Revista Eletrônica
Acervo Saúde
Electronic Journal Collection Health ISSN 2178-2091

Comparação de protocolos de preparo endometrial para transferência de embriões criopreservados

Comparison of endometrial preparation protocols for cryopreserved embryo transfer

Comparación de protocolos de preparación endometrial para la transferencia de embriones criopreservados

Lethícia Tobias[1], Cláudio Brum Pretto[2], Bianca da Costa Santos[1], Tatiana Cabrera[1], Camila Akemi Pimentel Tazawa[1], Carolina Scremin Mialski[1], Maria Eduarda Máximo da Costa[1], Diego Guedes Campos[2], Fernando Prado Ferreira[1], Edson Guimarães Lo Turco[1].

RESUMO

Objetivo: Sintetizar e comparar evidências científicas sobre desfechos gestacionais e de segurança associados aos diferentes protocolos de preparo endometrial – natural, natural modificado, induzido e artificial – para transferência de embriões criopreservados (FET). **Métodos:** Foi conduzida uma revisão integrativa da literatura, seguindo os pressupostos PRISMA, nas bases PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde. A estratégia de busca foi guiada pela estrutura PCC (População: mulheres em tratamento com FET; Conceito: protocolos de preparo endometrial; Contexto: embriões criopreservados). Foram incluídos estudos publicados entre 2020-2025, com foco em evidências de nível forte a moderado. **Resultados:** A análise de nove estudos evidenciou equivalência na taxa de nascido vivo entre os protocolos em mulheres ovulatórias. Contudo, os ciclos naturais e modificados demonstraram perfil de segurança superior, com reduções significativas no risco de pré-eclâmpsia, hemorragia pós-parto e parto prematuro. Em contrapartida, o ciclo artificial mostrou maior previsibilidade, com taxas de cancelamento próximas a zero. Para subpopulações, o ciclo estimulado com letrozol emergiu como uma alternativa eficaz e com potencial de menor taxa de aborto. **Considerações finais:** Este estudo reforça a necessidade de personalização da escolha do protocolo, equilibrando eficácia, segurança e aspectos logísticos. A principal limitação reside na heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos, impedindo uma meta-análise formal.

Palavras-chave: Ciclo natural, Ciclo natural modificado, Ciclo artificial, Terapia de reposição hormonal.

ABSTRACT

Objective: To synthesize and compare scientific evidence on gestational and safety outcomes associated with different endometrial preparation protocols – natural, modified natural, stimulated, and artificial – for frozen embryo transfer (FET). **Methods:** An integrative literature review was conducted, following PRISMA assumptions, in the PubMed and Virtual Health Library databases. The search strategy was guided by the PCC framework (Population: women undergoing FET; Concept: endometrial preparation protocols; Context: cryopreserved embryos). Studies published between 2020-2025 were included, focusing on strong to

[1] EmbrioLógica, São Paulo - SP.
[2] Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria - RS.

SUBMETIDO EM: 11/2025 | **ACEITO EM: 11/2025** | **PUBLICADO EM: 1/2026**

moderate levels of evidence. **Results:** The analysis of nine studies showed equivalence in live birth rates among the protocols in ovulatory women. However, natural and modified natural cycles demonstrated a superior safety profile, with significant reductions in the risk of pre-eclampsia, postpartum hemorrhage, and preterm birth. In contrast, the artificial cycle showed greater predictability, with cancellation rates close to zero. For subpopulations, the letrozole-stimulated cycle emerged as an effective alternative with the potential for a lower miscarriage rate. **Final considerations:** This study reinforces the need for personalized protocol selection, balancing efficacy, safety, and logistical aspects. The main limitation lies in the methodological heterogeneity of the included studies, preventing a formal meta-analysis.

Keywords: Natural cycle, Modified natural cycle, Artificial cycle, Hormonal replacement therapy.

RESUMEN

Objetivo: Sintetizar y comparar evidencias científicas sobre resultados gestacionales y de seguridad asociados a diferentes protocolos de preparación endometrial – natural, natural modificado, estimulado y artificial – para transferencia de embriones criopreservados (TEC). **Métodos:** Se realizó una revisión integradora de la literatura, siguiendo los supuestos PRISMA, en las bases PubMed y Biblioteca Virtual en Salud. La estrategia de búsqueda fue guiada por la estructura PCC (Población: mujeres en tratamiento con TEC; Concepto: protocolos de preparación endometrial; Contexto: embriones criopreservados). Se incluyeron estudios publicados entre 2020-2025, centrándose en evidencias de nivel fuerte a moderado. **Resultados:** El análisis de nueve estudios mostró equivalencia en la tasa de nacido vivo entre los protocolos en mujeres ovulatorias. Sin embargo, los ciclos naturales y modificados demostraron un perfil de seguridad superior, con reducciones significativas en el riesgo de preeclampsia, hemorragia posparto y parto pretérmino. Por el contrario, el ciclo artificial mostró una mayor previsibilidad, con tasas de cancelación cercanas a cero. Para subpoblaciones, el ciclo estimulado con letrozol surgió como una alternativa eficaz y con potencial de menor tasa de aborto. **Consideraciones finales:** Este estudio refuerza la necesidad de personalizar la selección del protocolo, equilibrando eficacia, seguridad y aspectos logísticos. La principal limitación reside en la heterogeneidad metodológica de los estudios incluidos, lo que impide un metaanálisis formal.

Palabras clave: Ciclo natural, Ciclo natural modificado, Ciclo artificial, Terapia de reemplazo hormonal.

INTRODUÇÃO

Os tratamentos de alta complexidade em Reprodução Humana Assistida representam um dos capítulos mais revolucionários na medicina contemporânea. Este campo teve seu marco fundamental em 1978, com o nascimento de Louise Brown, fruto do primeiro procedimento de Fertilização *in Vitro* (FIV) bem-sucedido, conduzido pelos pioneiros Robert Edwards, Patrick Steptoe e Jean Purdy (STEPTOE PC, EDWARDS RG, 1978).

Mais do que um sucesso técnico isolado, esse evento constituiu uma quebra de paradigma, demonstrando a viabilidade de superar barreiras anatômicas da infertilidade, como a obstrução tubária, e transferindo para o laboratório o momento crucial da concepção. A partir desse divisor de águas, avanços substanciais foram impulsionados, refinando cada etapa do processo e expandindo drasticamente as possibilidades terapêuticas para milhões de casais em todo o mundo.

Contudo, é importante equilibrar o otimismo gerado por esses avanços com uma avaliação crítica dos riscos associados às técnicas de reprodução assistida (RA). Conforme destacado por Andrade VAB, et al. (2025), embora representem um avanço significativo, essas técnicas podem estar associadas a impactos maternos que não podem ser negligenciados. As gestações resultantes de RA apresentam maior tendência a complicações como pré-eclâmpsia, parto prematuro e tromboembolismo venoso. Adicionalmente, discute-se uma potencial associação, ainda que controversa, com um aumento na prevalência de certos tipos de câncer, para as mulheres submetidas aos procedimentos.

Diante desse panorama, a personalização do tratamento, com o intuito de melhorar os desfechos e a segurança, é inquestionável. É precisamente neste cenário que o preparo endometrial para transferência de

embriões ganha extrema relevância. A seleção do protocolo mais adequado representa uma decisão clínica crucial para sincronizar o embrião com o endométrio, otimizando a janela de implantação, visto que uma implantação bem-sucedida é o primeiro determinante para o estabelecimento de uma gestação evolutiva e saudável.

O procedimento de transferência embrionária (TE) envolve uma sequência de etapas que exigem elevado nível de precisão e planejamento. Na véspera da transferência, o médico, em conjunto com a equipe de embriologistas, realiza a seleção do embrião a ser descongelado, assegurando a correta identificação da paciente e a rastreabilidade das informações. O descongelamento é efetuado, em média, duas horas antes do procedimento, de modo a garantir que o embrião esteja em condições ótimas de viabilidade para a transferência (HUNTER H, et al., 2020).

A evolução da FIV permitiu melhorias em todas as etapas do tratamento, incluindo estimulação ovariana, cultura de embriões, biópsia e diagnóstico genético pré-implantacional, criopreservação embrionária, preparo endometrial e técnicas de transferência embrionária (SUNDERAM S, et al., 2022). A criopreservação de embriões, especialmente com o advento da vitrificação ultrarrápida, proporcionou uma revolução na prática clínica, permitindo altas taxas de sobrevivência pós-descongelamento e aumentando a segurança e eficiência dos tratamentos (SILVA PXM, et al., 2024).

O interesse por tratamentos reprodutivos vai além dos fatores relacionados à infertilidade. Muitos indivíduos e casais buscam preservar a fertilidade como forma de planejamento familiar futuro, motivados, muitas vezes, por questões socioeconômicas ou de saúde (como em casos de preservação da fertilidade em mulheres ou homens submetidos a tratamento oncológico). Para isso, recorre-se à vitrificação de óvulos, espermatozoides e embriões (SILVA PXM, et al., 2024).

Atualmente, a transferência de embrião congelado (TEC) é realizada em uma proporção crescente de ciclos em comparação à transferência a fresco, em razão das vantagens relacionadas ao controle endometrial e redução do risco de complicações como a síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO), além das novas transferências de embriões excedentes em ciclo prévio realizado (ROCHA KNS, et al., 2022).

O preparo endometrial é um elemento fundamental para a otimização da janela de implantação e para o sucesso da TEC. O endométrio exerce papel essencial na receptividade uterina, sendo seu preparo realizado através de diferentes protocolos: natural, natural modificado, induzido/estimulado ou programado/artificial. O processo é guiado por uma complexa interação hormonal, envolvendo o eixo hipotálamo-hipófise-ovário e a ação sinérgica do estrogênio e da progesterona sobre o endométrio (GLUJOVSKY D, et al., 2020). Com o aumento da utilização da TEC em todo o mundo, torna-se essencial compreender as vantagens e limitações de cada protocolo de preparo endometrial, de forma a personalizar o tratamento e maximizar tanto as taxas de gravidez quanto a segurança materna e fetal (ZHANG Y, et al., 2023).

Portanto, frente à necessidade de equilibrar a máxima eficácia dos tratamentos com a minimização de riscos, a investigação sobre os diferentes protocolos de preparo endometrial mostra-se de extrema relevância clínica. Dessa forma, o presente trabalho se propôs a comparar as taxas de sucesso gestacional associadas aos diferentes protocolos, visando fornecer evidências que auxiliem na seleção da estratégia mais adequada e segura para cada paciente em ciclos de transferência de embriões criopreservados

MÉTODOS

Foi conduzida uma revisão integrativa da literatura buscando sintetizar evidências disponíveis sobre os protocolos de preparo endometrial para transferência de embriões criopreservados. A busca foi realizada nas bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A estratégia de busca foi orientada pela estratégia PCC (População, Conceito, Contexto), conforme detalhado a seguir:

- P (População): Mulheres submetidas à reprodução assistida.
- C (Conceito): Protocolos de preparo endometrial (natural, natural modificado, induzido/estimulado ou programado/artificial).

– C (Contexto): Transferência de embriões criopreservados (Frozen Embryo Transfer - FET).

A questão problema que norteou a pesquisa foi: Quais são os desfechos associados aos diferentes protocolos de preparo endometrial em ciclos de FET? Foram utilizados os descritores (MeSH/DeCS) e seus sinônimos, combinados pelos operadores booleanos: (Endometrium) AND ("Frozen Embryo Transfer") AND ("Protocols" OR "Therapy" OR "Natural Cycle" OR " Modified Natural Cycle" OR "Stimulated Cycle" OR "Artificial Cycle" OR "Hormonal Replacement Therapy").

Aplicaram-se filtros para selecionar estudos publicados entre 2020-2025, com texto completo disponível. Foram incluídos estudos originais (ensaios clínicos, coortes, caso-controle) e revisões sistemáticas que abordassem a comparação ou os desfechos de diferentes protocolos de preparo endometrial em ciclos de FET. Excluíram-se artigos fora do escopo PCC, estudos de caso, editoriais e publicações duplicadas. Durante a triagem dos estudos, procedeu-se à avaliação da qualidade e do nível de evidência, adotando-se a Classificação Hierárquica das Evidências (BELSEY J, SNELL T (2009), que categoriza o desenho metodológico em níveis de evidência, em três categorias: Forte, Moderada e Fraca.

A opção por priorizar preferencialmente estudos de Evidência Forte – ou seja, revisões sistemáticas de ensaios clínicos (I) e ensaios clínicos randomizados (ECRs) (II) – justifica-se pela capacidade desses desenhos de pesquisa em minimizar vieses e estabelecer relações de causalidade mais robustas. Os ECRs, em particular, representam o 'padrão-ouro' para comparar a eficácia de intervenções, como diferentes protocolos de preparo endometrial, ao atribuir aleatoriamente os participantes aos grupos, controlando fatores de confusão.

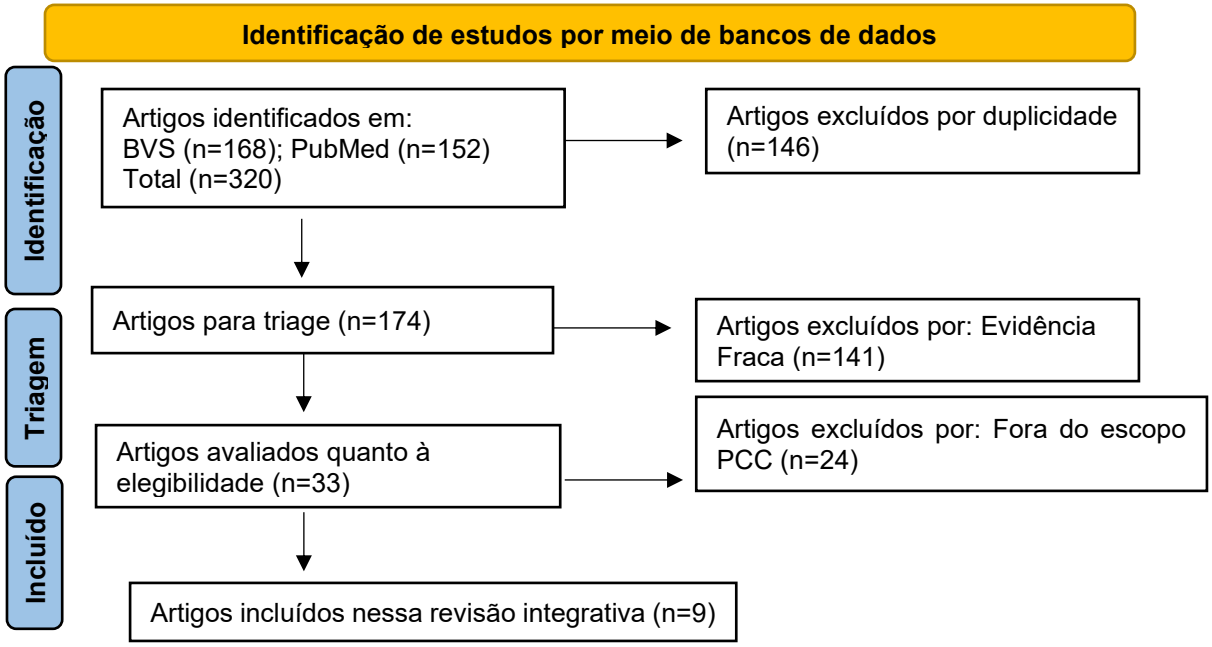
Estudos de Evidência Moderada –ensaios clínicos não randomizados (III), estudos de coorte e de caso-controle (IV) e revisão sistemática de estudos observacionais (V) – foram considerados para inclusão, reconhecendo seu valor em explorar associações e desfechos em cenários do mundo real, onde a randomização nem sempre é viável. Por fim, desenhos de estudo classificados como Evidência Fraca – estudos descritivos, relatos de caso e opiniões de especialistas – foram excluídos desta revisão. Essa decisão fundamenta-se no objetivo central deste trabalho, que é sintetizar e comparar as evidências de maior poder inferencial disponíveis na literatura, fornecendo uma conclusão clínica mais robusta e confiável para orientar a prática baseada em evidências na seleção do protocolo de preparo endometrial mais adequado.

Para garantir a qualidade metodológica e a transparência dessa revisão, este estudo foi conduzido em conformidade com os pressupostos do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) (TRICCO AC, et al., 2018). Embora originalmente desenvolvido para revisões sistemáticas, esse checklist é amplamente reconhecido como ferramenta para guiar outros tipos de revisões que empregam métodos sistemáticos, como a integrativa. Sua utilização visa garantir que todas as etapas críticas – da formulação da pergunta à apresentação dos resultados – sejam descritas com clareza e completude.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As bases consultadas identificaram 320 artigos, que após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, resultaram na seleção de nove estudos. O fluxograma da **Figura 1** mostra o percurso de triagem e seleção desses artigos.

Figura 1 - Fluxograma PRISMA do processo de identificação, triagem e inclusão de artigos.



Fonte: Tobias LS, et al., 2026.

As principais características dos estudos incluídos podem ser consultadas no **Quadro 1**, indicando ano de publicação, autor(es), objetivo do estudo, método, amostra, principais resultados e nível de evidência.

Quadro 1 - Artigos selecionados para essa revisão integrativa.

Ano, Autores	Objetivo	Método e Amostra	Resultados	Nível de Evidência
2020 An J, et al.	Comparar os resultados reprodutivos e os mecanismos moleculares de diferentes protocolos de preparo endometrial para FET: ciclo natural modificado (mNC) ou ciclo de terapia hormonal (HT) com ou sem supressão hipofisária induzida por agonista do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRHa).	Estudo de coorte retrospectivo 1.589 pacientes	Não houve diferenças significativas nas taxas de implantação, gravidez clínica e nascido vivo entre os grupos. O grupo com 3 ciclos de GnRHa apresentou maior receptividade endometrial, com regulação positiva de marcadores como leucemia endometrial (LIF), osteopontina e integrina β3, associada ao microRNA-223-3p. O GnRHa promoveu a deci-dualização *in vitro*. Concluiu-se que a TH com GnRHa é um protocolo potencial de preparação endometrial para FET.	IV Moderada
2021 Luo L, et al.	Comparar a taxa de nascidos vivos e a relação custo-efetividade do ciclo artificial (AC-FET) com ou sem pré-tratamento com GnRH-a em mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP).	Ensaio clínico randomizado 343 pacientes	Não houve diferença na taxa de nascidos vivos (49,4% vs. 53,8%), taxa de gravidez clínica, implantação ou perda precoce. O custo direto por ciclo e por nascido vivo foi	II Forte

Ano, Autores	Objetivo	Método e Amostra	Resultados	Nível de Evidência
			aproxi-madamente duas vezes maior no grupo que recebeu GnRH-a, sem nenhum benefício clínico associado. Concluiu-se que o pré-tratamento com GnRH-a não é custo-efetivo para mulheres com SOP em ciclos de AC-FET.	
2021 Xu J, et al.	Comparar os resultados reprodutivos da FET em ciclo artificial (TRH) com e sem pré-tratamento com agonista de GnRH (GnRHa).	Ensaio clínico randomizado 133 pacientes	Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para taxa de gravidez clínica (60,0% vs. 60,3%), taxa de implantação (47,6% vs. 45,3%), taxa de nascidos vivos (49,2% vs. 50,0%) ou perda precoce da gestação (5,1% vs. 19,5%, p=0,09). Portanto, o pré-trata-mento com GnRHa não confere benefícios adicionais aos resul-tados reprodutivos em ciclos de TRH-FET.	II Forte
2021 Zeng MF, et al.	Comparar os resultados clínicos de um ciclo de estimulação ovariana leve (especialmente com letrozol) versus um ciclo artificial (AC) para FET em pacientes com SOP.	Revisão sistemática e meta-análise de estudos observacio-nais	Não houve diferenças signifi-cativas nas taxas de nascido vivo, gravidez em andamento, gravidez clínica ou implantação entre o ciclo estimulado e o AC. O ciclo estimulado com letrozol foi associado a uma taxa de aborto espontâneo menor em comparação com o AC. O protocolo com letrozol é uma escolha razoável para pacientes com SOP, oferecendo resulta-dos semelhantes de nascido vivo com um perfil de segurança potencialmente melhor.	V Moderada
2023 Ebrahimi R, et al.	Comparar os resultados de gravidez após o preparo endometrial com Tamoxifeno (TMX) *versus* Terapia de Reposição Hormonal (TRH) para FET.	Ensaio clínico randomizado 176 pacientes	Não houve diferença significativa entre os grupos em relação a espessura endometrial (TMX: 8.72mm vs. TRH: 9.00mm; p=0,423). Não foram encon-tradas diferença estatistica-mente significativas entre os grupos para os desfechos de gravidez química, gravidez clínica ou gravidez em anda-mento. A conclusão foi de que o	II Forte

Ano, Autores	Objetivo	Método e Amostra	Resultados	Nível de Evidência
			Tamoxifeno foi tão eficaz quanto a TRH para o preparo endo-metrial em FET.	
2023 Zaat TR, et al.	Determinar se a FET em ciclo natural (NC-FET), com ou sem suporte de fase lútea (LPS), diminui o risco de desfechos obstétricos e neonatais adversos em comparação com a FET em ciclo artificial (AC-FET).	Revisão sist-emática com meta-análise 30 estudos com 113.676 pacientes	O NC-FET foi associado a um risco significativamente menor de uma ampla gama de complicações em comparação com o AC-FET, incluindo: pré-eclâmpsia (OR 0,50), hemo-rragia pós-parto (OR 0,43), parto prematuro (OR 0,80), baixo peso ao nascer (OR 0,81) e macrossomia (OR 0,81). O supo-rte de fase lútea no NC-FET pareceu ser crucial para reduzir o risco de parto prematuro. Em conclusão, o NC-FET deve ser o protocolo preferencial em mulheres ovulatórias devido ao seu perfil de segurança superior.	I Forte
2024 Ho VNA, et al.	Comparar estratégias de ciclo natural e natural modificado com uma estratégia de ciclo artificial para preparação endometrial antes do FET.	Ensaio clínico randomizado 1.428 pacientes	Não houve diferença significativa na taxa de nascido vivo entre os grupos: Natural 37%, Natural Mod. 33%, Artificial 34%. Os grupos Natural e Natural Modificado tiveram 99 cance-lamentos cada, enquanto o Artificial não teve nenhum. Em conclusão, as três estratégias são igualmente eficazes em termos de nascido vivo em mulheres ovulatórias, porém o protocolo artificial oferece maior previsibilidade (menor taxa de cancelamento).	II Forte
2025 Bellver J, et al.	Determinar a incidência de pré-eclâmpsia e outras complicações da gravidez de acordo com o modo de preparação endometrial (ciclo natural modificado vs. artificial - AC) para FET de blastocisto euploide.	Ensaio clínico randomizado 591 pacientes	A incidência de pré-eclâmpsia foi o dobro no grupo AC (10,00% vs. 4,39%). O sangramento no 1º trimestre foi significativamente maior no AC (42,85% vs. 15,38%). A taxa de nascidos vivos foi significativamente menor no grupo AC (40,53% vs. 50,00%). O estudo corrobora achados	II Forte

Ano, Autores	Objetivo	Método e Amostra	Resultados	Nível de Evidência
			anteriores de maior risco de complicações com o preparo artificial.	
2025 Liu X, et al.	Comparar se ciclos naturais (NC) levam a uma taxa de nascidos vivos mais alta após o primeiro FET em comparação com ciclos de terapia de reposição hormonal (TRH/artificial) em mulheres com ciclos ovulatórios regulares.	Ensaio clínico randomizado 902 pacientes	A taxa de nascidos vivos foi significativamente maior no grupo NC (54,0% vs. 43,0%; RR 1,26; IC 95% 1,10–1,44). O grupo NC apresentou menores taxas de aborto espontâneo (RR 0,61) e hemorragia anteparto (RR 0,63). Contudo, o alto cruzamento (*crossover*) entre os grupos limita a interpretação direta da eficácia dos protocolos em si.	II Forte

Fonte: Tobias LS, et al., 2026.

Antes de iniciar a discussão sobre os artigos do **Quadro 1**, é importante trazer informações sobre os diferentes protocolos analisados, pois apresentam vantagens e limitações que devem ser ponderadas conforme o perfil da paciente e objetivos terapêuticos. No ciclo natural, seu destaque é manter a fisiologia hormonal endógena, sendo opção para pacientes com ciclos ovulatórios regulares. Sua sequência inicia-se com o desenvolvimento de um folículo dominante, que secreta estrogênio para promover o espessamento endometrial.

O pico de LH desencadeia a ovulação, transformando o folículo em corpo lúteo, estrutura responsável pela secreção de progesterona. Este hormônio induz as modificações finais no endométrio, abrindo a janela de implantação aproximadamente sete dias após o pico de LH. Portanto, o sucesso deste protocolo depende criticamente de monitoramento rigoroso e correta sincronização entre o pico de LH natural e a programação da transferência do embrião criopreservado (ROELENS C, BLOCKEEL C., 2022).

No ciclo natural modificado, o padrão do preparo com ciclo natural é mantido com o acompanhamento do ciclo menstrual. A diferença é que não se aguarda pelo pico de LH e consequente ovulação e sim aplica-se uma injeção de gonadotrofina coriônica humana (hCG). Este hormônio liga-se ao mesmo receptor hormonal do LH, simulando o efeito do pico de LH no desencadeamento da maturação oocitária final e processo de ovulação. Normalmente programa-se a transferência embrionária para 7 dias após a aplicação do hCG (ROELENS C, BLOCKEEL C., 2022).

No ciclo induzido ou estimulado, ao invés de aguardar que ocorra um ciclo ovulatório com o desenvolvimento folicular de maneira espontânea, utiliza-se algum tipo de hormônio para a indução da ovulação. Podem ser utilizados hormônios injetáveis como o FSH ou uso de comprimidos de letrozol que levarão à secreção de FSH e LH pela hipófise da paciente. Quando o folículo atinge determinado tamanho e o padrão de desenvolvimento endometrial está adequado, utiliza-se o hCG para o desencadeamento da ovulação e agendamento da transferência embrionária (ROELENS C, BLOCKEEL C., 2022). No preparo em ciclo artificial ou programado, utiliza-se terapia de reposição de estrogênio e progesterona, independente da ovulação. Com este preparo não ocorrerá o desenvolvimento folicular, ovulação e formação de corpo lúteo.

A parte hormonal para espessamento de endométrio e transformação deste para que se torne receptivo para a implantação é totalmente dependente das medicações administradas durante o preparo e suporte de fase lútea. É o protocolo de escolha para anovulatórias/mulheres com ciclos irregulares, como alternativa ao ciclo induzido, e pacientes na menopausa. Suas principais vantagens são planejamento mais flexível da transferência embrionária e sua ampla aplicabilidade. Porém, por ser um processo menos fisiológico, pode estar associado a riscos de complicações obstétricas como hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia

(GLUJOVSKY D, et al., 2020). O **Quadro 2** traz uma análise comparativa destes protocolos, para melhor visualização da fonte hormonal de cada um, nível de controle, carga necessária de medicação e tipo de paciente ideal indicado.

Quadro 2- Características comparativas dos protocolos de preparo endometrial para transferência de embriões criopreservados

Protocolo	Fonte Hormonal	Controle	Carga de Medicação	Paciente Ideal
Natural	100% Endógena (própria)	Baixo	Mínima ou Nula	Mulheres jovens, com ciclos regulares e ovulatórios.
Natural Modificado	Predominantemente Endógena	Moderado	Baixa	Similar ao NC, mas buscando mais conveniência.
Induzido	Mista (Endógena + Medicação)	Alto	Moderada	Mulheres com anovulação leve ou resposta endometrial pobre.
Artificial	100% Exógena (medicamentos)	Máximo	Alta	Mulheres com anovulação, SOP, falência ovariana ou em doação de óvulos.

Fonte: Tobias LS, et al., 2026.

Voltando aos estudos do **Quadro 1**, An J, et al. (2020), ao compararem os resultados de diferentes protocolos de preparo endometrial – incluindo ciclo natural modificado e terapia hormonal com diferentes durações de supressão com agonista do GnRH (GnRHa) – encontraram equivalência nas taxas de nascido vivo. No entanto, um dos seus achados mais significativos reside na elucidação de um potencial mecanismo molecular subjacente à ação do protocolo com GnRHa. A análise das biópsias endometriais revelou que a supressão hipofisária prolongada (3 ciclos de GnRHa) promoveu um perfil molecular distintamente mais receptivo. Esse perfil foi caracterizado pela regulação positiva do microRNA-223-3p, um importante regulador pós-transcricional da expressão gênica.

Sua superexpressão foi associada ao aumento de marcadores de receptividade endometrial, como o Fator Inibidor de Leucemia (LIF) e a integrina β3. Isso sugere que o GnRHa pode atuar, pelo menos em parte, modulando a via do miR-223-3p para amplificar a sinalização pró-receptividade, criando um ambiente endometrial molecularmente mais favorável à implantação. Essa desconexão entre um 'fenótipo molecular melhorado' e a ausência de diferenças clínicas imediatas levanta a hipótese de que os benefícios deste protocolo possam ser mais pronunciados em subgrupos específicos, como pacientes com deficiências de receptividade endometrial previamente estabelecidas.

Contudo, a discussão sobre o valor do pré-tratamento com GnRHa em ciclos artificiais de FET é marcada por aparente contradição entre biologia molecular e resultados clínicos, que só se resolve quando se consideram a duração da intervenção e a população-alvo. O estudo de An J, et al. (2020) fornece o racional fisiológico, demonstrando que uma supressão prolongada (3 ciclos) com GnRHa pode induzir um perfil molecular de alta receptividade endometrial. No entanto, os ECRs de Xu J, et al. (2021) e Luo L, et al. (2021) testaram essa intervenção na prática clínica real – o primeiro em uma população de bom prognóstico e o segundo especificamente em mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) – ambos utilizando um único ciclo de supressão.

Eles convergem em uma conclusão clínica unânime: a adição do GnRHa não melhora as taxas de nascido vivo. Mais do que isso, o estudo de Luo L, et al. (2021) adiciona que essa estratégia, além de ineficaz, aumenta significativamente o custo do tratamento. Em conjunto, esses estudos sugerem fortemente que, embora o GnRHa tenha um efeito biológico no endométrio, a supressão de curto prazo é clinicamente irrelevante para a maioria das pacientes submetidas à FET. Seu uso rotineiro não é justificável, sendo seu potencial benefício talvez reservado a protocolos prolongados ou a subpopulações muito específicas, ainda não adequadamente identificadas, com exceção daquelas que requerem supressão por outras indicações, como a endometriose.

Para a subpopulação de mulheres com SOP, a meta-análise de Zeng MF, et al. (2021) amplia o leque de opções seguras e eficazes além da decisão entre ciclo natural e artificial, demonstrando que um ciclo de

estimulação ovariana leve com letrozol atinge taxas de nascido vivo equivalentes às do protocolo artificial, posicionando-se como uma terceira via viável. O achado mais relevante, no entanto, é o de um potencial benefício em segurança, com uma taxa de aborto espontâneo significativamente menor no grupo letrozol.

Este resultado sugere que, para essa população, a ligeira estimulação ovariana pode criar um ambiente endócrino mais equilibrado e favorável à manutenção precoce da gestação quando comparado à reposição hormonal artificial completa. Dessa forma, em consonância com o princípio de personalização do tratamento, o protocolo com letrozol surge como uma alternativa particularmente atraente para essas pacientes, especialmente para aquelas que não são candidatas ideais a um ciclo natural puro devido a anovulação, mas que podem se beneficiar de um perfil de segurança aprimorado em relação ao ciclo artificial.

Já o estudo de Ebrahimi R, et al. (2023) introduz uma perspectiva valiosa ao explorar agentes alternativos para o preparo endometrial, demonstrando que o protocolo com Tamoxifeno pode alcançar taxas de gravidez e espessura endometrial equivalentes às da terapia de reposição hormonal convencional. Este achado é relevante, pois expande o leque de opções terapêuticas, potencialmente oferecendo um protocolo de baixo custo e oral para contextos específicos. No entanto, embora seus resultados reforcem a ideia de que múltiplas vias podem levar a uma preparação endometrial adequada, eles não alteram a conclusão central que emerge da síntese dos estudos sobre os protocolos convencionais: a de que a equivalência em eficácia para o desfecho de nascido vivo é o achado predominante, cabendo a escolha final ser pautada por outros critérios, como perfil de segurança, logística e preferência da paciente.

Os resultados do ECR de Ho VNA, et al. (2024) fornecem evidências robustas sobre a equivalência em eficácia entre os principais protocolos de preparo endometrial para FET em mulheres ovulatórias. O estudo demonstrou que taxas de nascido vivo foram estatisticamente semelhantes entre os ciclos natural (37%), natural modificado (33%) e artificial (34%). Este achado corrobora a premissa de que, para esta população específica, o eixo hormonal endógeno pode ser tão eficaz quanto a substituição hormonal exógena para se alcançar o desfecho desejado.

No entanto, a análise superficial dessa equivalência esconde uma diferença prática: a alta taxa de cancelamento (interrupção de um ciclo programado de FET), cerca de 21%, nos grupos que dependiam da ovulação espontânea ou induzida, em contraste com a ausência total de cancelamentos no ciclo artificial. Este dado é crucial na tomada de decisão, posicionando não necessariamente o protocolo artificial como mais eficaz, mas incontestavelmente como mais eficiente e previsível. A escolha do protocolo, portanto, deixa de ser pautada apenas pelo potencial de nascido vivo e passa a ponderar entre a busca pela fisiologia e o custo-benefício clínico e emocional de um risco significativo de cancelamento do ciclo.

Por outro lado, a revisão sistemática de Zaat TR, et al. (2023) introduz uma camada de complexidade à análise, ao demonstrar a superioridade em segurança do ciclo natural (NC-FET). O estudo agregou dados de mais de 110 mil gestações, revelando que o NC-FET está associado a riscos significativamente reduzidos de uma série de complicações obstétricas e neonatais graves, incluindo pré-eclâmpsia, hemorragia pós-parto e parto prematuro, em comparação com o ciclo artificial (AC-FET).

Esta aparente divisão – eficácia equivalente *versus* segurança superior – na verdade delineia os parâmetros para uma tomada de decisão clínica mais personalizada e informada. De um lado, o protocolo artificial oferece eficiência operacional inquestionável, com cancelamento próximo de zero, garantindo que a transferência ocorrerá e proporcionando previsibilidade para a clínica e para a paciente. Do outro, o ciclo natural, embora sujeito a uma taxa de cancelamento de cerca de 20%, oferece um benefício tangível para a saúde materno-infantil a longo prazo, potencialmente prevenindo de 4 a 22 eventos adversos para cada 1000 mulheres tratadas.

Portanto, a escolha do protocolo ideal deve transcender a simples métrica do nascido vivo e envolver uma decisão compartilhada que pondere a tolerância da paciente ao risco de cancelamento contra os benefícios potenciais de uma gestação mais segura, privilegiando a fisiologia sempre que a logística e o perfil psicológico da paciente permitirem. Os achados do ECR de Bellver J, et al. (2025) fornecem a confirmação da hipótese de segurança levantada pela revisão de Zaat TR, et al. (2023). Enquanto o segundo estudo demonstrou um

risco 50% menor de pré-eclâmpsia no ciclo natural, o primeiro vai além, ao capturar essa tendência em desenho experimental, relatando incidência de pré-eclâmpsia duas vezes maior no grupo de ciclo artificial.

A convergência entre estas duas fontes de evidência consolida o ciclo natural modificado como a estratégia mais segura. Além disso, Bellver J, et al. (2025) introduzem um achado clínico de impacto imediato: uma redução significativa na taxa de nascidos vivos e um aumento drástico de sangramentos no primeiro trimestre no braço artificial. Esses resultados sugerem que os prejuízos do ciclo artificial vão além dos desfechos tardios, podendo comprometer a própria efetividade do tratamento e a estabilidade inicial da gestação, reforçando a premissa de que a fisiologia endometrial endógena é intrinsicamente superior não apenas para a segurança, mas também para a eficácia da implantação e manutenção precoce da gravidez.

O recente ECR COMPETE (LIU X, et al., 2025) traz importante informação ao debate, ao relatar taxa de nascidos vivos significativamente superior no braço do ciclo natural – NC (54%) em comparação com a terapia de reposição hormonal (43%). Este resultado parece contestar a noção de equivalência sustentada por outros estudos, como o de Ho VNA, et al. (2024). No entanto, uma análise crítica da metodologia do estudo COMPETE revela que o desenho permitiu um alto índice de cruzamento entre os grupos, em que 23% das mulheres designadas para o ciclo natural acabaram realizando o protocolo artificial, majoritariamente por falha de ovulação.

Esse fato transforma a pergunta de pesquisa de 'qual protocolo é mais eficaz?' para 'qual é a estratégia inicial mais vantajosa?'. Dessa forma, os resultados sugerem que uma estratégia que se inicia com o ciclo natural é superior, pois aproveita os benefícios da fisiologia endógena para a maioria das mulheres, reservando o protocolo artificial como um eficiente 'plano B' para os casos de anovulação. Além disso, os achados de melhor perfil de segurança no grupo NC (com menores taxas de aborto e hemorragia anteparto) reforçam as conclusões de Zaat TR, et al. (2023) e de Bellver J, et al. (2025), e fortalecem a tese de que o ciclo natural, quando bem-sucedido, oferece a combinação ideal de alta eficácia e maior segurança obstétrica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A síntese das evidências demonstra que, para a população geral de mulheres ovulatórias submetidas à FET, os protocolos apresentam eficácia equivalente na taxa de nascido vivo. No entanto, a escolha do protocolo ideal deve transcender este único desfecho, baseando-se em uma decisão clínica personalizada que pondere a superioridade em segurança dos protocolos naturais – com menores riscos de complicações obstétricas como pré-eclâmpsia e hemorragia – contra a eficiência operacional do ciclo artificial, que praticamente elimina o risco de cancelamento. Dessa forma, a fisiologia endógena deve ser privilegiada sempre que viável, reservando-se o protocolo artificial como uma estratégia valiosa para casos de anovulação ou quando a previsibilidade logística for um fator crítico para a paciente.

REFERÊNCIAS

1. AN J, et al. A clinical and basic study of optimal endometrial preparation protocols for patients with infertility undergoing frozen-thawed embryo transfer. Experimental and Therapeutic Medicine, 2020; 20(3): 2191-2199.
2. ANDRADE VAB, et al. Possíveis repercussões da reprodução assistida na saúde materno-infantil. Revista Eletrônica Acervo Saúde, 2025; 25: 19603.
3. BELLVER J, et al. Risk of preeclampsia and other pregnancy complications in frozen single euploid embryo transfers after natural versus artificial endometrial preparation: A truncated randomized controlled trial. Placenta, 2025; 163: 1-7.
4. BELSEY J e SNELL T. What is evidence-based medicine? 2nd edition. Oxford, UK: Hayward Medical Communications, 2009.
5. EBRAHIMI R, et al. Comparison of tamoxifen and hormone replacement cycle (HRT) in frozen embryo transfer. A randomized controlled trial. JBRA Assisted Reproduction, 2023; 27(2): 241-246.
6. GLUJOVSKY D, et al. Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2020; 10: 6359.

7. HO VNA, et al. Livebirth rate after one frozen embryo transfer in ovulatory women starting with natural, modified natural, or artificial endometrial preparation in Viet Nam: an open-label randomised controlled trial. Lancet, 2024; 404(10449): 266-275.
8. HUNTER H, et al. Influence of embryo transfer timing on clinical pregnancy rates: a retrospective analysis. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 2020; 37(2): 327-334.
9. LIU X, et al. Natural cycle versus hormone replacement therapy as endometrial preparation in ovulatory women undergoing frozen-thawed embryo transfer: The compete open-label randomized controlled trial. PLoS Medicine, 2025; 22(6): 1004630.
10. LUO L, et al. Pregnancy outcome and cost-effectiveness comparisons of artificial cycle-prepared frozen embryo transfer with or without GnRH agonist pretreatment for polycystic ovary syndrome: a randomised controlled trial. BJOG, 2021; 128(4): 667-674.
11. ROCHA KNS, et al. Atualizações sobre a fertilização in vitro para reprodução humana. Brazilian Journal of Health Review, 2022; 5(1): 3081-3100.
12. ROELENS C e BLOCKEEL C. Impact of different endometrial preparation protocols before frozen embryo transfer on pregnancy outcomes: a review. Fertility and sterility, 2022; 118(5): 820-827.
13. SILVA PXM, et al. Criopreservação: a importância da preservação da fertilidade em mulheres submetidas a tratamento oncológico. Brazilian Journal of Biological Sciences, 2024; 11(25): 63.
14. STEPTOE PC e EDWARDS RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. Lancet, 1978; 2(8085): 366.
15. SUNDERAM S, et al. Assisted reproductive technology surveillance – United States, 2018. MMWR. Surveillance Summaries, 2022; 71(4): 1-19.
16. TRICCO AC, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. Annals of Internal Medicine, 2018; 169(7): 467-473.
17. XU J, et al. Endometrial preparation for frozen-thawed embryo transfer with or without pretreatment with GnRH agonist: a randomized controlled trial at two centers. Frontiers in Endocrinology, 2021; 12: 722253.
18. ZAAT TR, et al. Obstetric and neonatal outcomes after natural versus artificial cycle frozen embryo transfer and the role of luteal phase support: a systematic review and meta-analysis. Human Reproduction Update, 2023; 29(5): 634-654.
19. ZENG MF, et al. Stimulated cycle versus artificial cycle for frozen embryo transfer in patients with polycystic ovary syndrome: a Meta-analysis. Gynecological Endocrinology, 2021; 37(4): 294-299.
20. ZHANG Y, et al. Preparation of the endometrium for frozen embryo transfer: an update on clinical practices. Reproductive Biology and Endocrinology, 2023; 21(1): 52.