CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS – UNIPAC

Yuri Sabbagh Terra

O ESTUDO DE BIOMARCADORES CORPORAIS E EMBRIONÁRIOS NO SUCESSO DA GESTAÇÃO RESULTANTE DE FERTILIZAÇÃO *IN VITRO*.

Juiz de Fora
2023

CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS – UNIPAC

Yuri Sabbagh Terra

O ESTUDO DE BIOMARCADORES CORPORAIS E EMBRIONÁRIOS NO SUCESSO DA GESTAÇÃO RESULTANTE DE FERTILIZAÇÃO *IN VITRO*

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro Universitário Presidente Antônio Carlos, como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.
Orientadora: Me. Nathália Barbosa do E.Santo Mendes.

RESUMO

Este trabalho abordou o estudo de biomarcadores corporais e embrionários no sucesso da gestação resultante de fertilização *in vitro* (FIV), com o objetivo de identificar e analisar os principais biomarcadores que influenciam o sucesso da gestação em procedimentos de FIV. . A metodologia adotada envolveu extensa pesquisa bibliográfica, análise crítica e organização das informações para atender aos objetivos propostos. A revisão da literatura destacou o papel da FIV como esperança para casais no tratamento da infertilidade e a importância do estudo de biomarcadores masculinos, femininos e embrionários no avanço da técnica. Além disso, analisou as formas de avaliação da viabilidade dos gametas e embriões para a FIV e implantação, respectivamente, correlacionando com a descoberta de biomarcadores nesses contextos. A conclusão enfatizou a importância e complexidade da FIV no tratamento da infertilidade, enfatizando o papel vital dos biomarcadores tanto corporais quanto no meio de cultura para melhorar as taxas de sucesso e personalizar tratamentos. Apesar dos avanços, desafios como variabilidade nas taxas de sucesso, riscos associados, questões éticas e custos elevados permanecem ressaltando a necessidade de pesquisa contínua e colaboração interdisciplinar para otimizar resultados e avançar na medicina reprodutiva.

Descritores: Infertilidade, Gestação, Técnicas de Reprodução Assistida, Fertilização *in vitro*, Biomarcadores.

ABSTRACT

This work addresses the study of body and embryonic biomarkers in pregnancy success resulting from in vitro fertilization (IVF), with the aim of identifying and analyzing the main biomarkers that influence pregnancy success in IVF procedures. The methodology adopted involved extensive bibliographic research, critical analysis and organization of the information to meet the proposed objectives. The literature review highlighted the role of IVF as hope for couples in the treatment of infertility and the importance of studying male, female and embryonic biomarkers in the advancement of the technique. In addition, it analyzed the ways of assessing the viability of gametes and embryos for IVF and implantation, respectively, correlating with the discovery of biomarkers in these contexts. The conclusion emphasized the importance and complexity of IVF in the treatment of infertility, stressing the vital role of biomarkers both in the body and in the culture medium to improve success rates and personalize treatments. Despite advances, challenges such as variability in success rates, associated risks, ethical issues and high costs remain, underscoring the need for continued research and interdisciplinary collaboration to optimize results and advance reproductive medicine.

Keywords: Infertility, Pregnancy, Assisted Reproductive Techniques, *In vitro* fertilization, Biomarkers

INTRODUÇÃO

A infertilidade é uma condição que afeta significativamente uma parcela da população global, com implicações profundas não apenas na saúde física, mas também no bem-estar emocional e social dos indivíduos afetados. [1] Compreender as causas e mecanismos da infertilidade e aprimorar os métodos para superá-la são, portanto, de suma importância.

A fertilização *in vitro* (FIV) representa uma das principais técnicas de reprodução assistida utilizadas mundialmente para tratar a infertilidade. [2] Este processo, que envolve a manipulação de óvulos e espermatozoides em laboratório, tem se desenvolvido significativamente desde sua primeira aplicação bem-sucedida em 1978. [3] A FIV não apenas oferece esperança para casais que enfrentam desafios de fertilidade, mas também se tornou um campo de interesse científico intenso devido às suas implicações médicas e éticas. [4] Com o avanço das tecnologias de reprodução assistida, surge a necessidade de compreender melhor os fatores que influenciam o sucesso da gestação. [5]

Nesse contexto, os biomarcadores são indicadores biológicos que podem ser medidos e avaliados objetivamente para indicar processos biológicos normais ou patológicos, ou respostas farmacológicas a uma intervenção terapêutica. [6] Na FIV, os biomarcadores podem desempenhar um papel crucial, pois oferecem informações valiosas sobre a viabilidade dos óvulos e espermatozoides, a qualidade dos embriões e o ambiente uterino. [7] Isso é especialmente importante, considerando as variáveis inerentes ao processo de FIV, como a idade dos pais, a qualidade do esperma e do óvulo, e a saúde geral dos indivíduos envolvidos. [8] Porém, um dos grandes desafios da FIV é a seleção de embriões com maior potencial de implantação e desenvolvimento saudável. [9]

Os biomarcadores embrionários, portanto, tornam-se ferramentas indispensáveis, fornecendo informações sobre a viabilidade embrionária e ajudando os profissionais a tomarem decisões mais embasadas sobre quais embriões transferir. [10] Além dos biomarcadores embrionários, os biomarcadores corporais, tanto femininos quanto masculinos, são fundamentais. Eles podem fornecer informações sobre a saúde reprodutiva dos indivíduos, influenciando diretamente as chances de sucesso da FIV. [11] Por exemplo, alterações hormonais ou marcadores moleculares específicos no sangue podem indicar condições favoráveis ou desfavoráveis para a

gestação. [7]

A análise dos biomarcadores no meio de cultura utilizado para o crescimento dos embriões durante a FIV é outra área de estudo importante. Esses biomarcadores podem refletir a saúde do embrião e sua interação com o ambiente circundante, fornecendo dados adicionais que podem ser utilizados para melhorar as taxas de sucesso da FIV. [12] Apesar dos avanços, a FIV ainda apresenta desafios significativos, incluindo taxas variáveis de sucesso entre diferentes populações e indivíduos. Isso destaca a necessidade de pesquisas contínuas para identificar biomarcadores mais eficazes e estratégias personalizadas baseadas nas características individuais dos pacientes. [13]

O estudo de biomarcadores na FIV não só tem implicações para a melhoria das taxas de sucesso da gestação, mas também proporciona novos conhecimentos valiosos sobre a biologia reprodutiva humana. Compreender os processos biológicos subjacentes à fertilização e ao desenvolvimento embrionário pode levar a novas abordagens para tratar a infertilidade. [10] Além disso, a pesquisa em biomarcadores na FIV está alinhada com a tendência crescente de medicina personalizada, onde tratamentos e intervenções são adaptados às características únicas de cada indivíduo.[9]

Dentro deste contexto, o presente trabalho buscará identificar e analisar os principais biomarcadores corporais e embrionários que influenciam o sucesso da gestação em procedimentos de fertilização *in vitro* e como esse campo pode contribuir para melhorar as taxas de sucesso dessa técnica.

MÉTODOS

Esta pesquisa foi um estudo de revisão bibliográfica e análise crítica de trabalhos pesquisados eletronicamente por meio dos bancos de dados Scopus, PubMed, Science Direct, Scielo, livros e dissertações. Foram selecionados trabalhos da literatura médica e biomédica da língua inglesa e portuguesa, publicados no período de 2005 à 2023.

Os descritores foram determinados a partir dos utilizados em artigos pré-selecionados e foram usados tanto isoladamente, quanto em combinação, durante as pesquisas. Alguns dos descritores foram: *Biomarcadores, Fertilização in vitro, Infertilidade, Técnicas de Reprodução Assistida*

INFERTILIDADE E TÉCNICAS DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA (TRA)

A infertilidade é definida como a incapacidade de um casal conceber após um ano de relações sexuais regulares sem o uso de contraceptivos. Essa condição pode ser atribuída a uma variedade de causas, afetando tanto homens quanto mulheres, e é considerada um problema de saúde significativo, impactando a vida de milhões de pessoas em todo o mundo. [14]

Nas mulheres, as causas da infertilidade podem incluir problemas ovulatórios, como a síndrome dos ovários policísticos (SOP), distúrbios na tireoide, e endometriose.[13] Além disso, fatores como idade avançada, problemas tubários e condições uterinas, como pólipos ou fibroides, também são contribuintes significativos. Para os homens, a infertilidade geralmente está relacionada a problemas na produção ou função dos espermatozoides. Condições como varicocele, infecções, ejaculação retrógrada, anticorpos anti-espermatozoides e desequilíbrios hormonais podem afetar negativamente a fertilidade masculina. [15] Além disso, fatores de estilo de vida, como o consumo excessivo de álcool, tabagismo, uso de drogas, exposição a toxinas ambientais e obesidade, têm sido associados a uma diminuição na fertilidade tanto em homens quanto em mulheres. [16]

Com o aumento dos casos de infertilidade, as Técnicas de Reprodução Assistida (TRA) ganharam destaque como uma solução viável para muitos casais. Estas técnicas incluem uma variedade de procedimentos que ajudam na concepção. A mais conhecida e utilizada das TRAs é a FIV, que envolve a coleta de óvulos da mulher e espermatozoides do homem, seguida pela fertilização em laboratório. Os embriões resultantes são então transferidos para o útero da mulher. [2] Além da FIV, outras TRAs incluem a inseminação intrauterina (IIU), a doação de óvulos ou espermatozoides, a gestação de substituição e técnicas mais avançadas como a injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). [17]

Em geral, as taxas de sucesso diminuem à medida que a mulher envelhece, especialmente após os 35 anos. Em mulheres com menos de 35 anos, as taxas de sucesso da FIV podem ser superiores a 40%. No entanto, essas taxas caem significativamente para cerca de 15% em mulheres acima dos 40 anos. [18] É importante notar que, apesar dos avanços nas TRAs, nem todos os casais conseguem conceber através dessas técnicas, e o processo pode ser emocional e financeiramente desgastante.[1,19]

As TRAs, especialmente a FIV, continuam a ser um campo dinâmico de pesquisa e prática clínica, com o objetivo de melhorar continuamente as taxas de sucesso e minimizar os riscos associados. [2] A colaboração internacional e o compartilhamento de conhecimentos entre os profissionais de saúde são cruciais para avançar neste campo. O papel da educação e do aconselhamento em fertilidade também é fundamental, ajudando os casais a entender suas opções e tomar decisões informadas. [20]

FERTILIZAÇÃO *IN VITRO*

A FIV é uma técnica complexa de reprodução assistida que tem se desenvolvido significativamente desde a sua primeira realização com sucesso em 1978. [3] Este método oferece esperança a inúmeros casais que enfrentam desafios de infertilidade. O processo da FIV começa com a estimulação ovariana, onde medicamentos são utilizados para estimular os ovários da mulher a produzir múltiplos óvulos.

Após a estimulação, segue-se a etapa de coleta de óvulos. É um procedimento cuidadoso onde os óvulos são aspirados dos folículos ovarianos usando uma agulha guiada por ultrassom. Paralelamente, uma amostra de esperma é coletada do parceiro ou de um doador. A etapa seguinte é a fertilização propriamente dita, onde os óvulos e espermatozoides são combinados em uma placa de Petri.

Após a fertilização, os óvulos são monitorados cuidadosamente para confirmar o desenvolvimento embrionário. Esta é uma fase crítica, pois nem todos os óvulos fertilizados se desenvolvem em embriões viáveis. [21] Os embriões são então cultivados no laboratório por alguns dias, período no qual se desenvolvem e são avaliados quanto à sua qualidade. [22] Esta avaliação é essencial para selecionar os melhores embriões para transferência. A etapa de transferência embrionária envolve a colocação cuidadosa de um ou mais embriões no útero da mulher.

A FIV utiliza uma série de avanços tecnológicos e técnicos. Equipamentos de laboratório sofisticados, como incubadoras especializadas e sistemas de microscopia, são essenciais para o sucesso do procedimento. [23] Embora a FIV tenha revolucionado o tratamento da infertilidade, ela apresenta desafios e limitações. Um dos principais é a variação das taxas de sucesso, que dependem de fatores como a idade da mulher e a causa específica da infertilidade. Essa taxa diminui significativamente com o

avanço da idade da mulher, especialmente após os 35 anos. [24]

Outra limitação é o custo da FIV, que pode ser proibitivo para muitos casais. O tratamento é muitas vezes caro e nem sempre é coberto por seguros ou sistemas de saúde pública.

O campo da FIV está em constante evolução, com pesquisas contínuas buscando melhorar as técnicas, aumentar as taxas de sucesso e minimizar riscos e custos. As inovações futuras na FIV podem incluir melhorias na seleção de embriões, protocolos de estimulação ovariana mais eficientes e seguros e técnicas avançadas para a avaliação da qualidade embrionária. [24]

BIOMARCADORES NA FERTILIZAÇÃO *IN VITRO*

No campo da FIV, os biomarcadores desempenham um papel fundamental, oferecendo informações valiosas para otimizar as taxas de sucesso do procedimento. [25] Biomarcadores são indicadores biológicos que podem ser medidos e avaliados para fornecer informações sobre processos biológicos, estados patológicos ou respostas a terapias. [10] A importância dos biomarcadores na FIV reside na sua capacidade de fornecer informações detalhadas sobre a viabilidade dos gametas, a qualidade dos embriões e o ambiente uterino, fatores essenciais para o sucesso da gestação. [14]

Biomarcadores femininos na FIV incluem uma variedade de indicadores hormonais e moleculares. [26] Hormônios como o estradiol e a progesterona são cruciais, pois indicam a resposta ovariana à estimulação e a preparação do endométrio para a implantação do embrião. [27] Outros biomarcadores femininos relevantes são as proteínas e citocinas no fluido folicular, que podem refletir a saúde dos óvulos e a qualidade do ambiente folicular. A análise de biomarcadores no sangue e no fluido cervical também oferece informações importantes sobre o ambiente reprodutivo feminino, influenciando a decisão de quando realizar a transferência embrionária. [11] Biomarcadores masculinos, por outro lado, estão principalmente relacionados à qualidade do esperma. [28]

Parâmetros como contagem, motilidade e morfologia dos espermatozoides são tradicionalmente utilizados para avaliar a fertilidade masculina. [29] Avanços recentes incluem a identificação de biomarcadores moleculares no sêmen, como o DNA fragmentado do espermatozoide, que pode indicar danos ao DNA e potencial impacto na fertilidade. [30] Biomarcadores genéticos e proteicos no esperma também estão

sendo estudados para entender melhor a influência masculina no sucesso da FIV e no desenvolvimento embrionário. [31] A análise de biomarcadores embrionários é talvez a mais crítica na FIV. Esses biomarcadores incluem a expressão gênica e os padrões de divisão celular, que podem indicar a viabilidade do embrião. Técnicas como o time-lapse imaging, que monitora o desenvolvimento embrionário em tempo real, permitem a identificação de padrões de divisão que são preditivos de sucesso na implantação. [31]

Outros biomarcadores embrionários incluem níveis de determinadas proteínas e metabólitos no meio de cultura, que refletem a saúde e o potencial de desenvolvimento do embrião. A importância dos biomarcadores embrionários na seleção de embriões é inestimável, pois permite aos especialistas em FIV escolher os embriões com maior chance de resultar em uma gravidez bem-sucedida. [11]

Essas técnicas de análise de biomarcadores têm transformado a prática da FIV, permitindo uma abordagem mais personalizada e aumentando as chances de sucesso. Além disso, a análise de biomarcadores ajuda a minimizar o risco de complicações, como a síndrome da hiperestimulação ovariana, ao otimizar os protocolos de estimulação do ovário. [32] A investigação de biomarcadores na FIV também abre caminho para novas descobertas em biologia reprodutiva, melhorando a compreensão dos processos de fertilização e desenvolvimento embrionário. No entanto, a utilização de biomarcadores na FIV não está isenta de desafios. [33]

A variabilidade entre indivíduos e a complexidade dos sistemas biológicos podem dificultar a interpretação dos resultados. Há também questões éticas relacionadas à seleção de embriões com base em biomarcadores genéticos, especialmente no que diz respeito à seleção por características não-médicas. [4] Além disso, o custo e a disponibilidade de tecnologias avançadas para a análise de biomarcadores podem limitar seu uso em algumas clínicas e para alguns casais. Apesar desses desafios, o potencial dos biomarcadores na melhoria dos resultados da FIV é imenso, promovendo abordagens mais eficientes e personalizadas no tratamento da infertilidade. [10]

BIOMARCADORES DO MEIO DE CULTURA DA FIV

No contexto da FIV, o meio de cultura desempenha um papel crucial, fornecendo os nutrientes e condições necessárias para o desenvolvimento

embrionário. A composição deste meio é complexa e cada componente tem um impacto significativo na viabilidade e qualidade dos embriões. [34] Os biomarcadores presentes no meio de cultura são indicativos de vários aspectos do desenvolvimento embrionário. Eles incluem substâncias liberadas pelos embriões, como aminoácidos, peptídeos, enzimas e metabólitos. [35]

A análise desses biomarcadores permite uma avaliação não invasiva da qualidade embrionária, oferecendo uma alternativa aos métodos tradicionais de avaliação baseados na morfologia embrionária. Os componentes do meio de cultura, como glicose, aminoácidos e fatores de crescimento, desempenham papéis distintos na regulação do metabolismo embrionário e na promoção do crescimento e divisão celular. [26]

As alterações nos níveis de determinados biomarcadores no meio de cultura podem indicar estresse metabólico ou anormalidades no desenvolvimento embrionário, orientando a seleção dos embriões mais saudáveis para transferência. [36] Estudos recentes têm se concentrado na identificação e análise de biomarcadores específicos no meio de cultura que estão associados a maiores taxas de implantação e desenvolvimento embrionário saudável. [26]

A tecnologia de espectrometria de massa, por exemplo, tem sido utilizada para analisar o perfil metabólico do meio de cultura, fornecendo informações valiosas sobre o estado metabólico dos embriões. [37] Além disso, técnicas como a análise de imagem e a inteligência artificial estão sendo exploradas para correlacionar padrões de consumo de nutrientes e liberação de metabólitos com o potencial de implantação dos embriões. [36] Essa abordagem de análise de biomarcadores oferece a possibilidade de personalizar o meio de cultura para atender às necessidades específicas de cada embrião, potencialmente melhorando as taxas de sucesso da FIV. [28]

Um dos desafios nessa área é a enorme variabilidade entre os embriões, o que torna difícil estabelecer parâmetros universais para a análise e interpretação desses biomarcadores. Há também uma crescente preocupação com a possibilidade de que algumas substâncias no meio de cultura possam ter efeitos a longo prazo no desenvolvimento fetal e na saúde após o nascimento. Portanto, a segurança e a eficácia dos componentes do meio de cultura continuam sendo áreas de pesquisa intensiva, visando garantir os melhores resultados possíveis para a FIV. [37]

Outra linha de pesquisa está investigando como o meio de cultura pode ser otimizado para suportar o desenvolvimento de embriões com anomalias

cromossômicas, aumentando assim as taxas de sucesso em casos de infertilidade complexa. Além disso, a análise detalhada dos biomarcadores pode ajudar a identificar embriões com maior risco de anormalidades, permitindo uma melhor orientação aos casais sobre as expectativas e resultados possíveis. [1]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A FIV evoluiu significativamente desde sua primeira realização, oferecendo esperança a muitos casais que enfrentam desafios de infertilidade. Os biomarcadores, tanto corporais quanto no meio de cultura da FIV, desempenham um papel crucial em melhorar as taxas de sucesso e em personalizar os tratamentos para os casais. Biomarcadores femininos e masculinos oferecem informações valiosas sobre a saúde reprodutiva e a viabilidade dos gametas. Os biomarcadores embrionários, por sua vez, são fundamentais na seleção dos embriões mais promissores para a transferência, aumentando assim as chances de uma gravidez bem-sucedida.

A análise dos biomarcadores no meio de cultura da FIV abre novas possibilidades para a compreensão do desenvolvimento embrionário e para a personalização do ambiente de crescimento do embrião. Estas descobertas são fundamentais para avançar na eficiência e segurança da FIV, abordando desafios como a variabilidade individual e as complicações associadas ao tratamento.

Contudo, é essencial reconhecer que, apesar dos avanços, a FIV ainda enfrenta desafios significativos. Estes incluem a variabilidade nas taxas de sucesso e o custo elevado dos tratamentos. Logo, a pesquisa contínua e o desenvolvimento de novas tecnologias e metodologias são cruciais para superar esses desafios e otimizar os resultados da técnica.

REFERÊNCIAS

1. Sharma A, Shrivastava D. Psychological Problems Related to Infertility. Cureus. 2022;14(10).

2. Wang J, Sauer MV. In vitro fertilization (IVF): a review of 3 decades of clinical innovation and technological advancement. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2006; 2(4):355–64.

3. Fishel S. First in vitro fertilization baby—this is how it happened. Fertility and Sterility. 2018; 110(1):5–11.

4. Asplund K. Use of in vitro fertilization—ethical issues. Upsala Journal of Medical Sciences. 2019; 125(2):1–8.

5. Rocha KNS, De Oliveira MA, Da Silva FA, Silvino MES, Borgonovi BMF, Neto AB, et al. Updates on in vitro fertilization for human reproduction. Brazilian Journal of Health Review. 2022; 5(1):3081–100.

6. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? Current Opinion in HIV and AIDS [Internet]. 2010; 5(6):463–6.

7. Parca AV, Silva ARA da, Bonatti DB. Atuação da enfermagem durante a fertilização in vitro em casais homoafetivos. Recien - Revista Científica de Enfermagem [Internet]. 2023; [citado 2023 Nov 22];13(41):570–80. Disponível em: https://www.recien.com.br/index.php/Recien/article/view/767/793

8. Amini P, Ramezanali F, Parchehbaf-Kashani M, Maroufizadeh S, Omani-Samani R, Ghaheri A. Factors Associated with In Vitro Fertilization Live Birth Outcome: A Comparison of Different Classification Methods. International Journal of Fertility & Sterility. 2021; 15(2):128–34.

9. Kaid Dávila C. Identificação de biomarcadores e avaliação pré-clínica de novas terapias para tumores embrionários do sistema nervoso central: miR-367 como alvo terapêutico e efeito oncolítico do vírus ZIKA [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2019.

10. Hernández-Vargas P, Muñoz M, Domínguez F. Identifying biomarkers for predicting successful embryo implantation: applying single to multi-OMICs to improve reproductive outcomes. Human Reproduction Update. 2020; 26(2):264–301.

11. Wahid B, Bashir H, Bilal M, Wahid K, Sumrin A. Developing a deeper insight into reproductive biomarkers. Clinical and Experimental Reproductive Medicine. 2017; 44(4):159.

12. Ding J, Tian X, Tan X, Jin H, Shao J, Li H. Raman spectrum: A potential biomarker for embryo assessment during in vitro fertilization. Experimental and Therapeutic Medicine. 2017; 13(5):1789–92.

13. Vieira GCD, Silva JAC da, Padilha RT, Padilha D de MM. Endometriose: causas, implicações e tratamento da infertilidade feminina através das técnicas de reprodução assistida. Research, Society and Development. 2020; 9(10).

14. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. JAMA. 2021; 326(1):65–76.

15. Nery RF, Freitas TLP de , Monteiro TA, Mendes AES, Gontijo MS, Lima AGT de, et al. TÉCNICAS DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA APLICADAS A INDIVÍDUOS COM DIAGNÓSTICO DE ENDOMETRIOSE E INFERTILIDADE. Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences. 2023; 5(4):794–804.

16. Siqueira N do C, Mendes MD, Geishofer RA, Jesus J de CR de . TÉCNICAS DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA UTILIZADAS EM MULHERES ACIMA DE 50 ANOS: DESAFIOS, RISCOS E BENEFÍCIOS | RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar [periódico na internet]. 2023 [citado 2023 Nov 28]; Disponível em: https://recima21.com.br/index.php/recima21/article/view/4318

17. Çetinkaya M, Siano L, Benadiva C, Sakkas D, Patrizio P. Reproductive outcome of women 43 years and beyond undergoing ART treatment with their own oocytes in two Connecticut university programs. Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2013; 30(5):673–8.

18. Wu AK, Elliott P, Katz PP, Smith JF. Time costs of fertility care: the hidden hardship of building a family. Fertility and Sterility. 2013; 99(7):2025–30.

19. Leite TH. Análise crítica sobre a evolução das normas éticas para a utilização das técnicas de reprodução assistida no Brasil. Ciência & Saúde Coletiva. 2019; 24:917–28.

20. Choe J, Archer JS, Shanks AL. In Vitro Fertilizatio. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2020.

21. Melin J, Lee A, Foygel K, Leong DE, Quake SR, Yao MWM. In vitro embryo culture in defined, sub-microliter volumes. Developmental Dynamics. 2009; 238(4):950–5.

22. Saravelos SH, Li TC. Embryo transfer techniques. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2019; 59:77-88

23. Smith ADAC, Tilling K, Nelson SM, Lawlor DA. Live-Birth Rate Associated With Repeat In Vitro Fertilization Treatment Cycles. JAMA. 2015; 314(24):2654.

24. McDonnell R, Marjoribanks J, Hart RJ. Ovarian cyst aspiration prior to in vitro fertilization treatment for subfertility. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014; (12): CD005999.

25. Seli E, Robert C, Sirard MA . OMICS in assisted reproduction: possibilities and pitfalls. Molecular Human Reproduction. 2010; 16(8):513–30.

26. Young SL. Oestrogen and progesterone action on endometrium: a translational approach to understanding endometrial receptivity. Reproductive BioMedicine Online. 2013; 27(5):497–505.

27. Souza D do SM, Luz AS da, Alves JVM, Aquino FC. BIOMARCADORES LABORATORIAIS COMO PREDITORES DE PRÉ-ECLÂMPSIA. Rev Bras Hiperten. 2021; 238–42.

28. Patel AS, Leong JY, Ramasamy R. Prediction of male infertility by the World Health Organization laboratory manual for assessment of semen analysis: A systematic review. Arab Journal of Urology. 2018; 16(1):96–102.

29. Conflitti AC, Cicolani G, Buonacquisto A, Pallotti F, Faja F, Bianchini S, et al. Sperm DNA Fragmentation and Sperm-Borne miRNAs: Molecular Biomarkers of Embryo Development? International Journal of Molecular Sciences. 2023; 24(2):1007.

30. Rosa J de L, Figueiredo TM, Barros JWF, Dos Santos DB, de Deus RS, Borges CS, et al. SP22 sperm protein as a potential biomarker of fertility in humans: A preliminary study. Reproductive Toxicology. 2023; 117:108343.

31. Gleicher N, Vidali A, Braverman J, Kushnir VA, Barad DH, Hudson C, et al. Accuracy of preimplantation genetic screening (PGS) is compromised by degree of mosaicism of human embryos. Reproductive Biology and Endocrinology : RB&E. 2016;14(1).

32. Hudson QJ, Perricos A, Wenzl R, Yotova I. Challenges in uncovering non-invasive biomarkers of endometriosis. Experimental Biology and Medicine. 2020 Feb; 245(5):437–47

33. Gruber I, Klein M. Embryo culture media for human IVF: which possibilities exist? Journal of the Turkish German Gynecological Association. 2011; 12(2):110–7.

34. Guan S, Liu YY, Guo Y, Shen X, Liu Y, Jin H. Potential biomarkers for clinical outcomes of IVF cycles in women with/without PCOS: Searching with metabolomics. Frontiers in Endocrinology. 2022; 13.

35. Gardner DK, Wale PL. Analysis of metabolism to select viable human embryos for transfer. Fertility and Sterility. 2013; 99(4):1062–72.

36. Iles RK, Sharara FI, Zmuidinaite R, Abdo G, Keshavarz S, Butler SA. Secretome profile selection of optimal IVF embryos by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2019; 36(6):1153–60.

37. Meirelles L von M. Modelos Preditivos e Validação de Marcadores da Qualidade Oocitária Utilizando Células do Cumulus Oophorus Humano: O case OsteraTest® [Tese]. [Universidade Federal do Rio Grande do Sul UFRGS]; 2022.