



A CIÊNCIA DO DESENVOLVIMENTO
GESTACIONAL

Módulo 5

Reprodução Assistida

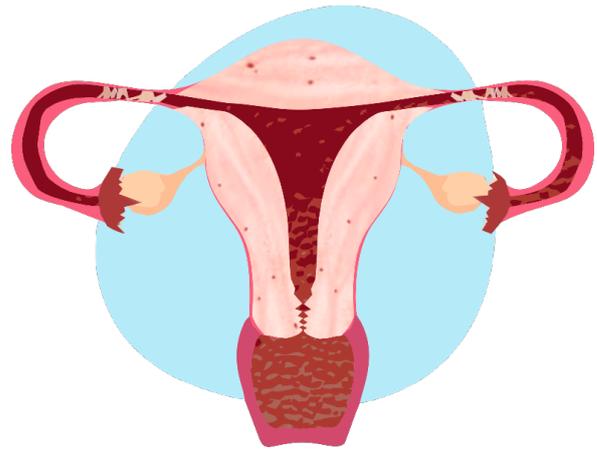
REPRODUÇÃO ASSISTIDA

Neste módulo iremos descrever as tecnologias de reprodução assistida que visam auxiliar casais que encontram dificuldades para atingir uma gestação. A infertilidade conjugal é bem mais comum do que se imagina, ela atinge cerca de um a cada 10 casais em idade reprodutiva. A causa da infertilidade pode ser feminina ou masculina, pode acometer ambos parceiros ou ser desconhecida.

Dentre os fatores femininos de infertilidade, em primeiro lugar podemos citar a idade avançada da mulher. Na sociedade atual, as mulheres estão deixando para planejar e executar sua primeira gravidez cada vez mais tarde. Primeiramente vem a formação universitária, o emprego, a casa, as viagens...e quando ela se dá conta está próxima aos 40 anos de idade, uma etapa da vida em que a mulher já não está no seu apogeu reprodutivo. Isto ocorre porque seu estoque de oócitos já está bem reduzido e a qualidade dos que restaram decaiu muito, o que leva a dificuldades de fertilização, implantação e manutenção da gestação até o nascimento.

Outro fator bastante comum de infertilidade feminina são as trompas ou tubas obstruídas. A obstrução tubária ocorre geralmente por infecções bacterianas, as quais podem ter sido adquiridas por relações sexuais não protegidas, há muito tempo atrás. Estas bactérias permanecem por anos alojadas no interior das trompas produzindo secreções tóxicas, que acabam por obstruir o

canal tubário. A obstrução impede o encontro natural dos espermatozoides com o oócito para que ocorra a fertilização.



Legenda descritiva: trompas obstruídas. A imagem mostra uma ilustração do aparelho reprodutor feminino, com útero e ovários sobre um fundo circular azul claro. A região cervical e o corpo do útero estão coloridos em tons de bege e rosa claro, com alguns pontos mais escuros. O fundo do útero é vermelho escuro. O útero tem formato de uma pera invertida e de suas extremidades superiores direita e esquerda partem as tubas uterinas. Ambas tubas estão obstruídas, com pedaços de tecido uterino coloridos em rosa claro. Os ovários estão demonstrados em dois tons de bege. Eles comunicam-se com as tubas uterinas e estão suspensos por um ligamento dos ovários.

A endometriose é uma doença que acomete um número impreciso de mulheres, pois muitas vezes não há sintomas clínicos graves e passa despercebida. Outras vezes, entretanto, a endometriose causa dores abdominais fortes, particularmente durante a menstruação ou durante uma relação sexual e pode levar à infertilidade. A origem precisa da endometriose é ainda discutida, mas

evidências indicam que o movimento errôneo do fluxo menstrual em direção às trompas, em vez de dirigido à vagina, seja a causa desta condição. O tecido endometrial que normalmente é eliminado na menstruação pode então alojar-se na superfície de órgãos na cavidade pélvica ou abdominal, podendo causar distorção da anatomia e também comprometer o funcionamento tubário. Caso estes fragmentos teciduais se alojem sobre os ovários, eles acabam, por assim dizer, asfixiando as gônadas e prejudicando o crescimento e a maturação e possivelmente a qualidade dos oócitos nelas contidos.

Por fim, outra causa recorrente de infertilidade feminina é a presença de ovários policísticos. Nesta condição, os ovários apresentam vários pequenos folículos, cada um contendo seu oócito, mas, por um distúrbio hormonal, nenhum deles chega ao estágio de maturação necessário para que ocorra a ovulação de um gameta apto à fertilização e ao desenvolvimento embrionário. Assim, mulheres com ovários policísticos podem ovular irregularmente, mês sim, mês não, ou não ovular definitivamente.

E o lado masculino?

Como foi mencionado anteriormente, fatores de infertilidade não são apenas femininos. Na verdade, a mesma proporção deles é masculina.

Dentre os principais fatores masculinos de infertilidade podemos citar também a idade do homem: como entre as mulheres, o avanço da idade masculina está relacionado com uma diminuição na capacidade reprodutiva do indivíduo.

Porém, o homem começa a perder sua capacidade de engravidar a parceira mais tarde e de forma menos acentuada que as mulheres. Entretanto, pesquisas recentes demonstram que com o avançar da idade paterna aumenta as chances de seus filhos apresentarem alterações neurológicas, como déficits cognitivos, esquizofrenia e autismo.

Tabela 1. Relação da idade paterna com a incidência de esquizofrenia e autismo

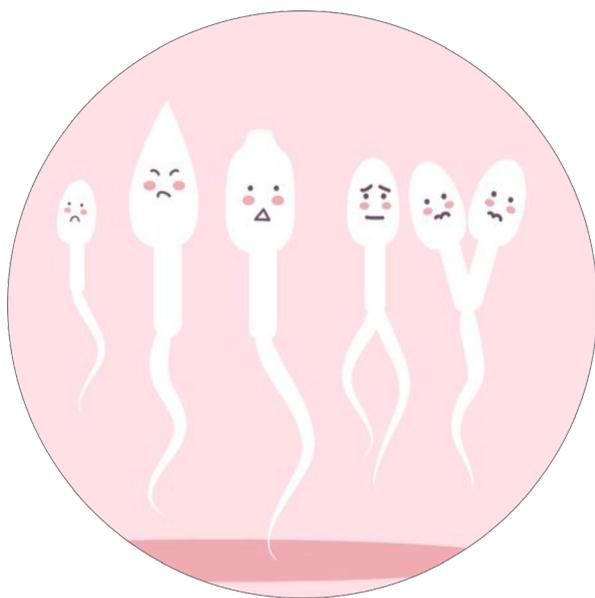
Alterações neurológicas	Incidência na população em geral	Idade paterna	Incidência idade paterna avançada
Esquizofrenia	1:100	+50	1:22
Autismo	1:1000	+40	1:174

Legenda descritiva da tabela: na primeira coluna aparecem as alterações neurológicas esquizofrenia a autismo. Na segunda coluna aparece a incidência na população em geral. Na terceira coluna aparece a idade paterna e na última coluna, a idade paterna avançada. Para esquizofrenia, a incidência na população em geral é de 1:100, e com a idade paterna avançada (acima de 50 anos) a incidência sobe para 1:22. Para autismo, a incidência é de 1:1000 e com o avançar da idade paterna (acima de 40 anos), a incidência sobe para 1: 174. Adaptado de: Kovac JR et al. The effects of advanced paternal age on fertility. *Asian J Androl* 15(6): 723-728, 2013.

Uma grande proporção de problemas de infertilidade masculina está relacionada à qualidade do sêmen. Os problemas do sêmen podem ser divididos em três categorias e podem se apresentar individualmente ou de forma combinada, dificultando ou até impedindo a fertilização natural.

A oligospermia representa uma contagem muito baixa de espermatozoides no ejaculado. Apesar de ser necessário um único espermatozoide para fertilizar um oócito, sua concentração no ejaculado deve ser próxima aos 15 milhões para que

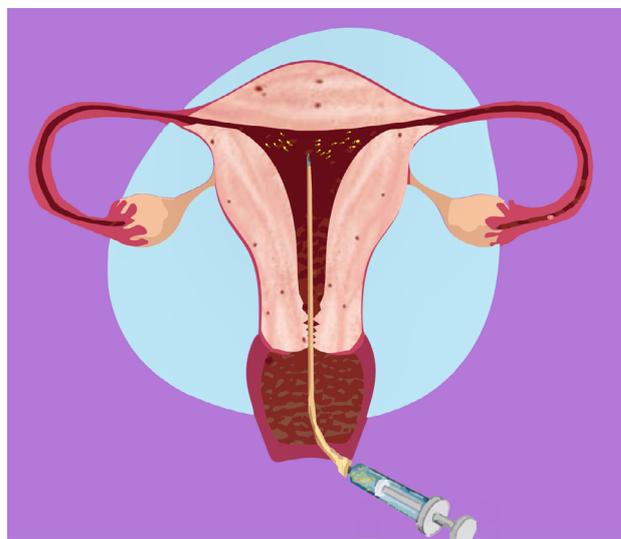
ocorra a fertilização natural. Já o problema da astenospermia significa que o número de espermatozoides pode estar normal, acima de 15 milhões, mas eles não apresentam a motilidade necessária para chegar até o oócito de forma natural. Temos ainda as anomalias de forma dos espermatozoides, caracterizando a teratospermia. Podem ocorrer malformações em diferentes partes da célula espermática, todas elas fundamentais para a fertilização natural. Por fim, pode ocorrer a ausência de espermatozoides no ejaculado, condição chamada de azoospermia. Esta situação pode ser causada por alguma obstrução nos canais que trazem os espermatozoides desde os testículos até o ejaculado, ou por erros na espermatogênese.



Legenda descritiva: ilustração estilizada de um círculo em tons de rosa com cinco espermatozoides brancos de morfologia alterada com faces tristes desenhadas na cabeça. O primeiro possui tamanho muito pequeno; o segundo possui cauda pequena e cabeça em forma de gota; o terceiro possui a cabeça mais quadrada; o quarto possui duas caudas e o quinto possui duas cabeças.

As técnicas mais usuais de reprodução assistida

Todo casal ou paciente aconselhado a submeter-se a alguma técnica de reprodução assistida deverá inicialmente realizar exames laboratoriais e /ou de imagem, conforme solicitado pelo médico especialista. Dependendo do resultado destes exames, a primeira opção de tratamento para engravidar pode ser uma simples inseminação intrauterina.



Legenda descritiva: imagem demonstrando procedimento de inseminação intrauterina. A imagem tem fundo roxo e um círculo azul sob o útero, que está seccionado e colorido em tons de rosa e vermelho. Uma cânula, acoplada a uma seringa, penetra no útero. Pequenos pontos amarelos saindo da cânula representam os espermatozoides. Um oócito é visto na tuba uterina ao lado direito.

Para este tratamento, a mulher deve preencher alguns quesitos. Primeiramente, ela deve ser ainda jovem em termos reprodutivos, ou seja, geralmente ter menos de 35 anos de idade. Além disso, outros fatores imprescindíveis para realização desta técnica são trompas não obstruídas e a

paciente deve estar ovulando normalmente ou responder à indução da ovulação adequadamente. Pelo lado masculino, o parceiro deve possuir sêmen de boa qualidade, particularmente a concentração e a motilidade espermática devem ser padrão ou acima da média, para que haja uma possibilidade razoável de sucesso em termos gestacionais. O procedimento pode ser realizado no consultório médico e a inseminação deve ser feita próximo ao momento da ovulação, de forma a aumentar as chances de fertilização do oócito.

Caso o problema não possa ser resolvido pela inseminação intrauterina existem duas outras opções de tratamento. A primeira delas é o processo de "fertilização in vitro" (FIV), vulgarmente conhecido como bebê de proveta, uma opção comum para mulheres com as trompas obstruídas.

Pacientes aconselhadas a realizar uma FIV devem inicialmente se submeter a um processo de "superovulação controlada". Este procedimento consiste na administração diária de hormônio folículo estimulante (FSH) que irá induzir o crescimento e a maturação de vários folículos ovarianos. O processo é acompanhado por exames de ultrassom de forma a detectar o melhor momento de captura dos oócitos contidos nos folículos em crescimento, através de punções foliculares realizadas no centro de reprodução assistida. A lógica de realizar uma superovulação em um tratamento de infertilidade está no fato de que desta forma a paciente terá não apenas aquele um oócito que matura todo o mês, mas sim um conjunto de muitos gametas, os quais podem ser fertilizados no laboratório e gerar mais embriões, o que aumenta as chances de gravidez. Os

oócitos captados nas punções foliculares são então postos em contato com o sêmen em uma placa de plástico, deixados em uma incubadora para que ocorra a fertilização e os embriões gerados podem ser transferidos para o útero da paciente em várias tentativas de gravidez. A tecnologia da FIV interfere pouco no processo de fertilização natural, visto que o espermatozoide fertilizador continua a ser aquele mais rápido e capaz de penetrar os envoltórios do oócito, para efetivar a fertilização. Para realização da técnica de FIV, a paciente pode ter as trompas obstruídas, mas é imprescindível o parceiro apresentar sêmen de boa qualidade para que ocorra a fertilização.



Legenda descritiva: imagem do procedimento de injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). A imagem tem fundo roxo e no centro aparece a foto circular de um oócito, em preto e branco. Uma agulha contendo um espermatozoide perfura o oócito. A membrana do oócito curva-se em direção ao seu centro.

Quando o problema de infertilidade é a má qualidade do sêmen, como por exemplo, poucos espermatozoides, ou espermatozoides que não se movimentam adequadamente, podemos utilizar a técnica de "injeção intracitoplasmática de

espermatozoides" (ICSI). Nesta metodologia, os espermatozoides são captados um a um por uma fina agulha de vidro com o auxílio de um micromanipulador e um microscópio e colocados individualmente dentro dos oócitos captados na punção folicular. A mulher deve submeter-se ao processo de superovulação e a diferença em relação a técnica de FIV é que na ICSI a fertilização ocorre de forma "forçada" com ajuda do embriologista, o qual seleciona o espermatozoide fertilizador e o introduz no oócito.

Os embriões gerados pelas técnicas de FIV ou ICSI podem ser mantidos no laboratório por até seis ou sete dias após a fertilização. Passado este tempo eles morreriam, pois não há condições de mantê-los nutridos na incubadora. Durante este período de até uma semana, o zigoto sofre as clivagens, divisões celulares que levam até a formação do blastocisto. Este é o estágio embrionário no qual geralmente se dá a transferência do embrião para o útero da futura mãe. A transferência de um único blastocisto é recomendada, pois diminui muito as chances de uma gestação gemelar.

Através da reprodução assistida também é possível evitar o nascimento de bebês com alterações genéticas em famílias que possuam alterações transmitidas hereditariamente, ou seja, famílias em que sabidamente ocorrem casos de alterações transmitidas dos pais para os filhos. A partir de uma análise genética realizada em algumas células do embrião, pode-se detectar anomalias cromossômicas ou genéticas. Esta técnica chama-se "diagnóstico genético pré-implantacional" (PGD). Como os embriões possuem muitas células, eles podem doar algumas poucas para o exame genético, sem comprometer sua capacidade de desenvolvimento. Após a remoção das

células, o embrião "aguarda" os resultados dos exames genéticos em cultura no laboratório ou é submetido à criopreservação, uma tecnologia na qual células, tecidos, gametas ou embriões ficam armazenados a temperaturas de -196°C em nitrogênio líquido. Assim, apenas embriões que não apresentarem a(s) anomalia(s) pesquisada(s) são transferidos para a mulher.

Os embriões de boa qualidade e sem a(s) anomalia(s) genética(s) em questão e que não são transferidos, são guardados criopreservados em um botijão contendo nitrogênio líquido, onde podem permanecer por muitos anos sem que haja qualquer comprometimento de sua capacidade de desenvolvimento.

Por fim, uma dúvida recorrente em casais que necessitam fazer alguma técnica de reprodução assistida: bebês nascidos através de alguma técnica de reprodução assistida possuem maiores chances de apresentar alguma alteração física ou comportamental causada por estes tratamentos?



Legenda descritiva: na ilustração aparece uma médica em roupas verdes e de jaleco branco realizando uma ultrassonografia em uma gestante, que está deitada com panos verdes cobrindo os seios e a pelve. Um homem de blusa vermelha e calça marrom aparece em pé ao lado da gestante, observando o exame. Ao lado da médica está um monitor com fundo preto mostrando a imagem de um feto em cinza com um coração cinza ao lado. No fundo da sala há uma grande janela, com cortinas azuis abertas e imagem de prédios ao fundo.

Não, não existem evidências de problemas maiores em bebês e adultos causados diretamente pelas tecnologias de reprodução assistida. Existem situações, entretanto, que favorecem o aparecimento de distúrbios, particularmente neurológicos ou cardiovasculares. Estas situações devem, portanto, ser discutidas com o médico especialista anteriormente ao procedimento de reprodução assistida.