

**MEDICINA REPRODUTIVA MODERNA**  
*MODERN REPRODUCTIVE MEDICINE*

Lister de Lima Salgueiro\*

A especialidade de Medicina Reprodutiva é provavelmente a especialidade médica mais recente e talvez a que mais se desenvolveu nos últimos anos. A primeira criança nascida em decorrência desta técnica, chamada Louise Brown, completou no ano passado 30 anos de vida. Neste período muitas descobertas foram feitas e muitas estão por vir.

Nos últimos cinco anos novas frentes de pesquisa surgiram e hoje temos um maior conhecimento e tecnologia para enfrentar os problemas de infertilidade. Dentre as últimas novidades podemos citar as técnicas de congelamento de gametas e embriões, as pesquisas genéticas nos embriões, os novos conhecimentos sobre genética na infertilidade, as modernas técnicas de avaliação dos embriões, os novos protocolos de estimulação ovariana, a perspectiva de avaliação da reserva ovariana, a abordagem imunológica da reprodução e as perspectivas futuras com o uso das células tronco em reprodução. Cada um desses assuntos por si só poderia ser descrito em um livro, por isso procuraremos descrever sucintamente cada um deles.

**Técnicas de congelamento de gametas e embriões**

A técnica de congelamento de espermatozoides tem mais de 200 anos, e a técnica de congelamento existe há pelo menos 25 anos. Por outro lado, sempre houve uma dificuldade para o congelamento dos óvulos por um detalhe técnico. O óvulo, a maior célula do corpo humano, é formada praticamente por água e, durante o congelamento tradicional, em que a diminuição da temperatura é lenta, pode ocorrer a formação de espículas que podem destruir a célula. Com a evolução da técnica se passou a fazer o congelamento ultra-rápido, com diminuição abrupta da temperatura, a qual é chamada de vitrificação. Desse modo, a formação do gelo é muito rápida e sem formação de espículas, o que favorece a preservação celular. Com isso, hoje é possível congelar óvulos mantendo suas características vitais, tornando estas células similares às células manipuladas a fresco.

Com esta técnica podemos preservar a fertilidade de uma mulher jovem que deseja protelar sua fertilidade para preservar sua capacidade reprodutiva em casos onde a paciente se submeterá a tratamentos radio ou quimioterápicos, em casos com excesso de óvulos ou em casos de doação de óvulos, para aplacar as críticas religiosas de manipulação e congelamento de embriões assim como para evitar pendências jurídicas sobre os embriões congelados.

**Pesquisas genéticas nos embriões**

Hoje sabemos que a chance de ocorrer uma síndrome genética é de 0,54% em reprodução assistida, menos que na natureza (2% a 4%), pela melhor escolha dos gametas e embriões a serem utilizados. Por outro lado, sabemos que a presença de aneuploidias é responsável por 65% dos abortamentos no primeiro trimestre de gravidez.

A técnica de Diagnóstico Genético Pré-implantacional (PGD) permite fazer uma avaliação de certas alterações genéticas nos embriões por intermédio da avaliação de uma

única célula do embrião. O único problema é que existem cerca de 70 sondas a serem testadas e somente 9 podem ser usadas simultaneamente em cada célula. Por isso, esta técnica só está indicada em casos específicos, onde se suspeita que existam alterações genéticas no embrião. Basicamente, podem ser aplicadas duas técnicas de avaliação: o FISH (hibridização *in situ*) e o PCR (reação em cadeia da polimerase). A primeira avalia alterações no número de cromossomos e pode definir também o sexo do embrião. A segunda avalia trechos específicos do DNA que contêm alterações. Nos próximos anos poderemos fazer uma avaliação completa do DNA por um único exame chamado de CGH (ou varredura dos cromossomos).

**Novos conhecimentos sobre genética na infertilidade**

Um dos campos que mais se desenvolve na área de reprodução é a genética reprodutiva. Hoje sabemos que microdeleções na área conhecida como AZF, no braço longo do cromossomo Y, podem levar à infertilidade masculina em menor ou esterilidade em maior grau. Também sabemos que a combinação de aminoácidos do tipo serina ou asparagina no cromossomo 2 pode definir o genótipo dos receptores do FSH, definindo assim o perfil de resposta à estimulação ovariana. Mulheres com genótipo serina/serina respondem excessivamente à estimulação enquanto que mulheres com genótipo asparagina/asparagina são más respondedoras. Muitas outras doenças estão sendo decifradas através da localização de sua alteração genética. Hoje se sabe que a esquizofrenia, por exemplo, advém de uma alteração no cromossomo 6. Com esses dados podemos escolher o protocolo de estimulação mais adequado para cada paciente, evitando o aparecimento da Síndrome de Hiperestimulação Ovariana (SHO).

**Modernas técnicas de avaliação dos embriões**

Um dos principais desafios na Medicina Reprodutiva é como escolher o ou os melhores embriões a serem transferidos com objetivo de conseguir uma gravidez saudável sem que seja múltipla.

Até o momento a avaliação é subjetiva pela observação do embriologista. Ele avalia as condições de tamanho e número das células, presença de alterações celulares, presença de fragmentação e outras possíveis alterações. Com a evolução de certos aparelhos, pesquisadores passaram a estudar melhor a fisiologia dos embriões.

**Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 12, n. 1, p. III - IV, 2010**

\*Andrologista e ginecologista com especialização em Medicina Reprodutiva pela OMS, diretor clínico da Clínica Fértilis de Medicina Reprodutiva, responsável pelo Depto. de Informática das Sociedades Brasileiras de Reprodução Humana (SBRH) e Assistida (SBRA).

Contato:  
Clínica Fértilis de Medicina Reprodutiva Sorocaba-SP  
Rua Antonio Soares, 232 Sorocaba-SP 18.040-570  
E-mail: fertilis@globocom

Com isso, meios de cultura foram produzidos especificamente para cada fase do desenvolvimento embrionário, melhorando as condições de cultura e desenvolvimento. Do mesmo modo, passamos a verificar como os embriões se comportavam em cultura, do que se alimentavam e o que excretavam durante este período.

Hoje é possível “medir” os metabolitos do embrião através de espectrofotometria e aplicar os resultados em tabelas, comparando com embriões que tiveram sucesso na obtenção da gravidez. Essa técnica é chamada Metabolomics. Podemos avaliar também as proteínas secretadas pelo embrião num processo similar chamado Proteinomics. Se a avaliação for genética temos os Genomics e, para isso, precisamos usar o PGD descrito acima.

Outra técnica interessante é o Polscópio, onde se utiliza um microscópio com contraste de fase especial para visualizar o fuso meiótico e outras partes do óvulo ou embrião. Depois de certas medições podemos descartar certos óvulos defeituosos.

### **Novos protocolos de estimulação ovariana**

Até recentemente utilizávamos basicamente dois protocolos de indução da ovulação. No primeiro, chamado de longo, fazemos o bloqueio do eixo hipotálamo-hipófise-ovários com análogos do GnRH seguido de estimulação ovariana e, no segundo, chamado de curto, fazemos a estimulação ovariana seguida do bloqueio hipofisário com antagonistas ou agonistas do GNRH.

Com a descoberta de novos aspectos fisiológicos da ovulação podemos manipular os ciclos ou preparar melhor a resposta ovariana. Uma das técnicas mais interessantes nesse campo é o CRASH ou Luteólise. Partindo do princípio de que os óvulos em crescimento no final do ciclo anterior podem sobrepujar os óvulos em crescimento na parte inicial do ciclo, podemos bloquear este crescimento do ciclo anterior e utilizar somente os óvulos deste ciclo. Este bloqueio pode ser feito com altas doses de agonistas do GNRH, com estradiol e com anticoncepcional oral. Este protocolo é utilizado em mulheres jovens (<35 anos), com FSH normal e baixa resposta ovariana.

Outra técnica interessante se baseia no fato que a presença de testosterona nos ovários facilita a receptividade dos receptores do FSH, melhorando o recrutamento. Entretanto, a manutenção desses níveis elevados causa alterações na qualidade dos óvulos, como ocorre na Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP). Podemos, então, administrar testosterona antes ou na fase inicial do ciclo para melhorar o recrutamento e depois proceder com a estimulação normal.

### **Perspectivas de avaliação da reserva ovariana**

Sabemos que a mulher tem um número limitado de óvulos que são utilizados a cada ciclo. Por volta da puberdade existem 400 mil óvulos e a cada ovulação entre oitocentos e mil óvulos são recrutados. De um modo geral, podemos avaliar a capacidade ovulatória através da avaliação da reserva ovariana. O teste mais usado é a dosagem do FSH no terceiro dia do ciclo. Valores acima de 15 indicam deficiência ovulatória. Testes dinâmicos com drogas indutoras da ovulação também podem

avaliar a resposta dos ovários.

Mais recentemente, marcadores da função ovariana também têm sido utilizados, como a dosagem da Inibina e do Hormônio Anti-Mülleriano (AMH). Outros testes como avaliação do número de folículos e do volume ovariano através do ultrassom também podem contribuir com a avaliação da reserva ovariana.

### **Abordagem imunológica da reprodução**

Pesquisas demonstraram que um dos fatores para o acontecimento do abortamento de repetição é a presença de fatores imunológicos envolvidos no processo de nidação e manutenção da gravidez. Em termos técnicos, o complexo formado para o desenvolvimento do embrião é considerado um “enxerto” para o organismo materno e seu desenvolvimento está diretamente correlacionado com a capacidade de reconhecimento do corpo materno para que ocorra a “permissão” para sua evolução. Em caso contrário pode ocorrer uma “rejeição” com perda da gravidez. Os mecanismos mais comuns para esta “rejeição” são a autoimunidade, as trombofilias e a aloimunidade. Na autoimunidade os sistemas de defesa do organismo “atacam” o embrião através de células matadoras naturais (células Killer), ou por anticorpos não específicos (antitireoideanos) ou nucleares (FAN).

Nas trombofilias a presença de alterações nas concentrações de antifosfolípides (anticardiolipina, antifosfatidilserina) altera aspectos da coagulação. Na aloimunidade existe compatibilidade celular (HLA) entre o casal, o que levaria a uma formação de um embrião muito similar às características maternas e o qual poderia não ser reconhecido pelo corpo materno sendo rejeitado.

Apesar da grande divulgação desses estudos, no Brasil ainda é uma técnica considerada experimental e carente de estudos mais abrangentes para podermos definir com precisão quais casais necessitarão efetivamente desse tipo de tratamento.

### **Perspectivas futuras com o uso das células tronco em reprodução**

Pesquisas recentes demonstraram que é possível produzir espermatozoides a partir de células tronco não necessariamente embrionárias. Pesquisadores de São Paulo conseguiram formar espermatozoides, óvulos e corpos embrioides a partir de células tronco de camundongos. Também conseguiram produzir espermatozoides humanos a partir de células tronco humanas derivadas de células tronco de polpa de dente, as quais foram injetadas em testículos de ratos que serviram como veículo para o crescimento dos gametas.

Mais recentemente, um pesquisador inglês revelou que teria feito espermatozoides humanos funcionais a partir de células tronco embrionárias humanas. Dias depois o artigo foi retirado da revista por falta absoluta de provas, revelando ser mais uma fraude científica.

De qualquer modo, essas pesquisas abrem um campo futuro imenso no sentido de se criar gametas e embriões a partir de células somáticas do organismo, o que poderia perpetuar a capacidade reprodutiva do ser humano.