

Ultrassonografia durante a transferência de embriões

Ultrasonography during embryo transfer

Wellington de Paula Martins¹
Isa Alves Rocha²
Stael Porto Leite³
Paula Andrea de Albuquerque
Salles Navarro⁴
Rui Alberto Ferriani⁵

Palavras-chave

Ultrassonografia
Transferência embrionária
Técnicas reprodutivas

Key words

Ultrasonography
Embryo transfer
Reproductive techniques

Resumo

A transferência de embriões realizada em procedimentos de reprodução assistida é um passo essencial para o sucesso do tratamento. Dentre aproximadamente 80% das mulheres que realizam um ciclo de reprodução assistida são submetidas à transferência de embriões, somente entre 5 e 40% ficam grávidas. Desta maneira, pode-se notar que o processo de implantação embrionária é uma etapa muito importante e a transferência de embriões é o último procedimento que pode ser realizado para tentar melhorar este processo. Originalmente, a transferência era realizada às cegas e baseava-se somente na habilidade do operador em sentir o posicionamento adequado do cateter. Entretanto, com a realização da transferência embrionária guiada por ultrassonografia, mostrou-se que frequentemente o senso subjetivo do posicionamento adequado falhava. Além disso, atualmente, sabe-se que o contato do cateter com o fundo uterino pode provocar sangramento e estimular contrações uterinas que podem expelir os embriões da cavidade endometrial, piorando a taxa de implantação e aumentando o número de gestações ectópicas. Foi demonstrado, ainda, que quanto mais distante a ponta do cateter for posicionada do fundo uterino, maiores serão as chances de gravidez. Por facilitar o procedimento, ser uma técnica relativamente barata e fácil e por não acrescentar riscos, a ultrassonografia foi imediatamente aceita para ser utilizada durante a transferência de embriões; entretanto, ainda não há consenso sobre sua superioridade em aumentar a taxa de implantação. Transferências atraumáticas e mais fáceis tendem a apresentar maiores taxas de sucesso, porém ainda se faz necessária a realização de estudos controlados que possam trazer resultados mais definitivos sobre a importância do uso da ultrassonografia durante a transferência de embriões.

Abstract

The embryo transfer performed during assisted reproductive procedures is a crucial step to a successful treatment. From the 80% of women who initiate an assisted reproduction cycle and are submitted to embryo transfer, only 5 to 40% will become pregnant. Therefore, the embryo implantation process is a very important phase and is the last procedure to be performed aiming at improving this process. Originally, the transfer was 'blind' and based only on the performer ability in setting the catheter in the adequate position. However, ultrasonography has shown that this subjective sense frequently fails. Additionally, it is currently known that the catheter contact with the uterine fundus may cause bleeding and stimulate uterine contractions that may expel the embryos from endometrial cavity, worsening implantation rates and raising the number of ectopic pregnancies. It was also demonstrated that when the catheter was placed more distant from uterine fundus higher were the pregnancy rates. Ultrasonography was immediately accepted to be used during embryo transfer, since it makes the procedure easier, it is relatively cheap and do not increase any risks; however, there is still no consensus whether the use of ultrasonography increase the implantation rate. Atraumatic and easier transfers are prone to had higher success rates, however more controlled trials are still necessary to unveil more definite results with regard to the importance of ultrasonography during embryo transfer.

¹ Professor-associado da Escola de Ultrassonografia de Ribeirão Preto (EURP); Médico assistente do Setor de Reprodução Humana do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP) – Ribeirão Preto (SP), Brasil

² Médica residente do Setor de Reprodução Humana do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMRP-USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil

³ Médica assistente do Setor de Reprodução Humana do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMRP-USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil

⁴ Docente do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMRP-USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil

⁵ Professor Titular do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMRP-USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil

Endereço para correspondência: Wellington de Paula Martins - Avenida dos Bandeirantes, 3.900 - Monte Alegre - CEP: 14049-900 - Ribeirão Preto (SP), Brasil - E-mail: wpmartins@gmail.com

Introdução

A transferência de embriões (TE) realizada em procedimentos de reprodução assistida (RA) é um passo essencial para o sucesso do tratamento. Nesse curto procedimento, um ou mais embriões são transferidos para a cavidade endometrial pela via transcervical entre 48 e 120 horas após a inseminação/injeção dos oócitos. Este procedimento é realizado sob condições estéreis e com rigoroso controle sobre substâncias tóxicas ambientais (especialmente as voláteis), geralmente no mesmo local onde foi realizada a captação de oócitos, e em alguns laboratórios este procedimento é acompanhado de ultrassonografia (US) transabdominal para guiar o posicionamento do cateter de transferência. O tempo de exposição a alterações de temperatura e concentrações de gases (como CO_2 e O_2) deve ser mínimo, pois pode prejudicar o desenvolvimento embrionário, o que faz com que o laboratório deva preferencialmente ficar muito próximo ao centro de transferência. Melhorias em técnicas de RA são provenientes de análises e modificações realizadas em cada etapa do processo. São analisadas as diferentes técnicas utilizadas, assim como preparo prévio da paciente, escolha do protocolo de estímulo, meios de cultivo, seleção embrionária, técnica de transferência e manejo pós-transferência. Aproximadamente 80% das mulheres que entram em um ciclo de RA são submetidas à TE, e somente entre 5 e 40% delas ficam grávidas¹ (A). Desta maneira, fica claro que o processo de implantação embrionária é uma etapa muito importante em ciclos de RA e a TE é o último procedimento que pode ser realizado para tentar melhorar este processo.

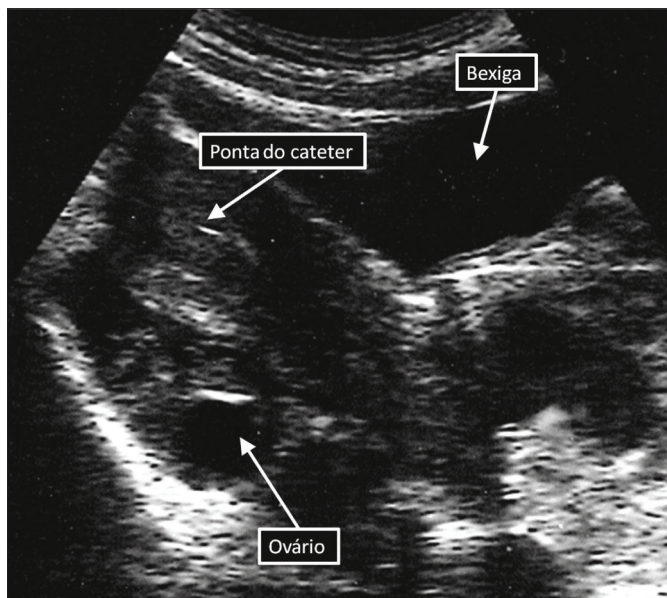


Figura 1 - Imagem por ultrassonografia transabdominal do plano longitudinal do útero durante uma transferência de embriões. A ponta do cateter pode ser facilmente identificada na maior parte destes procedimentos

Neste trabalho, em maio de 2009, levantamos artigos na base de dados PubMed utilizando os descritores “ultrassonografia” e “transferência embrionária”. Desta busca retornaram 875 artigos, sendo que selecionamos os 25 mais importantes para construir este texto baseando-se na força de evidência do artigo e no período de publicação.

Ultrassonografia na transferência de embriões

A transferência de embriões era inicialmente realizada da seguinte maneira: levava-se o cateter até o contato com o fundo uterino e, então, voltava-se o mesmo entre 5 e 10 mm antes de se liberar os embriões na cavidade endometrial. Esta era a chamada transferência às cegas que se baseava somente na habilidade do operador em sentir o posicionamento adequado do cateter²(A). Entretanto, com o uso da US foi possível a identificação do cateter em tempo real durante a TE (Figura 1), especialmente com o uso de cateteres com ponta mais ecogênica. Entretanto, desde meados da década de 1980, já se demonstrou, através da US, que frequentemente o senso subjetivo do posicionamento adequado falhava: em torno de 20% dos casos, o operador não sabia que o cateter estava mal posicionado³(C). Além disso, atualmente, sabe-se que se deve evitar o contato do cateter com o fundo uterino, pois isto pode provocar sangramento e estimular contrações uterinas que podem expelir os embriões da cavidade endometrial, piorando a taxa de implantação e aumentando o número de gestações ectópicas⁴(C). Então, atualmente, onde não se utiliza a US durante a TE, uma medida é feita em ciclo anterior para se saber o quanto o cateter deve ser introduzido para ficar na posição ideal, sem tocar o fundo da cavidade endometrial. Mesmo assim, já foi demonstrado por meio da realização concomitante da US transabdominal que, em 29,9% dos casos, a ponta do cateter estava mais de 1 cm distante do posicionamento adequado e, em 19,4% dos casos, mais de 1,5 cm⁵(C). Além disso, por meio da US transvaginal após o posicionamento do cateter pelo operador, evidenciou-se que em 7,4% dos casos o cateter era colocado próximo ao óstio tubáreo, em 17,4% tocava o fundo uterino e em 24,8% estava abaixo da superfície do endométrio⁶(C). Por facilitar o procedimento, por ser uma técnica relativamente barata e fácil e por não trazer riscos, a US foi imediatamente aceita para ser utilizada durante a TE.

TE guiada por US versus transferência sem US

Resultados conflitantes são encontrados quando se estuda o efeito do uso da US transabdominal para assistir a TE na melhora dos resultados clínicos. Alguns estudos mostram melhora⁷⁻¹⁰(A), enquanto outros mostram não haver diferenças^{11,14}(A). Entretanto,

nenhum estudo mostrou piora nos resultados clínicos quando a ultrassonografia foi utilizada. Apesar de ser tecnicamente mais difícil, com o intuito de melhorar ainda mais a qualidade da imagem e se ter mais precisão sobre o posicionamento do cateter, alguns centros utilizam a US transvaginal¹⁵(B). Pela US transvaginal, que utiliza sondas de mais alta frequência e maior proximidade com o endométrio, são obtidas imagens mais nítidas, o que poderia ajudar no posicionamento do cateter e orientar a sua passagem em transferências mais difíceis (Figura 2).

Tentando juntar estes resultados conflitantes em algo mais definitivo, uma recente metanálise avaliou o resultado de 20 estudos comparando o uso da US na TE, sendo um global de 5.968 ciclos de TE envolvidos – 2.941 deles guiados por US e 3.027 por toque clínico¹⁶(A). Os resultados desta metanálise mostram que o uso da US durante a TE traz melhorias em todos os resultados clínicos avaliados: aumenta a chance de nascido vivo – *Odds Ratio* (OR)=1,78, com intervalo de confiança de 95% (IC95%)=1,19 a 2,67; aumenta a chance de gravidez clínica (OR=1,50; IC95%=1,31 a 1,74) e de implantação embrionária (OR=1,35; IC95%=1,22 a 1,50). Além disso, também mostrou que facilita a transferência de embriões e que diminui o achado de sangue na ponta do cateter após a TE. Entretanto, um recente ensaio clínico com distribuição aleatória (*randomized controlled trial* – RCT) que avaliou 2.295 ciclos demonstrou taxas de gravidez clínica por TE muito semelhantes entre ciclos com uso de US (22%) ou não (23%)¹⁷(A). Entretanto, as taxas descritas por estes autores são relativamente mais baixas do que as descritas por centros considerados com boa taxa de sucesso, o que gira em torno de 40 a 55% de gravidez por TE^{11,18}(A).

Distância do fundo uterino e taxa de implantação

Quando se realiza a TE guiada por US, pode-se medir a distância da ponta do cateter até o fundo uterino. Já foi demonstrado que a taxa de implantação foi mais elevada quando a ponta do cateter foi colocada a 15 mm (31,3%) ou 20 mm (33,3%), comparado a quando a ponta do cateter ficou a 10 mm do fundo uterino (20,6%)¹⁹(A). Outros dois estudos confirmaram que a transferência mais distante do fundo uterino aumentou a chance de sucesso do procedimento^{20,21}(B). Através da análise de regressão, demonstrou-se que a chance de gravidez aumenta proporcionalmente com a distância do fundo uterino (OR=1,11; IC95%=1,07-1,14), com um aumento de 11% por milímetro de distância até um máximo de 27 mm²⁰(B). Entretanto, outro estudo publicado no mesmo ano, avaliando 400 ciclos em

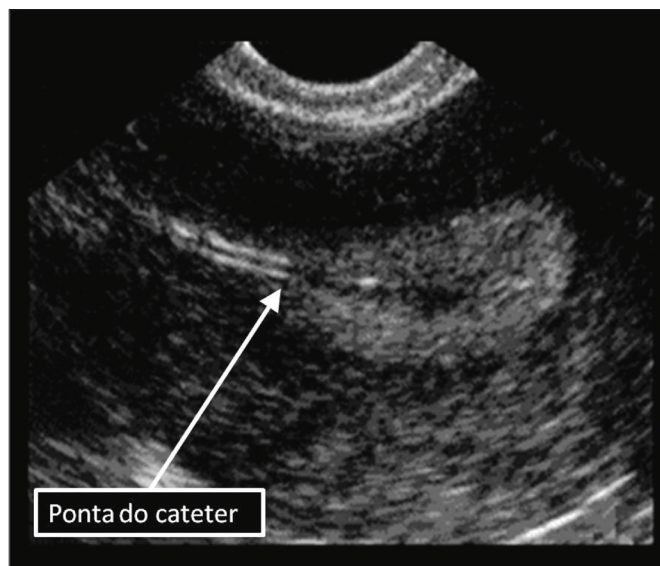


Figura 2 - Imagem por ultrassonografia transvaginal do plano longitudinal do útero durante uma transferência de embriões. Apesar de ser tecnicamente mais difícil, a imagem do posicionamento do cateter e do endométrio é muito mais nítida, especialmente em casos de mulheres com maior índice de massa corporal

RCT, não demonstrou diferença nos resultados quando a ponta do cateter da TE foi colocada acima ou abaixo da metade da cavidade endometrial²²(A).

Duração da TE

Sabe-se que o tempo decorrido entre o carregamento dos embriões no cateter e a realização da TE deve ser curto, uma vez que as condições de temperatura e concentrações de gases podem diminuir as chances de sucesso do procedimento²³(B). Entretanto, quando se vai transferir o embrião, cuidados devem ser tomados para a ejeção ser lenta, de maneira a estimular ao mínimo o útero para que não haja contrações uterinas²⁴(B). Em um RCT que comparou a retirada do cateter imediatamente após a TE após permanência por mais 30 segundos, mostrou-se um aumento na taxa de gravidez quando o cateter foi deixado por mais tempo (69,4 *versus* 60,8%), porém sem diferença significativa, uma vez que apenas 100 ciclos foram avaliados²⁵(A). Porém, não foram encontrados estudos que avaliaram a duração do tempo de ejeção em relação aos resultados do ciclo de RA.

Enfim, conclui-se que fatores como contaminação da ponta do cateter com bactérias endocervicais, ocorrência de contrações uterinas durante o processo de TE, utilização de cateteres mais suaves, utilização da US transabdominal como guia durante a transferência, assim como a posição do embrião na cavidade uterina, podem alterar significativamente as taxas de implan-

tação embrionária. Transferências atraumáticas e mais fáceis tendem a apresentar maiores taxas de sucesso. O conhecimento da posição ideal, do melhor tempo necessário para TE e da real profundidade uterina antes do procedimento podem promover melhores resultados nas taxas de implantação e menor ocorrência

de gestação ectópica. Portanto, diante dos escassos e contraditórios resultados existentes atualmente, ainda se faz necessária a realização de estudos controlados que possam trazer resultados mais definitivos sobre a importância do uso da ultrassonografia durante a transferência de embriões.

Leituras suplementares

- Papanikolaou EG, Kolibianakis EM, Tournaye H, Venetis CA, Fatemi H, Tarlatzis B, et al. Live birth rates after transfer of equal number of blastocysts or cleavage-stage embryos in IVF. A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2008;23(1):91-9.
- Brown JA, Buckingham K, Abou-Setta A, Buckett W. Ultrasound versus 'clinical touch' for catheter guidance during embryo transfer in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(1):CD006107.
- Strickler RC, Christianson C, Crane JP, Curato A, Knight AB, Yang V. Ultrasound guidance for human embryo transfer. *Fertil Steril.* 1985;43(1):54-61.
- 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(6):1540-6.
- Shamonki MI, Spandorfer SD, Rosenwaks Z. Ultrasound-guided embryo transfer and the accuracy of trial embryo transfer. *Hum Reprod.* 2005;20(3):709-16.
- Woolcott R, Stanger J. Potentially important variables identified by transvaginal ultrasound-guided embryo transfer. *Hum Reprod.* 1997;12(5):963-6.
- 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(7):1762-6.
- 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(3):616-20.
- 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 Assist Reprod Genet.* 2005;22(1):3-8.
- 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(3):281-4.
- Flisser E, Grifo JA, Krey LC, Noyes N. Transabdominal ultrasound-assisted embryo transfer and pregnancy outcome. *Fertil Steril.* 2006;85(2):353-7.
- 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(12):421-5.
- 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(3):534-9.
- 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(8):318-22.
- 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(4):769-75.
- Abou-Setta AM, Mansour RT, Al-Inany HG, Aboulghar MM, Aboulghar MA, Serour GI. Among women undergoing embryo transfer, is the probability of pregnancy and live birth improved with ultrasound guidance over clinical touch alone? A systemic review and meta-analysis of prospective randomized trials. *Fertil Steril.* 2007;88(2):333-41.
- Drakeley AJ, Jorgensen A, Sklavounos J, Aust T, Gazvani R, Williamson P, et al. A randomized controlled clinical trial of 2295 ultrasound-guided embryo transfers. *Hum Reprod.* 2008;23(5):1101-6.
- Coroleu B, Barri PN, Carreras O, Belil I, Buxaderas R, Veiga A, et al. Effect of using an echogenic catheter for ultrasound-guided embryo transfer in an IVF programme: a prospective, randomized, controlled study. *Hum Reprod.* 2006;21(7):1809-15.
- Coroleu B, Barri PN, Carreras O, Martinez F, Parriego M, Hereter L, 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(2):341-6.
- 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(1):51-8.
- Frankfurter D, Trimarchi JB, Silva CP, Keefe DL. Middle to lower uterine segment embryo transfer improves implantation and pregnancy rates compared with fundal embryo transfer. *Fertil Steril.* 2004;81(5):1273-7.
- Franco JG Jr., Martins AM, Baruffi RL, Mauri AL, Petersen CG, Felipe V, et al. Best site for embryo transfer: the upper or lower half of endometrial cavity? *Hum Reprod.* 2004;19(8):1785-90.
- Matorras R, Mendoza R, Exposito A, Rodriguez-Escudero FJ. Influence of the time interval between embryo catheter loading and discharging on the success of IVF. *Hum Reprod.* 2004;19(9):2027-30.
- 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(7):1968-74.
- Martinez F, Coroleu B, Parriego M, Carreras O, Belil I, Parera N, et al. Ultrasound-guided embryo transfer: immediate withdrawal of the catheter versus a 30 second wait. *Hum Reprod.* 2001;16(5):871-4.