

TRANSFERÊNCIA EMBRIONÁRIA

INTRODUÇÃO

A transferência embrionária é uma etapa final e de grande importância relacionada às técnicas de fertilização *in vitro* (FIV). Aproximadamente 80% das pacientes submetidas a esse procedimento obtêm embriões para transferir, mas somente uma parte delas alcança a gravidez¹. As taxas de gravidez após transferência embrionária dependem de vários fatores, incluindo uma adequada qualidade embrionária, a presença de endométrio receptivo e condições relacionadas à execução da própria técnica de transferência². O objetivo desejado seria a transferência de embriões com confiabilidade e menor teor de trauma possível.

Habitualmente e desde o início da FIV, os embriões são depositados na cavidade uterina via canal cervical, utilizando cateteres apropriados. Ocasionalmente, são necessários procedimentos cirúrgicos para colocá-los dentro da cavidade uterina. São descritos métodos de transferência embrionária para dentro da cavidade endometrial envolvendo a passagem do cateter através do fórnice vaginal, para dentro da cavidade abdominal, e através do miométrio (método transvaginal-transmiometrial), sem grandes complicações relacionadas à técnica. As taxas de gravidez clínica descritas por essa técnica variam de 23% a 36,5%^{3,4}. Existem dificuldades técnicas na tentativa de acessar a cavidade endometrial através da parede abdominal, mesmo utilizando a ultrassonografia. O único estudo prospectivo randomizado que comparou a transferência transmiometrial com transferências difíceis transcervicais falhou em demonstrar qualquer benefício da técnica⁵.

Também se descreveu, apesar de reconhecida como método não fisiológico, a transferência transvaginal-intratubária de embriões de quatro células ou mais. Há relatos de taxas de gravidez clínica em torno de 31%, sem acréscimo na incidência de gestações ectópicas. Esse seria um procedimento mais heroico que a transferência intratubária de zigotos (ZIFT), e não se pode descartar a lesão na mucosa tubária durante o procedimento. Não se recomenda atualmente essa técnica como rotina, pois seus dados são inconclusivos e controversos, com elevado potencial de complicações como infecção, formação de autoanticorpos e gestações ectópicas. Não é comprovado que a colocação de embriões por faloscopia ou histeroscopia melhore resultados⁶.

MÉTODOS E RESULTADOS

Múltiplos fatores poderiam afetar o sucesso da transferência embrionária, como: experiência do médico assistente, utilização da ultrassonografia para guiar a transferência e localizar o cateter na cavidade uterina, a presença ou não de sangue no cateter, contaminação bacteriana, uso de Pozzi durante a transferência, tempo de repouso após o procedimento, remoção do muco e retenção do embrião no cateter, entre outros. Um estudo avaliou, por meio de questionários enviados para 40 centros de reprodução assistida, o grau de importância entre essas variáveis e que poderiam afetar a taxa de sucesso relacionada à transferência de embriões. Essas variáveis e seu grau de importância estão listados na tabela 1⁷.

Tabela 1. Importância relativa de cada fator relacionado com a transferência embrionária.
O escore máximo possível para cada variável é 800.

PRIORIDADE	ESCORE MÉDIO ± SD	ESCORE TOTAL (%)
1. Protocolo padronizado por todos do <i>staff</i>	8,5 ± 1,8	679 (85)
2. Ausência de sangue no cateter	7,5 ± 2,6	603 (75)
3. Não tocar o fundo da cavidade endometrial	7,2 ± 2,7	572 (72)
4. Tipos de cateter utilizado	7,2 ± 2,5	568 (71)
5. Evitar uso de Pozzi	6,1 ± 3,1	484 (61)
6. Remoções do muco da cérvix	6 ± 3,2	482 (60)
7. Remoções de hidrossalpinge previamente ao tratamento	5,1 ± 2,7	408 (51)
8. Rotações do cateter	4,9 ± 3,6	395 (49)
9. Detalhes ultrassonográficos da cavidade antes do tratamento	4,8 ± 3,6	386 (48)
10. Permanecer com o cateter no local por 30s	4,3 ± 3,1	343 (43)
11. Bexigas repletas no momento da transferência	3,9 ± 3,2	313 (39)
12. Transferências de teste anterior à transferência atual	3,9 ± 3,6	308 (38)
13. Transferências de teste em ciclo anterior ao tratamento	3,5 ± 3,1	277 (35)
14. Monitoração da transferência por ultrassonografia	3,4 ± 3,1	273 (34)
15. Ausências de repouso após a transferência	2,9 ± 3,5	233 (29)
16. Repouso por 5 min após a transferência embrionária	2,7 ± 2,9	219 (27)
17. Permanecer com o cateter no local por 1 min	2,3 ± 2,9	182 (23)
18. Transferências de teste precocemente no ciclo do tratamento	2,2 ± 2,2	173 (22)
19. Usos de antiprostaglandinas para prevenir contrações	1,9 ± 1,7	151 (19)
20. Repouso maior que 5 min após a transferência	1,7 ± 2,2	140 (17)

Adaptado de Salha *et al.*⁷

A transferência embrionária pode seguir uma determinada rotina, listada nos tópicos seguintes:

- A transferência de embriões para a cavidade uterina é realizada entre 48 horas (D2) e 5 dias (D5) após a captação oocitária. A seleção dos embriões e do melhor momento para transferi-los envolve estreita comunicação entre o clínico responsável pelo tratamento e a equipe do laboratório de reprodução assistida. Geralmente a opção para a transferência em D2 destina-se aos casos em que se obtiveram, no máximo, três embriões com o tratamento. A transferência realizada em momentos mais tardios como 72 horas (D3), ou no estágio de blastocistos (D5), permite melhor seleção embrionária por meio de rigorosa análise do desenvolvimento individual *in vitro*, desde o estágio de pró-núcleo até o dia da transferência. Observa-se, assim, um aumento nas taxas de gravidez e uma consequente diminuição na quantidade de embriões a serem transferidos para a cavidade endometrial. Isso repercute positivamente também na diminuição das taxas de gestações múltiplas. Esse procedimento é possível quando há um maior *pool* de embriões de boa qualidade disponíveis e em desenvolvimento (Figura 1).



Figura 1. Desenvolvimento embrionário.

- No momento da transferência, solicita-se à paciente que permaneça com a bexiga repleta, ou então promova seu enchimento adequado. Não é necessário jejum. Esse cuidado facilita a execução da transferência embrionária. O acompanhamento ultrassonográfico transabdominal guia e facilita a entrada do cateter, retifica a anteversoflexão uterina e permite a visualização da gota com os embriões na cavidade endometrial (Figura 2).
- Coloca-se a paciente em posição ginecológica habitual, passa-se o espéculo vaginal adequado

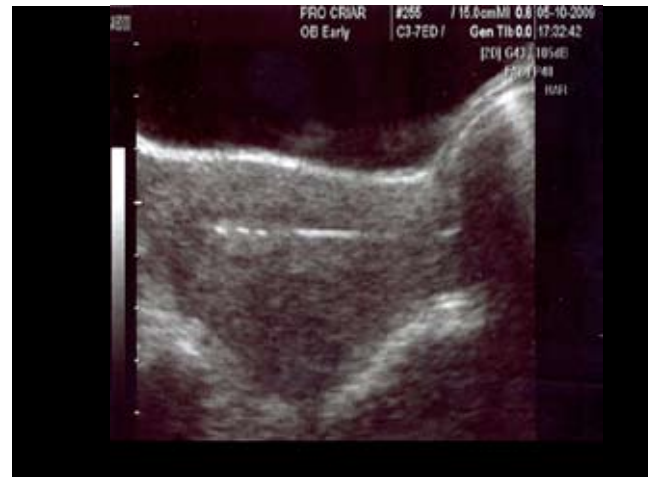


Figura 2. Visualização das gotas com meio de cultivo e embriões na cavidade endometrial por ultrassonografia.

e que proporcione o menor desconforto possível, mas que permita uma adequada exposição do colo uterino. Retira-se o excesso de muco se necessário e lava-se o colo com meio de cultura.

- Promove-se a introdução delicada do cateter de transferência, escolhido de acordo com a preferência do serviço ou dependendo de cada caso individualizado. Na literatura os melhores resultados são conseguidos com cateteres mais flexíveis, que devem ser a primeira escolha. Devem-se evitar manipulações desnecessárias do colo uterino e uso da pinça de Pozzi, bem como a manipulação grosseira do cateter na cavidade uterina para não promover sangramentos principalmente de natureza endometrial. A ponta do cateter não deve tocar o fundo uterino e a melhor distância a ser respeitada para a deposição da gota com os embriões é controversa. Geralmente essa distância encontra-se entre 1,5 e 2 cm da ponta do cateter até o fundo da cavidade endometrial. Após a injeção delicada das gotas, contendo meio de cultivo e embriões, recua-se lentamente todo o cateter, preferencialmente aguardando cerca de 20 a 30 segundos após a deposição da gota. É recomendado retornar o cateter utilizado para a transferência ao laboratório para certificar se os embriões não ficaram retidos no mesmo (Figura 3).

ser transferidos para uma paciente são quatro. Os estudos são controversos, mas acredita-se que o aumento no número de embriões depositados na cavidade uterina não elevaria significativamente as chances de sucesso, porém aumentaria expressivamente as taxas de gestação múltipla. Além da idade, segundo a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM), os outros critérios para auxiliar no número de embriões a transferir são: possibilidade de congelamento, primeiro ciclo de tratamento, critérios morfológicos evidenciando boa qualidade embrionária, tempo de infertilidade, a resposta em ciclos prévios ao tratamento e o desejo do casal. Portanto recomenda-se: pacientes com idade abaixo de 35 anos e bom prognóstico devem transferir um ou, no máximo, dois embriões (em clivagem ou blastocistos) por ciclo de tratamento; pacientes entre 35 e 37 anos e com prognóstico favorável, devem transferir dois embriões em qualquer estágio de desenvolvimento e, nos outros casos, transferir não mais que três embriões; pacientes entre 38 e 40 anos e com critérios favoráveis devem transferir no máximo três embriões em estágio de clivagem ou dois blastocistos; nos outros casos, aceita-se a transferência de não mais que quatro embriões clivados ou três blastocistos; pacientes entre 41 e 42 anos devem transferir no máximo cinco embriões em clivagem ou três blastocistos; independentemente da idade e nas pacientes com duas ou mais falhas de tentativas a fresco de FIV/ICSI ou mau prognóstico, um embrião adicional pode ser transferido, de acordo com casos individualizados; nas receptoras deve-se respeitar a idade do óvulo fornecido¹¹. Em nosso serviço também optamos por seguir os mesmos critérios descritos, transferindo um ou dois embriões em pacientes abaixo de 35 anos e, em média, três embriões em pacientes acima dessa faixa etária. Observa-se uma tendência nos melhores centros de reprodução assistida à transferência dupla de embriões (DET) e, em casos específicos e bem selecionados, à transferência

única eletiva (eSET). Estudo recente demonstrou taxas similares de gravidez entre DET e eSET (65% *vs.* 63%) e menor incidência de gestações gemelares no grupo de eSET (1% *vs.* 44%). Portanto, a transferência seletiva de um embrião em pacientes de prognóstico favorável pode reduzir a incidência de gemelaridade sem comprometer os resultados de gravidez¹². As taxas de gravidez clínica e gemelar em nosso serviço com a transferência de dois embriões clivados ou blastocistos é respectivamente 50% e 37%.

- *Durante a transferência embrionária:*

- Escolha do cateter: o cateter de transferência ideal deve evitar qualquer trauma na endocérvix e/ou endométrio e achar o melhor trajeto até a cavidade uterina. Vários estudos têm comparado diferentes tipos de cateter para transferência embrionária, com dados controversos, mas com tendências à superioridade com cateteres mais flexíveis, apesar de a experiência do clínico ser um fator de maior impacto¹³. Em nosso serviço, realizamos um estudo retrospectivo comparando as taxas de gravidez clínica, abortamento e gravidez evolutiva entre dois tipos de cateteres: Cook Sydney IVF® e Frydman®. Houve diferença significativa nas taxas de gravidez clínica (60,0% x 23,8%) e evolutiva (52,5% x 23,8%), com melhores resultados com o Cook Sydney IVF®. Não houve diferenças na taxa de abortamento.
- Uma recente revisão não demonstrou nenhuma evidência em benefícios dos seguintes cuidados durante a transferência embrionária: bexiga repleta, remoção de muco cervical, lavagem do canal cervical ou cavidade endometrial. Não foi possível eleger estudos para confirmar a necessidade também de realizar previamente uma transferência de teste, uso de Pozzi ou recarga do embrião no cateter. Deve-se, então, seguir a experiência de cada centro¹⁴. Quanto ao uso da ultrassonografia transabdominal, duas metanálises confirmaram que essa prática durante a transferência embrionária aumenta a

taxa de gravidez clínica e evolutiva, comparada com o método de percepção clínica do cateter pelo toque no fundo uterino⁹.

- *Após a transferência embrionária*: não há trabalhos que sustentem melhores taxas de sucesso com relação ao tempo e tipo de repouso, abstinência sexual ou uso de mecanismos químicos ou mecânicos para ajudar na fixação embrionária¹⁵. Relatam-se resultados favoráveis com uso de medicação adequada para suporte da fase lútea.

CONCLUSÃO

A transferência embrionária é um passo determinante na finalização dos tratamentos de reprodução assistida e deve ser realizada por pessoal especializado e devidamente treinado, com suporte de um laboratório de alta qualidade para garantir bons resultados e minimizar os riscos de complicações, principalmente relacionados às taxas de gestação múltipla.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Soft versus firm embryo transfer catheters for assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2005 Nov; 20(11):3114-21.
2. Mansour R, Aboulghar M. Optimizing the embryo transfer technique. *Hum Reprod.* 2002;17:1149-53.
3. Kato O, Takatsuka R, Asch RH. Transvaginal-transmyometrial embryo transfer: the Towako method: experiences of 104 cases. *Fertil Steril.* 1993;59:51-3.
4. Sharif K, Afan M, Lenton W, Bilalis D, Hunjan M, Khalaf Y. Transmyometrial embryo transfer after immediate mock transcervical transfer. *Fertil Steril.* 1996;65:1071-4.
5. Groutz A, Lessing JB, Wolf Y, Azem F, Yovel I, Amit A. Comparison of transmyometrial and transcervical embryo transfer in patients with previously failed in vitro fertilization-embryo transfer cycles and/or cervical stenosis. *Fertil Steril* 1997;67:1073-6.
6. Edwards RG, Brody SA. Principles and practice of assisted human reproduction. Philadelphia: W.B. Saunders; 1995.
7. Salha OH, Lamb VK, Balen AH. A postal survey of embryo transfer practice in the UK. *Hum Reprod.* 2001 Apr;16(4):686-90.
8. Zarutskie PW, Phillips JA. A meta-analysis of the route of administration of luteal phase support in assisted reproductive technology: vaginal versus intramuscular progesterone. *Fertil Steril.* 2009 Jul;92(1):163-9.
9. Sallam HN. Embryo transfer: factors involved in optimizing the success. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2005 Jun;17(3):289-98.
10. Blake DA, Farquhar CM, Johnson N, Proctor M. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Oct 17;(4):CD002118.
11. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine; Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. Guidelines on number of embryos transferred. *Fertil Steril.* 2009 Nov;92(5):1518-9.
12. Stillman RJ, Richter KS, Banks NK, Graham JR. Elective single embryo transfer: a 6-year progressive implementation of 784 single blastocyst transfers and the influence of payment method on patient choice. *Fertil Steril.* 2009 Dec;92(6):1895-906.
13. Yao Z, Vansteelandt S, Van der Elst J, Coetsier T, Dhont M, De Sutter P. The efficacy of the embryo transfer catheter in IVF and ICSI is operator-dependent: a randomized clinical trial. *Hum Reprod.* 2009 Apr;24(4):880-7.
14. Derks RS, Farquhar C, Mol BW, Buckingham K, Heineman MJ. Techniques for preparation prior to embryo transfer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4):CD007682.
15. Abou-Setta AM, D'Angelo A, Sallam HN, Hart RJ, Al-Inany HG. Post-embryo transfer interventions for in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4):CD006567.