril* 2000; 74: 678-82.

29. Abou-Setta AM, Al-Inany HG, Mansour RT, Serour GI, Aboulghar MA. Soft versus firm embryo transfer catheters for assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2005; 20: 3114-21.
30. Al-Shawaf T, Dave R, Harper J, Linehan D, Riley P, Craft I. Transfer of embryos into the uterus: how much do technical factors affect pregnancy rates? *J Assist Reprod Genet* 1993; 10: 31-6.
31. Visser DS, Fourier FL, Kruger HF. Multiple attempts at embryo transfer: effect on pregnancy outcome in an *in vitro* fertilization and embryo transfer program. *J Assist Reprod Genet* 1993; 10: 37-43.
32. Nabi A, Awonuga A, Birch H, Barlow S, Stewart B. Multiple attempts at embryo transfer: does this affect *in-vitro* fertilization treatment outcome? *Hum Reprod* 1997; 12: 1188-90.
33. Awonuga A, Nabi A, Govindbhai J, Birch H, Stewart B. Contamination of embryo transfer catheter and treatment outcome in *in vitro* fertilization. *J Assist Reprod Genet* 1998; 15: 198-201.
34. Alvero R, Hearn-Stokes RM, Catherino WH, Leondires MP, Segars JH. The presence of blood in the transfer catheter negatively influences outcome at embryo transfer. *Hum Reprod* 2003; 18: 1848-52.
35. Goudas VT, Hammitt DG, Damario MA, Session DR, Singh AP, Dumesic DA. Blood on the embryo transfer catheter is associated with decreased rates of embryo implantation and clinical pregnancy with the

- use of *in vitro* fertilization-embryo transfer. Fertil Steril 1998; 70: 878-82.
36. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. Lancet 1978; 12: 366.
37. Edwards RG, Steptoe PC, Purdy JM. Establishing full-term human pregnancies using cleaving embryos grown *in vitro*. Br J Obstet Gynaecol 1980; 87: 737-56.
38. Yovich JL, Turnet SR, Murphy AJ. Embryo transfer technique as a cause of ectopic pregnancies in *in vitro* fertilization. Fertil Steril 1985; 44: 318-21.
39. Lesny P, Killick SR, Robinson J, Maguiness SD, Tetlow RL. Embryo transfer-can we learn anything new from the observation of junctional zone contractions? Hum Reprod 1998; 13: 1540-6.
40. Nazari A, Askari HA, Check JH, O'Shaughnessy A. Embryo transfer technique as a cause of ectopic pregnancy in *in vitro* fertilization. Fertil Steril 1993; 60: 919-21.
41. Egbase PE, Al-Sharhan M, Grudzinskas JG. Influence of position and length of uterus on implantation and clinical pregnancy rates in IVF and embryo transfer treatment cycles. Hum Reprod 2000; 15: 1943-6.
42. Krampfl E, Zegermacher G, Eichler C, Obruca A, Strohmer H, Feichtinger W. Air in the uterine cavity after embryo transfer. Fertil Steril 1995; 63: 366-70.

43. Rosenlund B, Sjoblom P, Hillensjo T. Pregnancy outcome related to the site of embryo deposition in the uterus. *J Assist Reprod Genet* 1996; 13: 511-13.
44. Waterstone J, Curson R, Parsons J. Embryo transfer to low uterine cavity. *Lancet* 1991; 337: 1413.
45. Bennett S, Waterstone J, Parsons J, Creighton S. Two cases of cervical pregnancy following *in vitro* fertilization and embryo transfer to the lower uterine cavity. *J Assist Reprod Genet* 1993; 10: 100-3.
46. Naaktgeboren N, Broers FC, Heijnsbroek I, Oudshoorn E, Verburg H, Van der Westerlaken L. Hard to believe hardly discussed, nevertheless very important for the IVF/ICSI results: embryo transfer technique can double or halve the pregnancy rate. *Hum Reprod* 1997; 12: 149.
47. Coroleu B, Barri PN, Carreras O, Martinez F, Veiga A, Balasch J. The usefulness of ultrasound guidance in frozen-thawed embryo transfer: a prospective randomized clinical trial. *Hum Reprod* 2002; 17: 2885-90.
48. Frankfurter D, Silva CP, Mota F, Trimarchi JB, Keefe DL. The transfer point is a novel measure of embryo placement. *Fertil Steril* 2003; 79: 1416-21.
49. Woolcott R, Stanger J. Potentially important variables identified by transvaginal ultrasound-guided embryo transfer. *Hum Reprod* 1997; 12: 963-6.

50. Van de Pas MM, Weima S, Looman CW, Broekmans FJ. The use of fixed distance embryo transfer after IVF/ICSI equalizes the success rates among physicians. *Hum Reprod* 2003; 18: 774-80.
51. Frankfurter D, Silva CP, Trimarchi JB, Keefe DL. Middle to lower uterine segment embryo transfer improves implantation and pregnancy rates compared with fundal embryo transfer. *Fertil Steril* 2004; 81: 1273-7.
52. Strickler RC, Christianson C, Crane JP, Curato A, Knight AB, Yang V. Ultrasound guidance for human embryo transfer. *Fertil Steril* 1985; 43: 54-61.
53. Anderson RE, Nugent NL, Gregg AT, Nunn SL, Behr BR. Transvaginal ultrasound-guided embryo transfer improves outcome in patients with previous failed *in vitro* fertilization cycles. *Fertil Steril* 2002; 77: 769-75.
54. Kojima K, Nomiyama M, Kumamoto T, Matsumoto Y, Iwasaka T. Transvaginal ultrasound-guided embryo transfer improves pregnancy and implantation rates after IVF. *Hum Reprod* 2001; 16: 2578-8.
55. Hurley VA, Osborn JC, Leoni MA, Leeton J. Ultrasound-guided embryo transfer: a controlled trial. *Fertil Steril* 1991; 55: 559-62.
56. Garcia-Velasco JA, Isaza V, Martinez-Salazar J, Landazabal A, Requena A, Remohi J, et al. Transabdominal ultrasound-guided embryo transfer does not increase pregnancy rates in oocyte recipients. *Fertil Steril* 2002; 78: 534-9.

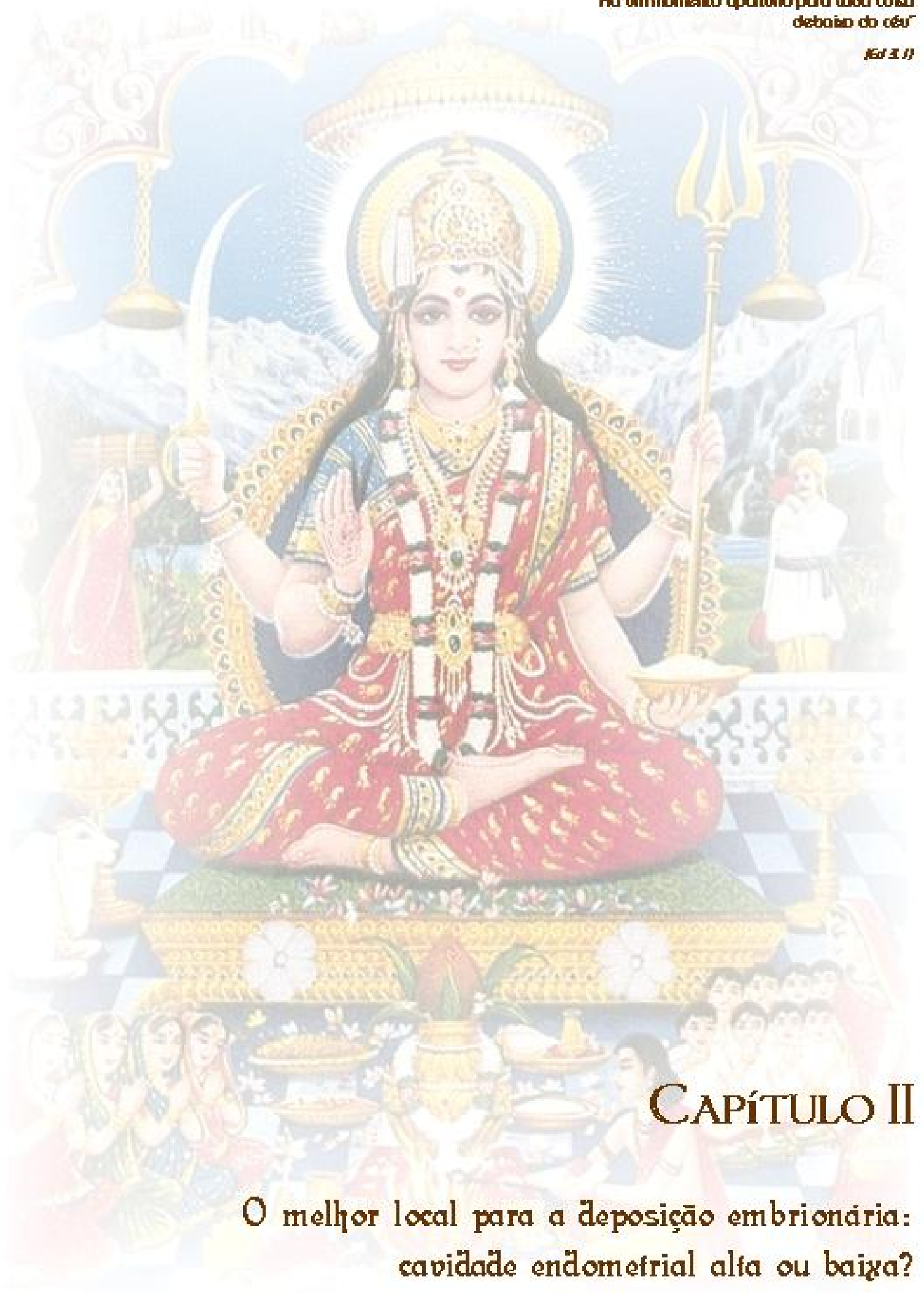
57. Prapas Y, Prapas N, Hatziparasidou A, Prapas S, Nijs M, Vanderzwalmen P, et al. The echoguide embryo transfer maximizes the IVF results. *Acta Eur Fertil* 1995; 26: 113-5.
58. Lindheim SR, Cohen MA, Sauer MV. Ultrasound guided embryo transfer significantly improves pregnancy rates in women undergoing oocyte donation. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 66: 281-4.
59. Wood EG, Batzer FR, Go KJ, Gutmann JN, Corson SL. Ultrasound-guided soft catheter embryo transfers will improve pregnancy rates in *in vitro* fertilization. *Hum Reprod* 2000; 15: 107-12.
60. Coroleu B, Carreras O, Veiga A, Martell A, Martinez F, Belil I, et al. Embryo transfer under ultrasound guidance improves pregnancy rates after *in vitro* fertilization. *Hum Reprod* 2000; 15: 616-20.
61. Matorras R, Urquijo E, Mendoza R, Corcostegui B, Exposito A, Rodriguez-Escudero FJ. Ultrasound-guided embryo transfer improves pregnancy rates and increases the frequency of easy transfers. *Hum Reprod* 2002; 17: 1762-6.
62. Mirkin S, Jones EL, Mayer JF, Stadtmauer L, Gibbons WE, Oehninger S. Impact of transabdominal ultrasound guidance on performance and outcome of transcervical uterine embryo transfer. *J Assisted Reprod Genet* 2003; 20: 318-22.
63. Sallam HN, Sadek SS. Ultrasound-guided embryo transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2003; 80: 1042-6.

64. Buckett WM. A meta-analysis of ultrasound-guided versus clinical touch embryo transfer. *Fertil Steril* 2003; 80: 1037-41.
65. Li R, Lu L, Hao G, Zhong K, Cai Z, Wang W. Abdominal ultrasound-guided embryo transfer improves clinical pregnancy rates after *in vitro* fertilization: experiences from 330 clinical investigations. *J Assisted Reprod Genet* 2005; 22: 3-8.
66. de Ziegler D, Bulletti C, Fanchin R, Epiney M, Brioschi PA. Contractility of the nonpregnant uterus: the follicular phase. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 943: 172-84.
67. Fanchin R, Picone O, Ayoubi JM, Marcadet-Fredet S, Kadoch J, Frydman R. Uterine contractility and reproduction: new perspectives. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2002; 31: 325-32.
68. Bulletti C, De Ziegler D, Setti PL, Cicinelli E, Polli V, Flamigni C. The patterns of uterine contractility in normal menstruating women: from physiology to pathology. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1034: 64-83.
69. Dorn C, Reinsberg J, Schlebusch H, Prietl G, van der Ven H, Krebs D. Serum oxytocin concentration during embryo transfer procedure. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 87: 77-80.
70. Oike K, Ishihara K, Kikuchi S. A study on the endometrial movement and serum hormonal level in connection with uterine contraction. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1990; 42: 86-92.

71. Fanchin R, Righini C, Olivennes F, Taylor S, de Ziegler D, Frydman R. Uterine contractions at the time of embryo transfer alter pregnancy rates after *in-vitro* fertilization. Hum Reprod 1998; 13: 1968-74.
72. Barber D, Egan D, Ross C, Evans B, Barlow D. Nurses performing embryo transfer: successful outcome of *in vitro* fertilization. Hum Reprod 1996; 11: 105-8.
73. Karande VC, Morris R, Chapman C, Rinehart J, Gleicher N. Impact of the “physician factor” on pregnancy rates in a large assisted reproductive technology program: do too many cooks spoil the broth? Fertil Steril 1999; 71: 1001-9.
74. Hearn-Stokes RM, Miller BT, Scott L, Creuss D, Chakraborty PK, Segars JH. Pregnancy rates after embryo transfer depend on the provider at embryo transfer. Fertil Steril 2000; 74: 80-6.
75. Van Weering HGI, Schats R, McDonnell J, Hompes PG. Ongoing pregnancy rates in *in vitro* fertilization are not dependent on the physician performing the embryo transfer. Fertil Steril 2005; 83: 316-20.

"Tudo tem seu tempo.
Há um momento oportuno para cada coisa
debaixo do céu"

(Ec 3,1)



CAPÍTULO II

O melhor local para a deposição embrionária:
cavidade endometrial alta ou baixa?

"O importante é aproveitar o momento e aprender sua duração, pois a vida está nos olhos de quem sabe ver"

(Ec 3,1)

RESUMO

RESUMO

O objetivo deste estudo foi determinar a importância do local de transferência embrionária (metade superior ou inferior da cavidade endometrial) nas taxas de implantação e gestação.

Metodologia: Foram randomizadas 400 transferências embrionárias, guiadas por ultra-sonografia em dois grupos, de acordo com a distância entre a camada de basal de endométrio fúndico e a ponta do cateter de transferência, no ato do procedimento. O Grupo I (n=200) correspondeu às transferências sendo realizadas a uma distância <50% do comprimento da cavidade endometrial, isto é, na metade superior da cavidade. O Grupo II (n=200) correspondeu às transferências realizadas a uma distância ≥50% do comprimento da cavidade endometrial, isto é, na metade inferior da cavidade. Os dados foram avaliados pelos testes t de Student, Mann–Whitney e exato de Fisher. **Resultados:** As características gerais da população estudada e das transferências tiveram distribuição igualitária ($p>0,05$) entre Grupos I e II. Não houve diferença estatística entre os grupos com relação às taxas de implantação embrionária (Grupo I: 16,0%; Grupo II: 16,4% $p=0,86$) e gestação (Grupo I: 35,0%; Grupo II: 29,5% $p=0,28$). **Conclusão:** As taxas de implantação e gestação são similares, quando os embriões são colocados na metade superior ou inferior da cavidade endometrial.

Palavras-chave: transferência embrionária / comprimento de cavidade de endometrial / taxa de implantação / FIV / taxa de gestação

"Além de realizar mudanças interiores, o amor proporciona mansidão, serenidade, bondade"

ABSTRACT

ABSTRACT

The objective of the present study was to determine the importance of the site of embryo transfer (upper or lower half endometrial cavity) on implantation and clinical pregnancy rates. **Methods:** A total of 400 transfers guided by ultrasound were randomly assigned to two groups according to the distance between the basal layer of fundal endometrium and the catheter tip at the time of embryo placement. Group I (n=200) consisted of transfers corresponding to a distance of <50% of the endometrial cavity length, i.e. transfer in upper half of the cavity; and group II (n=200) consisted of transfers corresponding to a distance of $\geq 50\%$ of the endometrial cavity length, i.e. transfer in lower half of cavity. The Student's t-test, Mann-Whitney test and Fisher's exact test were used where appropriate. **Results:** The general characteristics of the study population and the main transfer cycle characteristics had an equal distribution ($p > 0.05$) between groups I and II. No significant difference in implantation (Group I: 16.0%; Group II: 16.4% $p = 0.86$) or pregnancy rates (Group I: 35.0%; Group II: 29.5% $p = 0.28$) was observed between groups I and II. **Conclusion:** The implantation or pregnancy rates were similar whether the embryos were deposited in the upper or lower half of the endometrial cavity.

Key words: embryo transfer / endometrial cavity length / implantation rates / IVF / pregnancy rates

INTRODUÇÃO

A nidação é um exemplo único de interação entre dois tecidos geneticamente distintos, sendo estágio fundamental do processo de reprodução, pois limita o estabelecimento de uma gravidez normal. Clinicamente, representa um grande desafio na reprodução assistida, já que em torno de apenas 15% dos embriões transferidos para o útero completam os estágios iniciais de implantação¹⁻³.

Entre as principais variáveis que afetam a nidação estão relacionadas a receptividade uterina, a qualidade embrionária e a eficiência da TE. A TE é um dos passos críticos em reprodução assistida, quando cateteres rígidos, contaminação com sangue, muco ou bactérias, aumento nas ondas de contração e graus de dificuldade na passagem do cateter para dentro da cavidade uterina tendem a reduzir as taxas de IE⁴⁻¹³.

Contudo, a TE é freqüentemente vista com pouca atenção, fato que se reflete nas publicações científicas sobre o tema, que são tímidas, quando comparadas a outros aspectos da FIV. A provável razão é a aparente simplicidade de execução, já que, para a maioria dos clínicos, não é uma tarefa difícil, inserir o cateter pelo colo uterino e liberar os embriões. Porém, esta facilidade é relativa.

Os embriões são rotineiramente transferidos utilizando a via transcervical, podendo o cateter ser inserido de duas maneiras: cegamente, pelo “toque clínico” ou guiado pela ultra-sonografia. Muitos serviços utilizam a “sensibilidade” do clínico, para colocar os embriões no interior da cavidade uterina em um ponto próximo ao fundo^{8,14}, similar à descrição realizada por Steptoe & Edwards há mais de 20 anos¹⁵. Essa forma de TE, que é a mais tradicional, não tem nenhuma tentativa de documentar as variáveis que podem ter impacto negativo, e levar a baixas taxas de gravidez, e falha de todo o processo, como toque inadvertido da ponta do cateter com a superfície fúndica do endométrio ou a colocação inadequada dos embriões na cavidade uterina^{10,11,13,16}.

A observação ultra-sonográfica apresenta muitas vantagens potenciais: evita o toque no fundo uterino, confirma que o cateter está além do orifício interno e direciona o cateter ao longo da linha endometrial (proporcionando a utilização de cateteres mais flexíveis). Além disso, a repleção vesical requerida para a realização da ultra-sonografia transabdominal é, em si, útil na correção do acesso uterino por via cervical, em caso de anteversoflexões acentuadas.

Por outro lado, a ultra-sonografia permite novos olhares sobre o processo de TE. Um ponto interessante é o local na cavidade endometrial onde os embriões são colocados com alguns relatos correlacionando com o sítio de implantação. Estudiosos avaliaram 60 TE que resultaram em 22 gestações e 32 sacos gestacionais. Dos 32 sacos

gestacionais, 26 foram encontrados pela ultra-sonografia tridimensional na área onde a bolha de ar tinha sido visualizada imediatamente após a transferência¹⁷. Outros autores colocaram pequenas esferas numa coluna de 50µl de fluido e realizaram a TE simulada imediatamente antes de histerectomias. As cavidades uterinas foram, então, inspecionadas e as microesferas foram encontradas dentro de 1 cm do sítio presumível de deposição¹⁸. Estes resultados enfatizam a importância do ponto de transferência.

É aceito, tradicionalmente, que embriões devam ser colocados de 5 a 10 mm abaixo da superfície do fundo uterino. Porém, alguns autores sugerem que a colocação dos embriões mais abaixo na cavidade endometrial pode melhorar as taxas de gravidez¹⁹⁻²². Considerando as evidências acima, este estudo prospectivo teve por objetivo determinar a influência do local, na cavidade endometrial, onde os embriões são colocados sobre as taxas de implantação embrionária e gravidez, após TE guiada pela ultra-sonografia transbdominal.

OBJETIVO

Determinar a importância do local da transferência embrionária na cavidade endometrial – metade superior ou inferior – sobre as taxas de implantação e gestação clínica.

PACIENTES E MÉTODOS

PACIENTES E MÉTODOS

DESENHO DO ESTUDO

O presente estudo foi do tipo prospectivo e randomizado.

CASUÍSTICA

Foram incluídos 400 ciclos de 360 pacientes que se submeteram à técnica de reprodução assistida (FIV/ICSI), divididos em dois grupos: Grupo I (n=200) correspondendo à TE alta e o Grupo II (n=200) à TE baixa, no Centro de Reprodução Humana (CRH) Prof. Franco Júnior (Ribeirão Preto - São Paulo). Apenas transferências de embriões a fresco foram consideradas.

Todas as pacientes foram informadas sobre o procedimento, riscos, benefícios, complicações, assinando termo de consentimento preconizado pelo serviço (Anexo 1). O estudo foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – UNAERP (Anexo 2).

METODOLOGIA

Estimulação Ovariana

Todas as pacientes foram submetidas ao mesmo esquema de estimulação ovariana controlada²³. Primeiro, foi estabelecido bloqueio hipofisário com análogo de GnRH (acetato de nafarelin / Synarel[®], Pharmacia, São Paulo, Brasil) na dose de 400µg/dia via nasal, iniciando no 21º dia do ciclo anterior até o dia da administração da gonadotrofina coriônica humana (hCG). Após 14 dias de tratamento com o análogo e confirmado o bloqueio, foi iniciada a administração de FSH recombinante (Gonal F[®] Serono, Barueri, Brasil), via subcutânea, na dose de 150-300 UI por um período de sete dias. A partir do 8º dia da estimulação, a dose de FSH foi ajustada, conforme a resposta ovariana.

Ultra-sonografia

O controle da estimulação ovariana foi realizado utilizando a ultra-sonografia transvaginal (modelo Medison Digital Color MT-Medison Co Ltda Seul-Korea com transdutor endocavitário convexo, na frequência de sete MHz), sempre por um mesmo observador. No dia do primeiro ultra-som, para controle ovulatório (8º dia de estímulo), foi mensurada a distância entre a camada basal do endométrio fúndico (ponto de referência/ponto zero) e o óstio interno do canal cervical pela ultra-

sonografia transvaginal. Este parâmetro foi denominado de comprimento da cavidade endometrial (CCE) (Figuras 1 e 1a).

Quando observados pelo menos dois folículos com diâmetro $\geq 17\text{mm}$, o hCG (Profasi[®] Serono, Barueri, Brasil), foi administrado na dose de 5.000-10.000 UI, via intramuscular. Os oócitos coletaram-se por punção guiada por ultra-som transvaginal 34 a 36 horas, após a injeção do hCG.

Procedimentos Laboratoriais

Os procedimentos técnicos envolvidos no manuseio de gametas e embriões seguiram as normas do serviço, descritas como segue²⁴.

- Captação oocitária

Realizaram-se ambulatorialmente, com anestesia do tipo sedação com propofol, permanecendo a paciente em posição de litotomia. Nas captações realizadas, utilizamos a agulha CCD (ref 140 3001- Laboratoire CCD-Paris-França), guiada pelo transdutor ultra-sonográfico endovaginal (modelo SSD-1100 da Aloka na frequência de cinco MHz).

Após identificação no fluido folicular, os oócitos foram transferidos para placa de Nunc contendo meio P1 (Irvine Science cat: 99242) + 3% de soro albumina humano (HSA) (Irvine Scientific cat: 9988)

pré-estabilizado a 5,5% CO₂/37°C.

Para o procedimento da ICSI, o complexo cúmulus-corona dos oócitos foram removidos pela exposição em solução de hialuronidase type IV (H-4272, Sigma Chemical Co., USA) na concentração de 40 UI/ml, os oócitos, totalmente desnudados, através de sucessivas passagens em pipetas Pauster estiradas com variáveis diâmetros (300-140µm), e incubados em meio P1 + 3% de HSA em atmosfera de 5,5% CO₂ e temperatura de 37°C até o momento da ICSI. O processo da ICSI ocorreu, após quatro a seis horas, onde foram injetados somente os oócitos em metafase II.

Para o procedimento de FIV, os oócitos foram transferidos para placa de Nunc, contendo meio P1 (Irvine Science cat: 99242) + 10% de HSA pré-estabilizado a 5,5% CO₂/37°C.

- Preparo do sêmen

O sêmen foi colhido por masturbação, após dois a cinco dias de abstinência sexual, e depositado em placa de cultura estéril de poliestireno (Corning, USA) à temperatura de 37°C em banho seco até total liquefação. Em seguida, analisado em microscopia de contraste de fase, na câmara de Makler (Counting Chamber Makler®-Self-Medical Instruments, Israel), segundo critérios da Organização Mundial de Saúde²⁵. Nos casos em que se observou azoospermia foi realizada

aspiração microcirúrgica do epidídimo (PESA) ou maceração de tecido de biópsia testicular (BITE). Para a separação dos espermatozóides do fluido seminal, PESA ou BITE utilizaram-se gradientes descontínuos de Isolate (Irvine Scientific cat: 99258), nas frações 40% e 90%, para o procedimento da ICSI ou migração ascendente, para o procedimento da FIV.

- Fertilização “in vitro”

No procedimento de FIV, dois a três oócitos foram transferidos para placa de Nunc, contendo meio P1 (Irvine Science cat: 99242) + 10% de HSA pré-estabilizado a 5,5% CO₂/37°C, e inseminados após 3-4 horas da coleta com 100.000-200.000 espermatozóides por lacuna. A placa de cultura foi mantida em incubadora de CO₂, após 16-18h da inseminação, os oócitos foram desnudados com o auxílio de uma seringa de 1ml ou pipeta Pauster estirada, sendo em seguida observados em microscópio invertido (Eclipse TE 300-Nikon), para avaliar a fertilização normal (presença de dois pró-núcleos).

- Injeção intracitoplasmática de espermatozóides (ICSI)

O procedimento da ICSI foi realizado em microscópio invertido (Eclipse TE 300-Nikon) em aumento de 200 vezes, sendo este equipado com sistemas de lentes Hoffman e placa de aquecimento. A

micropipeta de injeção (Humagen ref: 10-MIC, angulação de 35°) empregada para transporte e injeção do espermatozóide e a micropipeta de sucção (Humagen ref: 10-MPH-120, angulação de 35°), usada para a sucção do oócito foram controladas por micromanipuladores hidráulicos MO-188 NE e MM-88 NE (Narishige Co., Tokyo, Japan) e microinjetores IM-6 e IM-9B (Narishige Co., Tokyo, Japan). Para a imobilização dos espermatozoides, empregou-se solução de polivinilpirrolidina (PVP, Irvine Scientific cat: 99219). A solução viscosa de PVP foi estocada a 4°C até o momento do uso. Com uma pipeta Eppendorf (Eppendorf-Netheler, Germany) equipada com ponteira estéril (Eppendorf-Nether, Hamburg, Germany), depositou-se 5µl de meio HTF/com Hepes (Irvine Scientific cat: 9963) + 3% de HSA, no centro da placa de cultura, e seis microgotas de 5µl ao seu redor. As microgotas foram cobertas imediatamente com óleo mineral (Irvine Scientific cat: 9305) pré-equilibrado 5,5% CO₂/37°C, para evitar evaporação dos meios durante o procedimento. Antes de iniciar o procedimento da ICSI a microgota central foi removida e substituída por 5µl de PVP. Em seguida, adicionou-se 1µl do sêmen, previamente capacitado, no centro da microgota de PVP. A micropipeta de injeção, posicionada na periferia da solução de PVP + sêmen, e um único espermatozóide morfolologicamente normal foi capturado e imobilizado, por passagens sucessivas na micropipeta. A micropipeta contendo o espermatozóide foi transferida para a microgota que contém o oócito. Este foi fixado com a micropipeta de sucção, sendo o primeiro corpúsculo polar

posicionado, na posição de seis ou 12 horas. Em seguida, a micropipeta contendo espermatozóide foi introduzida, cuidadosamente, no citoplasma do oócito. Nessa ocasião, realizou-se uma delicada sucção do oócito, para se obter a quebra do oolema e a conseqüente deposição intracitoplasmática do espermatozóide. O espermatozóide imobilizado é injetado junto com o ooplasma sugado, com o mínimo de volume possível de PVP. Após, a micropipeta de injeção foi delicadamente removida, e o oócito liberado da sucção. Os oócitos injetados foram lavados e incubados em meio de cultura, P 1 + 10 % de HSA (5,5% CO₂/37°C)^{24,26}.

- Fertilização e Clivagem

A fertilização foi avaliada, após 16-18 horas do procedimento, e definida fertilização normal, pela presença de dois pró-núcleos distintos. A clivagem embrionária (1ª divisão celular) foi avaliada 25-27 horas, após a ICSI. Os embriões foram mantidos em cultura P 1 + 10% de HSA, até o dia da transferência dos embriões. Estes foram, rotineiramente, transferidos após 48h em cultura e, os embriões supranumerários foram criopreservados.

Transferência Embrionária

As TE, então, realizadas, utilizando o cateter de Frydman (Frydman® Classic Catheter 4.5 CCD; Laboratoire CCD, Paris, France),

com o auxílio da ultra-sonografia transabdominal, com o transdutor convexo 3,5 MHz (modelo Aloka SSD-1100-Aloka Co Ltda-Tokyo-Japan). No dia da transferência, antes da realização do procedimento, as pacientes foram randomizadas por sorteio, utilizando uma tabela previamente elaborada, para o estudo (dupla randomização). As pacientes foram alocadas em dois grupos, de acordo com a distância entre a ponta do cateter e a camada basal do endométrio fúndico, no momento da TE:

Grupo I: transferência embrionária alta, isto é, em qualquer ponto menor que 50% da medida do comprimento da cavidade endometrial (imagem correspondente à ponta do cateter na metade superior da cavidade endometrial). Este grupo consistiu de 200 TE de 192 pacientes.

Grupo II: transferência embrionária baixa, isto é, em qualquer ponto maior ou igual a 50% da medida do comprimento da cavidade endometrial (imagem correspondente à ponta do cateter na metade inferior da cavidade endometrial). Incluímos neste grupo 200 TE embrionárias de 191 pacientes. Esta diferença de número de pacientes deve-se ao fato, de que a mesma paciente pode ter sido randomizada, para os dois grupos em ciclos diferentes de FIV/ICSI.

Todas as TE foram realizadas por um único médico e, somente, consideradas as transferências fáceis (cateter passou suavemente pela cérvix, sem a necessidade de uso de pinças para

fixação do útero) e, cuja visualização da ponta do cateter à ultra-sonografia foi nítida. A preparação para a TE foi a mesma nos dois grupos de estudo. Pacientes, com a repleção vesical, eram colocadas em posição de litotomia e a cérvix exposta, utilizando o espéculo bivalvo. A exocérvice foi limpa e o muco endocervical removido.

A mesma técnica de TE foi mantida para todas as pacientes. O cateter foi primeiro preenchido com meio de transferência Irvine P1 (Irvine Scientific, Santa Ana, CA. E.U.A) suplementado com 10% de HSA (Irvine Scientific). Após, o meio de transferência com os embriões foram colocados no cateter entre bolhas de ar, e, finalmente, mais meio de transferência era colocado (volume total máximo: 30 μ l). Sob visualização ultra-sonográfica, o cateter foi introduzido na cavidade endometrial até o ponto estipulado para a TE. Neste momento, a distância entre a camada basal do endométrio fúndico e a ponta do cateter (DPC: distância da ponta do cateter) era medida, utilizando a ultra-sonografia, e, então, considerada para a análise dos resultados.

Em todas as TE, o meio contendo os embriões foi gentilmente expelido na cavidade uterina sob controle ultra-sonográfico, tendo o volume sido suficiente, para permitir a visualização da transferência para dentro da cavidade uterina, facilitada também pelas bolhas de ar entre os embriões (“bolhas de transferência”). O cateter removido imediatamente, após a transferência de forma cuidadosa e, então, checado no estereomicroscópio, para assegurar que todos os

embriões tenham sido colocados. Ao final do procedimento, as pacientes permaneciam em repouso no leito, por 60 minutos.

Manutenção da 2ª fase

A manutenção da fase lútea foi realizada com progesterona micronizada (Utrogestan[®], Farmaquímica, Rio de Janeiro, Brasil) na dose de 400 mg diários, via vaginal (com início no dia da transferência embrionária), associada a gonadotrofina coriônica humana, na dose de 1500 UI intramuscular no 3º, 7º e 10º dias da TE (Profasi[®] Serono, Barueri, Brasil). Naquelas, com risco de síndrome de hiperestimulação ovariana, a manutenção foi realizada, apenas, com a progesterona micronizada, na dose de 800mg diárias.

Gestação

A gestação era diagnosticada pelo aumento da concentração sérica de β -hCG 14 dias, após a TE. As taxas de implantação e gestação clínica determinaram-se pela presença de saco gestacional com imagem embrionária/atividade cardíaca fetal em ultrasonografia transvaginal, quatro semanas, após a transferência. As taxas de abortamento e gestação ectópica foram calculadas pelas gestações clínicas encontradas.

ANÁLISES

Os parâmetros avaliados em cada grupo foram: idade da paciente, etiologia da infertilidade, comprimento da cavidade endometrial (mm), número de oócitos coletados por punção, número de oócitos em metáfase II coletados por punção, taxa de fertilização, número de embriões transferidos, distância (mm e %) entre a camada basal do endométrio fúndico e a ponta do cateter no momento da transferência, taxa de implantação embrionária (relação entre o número de sacos gestacionais visualizados à ultra-sonografia com ou sem batimentos cardíacos fetais sobre o número de embriões transferidos), taxa de gestação por transferência (relação entre o número de mulheres grávidas sobre o número de transferências embrionárias realizadas), taxa de aborto (relação entre o número de mulheres que abortaram sobre o número de mulheres grávidas), taxa de gestação ectópica (relação entre o número de mulheres com gestação ectópica sobre o número de mulheres grávidas) e taxa de gestação em evolução (relação entre o número de mulheres com gestações, acima de 20 semanas, sobre o número de transferências embrionárias realizadas).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

O tamanho amostral foi calculado, baseando-se em valores médios da literatura, segundo poder do teste de 80% e nível de

significância de 5%. Os dados são apresentados como média $\pm$ desvio padrão ou em porcentagem (%) e foram analisados usando o programa de InStat 3.0 para MacIntosh (software de GraphPad, San Diego, CA, EUA). Os testes t de Student, de Mann-Whitney e o exato de Fisher foram empregados na análise estatística, quando apropriados. O nível da significância, determinado em $p < 0,05$.

"Os desafios podem ser degraus ou obstáculos. É só uma questão de como os enfrento"

Andrés Borge

RESULTADOS

RESULTADOS

Os dados gerais da população estudada estão descritos na Tabela 1.

Houve distribuição igualitária ($p>0,05$) das principais características das transferências entre os dois grupos estudados (Tabela 2).

Como o esperado, a posição da ponta do cateter em relação à basal do endométrio fúndico diferiu de maneira significativa ($p<0,0001$), entre os grupos: Grupo I: DPC: $13,3\pm1,6$ mm (10–19mm) / $45,0\pm3,8\%$ (29,4–50%); Grupo II: $18,3\pm3,2$ mm (13–34) / $60,3\pm7,6\%$ (50,1–90,6%). Estes resultados confirmam a validade de nossa investigação.

Não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos I e II, quando analisamos as taxas de implantação embrionária (Grupo I: 16,0%; Grupo II: 16,4% $p=0,86$), gestação (Grupo I: 35,0%; Grupo II: 29,5% $p=0,28$), aborto (Grupo I: 15,7%; Grupo II: 15,2% $p=1,00$), gestação ectópica (Grupo I: 1,4% Grupo II: 0 $p=1,00$), e gestação em evolução (Grupo I: 29%; Grupo II: 25% $p=0,43$). Os dados estão expostos na Tabela 3 e Gráfico 1.

Louvai ao Senhor, pois Ele é bom, eterno é Seu amor

(Sl 136,1)

DISCUSSÃO

DISCUSSÃO

Entre os vários aspectos da transferência embrionária, o local da sua colocação na cavidade uterina é um dos pontos que pode influenciar os resultados das taxas de IE. Alguns autores defendem a hipótese, de que as melhores taxas de IE são obtidas, quando a TE é realizada mais próxima do fundo uterino^{27,28}, e, outros, sugerem que o aumento nas taxas de IE está relacionado com deposição embrionária, na cavidade uterina baixa^{6,16,19,20-22,29-31}. Por outro lado, um terceiro grupo de autores não acredita haver qualquer interferência do local da deposição embrionária, na cavidade endometrial, sobre as taxas de implantação e de gestação, contanto que os embriões sejam colados na metade superior da cavidade³². Entretanto, muitos destes estudos são retrospectivos e não estavam utilizando a ultra-sonografia no ato da transferência embrionária.

O método clínico de TE foi descrito pela primeira vez por Steptoe & Edwards¹⁵. Porém, apesar de ser a técnica mais conhecida para TE, é largamente questionada sobre suas dificuldades e incertezas. Uma delas é o fato de que as transferências baseadas somente na sensibilidade do operador estão associadas com discrepâncias entre a real e a suposta posição do cateter dentro da cavidade uterina, especialmente, se considerarmos os diferentes níveis de experiência clínica^{10,11,13,16,33}.

Por outro lado, a utilização da ultra-sonografia no ato do procedimento de TE assegura a exata posição do cateter na cavidade uterina, prevenindo o toque no fundo uterino, evitando, assim, a presença de sangramento e contrações uterinas. Além disso, define o local onde os embriões serão transferidos^{10-13,17,34-36}.

Neste estudo, os embriões foram depositados de forma acurada, em locais diferentes da cavidade uterina baseados, na observação ultra-sonográfica, ponto fundamental desta investigação. Do mesmo modo, as pacientes foram randomizadas para inclusão em cada grupo; todas as transferências realizadas por um único observador, evitando o impacto do “fator executor”^{37,38}, somente utilizamos um tipo de cateter, incluímos no estudo, apenas as TE consideradas fáceis e seguiu-se um protocolo estrito para a transferência. Assim, possíveis interferências de variáveis do procedimento de FIV/ICSI e inerentes da própria TE foram evitadas.

Os grupos estudados mostram-se homogêneos, quanto às características clínicas, não havendo diferença estatística significativa com relação à idade, etiologia da infertilidade, número de oócitos coletados, número de oócitos em metáfase II, taxa de fertilização, número de embriões transferidos. O mesmo ocorreu, quando analisamos as taxas de implantação embrionária, gestação e gestação em evolução entre os grupos, quando os embriões foram transferidos na metade superior ou

inferior da cavidade endometrial. O valor amostral (400 transferências), superior ao de outros autores^{20,21} dá força a este resultado.

A taxa de aborto espontâneo, neste estudo, foi equivalente às estatísticas sobre reprodução assistida¹⁻³, não observando diferença estatística entre os grupos avaliados. Como implantação baixa é um achado comum em gestações que eventualmente abortam, sugere-se que transferências em locais mais baixos da cavidade endometrial influenciam as taxas de abortamento. O que poderia diminuir tais taxas, seria a utilização da ultra-sonografia guiando o procedimento de TE, o que proporciona a deposição mais cuidadosa dos embriões, evitando o refluxo do meio contendo os mesmos, fenômeno que potencialmente acarreta a implantação baixa e aborto. É ainda especulação, visto que alguns autores não concordam com o fato de que a ultra-sonografia interfere com as taxas de IE^{33,39}.

Estudos prévios reportam a um aumento no risco de gravidez ectópica nas transferências mais próximas ao fundo uterino^{6,7,40-42}. No nosso estudo encontramos, somente, um caso de gestação ectópica proveniente da transferência embrionária, na metade superior da cavidade endometrial (Grupo I), porém não permite maiores inferências.

Concluimos que transferir embriões na metade superior ou inferior da cavidade endometrial não é fator determinante sobre as taxas de implantação embrionária e de gestação. No entanto, há necessidade de mais estudos confirmando ou não a hipótese de que o

local da transferência embrionária, na cavidade endometrial influencia tais taxas.

"Somente as grandes paixões elevam o alma às
grandes coisas"

Denis Diderot

CONCLUSÃO

CONCLUSÃO

Depositar embriões na metade superior ou inferior da cavidade endometrial (transferência embrionária alta ou baixa) não influencia os resultados das taxas de implantação embrionária e gestação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

1. Red Latinoamericana de Reproducción Asistida. Registro Latinoamericano de Reproducción Asistida. [homepage on the Internet]. Santiago: RED LARA; 2003. [2005 Jul 9]. Available from <http://www.redlara.com>.
2. CDC - Center for Disease Control and Prevention. Assisted Reproduction Technology Assisted Success Rates: National Summary and Fertility Clinic 2003 [Monography on the Internet]. Atlanta: CDC; 2003 [2005 Jul 9]. Available from <http://www.cdc.gov/ART/ART2003>.
3. Andersen AN, Gianaroli L, Felberbaum R, Mouzon J, Nygren KG. Assisted reproductive technology in Europe, 2002. Results generated from European registers by ESHRE. Hum Reprod 2006; 21: 1680-97.
4. Cohen J. Embryo replacement technology. San Francisco 31 Annual postgraduate course. ASRM 1998.
5. Goudas V, Hammitt D, Damario M, Session DR, Singh AP, Dumesic DA. Blood on the embryo transfer catheter is associated with decreased rates of embryo implantation and clinical pregnancy with the use of *in vitro* fertilization-embryo transfer. Fertil Steril 1998; 70: 878-82.

* As referências citadas e relacionadas no presente trabalho, seguem as normas do Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas – Grupo de Vancouver, desenvolvidas pela US National Library of Medicine. List of journals indexed in Index Medicus. Washington, 2001. 248p. J Pediatr 1997; 73: 213-24.

6. Lesny P, Killick SR, Tetlow RL, Robinson J, Maguiness SD. Embryo transfer - Can we learn anything new from the observation of junctional zone contractions? *Hum Reprod* 1998; 13: 1540-6.
7. Lesny P, Killick SR, Robinson J, Maguiness SD. Transcervical embryo transfer as a risk factor for ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1999; 72: 305-9.
8. Schoolcraft WB, Surrey ES, Gardner DK. Embryo transfer: techniques and variables affecting success. *Fertil Steril* 2001; 76: 863-70.
9. Mansour RT, Aboulghar MA. Optimizing the embryo transfer technique. *Hum Reprod* 2002; 17: 1149-53.
10. Buckett WM. A meta-analysis of ultrasound-guided versus clinical touch embryo transfer. *Fertil Steril* 2003; 80: 1037-41.
11. Levi Setti PE, Albani E, Cavagna M, Bulletti C, Colombo GV, Negri L. The impact of embryo transfer on implantation-a review. *Placenta* 2003; 24 (suppl B): 20-6.
12. Mirkin S, Jones EL, Mayer JF, Stadtmauer L, Gibbons WE, Oehninger S. Impact of transabdominal ultrasound guidance on performance and outcome of transcervical uterine embryo transfer. *J Assist Reprod Genet* 2003; 20: 318-22.
13. Sallam HN, Sadek SS. Ultrasound-guided embryo transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2003; 80: 1042-6.

14. Salha OH, Lamb VK, Balen AH. A postal survey of embryo transfer practice in the UK. *Hum Reprod* 2001; 16: 686-90.
15. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 1978; 12: 366.
16. Woolcott R, Stanger J. Potentially important variables identified by transvaginal ultrasound-guided embryo transfer. *Hum Reprod* 1997; 12: 963-6.
17. Baba K, Ishihara O, Hayashi N, Saitoh M, Taya J, Kinoshita K. Where does the embryo implant after embryo transfer in humans? *Fertil Steril* 2000; 73: 123-5.
18. Liedholm P, Sundstrom P, Wramsby H. A model for experimental studies on human egg transfer. *Arch Androl* 1980; 5: 92.
19. Waterstone J, Curson R, Parsons J. Embryo transfer to low uterine cavity. *Lancet* 1991; 337: 1413.
20. Coroleu B, Barri PN, Carreras O, Veiga A, Martínez F, Parriego M, et al. The influence of the depth of embryo replacement into the uterine cavity on implantation rates after IVF: a controlled, ultrasound-guided study. *Hum Reprod* 2002a; 17: 341-6.
21. Frankfurter D, Silva CP, Mota F, Trimarchi JB, Keefe DL. The transfer point is a novel measure of embryo placement. *Fertil Steril* 2003; 79: 1416-21.

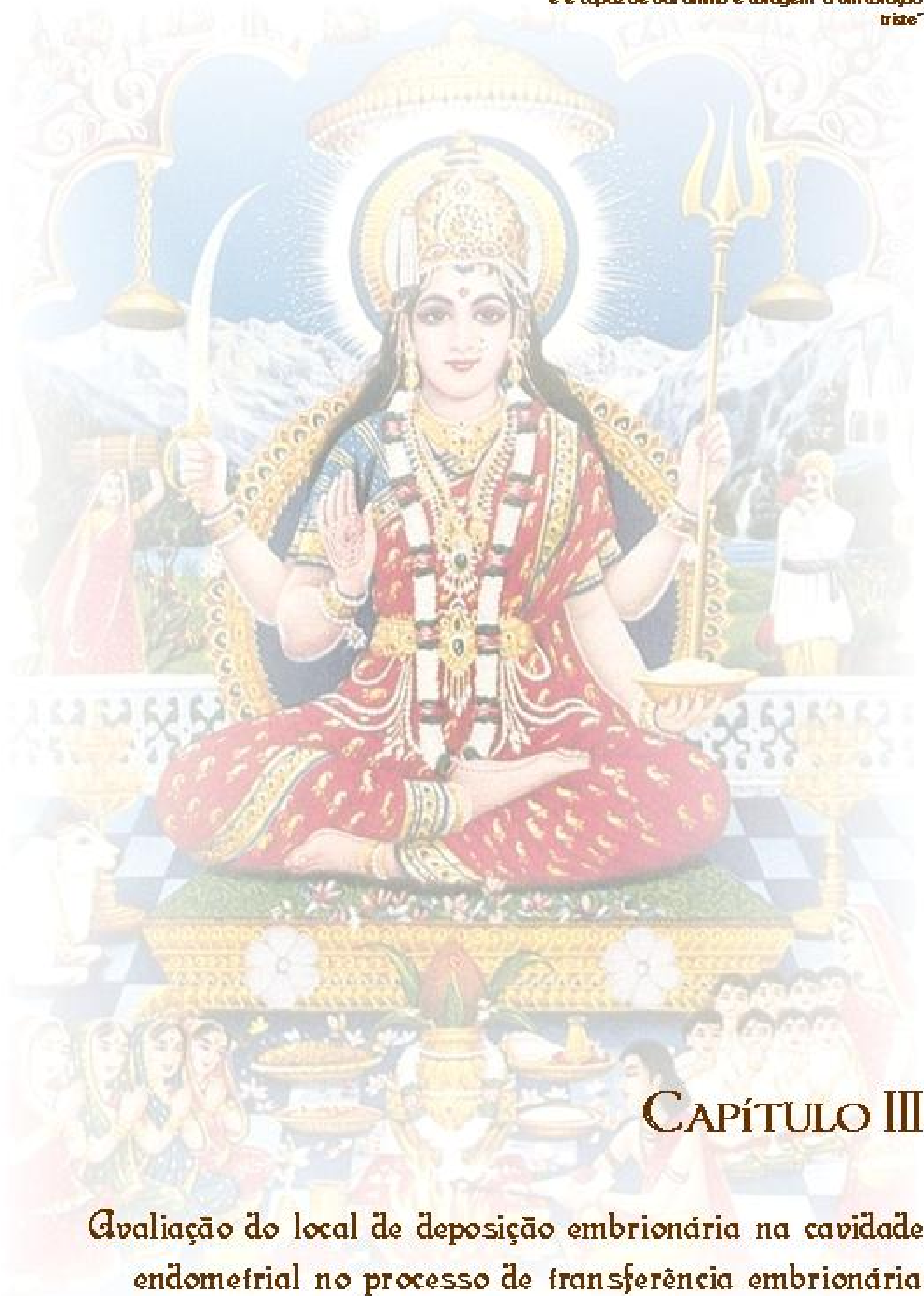
22. Frankfurter D, Silva CP, Trimarchi JB, Keefe DL. Middle to lower uterine segment embryo transfer improves implantation and pregnancy rates compared with fundal embryo transfer. *Fertil Steril* 2004; 81: 1273-7.
23. Franco Jr JG, Baruffi RLR, Mauri AL, Petersen CG, Chufallo JE, Felipe V, et al. Prospective randomized comparison of ovarian blockade with nafarelin versus leuprolide during ovarian stimulation with recombinant FSH in an ICSI program. *J Assist Reprod Genet* 2001; 18: 593-7.
24. Franco Jr JG, Baruffi RLR, Mauri AL, Petersen CG, Campos MS. Semi-programmed ovarian stimulation as the first choice in *in vitro* fertilization programmes. *Hum Reprod* 1995; 10: 568-71.
25. World Health Organization. Manual for Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Melbourne: Cambridge University Press, 2002.
26. Svalander P, Forsberg AS, Jakobsson A, Wikland M. Factors of importance for the establishment of a successful program of intracytoplasmic sperm injection treatment for male infertility. *Fertil Steril* 1995; 63: 828-37.
27. Meldrum DR, Chetkowski R, Steigold KA, de Ziegler D, Cedars MI, Hamilton M. Evolution of a highly successful *in vitro* fertilization-embryo transfer program. *Fertil Steril* 1987; 48: 86-93.

28. Krampfl L, Zegermacher G, Eichler C, Obruca A, Strohmer H, Feichtinger W. Air in the uterine cavity after embryo transfer. *Fertil Steril* 1995; 63: 366-70.
29. Naaktgeboren N, Broers FC, Heijnsbroek I, Oudshoorn E, Verburg H, Van der Westerlaken L. Hard to believe hardly discussed, nevertheless very important for the IVF/ICSI results: embryo transfer technique can double or halve the pregnancy rate [Abstract]. *Hum Reprod* 1997; 12: 149.
30. Naaktgeboren N, Dieben S, Heijnsbroek I. Embryo transfer, easier said than done. In: Abstracts on the 16th World Congress on Fertility and Sterility and the 54th Annual Meeting of the American Society for Reproductive Medicine; 1998; San Francisco, CA, USA; 1998. S352.
31. Van de Pas MM, Weima S, Looman CW, Broekmans FJ. The use of fixed distance embryo transfer after IVF/ICSI equalizes the success rates among physicians. *Hum Reprod* 2003; 18: 774-80.
32. Roselund B, Sjoblom P, Hillensjo T. Pregnancy outcome related to the site of embryo deposition in the uterus. *J Assist Reprod Genet* 1996; 13: 511-13.
33. Hurley VA, Osborn JC, Leoni MA, Leeton J. Ultrasound-guided embryo transfer: a controlled trial. *Fertil Steril* 1991; 55: 559-62.

34. Coroleu B, Carreras O, Veiga A, Martell A, Martínez F, Belil I, et al. Embryo transfer under ultrasound guidance improves pregnancy rates after *in vitro* fertilization. Hum Reprod 2000; 15: 616-20.
35. Wood EG, Batzer FR, Go KJ, Gutmann JN, Corson SL. Ultrasound-guided soft catheter embryo transfers will improve pregnancy rates in *in vitro* fertilization. Hum Reprod 2000; 15: 107-12.
36. Coroleu B, Barri PN, Carreras O, Veiga A, Martínez F, Balasch J. The usefulness of ultrasound guidance in frozen-thawed embryo transfer: a prospective randomized clinical trial. Hum Reprod 2002b; 17: 2885-90.
37. Karande VC, Morris R, Chapman C, Rinehart J, Gleicher N. Impact of the 'physician factor' on pregnancy rates in a large assisted reproductive technology program: do too many cooks spoil the broth? Fertil Steril 1999; 71: 1001-9.
38. Hearn-Stokes RM, Miller BT, Scott L, Creuss D, Chakraborty PK, Segars JH. Pregnancy rates after embryo transfer depend on the provider at embryo transfer. Fertil Steril 2000; 74: 80-6.
39. De Camargo Martins AMC, Franco Jr JG, Baruffi RL, Mauri AL, Petersen C, Oliveira JB, et al. Ultrasound guidance is not necessary during easy embryo transfers. J Assist Reprod Genet 2004; 21: 421-5.
40. Yovich JL, Turner SR, Murphy AJ. Embryo transfer technique as a cause of ectopic pregnancy in *in vitro* fertilization. Fertil Steril 1985; 44: 318-21.

41. Nazari A, Askari HA, Check JH, O'Shaughnessy A. Embryo transfer technique as a cause of ectopic pregnancy in *in vitro* fertilization. *Fertil Steril* 1993; 60: 919-21.
42. Egbase PE, Al-Sharhan M, Grudzinskas JG. Influence of position and length of uterus on implantation and clinical pregnancy rates in IVF and embryo transfer treatment cycles. *Hum Reprod* 2000; 15: 1943-6.

"O sorriso franco e sincero reflete a beleza do alma,
e é capaz de dar ânimo e coragem a um coração
triste"



CAPÍTULO III

Avaliação do local de deposição embrionária na cavidade
endometrial no processo de transferência embrionária

RESUMO

Foi analisada a influência do comprimento da cavidade de endometrial sobre as taxas de implantação embrionária e de gestação numa população com a indicação de FIV/ICSI. **Metodologia:** Um total de 400 transferências embrionárias guiadas por ultra-sonografia foi estudado prospectivamente. A ponta cateter de transferência foi posicionada de forma randomizada acima ou abaixo do ponto correspondente a metade do comprimento de cavidade de endometrial. Duas análises foram realizadas: 1) posição absoluta (PA) - as transferências embrionárias, divididas em três grupos, de acordo com a distância entre a camada de basal do endométrio fúndico (ponto de referência) e ponta do cateter (distância da ponta do cateter), observando: quanto menor a medida, mais próximo do fundo uterino: PA₁ (n=212): 10-15mm, PA₂ (n=158): 16-20mm, PA₃ (n=30): ≥21mm. 2) posição relativa (PR) - as transferências embrionárias foram divididas em quatro grupos de acordo com a PR, medida que expressa o valor percentual (%) da distância da ponta do cateter em relação ao comprimento da cavidade endometrial [PR=(distância da ponta do cateter/comprimento da cavidade endometrial) X 100], observando: quanto menor a porcentagem mais próximo do fundo uterino: PR₁ (n=23): ≤40%, PR₂ (n=177): 41-50%, PR₃ (n=117): 51-60% e PR₄ (n=83): ≥61%. Os dados foram avaliados pelos testes de Student,

Mann-Whitney e exato de Fisher. **Resultados:** As características gerais da população estudada e transferências tiveram distribuição igualitária ($p>0,05$) entre os três grupos de posição absoluta e entre os quatro grupos de posição relativa. A análise baseada na distância relativa revelou diferença estatística significativa ($p<0,05$), quando comparamos as taxas de implantação embrionária, com os grupos PR₂ e PR₃, apresentando melhores resultados (16,9% e 21,3%, respectivamente) em relação aos demais (PR₁=9,8% e PR₄=10%). O mesmo ocorreu com as taxas de gestação, porém somente com o grupo PR₄ (PR₁=21,7%, PR₂=36,7%, PR₃=35,9%, PR₄=20,5%). Entretanto, a análise baseada na posição absoluta não revelou qualquer diferença. **Conclusão:** As taxas de implantação embrionária e de gestação são influenciadas pelo local de transferência embrionária, ocorrendo melhores resultados, quando a ponta do cateter é posicionada próxima a área central da cavidade de endometrial. O passo fundamental em estabelecer o local ideal, para transferências de embrião é a análise prévia do comprimento de cavidade de endometrial.

Palavras-chave: transferência embrionária / comprimento da cavidade endometrial / taxa de implantação / FIV/ICSI / taxa de gestação

"É preciso cultivar no coração um profundo sentimento de gratidão a Deus"

ABSTRACT

ABSTRACT

This study analyzed the influence of the endometrial cavity length on implantation and pregnancy rates in a population with indication for IVF/ICSI. **Methods:** A total of 400 embryo transfers guided by ultrasound was studied prospectively. The tip of the transfer catheter was placed above or below the half point of the endometrial cavity length in a randomized manner. Two analyses were performed: 1) Absolute position (AP) - embryo transfers were divided into three groups according to the distance between the basal layer of the fundal endometrium (reference point) and the catheter tip (distance tip catheter), observing that the smaller was measure the nearer it was to the uterine fundus: AP₁ (n=212): 10-15mm, AP₂ (n=158): 16-20mm, and AP₃ (n=30): ≥21mm. 2) Relative position (RP) - embryo transfers were divided into four groups according to their RP, measurements that express the percentual value between the distance of tip catheter and endometrial cavity length [RP=(distance tip catheter/endometrial cavity length) X100], observing that the lower was the percentage the nearer it was to the uterine bottom: RP₁ (n=23): ≤ 40%, RP₂ (n=177): 41-50%, RP₃ (n=117): 51-60%, and RP₄ (n=83): ≥ 61%. The data were evaluated by the Student's t-test, Mann-Whitney test and Fisher's. **Results:** The general characteristics of the studied population and the main transfers characteristics had an equal distribution ($p>0.05$)

among the three groups of absolute position and among the four groups of relative position. Analysis based on the relative distance revealed a statistic significant difference ($p<0.05$) on implantation rates comparing the results of the groups RP_2 and RP_3 (16.9% and 21.3%, respectively) in relation to the others ($RP_1=9.8\%$ and $RP_4=10\%$). The same trend was observed for clinical pregnancy rate, but only in comparison to group RP_4 ($RP_1=21.7\%$, $RP_2=36.7\%$, $RP_3=35.9\%$, $RP_4=20.5\%$). However, analysis based on absolute position did not reveal any difference. **Conclusion:** The Implantation and pregnancy rates are influenced by the site of embryo transfers, presenting better results when tip catheter is positioned close to the middle area of the endometrial cavity. The fundamental step in establishing the ideal site for embryo transfers is the previous analysis of the endometrial cavity length.

Keywords: embryo transfer / endometrial cavity length / IVF/ICSI / implantation rates / pregnancy rate.

"O mais bonito de um sonho não é realizá-lo, mas
sim, ter a coragem de sonhá-lo"

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

Ainda não está totalmente esclarecida a questão referente ao local ideal da cavidade endometrial onde os embriões deveriam ser depositados, para se obter as melhores taxas IE e de gestação. Enquanto alguns autores acreditam que o melhor local seria a parte mais alta da cavidade endometrial, próxima ao fundo uterino^{1,2}, outros pesquisadores sugerem que melhores resultados são encontrados, quando a deposição embrionária ocorre em regiões mais baixas na cavidade endometrial³⁻¹⁰. Por outro lado, um terceiro grupo de autores não acredita haver qualquer interferência do local da deposição embrionária na cavidade endometrial, sobre as taxas de implantação e de gestação, contanto que os embriões sejam colados na metade superior da cavidade^{11,12}.

Habitualmente, o local para posicionar o cateter de transferência é baseado na distância absoluta (cm ou mm), a partir de um ponto de referência fixo (orifício cervical externo ou interno, fundo uterino), avaliado pela moldagem prévia da cavidade uterina ou pela ultrasonografia. Como alguns autores encontraram correlação entre o local de TE e as taxas de IE e de gestação, e, outros não, tais discrepâncias podem resultar do fato que somente medidas absolutas da cavidade endometrial tenham sido consideradas. Ponderando sobre essa observação, o objetivo deste trabalho foi analisar a influência do

comprimento da cavidade endometrial (CCE), nas taxas de IE e gravidez após o procedimento de TE.

"Senhor, meu rochedo, minha fortaleza, meu libertador, meu escudo
e baluarte, minha poderosa salvação"

(Sl 118,3)

OBJETIVO

OBJETIVO

Analisar a influência do comprimento da cavidade endometrial (CCE) sobre as taxas de implantação embrionária e de gestação, após transferência de embriões em ciclos de FIV/ICSI.

"O homem paciente esperará até um determinado tempo,
após o qual a alegria lhe será restituída"

(Ec 1,29)

PACIENTES E MÉTODOS

PACIENTES E MÉTODOS

DESENHO DO ESTUDO

O presente estudo foi do tipo prospectivo.

CASUÍSTICA

Foram incluídos 400 ciclos de 360 pacientes que se submeteram à técnica de reprodução assistida (FIV/ICSI), divididos em três grupos de acordo com a posição absoluta do cateter na cavidade endometrial, e, em quatro grupos de acordo com a posição relativa do mesmo, no Centro de Reprodução Humana (CRH) Prof. Franco Júnior (Ribeirão Preto - São Paulo). Apenas transferências de embriões a fresco foram consideradas.

Todas as pacientes foram informadas sobre o procedimento, riscos, benefícios, complicações, assinando termo de consentimento preconizado pelo serviço (Anexo 1). O estudo foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – UNAERP (Anexo 2).

METODOLOGIA

Estimulação Ovariana

Todas as pacientes foram submetidas ao mesmo esquema de estimulação ovariana controlada¹³. Primeiro, foi estabelecido bloqueio hipofisário com análogo de GnRH (acetato de nafarelin / Synarel, Pharmacia, São Paulo, Brasil), na dose de 400µg/dia via nasal, iniciado no 21º dia do ciclo anterior até o dia da administração da gonadotrofina coriônica humana (hCG). Após 14 dias de tratamento com o análogo e confirmado o bloqueio, foi iniciada a administração de FSH recombinante (Gonal F® Serono, Barueri, Brasil), via subcutânea na dose de 150-300 UI, por um período de sete dias. A partir do 8º dia da estimulação, a dose de FSH foi ajustada, conforme a resposta ovariana.

Ultra-sonografia

O controle da estimulação ovariana foi realizado utilizando a ultra-sonografia transvaginal (modelo Medison Digital Color MT-Medison Co Ltda Seul-Korea com transdutor endocavitário convexo na frequência de sete MHz), sempre por um mesmo observador. No dia do primeiro ultra-som para controle ovulatório, (8º dia de estímulo) foi mensurada a distância entre a camada basal do endométrio fúndico (ponto de referência/ponto zero) e o óstio interno do canal cervical pela ultra-

sonografia transvaginal. Este parâmetro foi denominado de comprimento da cavidade endometrial (CCE) (Figuras 1 e 1a).

Quando observados pelo menos dois folículos com diâmetro $\geq 17\text{mm}$, o hCG (Profasi[®] Serono, Barueri, Brasil), foi administrado na dose de 5.000-10.000 UI, via intramuscular. Os oócitos foram coletados por punção guiada pela ultra-sonografia transvaginal 34 a 36 horas, após a injeção do hCG.

Procedimentos Laboratoriais

Os procedimentos técnicos envolvidos no manuseio de gametas e embriões seguiram as normas do serviço, descritas como segue¹⁴.

- Captação oocitária

Realizadas ambulatorialmente, com anestesia do tipo sedação com propofol, permanecendo a paciente em posição de litotomia. As captações foram realizadas, utilizando a agulha CCD (ref 140 3001- Laboratoire CCD-Paris-França) guiada pelo transdutor ultra-sonográfico endovaginal (modelo SSD-1100 da Aloka na frequência de cinco MHz).

Após identificação no fluido folicular, os oócitos foram transferidos para placa de Nunc contendo meio P1 (Irvine Science cat: 99242) + 3% de soro albumina humano (HSA) (Irvine Scientific cat: 9988) pré-estabilizado a 5,5% CO₂/37°C.

Para o procedimento da ICSI, o complexo cúmulus-corona dos oócitos foram removidos pela exposição em solução de hialuronidase type IV (H-4272, Sigma Chemical Co., USA) na concentração de 40 UI/ml, e os oócitos totalmente desnudados, através de sucessivas passagens em pipetas Pauster estiradas com variáveis diâmetros (300-140 μ m), e incubados em meio P1 + 3% de HSA em atmosfera de 5,5% CO₂ com temperatura de 37°C até o momento da ICSI. O processo da ICSI ocorreu, após quatro a seis horas, onde foram injetados somente os oócitos em metafase II.

Para o procedimento de FIV, os oócitos foram transferidos para placa de Nunc contendo meio P1 (Irvine Science cat: 99242) + 10% de soro albumina humano (HSA) pré-estabilizado a 5,5% CO₂/37°C.

- Preparo do sêmen

O sêmen foi colhido por masturbação, após dois a cinco dias de abstinência sexual, e depositado em placa de cultura estéril de poliestireno (Corning, USA) à temperatura de 37°C em banho seco até total liquefação. Em seguida, analisado em microscopia de contraste de fase, na câmara de Makler (Counting Chamber Makler®-Self-Medical Instruments, Israel), segundo critérios da Organização Mundial de Saúde¹⁵. Nos casos em que se observou azoospermia foi realizada aspiração microcirúrgica do epidídimo (PESA) ou maceração de tecido de

biópsia testicular (BITE). Para a separação dos espermatozóides do fluido seminal, PESA ou BITE utilizaram-se gradientes descontínuos de Isolate (Irvine Scientific cat: 99258), nas frações 40% e 90%, para o procedimento da ICSI ou migração ascendente, para o procedimento da FIV.

- Fertilização “in vitro”

No procedimento de FIV, dois a três oócitos foram transferidos para placa de Nunc contendo meio P1 (Irvine Science cat: 99242) + 10% de HSA pré-estabilizado a 5,5% CO₂/37°C e inseminados após 3-4 horas da coleta com 100.000-200.000 espermatozóides por lacuna. A placa de cultura foi mantida em incubadora de CO₂, após 16-18h da inseminação, os oócitos foram desnudados com o auxílio de uma seringa de 1ml ou pipeta Pauster estirada, e em seguida, observados em microscópio invertido (Eclipse TE 300-Nikon), para avaliar a fertilização normal (presença de dois pró-núcleos).

- Injeção intracitoplasmática de espermatozóides

O procedimento da ICSI foi realizado em microscópio invertido (Eclipse TE 300-Nikon) em aumento de 200 vezes, sendo este equipado com sistemas de lentes Hoffman e placa de aquecimento. A micropipeta de injeção (Humagen ref: 10-MIC, angulação de 35°)

empregada para transporte e injeção do espermatozóide e a micropipeta de sucção (Humagen ref: 10-MPH-120, angulação de 35°), usada para a sucção do oócito foram controladas por micromanipuladores hidráulicos MO-188 NE e MM-88 NE (Narishige Co., Tokyo, Japan) e microinjetores IM-6 e IM-9B (Narishige Co., Tokyo, Japan). Para a imobilização dos espermatozóides empregou-se solução de polivinilpirrolidina (PVP, Irvine Scientific cat: 99219). A solução viscosa de PVP foi estocada a 4°C até o momento do uso. Com uma pipeta Eppendorf (Eppendorf-Netheler, Germany) equipada com ponteira estéril (Eppendorf-Nether, Hamburg, Germany), depositou-se 5µl de meio HTF/com Hepes (Irvine Scientific cat: 9963) + 3% de HSA, no centro da placa de cultura e seis microgotas de 5µl ao seu redor. As microgotas foram cobertas imediatamente com óleo mineral (Irvine Scientific cat: 9305) pré-equilibrado 5,5% CO₂/37°C, para evitar evaporação dos meios durante o procedimento. Antes de iniciar o procedimento da ICSI, a microgota central foi removida e substituída por 5µl de PVP. Em seguida, adicionou-se 1µl do sêmen previamente capacitado, no centro da microgota de PVP. A micropipeta de injeção foi posicionada na periferia da solução de PVP + sêmen, e um único espermatozóide morfolologicamente normal foi capturado e imobilizado, por passagens sucessivas na micropipeta. Esta contendo o espermatozóide, foi transferida para a microgota que contém o oócito. Este foi fixado com a micropipeta de sucção, sendo o primeiro corpúsculo polar posicionado, na posição de seis ou 12 horas. Em seguida, a micropipeta contendo

espermatozóide foi introduzida, cuidadosamente, no citoplasma do oócito. Nessa ocasião, realizou-se uma delicada sucção do oócito, para se obter a quebra do oolema e a conseqüente deposição intracitoplasmática do espermatozóide. O espermatozóide imobilizado é injetado junto com o ooplasma sugado, com o mínimo de volume possível de PVP. Após, a micropipeta de injeção, foi delicadamente, removida e o oócito liberado da sucção. Os oócitos injetados foram lavados e incubados em meio de cultura, P 1 + 10 % de HSA (5,5% CO₂/37°C) ^{14,16}.

- Fertilização e Clivagem

A fertilização foi avaliada, após 16-18 horas do procedimento, e definida fertilização normal, pela presença de dois pró-núcleos distintos. A clivagem embrionária (1ª divisão celular) foi avaliada 25-27 horas, após a ICSI. Os embriões foram mantidos em cultura P 1 + 10 % de HSA, até o dia da transferência dos embriões. Estes foram, rotineiramente, transferidos após 48h em cultura e, os embriões supranumerários foram criopreservados.

Transferência Embrionária

As transferências embrionárias realizaram-se utilizando o cateter de Frydman (Frydman® Classic Catheter 4.5 CCD; Laboratoire CCD, Paris, France), com o auxílio da ultra-sonografia transabdominal

(USTA), com o transdutor convexo 3,5 MHz (modelo Aloka SSD-100, Aloka Co Ltda, Tokyo, Japan).

Todas as transferências foram realizadas por apenas um médico e, somente, foram consideradas as transferências fáceis (cateter passou suavemente através da cérvix, sem necessidade do uso de pinças fixação do útero) e cuja visualização da ponta do cateter à ultra-sonografia foi nítida. A preparação para a TE foi a mesma para todos os casos. Pacientes, já com repleção vesical, eram colocadas em posição de litotomia e a cérvix exposta, usando espéculo bivalvo. A exocérvice foi limpa e o muco endocervical removido.

A mesma técnica de transferência foi mantida com todas as pacientes. O cateter foi primeiro preenchido com meio de transferência Irvine P1 (Irvine Scientific, Santa Ana, CA. E.U.A) suplementado com 10% de HSA (Irvine Scientific). Após, o meio de transferência com os embriões foram colocados no cateter entre bolhas de ar e, finalmente, mais meio de transferência era colocado (volume total máximo: 30µl). Sob visualização ultra-sonográfica, o cateter foi introduzido na cavidade endometrial, sendo a ponta do cateter, randomicamente, (dupla randomização: sorteio, usando tabela previamente preparada) posicionada acima ou abaixo do ponto médio do CCE (ver capítulo II). A distância entre a camada basal do endométrio fúndico e a ponta do cateter (DPC – distância ponta do cateter) foi, medida usando a ultra-sonografia e considerada para a análise dos resultados (Figura 2).

Em todas as TE, o meio contendo os embriões foi gentilmente expelido na cavidade uterina sob controle ultra-sonográfico, tendo o volume sido suficiente para permitir a visualização ultra-sonográfica da transferência, dentro da cavidade uterina, facilitada também pelas bolhas de ar, entre os embriões (“bolhas de transferência”). O cateter era removido imediatamente após a transferência de forma cuidadosa e, então, checado no estereomicroscópio, para assegurar que todos os embriões tenham sido transferidos. Ao final do procedimento, as pacientes permaneciam em repouso no leito, por 60 minutos.

Manutenção da 2ª fase

A manutenção da fase lútea foi realizada com progesterona micronizada (Utrogestan[®], Farmaquímica, Rio de Janeiro, Brasil) na dose de 400 mg diários, via vaginal (com início no dia da transferência embrionária), associada a gonadotrofina coriônica humana, na dose de 1500 UI intramuscular no 3º, 7º e 10º dias após a TE (Profasi[®] Serono, Barueri, Brasil). Aquelas pacientes com risco de síndrome de hiperestimulação ovariana, a manutenção foi realizada, apenas, com a progesterona micronizada na dose de 800mg diárias.

Gestação

A gestação era diagnosticada pelo aumento da concentração sérica de β -hCG 14 dias após a TE. As taxas de implantação e gestação clínica determinaram-se pela presença de saco gestacional com imagem embrionária/atividade cardíaca fetal em ultrasonografia transvaginal, quatro semanas, após a transferência. As taxas de abortamento e gestação ectópica foram calculadas pelas gestações clínicas encontradas.

ANÁLISES

Duas análises foram executadas usando os dados das transferências:

1) Posição Absoluta (PA) (Figura 2): as transferências foram divididas em três grupos de acordo com a DPC, observando: quanto menor a medida, mais próximo do fundo uterino: Grupo PA₁ (n=212), DPC entre um mínimo de 10 e um máximo 15 mm; Grupo PA₂ (n=158), DPC entre um mínimo 16 e um máximo 20 mm; Grupo PA₃ (n=30), DPC ≥ 21 mm.

2) Posição Relativa (PR) (Figura 3): medida que expressa o valor percentual (%) da DPC em relação ao CCE [PR = (DPC/CCE) x 100]. As transferências foram divididas em quatro grupos de acordo com a porcentagem do CCE que corresponde a distância (mm) entre a camada

basal do endométrio fúndico e a ponta do cateter da TE (DPC, como definido anteriormente), observando: quanto menor a porcentagem, mais próxima do fundo uterino: Grupo PR₁ (n=23), ≤40% do CCE; Grupo PR₂ (n=177), 41-50% do CCE; Grupo PR₃ (n=117), 51-60% do CCE; Grupo PR₄ (n=83), ≥61% do CCE.

Os seguintes parâmetros avaliados em cada grupo: idade da paciente, etiologia da infertilidade, número de oócitos coletados por punção, número de oócitos em metáfase II, taxa de fertilização, número de embriões transferidos, taxa de implantação embrionária, taxa de gestação por transferência, taxa de aborto, taxa de gestação ectópica e taxa de gestação em evolução.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados são apresentados como média ± desvio padrão ou em porcentagem (%) analisou-se, usando o programa de InStat 3.0 para MacIntosh (software de GraphPad, San Diego, CA, EUA). Os testes t de Student, de Mann-Whitney e o exato de Fisher empregados na análise estatística, quando apropriados. O nível de significância foi determinado em $p < 0,05$.

Sem fé é impossível agradar a Deus, pois para se adhear a Ele é necessário que se creia primeiro que Ele existe e que recompensa os que O procuram!

(Jb 11,6)

RESULTADOS

RESULTADOS

Posição Absoluta

Observamos que 370 ciclos de TE realizados a 10-20mm do fundo uterino, e, somente 30 ciclos estavam situados numa distância maior. Nenhuma TE ocorreu numa distância acima de 34 mm ou menor que 10mm. Os grupos distribuíram-se de maneira homogênea, quanto às características clínicas ($p>0,05$) (Tabela 4).

Como esperado, encontramos uma diferença estatística significativa entre os três grupos, quando comparamos a distância da ponta do cateter em relação ao fundo endometrial ($p<0,001$).

Não houve diferença estatística entre os três grupos, quando comparamos as taxas de implantação embrionária, gestação, aborto, gestação ectópica e gestação em curso (Tabela 5 e Gráfico 2).

Posição Relativa

Do total de ciclos de TE, 294 foram realizadas entre 41-60% do CCE, e correspondem aos grupos PR₂ e PR₃. Oitenta e três TE ocorreram em uma percentagem maior (ou seja, a distância maior do fundo uterino) e, somente, 23 TE foram realizadas em percentagens mais baixas do CCE (mais próxima do fundo uterino). Nenhuma TE foi

observada acima de 90,6% ou abaixo de 21% do CCE. Os grupos distribuíram-se de maneira homogênea, quanto às características clínicas ($p>0,05$) (Tabela 6).

Como esperado, a posição da ponta do cateter em relação ao CCE diferiu, significativamente, entre os quatro grupos ($p<0,001$).

Ao contrário da análise anterior, houve diferença estatística significativa, quando comparamos as taxas de implantação embrionária entre os grupos, onde os grupos PR₂ (transferência 41-50%) e PR₃ (transferência 51-60%) diferiram dos demais grupos ($p<0,05$). O mesmo ocorreu com as taxas de gestação e de gestação em curso, porém somente com o grupo PR₄ (transferência $\geq 61\%$), no qual os embriões foram depositados em pontos mais baixos da cavidade endometrial (Tabela 7 e Gráfico 3).

“É bom e saudável viver com entusiasmo e alegria em busca de um sonho”

DISCUSSÃO

DISCUSSÃO

Nesse estudo, os embriões foram colocados na cavidade uterina de forma acurada, pela observação ultra-sonográfica, ponto fundamental do trabalho. Além disso, todas as TE foram realizadas pelo mesmo clínico, e somente, incluídas TE consideradas fáceis e utilizar o mesmo tipo de cateter, e seguiu-se um protocolo estrito para a transferência. Desse modo, os grupos estudados foram protegidos, para possíveis “bias” típicos do processo de transferência.

Os dados obtidos baseados na análise da PA não mostraram diferença significativa nas taxas de IE e de gestação entre os três grupos (Tabela 5 e Gráfico 2), em desacordo com os relatos de Coroleu et al.⁶. Neste estudo, ao contrário, foi encontrada diferença, estatisticamente, significativa nas taxas de implantação, entre grupos de transferência embrionária cuja ponta do cateter foi colocada a $10 \pm 1,5$ mm (grupo 1), $15 \pm 1,5$ mm (grupo 2), $20 \pm 1,5$ mm (grupo 3) do fundo uterino. Estes autores observaram melhores taxas de implantação nos grupos 2 e 3 em comparação ao grupo 1 (mas não entre os grupos 2 e 3), concluindo que uma distância fixa de 15-20mm do fundo uterino pode otimizar do procedimento de FIV/ICSI.

A diferença entre o nosso trabalho e o de Coroleu et al.⁶ foi a forma, como padronizamos os grupos a serem estudados. No nosso

estudo, a ponta do cateter não chegou tão perto ao fundo uterino como foi o preconizado pelo grupo 1 de Coroleu. Contudo, isto não explica completamente a disparidade de resultados. Apesar de definirmos um grupo (PA₂, cujas transferências embrionárias foram a 16-20 mm do fundo uterino) no qual a ponta do cateter foi colocada em distâncias similares daqueles preconizados por Coroleu (15-20 mm), este obteve resultados, estatisticamente, não significantes em relação aos demais grupos.

Analisando as transferências embrionárias baseadas na PR, que proporcionou uma variação mais ampla nos locais de deposição embrionária, observamos que melhores taxas de IE e de gestação foram encontradas, quando as transferências embrionárias foram realizadas em pontos mais centrais no comprimento da CCE (Tabela 7 e Gráfico 3). Este fato sugere que o local ideal para o posicionamento do cateter dentro da cavidade endometrial é melhor estabelecido pela PR que pela PA. As medidas absolutas envolvem erros a depender das variações das dimensões da cavidade endometrial. Determinar uma medida fixa, pode significar colocar a ponta do cateter de transferência, em um ponto mais alto ou mais baixo da cavidade endometrial, dependendo do comprimento que ela tenha.

Neste mesmo caminho, Frankfurter et al.⁷ avaliou, retrospectivamente, 23 pacientes submetidas a dois ciclos de TE com a utilização da ultra-sonografia, levando em consideração, para cada paciente uma transferência que resultou em gravidez e a outra que, não.

Os resultados mostraram taxas melhores da gravidez, quando o local da colocação do embrião em relação à posição relativa (ou seja, considerando o comprimento da cavidade endometrial) era mais distante do fundo uterino. Nenhuma diferença significativa foi observada, quando os dados foram analisados, partindo da posição absoluta. Em 2004, Frankfurter et al.⁸ analisando, prospectivamente, 666 transferências embrionárias, utilizando a posição relativa (com relação ao comprimento da cavidade endometrial), para determinar o local de deposição embrionária, detectou taxas de implantação embrionária e de gestação, significativamente, mais elevadas nas transferências ocorridas nos segmentos médio-inferiores do útero (21% e 39,6%), quando comparados com o segmento superior (14% e 31,2%).

Estes dados enfatizam a relevância de uma análise prévia e quantitativa das dimensões do comprimento da cavidade endometrial, para determinar precisamente o local mais adequado, para a realização da transferência embrionária. O estudo identificou uma diversidade de medidas, para o comprimento da cavidade endometrial, no dia da primeira avaliação (8º dia de estimulação) e, no dia da transferência embrionária. Entretanto, esta diferença encontrada foi de somente 0,6 mm (maior no dia da TE), com baixa significância, considerando a faixa ideal encontrada à transferência (40-60% do CCE, correspondendo à variação média de seis mm).

Com relação à observação das melhores taxas de implantação embrionária e de gestação nas regiões centrais da cavidade endometrial, uma revisão da literatura nos mostra, mesmo com diferentes desenhos de estudos, os resultados são semelhantes aos nossos. Exemplo foi o de Levi-Setti et al.¹⁷ que concluíram que a deposição embrionária deve ser, preferencialmente, na parte central da cavidade endometrial, distante do endométrio fúndico.

O mecanismo biológico para se obter as melhores taxas de implantação embrionária e de gestação, quando os embriões são colocados na parte central da cavidade endometrial ainda é desconhecido. Alguns estudiosos sugerem que embriões espontaneamente concebidos, implantam preferencialmente, na parede médio-posterior da cavidade endometrial em decorrência a ação da gravidade e considerações anatômicas (inserção tubária)¹⁸. Nikas et al.¹⁹, analisando biópsia endometrial, enfatizou a existência de pinopodes localizados a dois cm do fundo uterino. Pinopodes são estruturas expressadas no epitélio endometrial, as quais aparecem aproximadamente uma semana após a ovulação, desenvolvem-se e regredem dentro de dois ou três dias após seu aparecimento, que facilitam a invasão tecidual, permitindo a maior interação entre os componentes embrionário-endometriais, sendo que a ação de tais estruturas define a duração da janela de implantação, um pré-requisito para a implantação

embrionária^{20,21}. Assim, os pinopodes são considerados potentes marcadores de receptividade endometrial.

Por outro lado, Minami et al.²² relataram que nas gestações naturais, o local preferencial para a implantação é a região mais alta da cavidade endometrial (mais perto do fundo uterino). O que difere das gestações obtidas pela FIV, é que este procedimento envolve estimulação endometrial, o que não ocorre em ciclos naturais. Esses estímulos conduzem à decidualização prematura, localizada ou generalizada nos modelos animais e podem levar ao fechamento da janela de implantação em vivo⁷. Até mesmo com o auxílio da ultrasonografia, a deposição de embriões na parte mais alta da cavidade endometrial aumenta as possibilidades de traumas endometriais e indução de contrações, com efeitos adversos potentes^{5,23-28}. É provável que posicionando a ponta do cateter, perto do ponto médio do CCE, os embriões sejam transferidos à área que melhor permite implantação, evitando regiões mais baixas na cavidade endometrial que sejam inadequadas para uma nidação apropriada e, ao mesmo tempo, pela minimização da penetração do cateter na cavidade, a injúria endometrial e a possibilidade desencadeamento de contrações são reduzidas.

A taxa de aborto observada neste estudo foi similar aos relatados na literatura²⁹⁻³¹. Um aspecto interessante, porém, estatisticamente, não significativo, foi o fato da taxa de aborto aumentar nas regiões extremas, ou seja, mais próxima ao fundo uterino ou do

orifício interno (Tabela 7 e Gráfico 3). Estes dados reforçam a hipótese sobre uma região ideal, na cavidade endometrial, na qual o cateter deve ser posicionado, para a transferência embrionária.

Em conclusão, nosso estudo demonstra que taxas de implantação embrionária e de gestação são influenciadas pelo local de deposição embrionária, com os resultados melhores obtidos, quando a ponta do cateter foi posicionada, na parte central da cavidade endometrial. A este respeito, uma análise prévia do comprimento da cavidade endometrial é um passo fundamental, para se estabelecer o local ideal à transferência embrionária e que pode reduzir a variação interobservador. Entretanto, estudos futuros devem ser realizados, para se determinar os exatos mecanismos do efeito do local de transferência embrionária nas taxas de implantação, o que acarretaria em melhorias nas estratégias clínicas e nos resultados dos procedimentos de FIV/ICSI.

**"Não deixe passar as boas oportunidades, sem
saber aproveitá-las. Nada se repete"**

CONCLUSÃO

CONCLUSÃO

As taxas de implantação embrionária e de gestação são influenciadas pelo local de deposição embrionária, com os resultados melhores obtidos, quando a ponta do cateter foi posicionada na parte central da cavidade endometrial.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

1. Meldrum DR, Chetkowski R, Steigold KA, de Ziegler D, Cedars MI, Hamilton M. Evolution of a highly successful *in vitro* fertilization-embryo transfer program. *Fertil Steril* 1987; 48: 86-93.
2. Krampfl L, Zegermacher G, Eichler C, Obruca A, Strohmer H, Feichtinger W. Air in the uterine cavity after embryo transfer. *Fertil Steril* 1995; 63: 366-70.
3. Waterstone J, Curson R, Parsons J. Embryo transfer to low uterine cavity. *Lancet* 1991; 337: 1413.
4. Woolcott R, Stanger J. Potentially important variables identified by transvaginal ultrasound-guided embryo transfer. *Hum Reprod* 1997; 12: 963-6.
5. Lesny P, Killick SR, Tetlow RL, Robinson J, Maguiness SD. Embryo transfer - Can we learn anything new from the observation of junctional zone contractions? *Hum Reprod* 1998; 13: 1540-6.
6. Coroleu B, Barri PN, Carreras O, Veiga A, Martínez F, Parriego M, et al. The influence of the depth of embryo replacement into the uterine cavity on implantation rates after IVF: a controlled, ultrasound-guided study. *Hum Reprod* 2002; 17: 341-6.

* As referências citadas e relacionadas no presente trabalho, seguem as normas do Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas – Grupo de Vancouver, desenvolvidas pela US National Library of Medicine. List of journals indexed in Index Medicus. Washington, 2001. 248p. *J Pediatr* 1997; 73: 213-24.

7. Frankfurter D, Silva CP, Mota F, Trimarchi JB, Keefe DL. The transfer point is a novel measure of embryo placement. *Fertil Steril* 2003; 79: 1416-21.
8. Frankfurter D, Silva CP, Trimarchi JB, Keefe DL. Middle to lower uterine segment embryo transfer improves implantation and pregnancy rates compared with fundal embryo transfer. *Fertil Steril* 2004; 81: 1273-7.
9. Van de Pas MM, Weima S, Looman CW, Broekmans FJ. The use of fixed distance embryo transfer after IVF/ICSI equalizes the success rates among physicians. *Hum Reprod* 2003; 18: 774-80.
10. Pope CS, Cook EK, Arny M, Novak A, Grow DR. Influence of embryo transfer depth on *in vitro* fertilization and embryo transfer outcomes. *Fertil Steril* 2004; 81: 51-8.
11. Roselund B, Sjoblom P, Hillensjo T. Pregnancy outcome related to the site of embryo deposition in the uterus. *J Assist Reprod Genet* 1996; 13: 511-13.
12. Nazari A, Askari HA, Check JH, O'Shaughnessy A. Embryo transfer technique as a cause of ectopic pregnancy in *in vitro* fertilization. *Fertil Steril* 1993; 60: 919-21.
13. Franco Jr JG, Baruffi RL, Mauri AL, Petersen CG, Chufallo JE, Felipe V, et al. Prospective randomized comparison of ovarian blockade with

- nafarelin versus leuprolide during ovarian stimulation with recombinant FSH in an ICSI program J Assist Reprod Genet 2001; 18: 593-7.
14. Franco Jr JG, Baruffi RLR, Mauri AL, Petersen CG, Campos MS. Semi-programmed ovarian stimulation as the first choice in *in vitro* fertilization programmes. Hum Reprod 1995; 10: 568-71.
15. World Health Organization. Manual for Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Melbourne: Cambridge University Press; 2002.
16. Svalander P, Forsberg AS, Jakobsson AH, Wikland M. Factors of importance for the establishment of a successful program of intracytoplasmic sperm injection treatment for male infertility. Fertil Steril 1995; 63: 828-37.
17. Levi-Setti PE, Albani E, Cavagna M, Bulletti C, Colombo GV, Negri L. The impact of embryo transfer on implantation-a review. Placenta 2003; 24 (suppl B); 20-6.
18. Yen SS, Jaffe RB, Barbieri RL. Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology and Clinical Management. Philadelphia: WB Saunders; 1999.
19. Nikas G, Drakakis P, Loutradis D, Mara-Skoufari C, Koumantakis E, Michalas S, et al. Uterine pinopodes as markers of the "nidation window" in cycling women receiving exogenous oestradiol and progesterone. Hum Reprod 1995; 10: 1208-13.

20. Edwards RG, Brody SA. The human embryo *in vivo* and *in vitro*. In: Edwards RG, Brody SA, editors. Principles and practice of assisted human reproduction. Pennsylvania: W. B. Saunders company; 1995a.
21. Edwards RG, Brody SA. Implantation and early pregnancy after assisted conception. In: Principles and practice of assisted human reproduction. Pennsylvania: W. B. Saunders Company; 1995b.
22. Minami S, Ishihara K, Araki T. Determination of blastocyst implantation site in spontaneous pregnancies using three-dimensional transvaginal ultrasound. J of Nippon Medical School 2003; 70: 250-4.
23. Liedholm P, Sundstrom P, Wramsby H. A model for experimental studies on human egg transfer. Arch Androl 1980; 5: 92.
24. Fanchin R, Righini C, Olivennes F, Taylor S, de Ziegler D, Frydman R. Uterine contractions at the time of embryo transfer alter pregnancy rates after *in-vitro* fertilization. Hum Reprod 1998; 13: 1968-74.
25. Lesny P, Killick SR, Robinson J, Maguiness SD. Transcervical embryo transfer as a risk factor for ectopic pregnancy. Fertil Steril 1999; 72: 305-9.
26. Schoolcraft WB, Surrey ES, Gardner DK. Embryo transfer: techniques and variables affecting success. Fertil Steril 2001; 76: 863-70.
27. Marconi G, Vilela M, Bello J, Diradourian M, Quintana R, Sueldo C. Endometrial lesions caused by catheters used for embryo transfers: a preliminary report. Fertil Steril 2003; 80: 363-7.

28. Murray AS, Healy DL, Rombauts L. Embryo transfer: hysteroscopic assessment of transfer catheter effects on the endometrium. *Reprod Biomed Online* 2003; 7: 583-6.
29. Red Latinoamericana de Reproducción Asistida. Registro Latinoamericano de Reproducción Asistida. [homepage on the Internet]. Santiago: RED LARA; 2003. [2005 Jul 9]. Available from <http://www.redlara.com>.
30. Andersen AN, Gianaroli L, Felberbaum R, Mouzon J, Nygren KG. Assisted reproductive technology in Europe, 2002. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2006; 21: 1680-97.
31. CDC - Center for Disease Control and Prevention. Assisted Reproduction Technology Assisted Success Rates: National Summary and Fertility Clinic 2003 [Monography on the Internet]. Atlanta: CDC; 2003 [2005 Jul 9]. Available from <http://www.cdc.gov/ART/ART2003>.

Tabela 1 – Características gerais da população estudada

Característica	
Pacientes (n)	360
Ciclos (n)	400
Idade (anos) (média±DP)	34,1±4,9
Etiologia	
Masculino	37,8% (136/360)
ESCA	25,8% (93/360)
Endometriose	13,6% (49/360)
Tubo-peritoneal	11,7% (42/360)
Tuboperitoneal + masculino	5,3% (19/360)
Tubo-peritoneal + endometriose	4,4% (16/360)
Endometriose + masculino	1,1% (4/360)
Endometriose + masculino + tubo-peritoneal	0,3% (1/360)
CCE (mm) (média±DP)	30,7±4,0
Oócitos coletados (média±DP)	9,7±5,6
Oócitos em MII (média±DP)	7,4±4,4
Fertilização (%) (média±DP)	73,5±19,6
Embriões transferidos (média±DP)	2,7±1,0
DPC (mm) (média±DP)	15,8±3,5
DPC (%) (média±DP)	52,7±9,7
Taxa de implantação (%)	16,2 (176/1085)
Taxa de gestação/transferência (%)	32,2 (129/400)
Taxa de abortamento (%)	15,5 (20/129)
Taxa de gestação ectópica (%)	0,8 (1/129)
Taxa de gestação em evolução(%)	27 (108/400)

CCE: Comprimento da Cavidade Endometrial

DPC: Distância da Ponta do Cateter (distância entre a camada basal do endométrio fúndico e a ponta do cateter no momento da transferência)

ESCA: Esterilidade Sem Causa Aparente

Tabela 2 – Comparação das características gerais das pacientes submetidas à transferência embrionária alta (Grupo I) e à transferência embrionária baixa (Grupo II)

	Grupo I	Grupo II	<i>p</i>
	Transferência alta	Transferência baixa	
Pacientes (n)	192	191	
Ciclos (n)	200	200	
Idade (anos) (média±DP)	34,0±5,0	34,2±4,8	0,77
CCE (mm) (média±DP)	29,7±3,3	30,3±3,6	0,06
DPC (mm) (média±DP)	13,3±1,6	18,3±3,2	<0,0001
DPC (%) (média±DP)	45,0±3,8	60,3±7,6	<0,0001
Oócitos coletados (média±DP)	9,4±5,5	9,9±5,7	0,37
Oócitos em MII (média±DP)	7,3±4,2	7,5±4,6	0,62
Taxa de fertilização (%) (média±DP)	74,6±20,3	72,3±18,9	0,23
Embriões transferidos (média±DP)	2,8±0,9	2,6±1,0	0,19

CCE: Comprimento da Cavidade Endometrial

DPC: Distância da Ponta do Cateter (distância entre a camada basal do endométrio fúndico e a ponta do cateter no momento da transferência)

Tabela 3 – Comparação das taxas de implantação embrionária, gestação/transferência, abortamento, gestação ectópica e gestação em evolução nas pacientes submetidas à transferência embrionária alta (Grupo I) e à transferência embrionária baixa (Grupo II)

	Grupo I	Grupo II	<i>p</i>
	Transferência alta	Transferência baixa	
Taxa de implantação	16,0% (89/555)	16,4% (87/530)	0,86
Taxa de gestação /transferência	35,0% (70/200)	29,5% (59/200)	0,28
Taxa de abortamento	15,7% (11/70)	15,2% (9/59)	1,00
Taxa de gestação ectópica	1,4% (1/70)	- (0/59)	1,00
Taxa de gestação em evolução	29%(58/200)	25% (50/200)	0,43

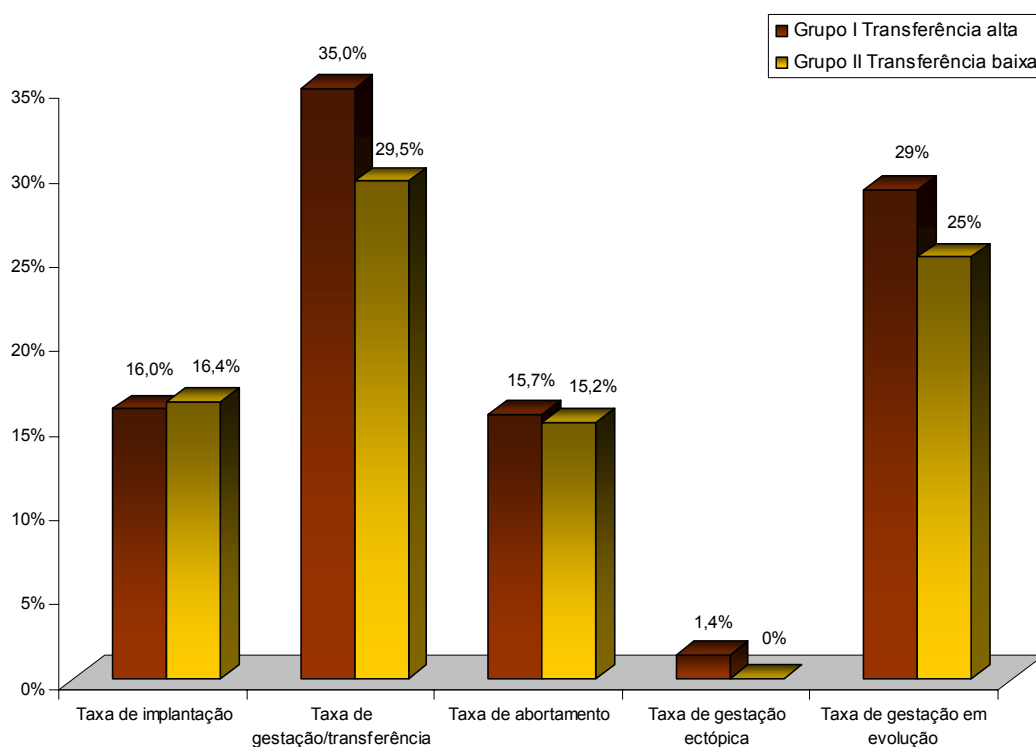


Gráfico 1 – Taxas (%) de implantação embrionária, gestação / transferência, abortamento, gestação ectópica, gestação em evolução nos grupos estudados

Tabela 4 – Características gerais dos três grupos de DPC (Distância da Ponta do Cateter) estudados – Posição Absoluta

	Grupo PA₁	Grupo PA₂	Grupo PA₃
	(10-15mm)	(16-20mm)	(≥ 21mm)
Pacientes (n)	199	154	30
Transferências (n)	212	158	30
Idade (anos)	34,1±4,9	33,7±4,9	35,6±4,1
Etiologia (%)			
Fator masculino	37,7	37,0	36,7
ESCA	25,6	26,0	26,7
Endometriose	13,6	13,6	13,3
Tubo-peritoneal	11,6	11,7	13,3
Tubo-peritoneal + masculino	5,0	5,2	6,7
Tubo-peritoneal + endometriose	4,5	4,5	-
Endometriose + masculino	2,0	1,3	3,3
Endometriose + masculino + Tubo-peritoneal	-	0,7	-
Oócitos coletados (n)	9,1±5,4	10,2±5,7	11,7±6,5
Oócitos em metafase II	7,0±4,1	7,7±4,3	9,0±6,3
Taxa de fertilização (%)	74,4±20,1	73,4±19,4	67,1±16,5
Embriões transferidos (n)	2,7±0,9	2,6±0,9	2,9±1,0
DPC (mm)	13,2±1,3 ^a	17,7±1,2 ^a	24,3±3,2 ^a
	(10-15) ^b	(16-20) ^b	(21-34) ^b

^ap<0,001

^bvariação dos valores

ESCA: Esterilidade Sem Causa Aparente

DPC: distância entre a camada basal de endométrio útero e a ponta do cateter (Distância da Ponta do Cateter)

NOTA: Uma mesma paciente pode ter sido incluída nos grupos PA1, PA2 e PA3 em ciclos diferentes.

Tabela 5 – Resultados clínicos nos três grupos de DPC (Distância da Ponta do Cateter) estudados – Posição Absoluta

	PA ₁ (10-15mm)	PA ₂ (16-20mm)	PA ₃ (≥ 21mm)
Taxa de implantação^a	16,7% (96/576)	16,8% (71/422)	10,3% (9/87)
Taxa de gestação/transferência^b	34,4% (73/212)	30,4% (48/158)	26,7% (8/30)
Taxa de abortamento^c	12,3% (9/73)	22,9% (11/48)	-
Taxa de gestação ectópica^c	1,4% (1/73)	-	-
Taxa de gestação em evolução^c	29,7% (63/212)	23,4% (37/158)	26,7% (8/30)

a, b, c Valores entre parênteses são número de embriões, ciclos e pacientes respectivamente
Ausência de diferença significativa entre os grupos

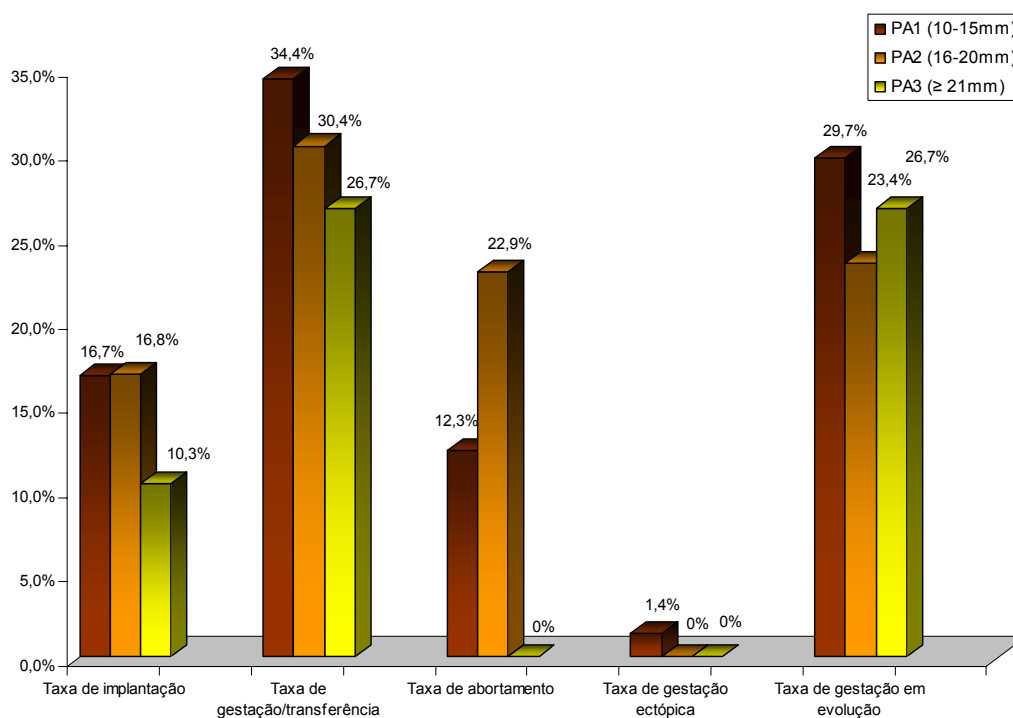


Gráfico 2 – Taxas (%) de implantação embrionária, gestação / transferência, abortamento, gestação ectópica, gestação em evolução nos grupos estudados

Tabela 6 – Características gerais relacionando a distância da ponta do cateter com o comprimento da cavidade endometrial (%) nos quatro grupos estudados – Posição Relativa

	Grupo PR₁	Grupo PR₂	Grupo PR₃	Grupo PR₄
	≤40%	41-50%	51-60%	≥61%
Pacientes (n)	23	169	111	80
Transferências (n)	23	177	117	83
Idade (anos)	34,5±5,5	34,0±4,9	33,9±4,9	34,6±4,5
Etiologia (%)				
Fator masculino	39,1	35,5	33,4	38,8
ESCA	26,1	26,0	24,3	26,2
Endometriose	13,0	12,6	22,5	13,8
Tubo-peritoneal	13,0	13,0	11,7	11,2
Tubo-peritoneal + masculino	4,4	5,9	3,6	5,0
Tubo-peritoneal + endometriose	4,4	5,2	1,8	5,0
Endometriose + masculino	-	1,8	1,8	-
Endometriose + masculino + tubo-peritoneal	-	-	0,9	-
CCE (mm)	31,5±3,6 (26-40) ^b	29,5±3,2 (22,3-38,4) ^b	30,6±3,1 (34-39,3) ^b	29,9±4,3 (22,7-44,6) ^b
Oócitos coletados (n)	11,6±7,4	9,1±5,1	9,7±5,5	10,3±6,1
Oócitos MII	8,4±6,2	7,1±3,9	7,2±4,0	7,9±5,2
Taxa de fertilização (%)	77,1±18,7	74,3±20,5	72,0±20,1	72,8±17,3
Embriões transferidos (n)	3,1±0,9	2,7±0,9	2,6±0,9	2,8±1,0
(%) de CCE	36,4±2,9 ^a (29,4-40,0) ^b	46,1±2,2 ^a (40,4-50,0) ^b	55,3±2,7 ^a (50,1-60,0) ^b	67,4±6,5 ^a (60,6-90,6) ^b

^ap<0,001

^bvariação dos valores

ESCA: Esterilidade Sem Causa Aparente

CCE: Comprimento da Cavidade Endometrial

NOTA: Uma mesma paciente pode ter sido incluída nos grupos PR1, PR2, PR3 e PR4 em ciclos diferentes.

Tabela 7 - Resultados clínicos relacionando a distância da ponta do cateter com o comprimento da cavidade endometrial (%) nos quatro grupos estudados – Posição Relativa

Variáveis	Grupo PR ₁ ≤40%	Grupo PR ₂ 41-50%	Grupo PR ₃ 51-60%	Grupo PR ₄ ≥61%
Taxa de implantação^a	9,8% ^d (7/71)	16,9% ^e (82/484)	21,3% ^{d,f} (64/300)	10% ^{e,f} (23/230)
Taxa de gestação / transferência^b	21,7% (5/23)	36,7% ^g (65/177)	35,9% ^h (42/117)	20,5% ^{g,h} (17/83)
Taxa de abortamento^c	20% (1/5)	15,4% (10/65)	14,3% (6/42)	17,6% (3/17)
Taxa de gestação ectópica^c	20% (1/5)	-	-	-
Taxa de gestação em evolução^c	13% (3/23)	31,1% ⁱ (55/177)	31,0% ^j (36/117)	16,9% ^{i,j} (14/83)

^{a, b, c} Valores entre parênteses são número de embriões, ciclos e pacientes respectivamente

^{d-j} Valores dentro das linhas com a mesma letra em superescrito são, significativamente, diferentes:

^dp=0,02, ^{e,h,i}p=0,01, ^fp=0,0005, ^gp=0,009, ^jp=0,03

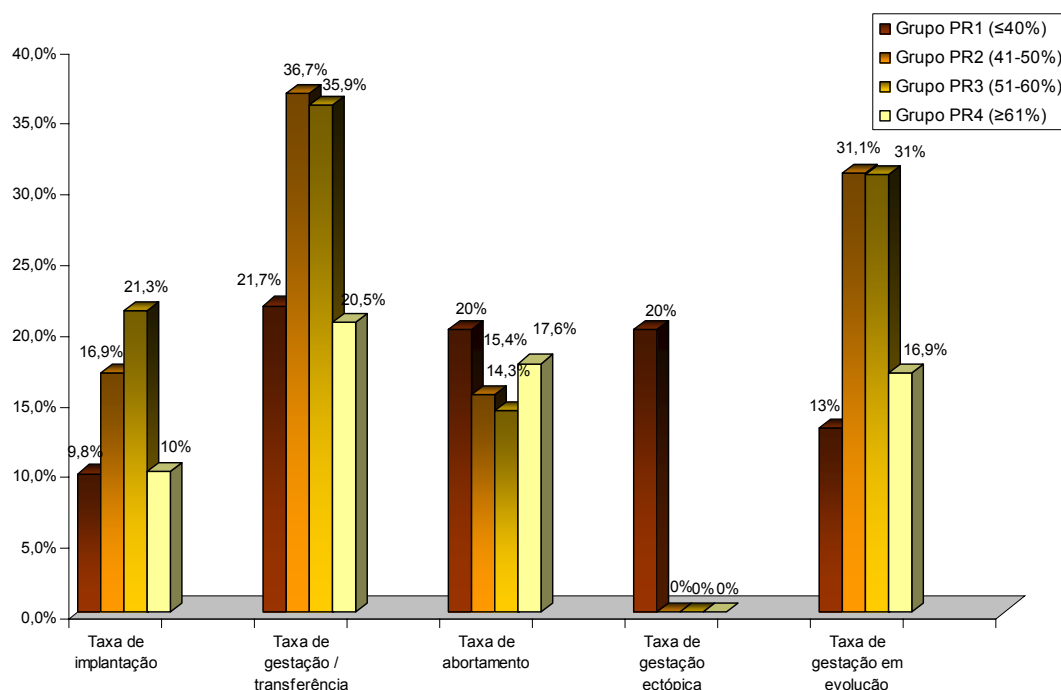


Gráfico 3 – Taxas (%) de implantação embrionária, gestação / transferência, abortamento, gestação ectópica, gestação em evolução nos grupos estudados

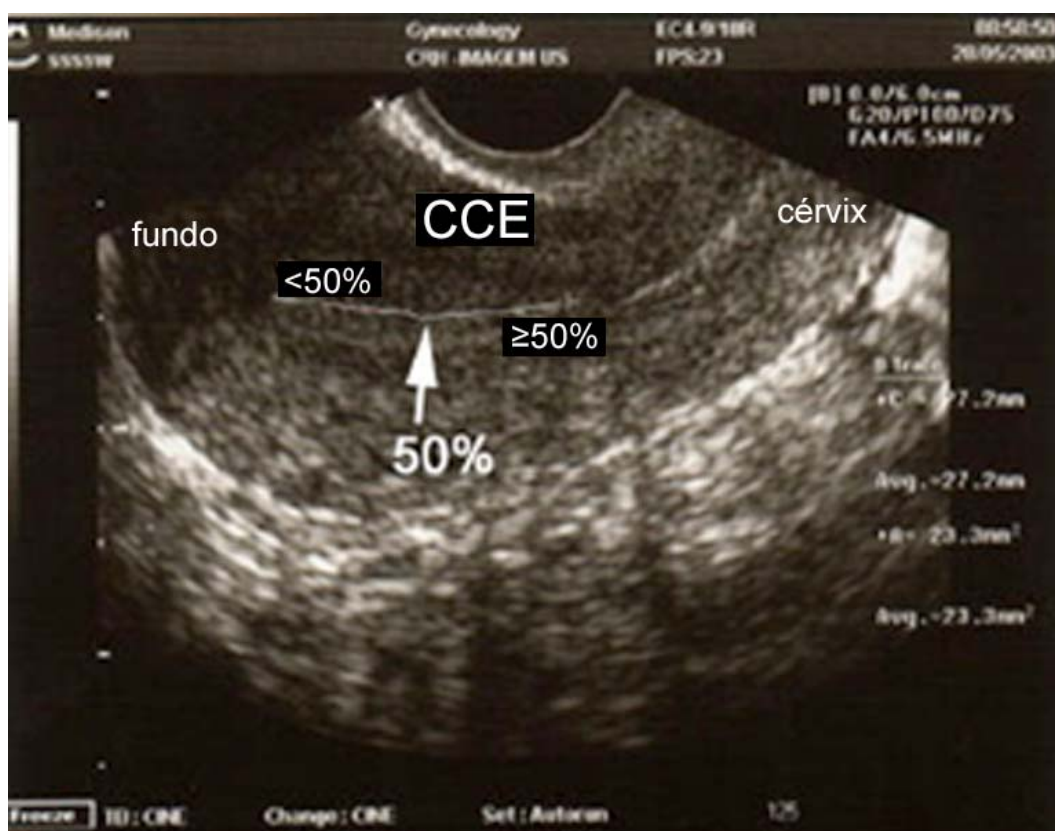


Figura 1 - Medida da cavidade endometrial (CCE) realizada com ultrasonografia transvaginal

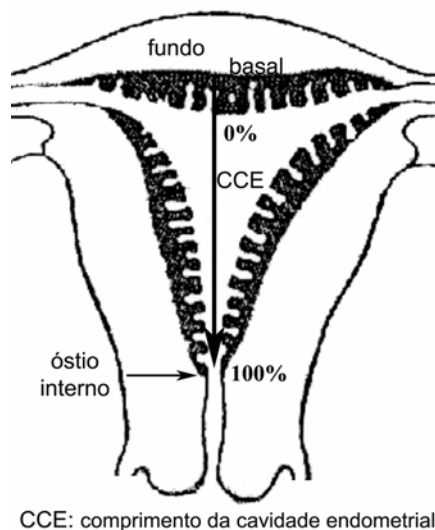


Figura 1a - Representação esquemática da medida do comprimento da cavidade endometrial (CCE): distância entre a camada basal do endométrio fúndico (ponto de referência) e o óstio interno do canal cervical

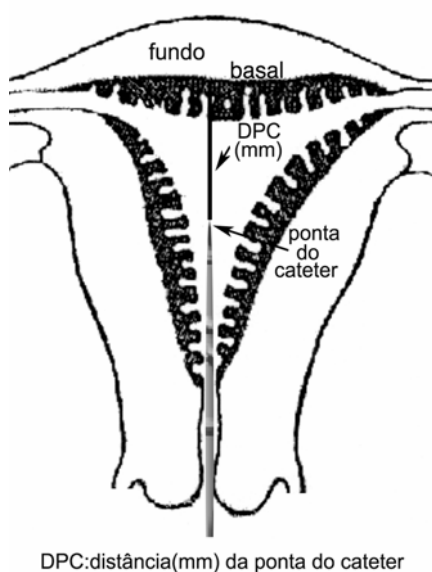


Figura 2 - Posição Absoluta (PA): representação esquemática da distância entre a camada basal do endométrio fúndico e a ponta do cateter (DPC)

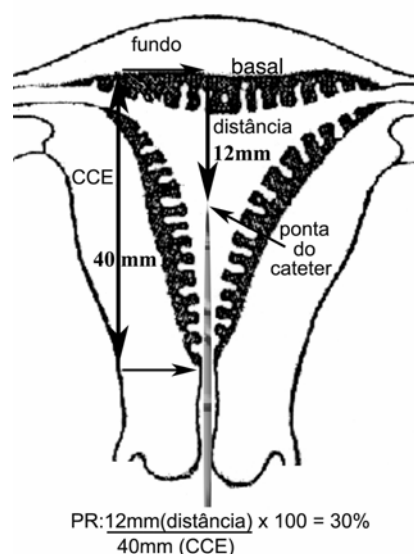


Figura 3 - Posição Relativa (PR): valor percentual da DPC em relação ao CCE. Exemplo de cálculo

"Amigo fiel é poderosa proteção: quem o encontrou,
encontrou um tesouro"

(Eccl 6, 14)

Anexo 1 – Termo de Consentimento Informado**CONSENTIMENTO INFORMADO**

Eu,
paciente do Centro de Reprodução Humana (CRH) Prof Franco Júnior – Sinhá Junqueira, concordo em participar da pesquisa “A importância do local de transferência embrionária sobre as taxas de implantação embrionária e de gestação”.

Fui informada dos objetivos da referida pesquisa de maneira clara e detalhada. Recebi informações a respeito do procedimento a ser utilizado e esclareci minhas dúvidas. Estou ciente que esta pesquisa clínica objetiva avaliar a influência do local na cavidade uterina onde os embriões são colocados sobre os resultados de gravidez da fertilização “*in vitro*”. Estou ciente que todos os dados desta pesquisa referentes ao tratamento serão confidenciais, e que, a qualquer momento poderei pedir novas informações. Estou ciente também que posso mudar de idéia a qualquer momento e cancelar minha participação no estudo, sem qualquer tipo de discriminação ou retaliação por parte de qualquer membro do CRH Prof Franco Júnior - Sinhá Junqueira.

Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento

Contato em caso de dúvida ou desistência:

Telefone:(16) 3911-1100

e-mail: crh@crh.com.br

Ribeirão Preto, data:

Nome do (a) paciente:

Assinatura do (a) paciente:

Anexo 2 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



Ribeirão Preto, 14 de dezembro de 2005.

Prezada Senhora,

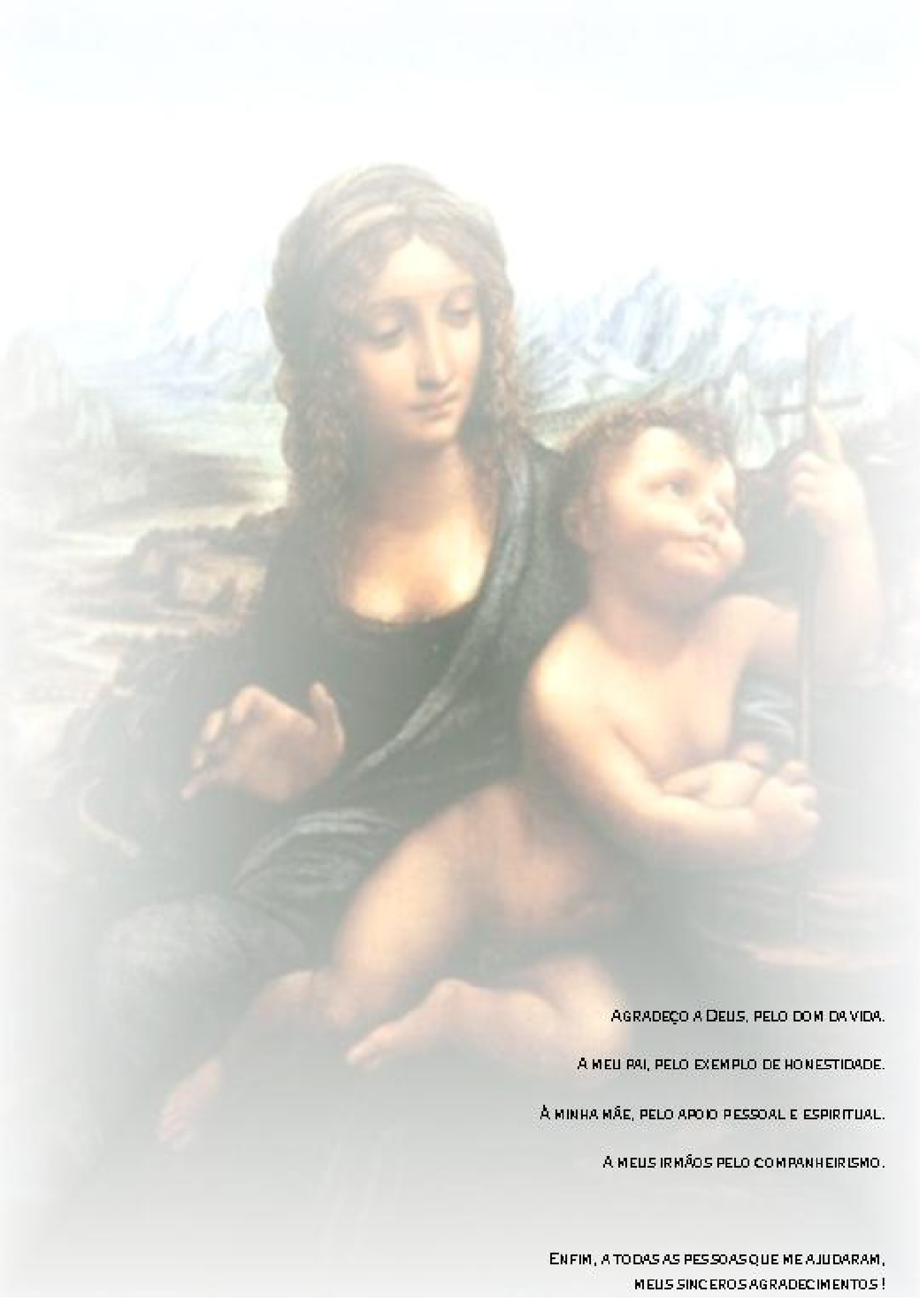
Vimos por meio desta informar que Comitê de Ética em Pesquisa da UNAERP - Universidade de Ribeirão Preto analisou e aprovou sem restrições, o Projeto intitulado “**A importância do local de transferência embrionária sobre as taxas de implementação embrionária e de gestação**”, tendo como pesquisadora “**Drª Anice Maria Vieira de Camargo Martins**”, bem como o respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, em reunião ocorrida na data de *14 de dezembro de 2005*, registrado sobre o **Comét: 049/05**.

Temos ciência de que os estudos estão sendo conduzidos na Universidade de Ribeirão Preto – UNAERP.

Solicitamos que a senhora encaminhe os relatórios parciais e finais, bem como envie-nos possíveis emendas e novos termos de consentimento livre e esclarecido, notifique qualquer evento adverso sério ocorrido no centro e novas informações sobre a segurança deste estudo para que possamos fazer o devido acompanhamento.

Atenciosamente,

Profª M. Sc. Luciana Rezende Alves Oliveira
Coordenadora do Comitê em Pesquisa da UNAERP
Universidade de Ribeirão Preto



AGRADEÇO A DEUS, PELO DOM DA VIDA.

À MEU PAI, PELO EXEMPLO DE HONESTIDADE.

À MINHA MÃE, PELO APOIO PESSOAL E ESPIRITUAL.

À MEUS IRMÃOS PELO COMPANHEIRISMO.

ENFIM, A TODAS AS PESSOAS QUE ME AJUDARAM,
MEUS SINCEROS AGRADECIMENTOS!