

INFERTILIDADE FEMININA: IDADE MATERNA AVANÇADA E DIAGNÓSTICO DE ANEUPLOIDIAS

Ciências da Saúde, Edição 116 NOV/22 / 24/11/2022

REGISTRO DOI: 10.5281/zenodo.7357378

Juliana Tomé da Silva¹

Priscila Ferreira Silva²

Danielli Oliveira Prado³

RESUMO

A infertilidade humana tem se tornado uma grande preocupação na atualidade, sendo hoje considerada em muitos países problema de saúde pública. Dados da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana de 2019 indicavam que a chance de um casal sexualmente ativo engravidar naturalmente era de apenas 20% e segundo a OMS aproximadamente 15% da população mundial já era infértil em 2020. Sendo que, as causas desse problema se dividem entre 35% em mulheres, 35% em homens e 30% sem causa aparente (MATOS; 2019)¹.

Este projeto busca estudar dados sobre as principais causas da infertilidade feminina, tendo como foco a idade materna avançada e o diagnóstico de aneuploidias, que cada vez mais tem sido utilizado em gestantes com idade avançada para detecção de doenças fetais e principalmente para o diagnóstico embrionário pré-implantacional, aumentando as taxas de sucesso no tratamento da infertilidade.

Utilizando o método de pesquisa descritiva, este estudo trará dados sobre o tema

tendo como objetivo descrever alternativas para casais que enfrentam a infertilidade, além de ressaltar os benefícios do diagnóstico genético pré-implantacional de embriões.

Palavras-chave: Infertilidade, aneuploidias, reprodução humana.

ABSTRACT

Human infertility has become a major concern today, and is now considered a public health problem in many countries. Data from *the Brazilian Society of Human Reproduction in 2019* indicated that the chance of a sexually active couple getting pregnant naturally was only 20% and according to the WHO approximately 15% of the world's population was already infertile in 2020. The causes of this problem are divided. between 35% in women, 35% in men and 30% with no apparent cause (MATOS; 2019)¹.

This project seeks to study data on the main causes of female infertility, focusing on advanced maternal age and the diagnosis of aneuploidies, which have been increasingly used in pregnant women at an advanced age for the detection of fetal diseases and especially for the pre-embryonic diagnosis. -implantation, increasing success rates in the treatment of infertility.

Using the method of descriptive research, this study will bring data on the subject with the objective of describing alternatives for couples facing infertility, in addition to highlighting the benefits of preimplantation genetic diagnosis of embryos.

Keywords: Infertility, aneuploidies, human reproduction.

INTRODUÇÃO

A infertilidade humana atualmente é considerada pela OMS como uma patologia em indivíduos que mantém relações sexuais ativas por 12 meses e ainda assim não conseguem engravidar naturalmente. Este dado é aplicado para mulheres com até 35 anos de idade, sendo que em mulheres com idade

superior, após 6 meses de tentativas de engravidar com relações sexuais regulares e desprotegidas, já podem ser consideradas inférteis².

Já a infertilidade feminina, afeta no mínimo cerca de 10% da população mundial, sendo que este valor é subestimado, pois não é possível mensurar com precisão, tendo em vista que, muitas mulheres não procuram tratamento e por consequência, não possuem diagnóstico. Por isso, existe a dificuldade de compilar todos os dados existentes de uma maneira global.²

Dentre os principais fatores de infertilidade feminina, observamos: alterações ovulatórias, obstrução e lesão nas tubas uterinas, anomalias uterinas, endometriose, obesidade e idade avançada (principalmente após os 35 anos) ou devido a perda da qualidade dos oócitos, que é impactada própria idade avançada, exposição ambiental, qualidade de vida, entre outros fatores.²

Diante de todas essas dificuldades relatadas, tem se tornado cada vez mais frequente o uso de métodos de reprodução assistida como a fertilização *in vitro* (FIV), inseminação intrauterina (IIU), injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) e relação sexual programada. Neste estudo buscamos como foco principal a técnica de fertilização *in vitro* com a injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) seguida de biópsia embrionária. Essas técnicas permitem uma melhor recuperação nas taxas de gestação em mulheres com idade avançada, além de evitar a transferência de embriões aneuploides e conseqüentemente, possíveis abortos e gestações com fetos com anomalias.³

Com as técnicas de reprodução assistida e aumento dos casos de alterações cromossômicas, surgiu em 1960 a ideia de diagnóstico genético embrionário pré-implantacional, com a determinação do gênero de embriões de coelhos, feita por Edwards e Gardner. Porém, somente entre 1980 e 1990, é que surgiu a hipótese de diagnóstico de doenças genéticas nos embriões *in vitro* de humanos, com o desenvolvimento das técnicas de FIV e ICSI.³

Nos primeiros dias de desenvolvimento embrionário humano, as alterações cromossômicas numéricas podem ocorrer e são as principais causas de aborto

no primeiro trimestre de gestação. Com a idade materna avançada, as aneuploidias são as manifestações genéticas mais comuns nos embriões, e a estimativa é que mais da metade dos embriões produzidos por fertilização *in vitro* em mulheres dessa faixa etária (a partir de 35 anos) são aneuplóides. ⁴

O uso do diagnóstico pré-implantacional para triagem de aneuploidias (PGT-A) apresenta diminuição no número de abortos, maiores taxas de sucesso gestacional e redução no tempo de tratamento da infertilidade. ⁴

Como problema de saúde pública mundial, estudar sobre a infertilidade é muito importante na atualidade, visto que cada vez mais mulheres estão adiando a gravidez seja por opção pessoal, profissional, socioeconômica ou falta de parceiros(as). Por isso, quando focamos na idade materna avançada este assunto se torna ainda mais relevante, tendo em vista que, a modernidade está fazendo com que a gestação seja cada vez mais tardia e conseqüentemente, as taxas de fertilidade diminuem em paralelo ao envelhecimento feminino. ⁴

Associada diretamente a esse contexto, as aneuploidias, que são as anomalias genéticas mais comuns em seres humanos. Sendo assim, esmiuçar sobre o diagnóstico destas é extremamente necessário, a fim de evitar abortos, perdas gestacionais e até mesmo patologias genéticas conhecidas pelo histórico familiar. ⁴

Este estudo busca compilar, dissertar estudos e artigos sobre o tema, com o objetivo de esclarecer quais são os principais problemas associados à idade materna avançada e a infertilidade feminina, bem como indicar possíveis soluções para o contexto.

OBJETIVOS

Geral

Com este projeto visamos explorar dados e artigos a fim de elucidar os benefícios do PGT-A na fertilização *in vitro*, pelo rastreio de aneuploidias em mulheres com idade avançada a fim de diminuir taxa de abortos e perdas gestacionais e

menos tempo de tratamento de fertilização, juntamente com um compilado de informações recentes sobre infertilidade e suas causas.

Específicos

- Descrever causas de infertilidade feminina
- Trazer estudos sobre os temas infertilidade, idade materna avançada e diagnóstico de aneuploidias.
- Descrever e relacionar os dados a fim de demonstrar os benefícios do diagnóstico de aneuploidias pré-implantação.
- Descrever métodos de reprodução assistida
- Descrever análise genética PGT-A
- Discutir possíveis melhorias e maior uso da prática de diagnóstico embrionário pré-implantação relacionando a maior qualidade dos embriões e diminuição do tempo de tratamento reprodutivo.

METODOLOGIA

Através de pesquisa descritiva por meio de banco de dados eletrônicos, tendo como sites principais National Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Google

Acadêmico, utilizando as palavras-chaves em português e em inglês para abrangência de dados da pesquisa.

Como estratégia de busca foram utilizadas as seguintes palavras e frases: infertilidade, idade materna avançada, diagnóstico de aneuploidias, e também utilizei em inglês Infertility, aneuploidies, human reproduction. In vitro fertilization, preimplantation genetic diagnosis.

Após o levantamento de artigos será desenvolvida a revisão e organização dos dados para conclusão deste projeto.

DESENVOLVIMENTO

1.1 Infertilidade feminina

A infertilidade, é determinada em casais que tentam engravidar através de relações sexuais regulares sem métodos contraceptivos pelo período de 12 meses sem gestação. Pode ter como causa inúmeros fatores, como o estilo de vida atual e a exposição à agentes patogênicos, contraceptivos, obesidade, estresse, patologias como endometriose, síndrome de ovário policístico, disfunção tireoidiana, idade materna avançada, entre outros. ⁵

A Organização Mundial de Saúde estima que entre 50 e 80 milhões de pessoas em todo o mundo possuem dificuldade de se reproduzir, sendo que estes números só tendem a aumentar, principalmente quando a infertilidade feminina é investigada. ⁶

A idade materna avançada traz consigo alguns dificultadores para a concepção, um dos maiores empecilhos observados nos oócitos são as espécies reativas de oxigênio em níveis elevados devido ao estilo de vida que a mulher levou ao longo dos anos, mas também pela idade propriamente dita. Torna-se fácil visualizar a diminuição do potencial do oócito a impulsionar o crescimento saudável do embrião. ²

Com a diminuição da qualidade oocitária, são observadas alterações morfológicas e funcionais nos oócitos, como o aumento de disfunções mitocondriais, estas causadas pelo envelhecimento das células somáticas e acúmulo de deleções ou mutações do DNA mitocondrial, bem como a redução da função da cadeia respiratória. Assim como o restante de nossas células, os oócitos de uma mulher com idade avançada tendem a perder sua qualidade, além dos fatores internos, como a reprodução celular, perdem sua eficiência com o avançar da idade, as células reprodutivas “envelhecidas” perdem sua eficiência.

2

Deste modo a idade materna avançada está diretamente ligada a infertilidade, a perda da qualidade oocitária e as aneuploidias ou alterações cromossômicas, tornando o PGT-A (diagnóstico embrionário préimplantacional para aneuploidias) algo essencial no processo reprodutivo, principalmente em mulheres que fazem parte deste perfil, acima de 35 anos, dado que as taxas de

repetidas falhas no processo de reprodução assistida estão relacionadas com mulheres em idade avançada que acabam gerando cerca de 57% de embriões com anomalias genéticas.²

1.2 Laboratório: Fertilização *In Vitro*

Frequentemente indicada para gestações de casais inférteis e com idade materna avançada, a Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI), tem cada vez mais se popularizado, devido às suas altas taxas de sucesso.⁷

Nesta técnica um único espermatozóide é injetado no interior do oócito, diferentemente da *FIV* simples em que é esperado que o espermatozoide fecunda naturalmente o oócito.⁷

Para realizar a ICSI, deve ocorrer a obtenção dos gametas. No caso dos homens, podem ser obtidos via masturbação ou punção testicular e nas mulheres, é realizada a estimulação da ovulação através de medicamentos à base de hormônios. A coleta é feita com o auxílio de um ultrassom transvaginal quando os oócitos estão em um tamanho/desenvolvimento adequado.⁷

Após a coleta dos gametas, o material masculino passa pelo processamento seminal e são selecionados os melhores espermatozoides para a técnica. Já os oócitos passam por um processo chamado de desnudação, onde as células do *complexo cúmulos corona* são removidas e a maturação oocitária é definida. Após essa etapa, os oócitos que tem a maturação ideal são levados para a injeção intracitoplasmática de espermatozoides.⁷

O embrião é armazenado em uma estufa/incubadora com temperatura controlada até que esteja pronto para ser transferido para a genitora ou congelado, entre 3 e 7 dias após a fecundação.⁷

É possível que seja realizada a biópsia embrionária enquanto o embrião esteja no estágio de blastocisto, ou seja, antes da transferência embrionária. Um pequeno fragmento é retirado e posteriormente se realiza a análise genética. Levando em consideração o aumento de aneuploidias em mulheres de idade materna

avançada, essa técnica é realizada a fim de diminuir abortos e síndromes genéticas.⁷

1.3 Diagnóstico embrionário (PGT)

O teste genético pré-implantacional (PGT) é uma técnica complementar que analisa as células embrionárias retiradas na biópsia durante o cultivo dos embriões para rastreio de doenças genéticas. Pode aumentar as chances de gravidez, diminuir o risco de abortos, identifica o embrião mais saudável reduzindo as tentativas de gravidez para chegar no objetivo no processo de *FIV*.⁸

O PGT é dividido em teste genético para rastreio de aneuploidias (PGT-A), teste genético para detecção de embriões monogênicos (PGT-M), e o teste genético para detecção das alterações estruturais cromossômicas (PGT-SR).⁸

O PGT-A é um teste de triagem para alterações cromossômicas ou aneuploidias, usado em casos de idade materna avançada, falhas de implantação repetidas, abortos recorrentes, fator masculino grave ou cariótipo alterado.⁸

Um embrião euploide, é aquele que apresenta um par de cada cromossomo. A ausência de um cromossomo se determina como monossomia e, um cromossomo a mais se caracteriza como trissomia. Sendo assim, no PGT-A é possível realizar o rastreio de ganho ou perda de segmentos cromossômicos, como trissomias ou monossomias.

Algumas principais síndromes decorrentes dessas alterações são: Síndrome de Down, Edwards, Patau, Turner, Klinefelter.⁸

O teste genético para aneuploidias se inicia a partir da biópsia embrionária na fase de blastocisto. Serão coletadas as células do trofoblasto embrionário, ou seja, que formarão a placenta. As células são encaminhadas para o laboratório de análise genética onde será realizada a amplificação e sequenciamento desse material sendo possível a detecção dessas aneuploidias.⁸

Por fim, os especialistas emitem o laudo para que a clínica e a paciente possam através dessas informações escolher os embriões mais viáveis e saudáveis para serem transferidos, a fim de gerar uma gestação saudável. *

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o estilo de vida atual e as mudanças no papel da mulher perante a sociedade, outrora apenas prover filhos e agora cada vez mais tem sido de inserção no mercado de trabalho, prover o sustento de um lar, as gestações têm ficado em segundo plano, ou deixadas para uma época considerada mais tranquila da vida, após estudos e estabilização no mercado de trabalho, traz consigo a necessidade de especialização em processos reprodutivos, e mais do que isso melhoramento das taxas de sucesso, aperfeiçoamento de técnicas para que se torne cada vez mais viável a gestação tardia.

Os dados discutidos neste projeto também alertam sobre a infertilidade, como tem se tornado cada vez mais observada e buscar meios de aumento de sucesso nas técnicas de reprodução, são essenciais para a vida humana.

A técnica de diagnóstico de aneuploidias se mostra muito importante no sucesso da reprodução *in vitro*,

principalmente quando há registros de abortos ou infertilidade, para elucidar possíveis causas e aumentar as taxas de êxito para pessoas que buscam a reprodução.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MATOS, FERNANDA Infertilidade Como enfrentar um diagnóstico e buscar tratamento adequado. SBRA Associação Brasileira de Reprodução Assistida, 2019 <https://sbra.com.br/noticias/infertilidade-como-enfrentar-o-diagnostico-e-buscar-o-tratamento-adequado/>
2. MOREIRA-PINTO, Beatriz et al. State of the art: oxidative stress role on female fertility Estado da arte: o papel do stress oxidativo na infertilidade feminina. Acta Obstet Ginecol Port, v. 15, n. 2, p. 149-160, 2021.

3. POMPEU, Tainã Naiara; VERZELETTI, Franciele Bona. Diagnóstico genético pré-implantacional e sua aplicação na reprodução humana assistida. *Reprodução & Climatério*, v. 30, n. 2, p. 83-89, 2015.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413208715000436>

4. RUBIO, Carmen et al. In vitro fertilization with preimplantation genetic diagnosis for aneuploidies in advanced maternal age: a randomized, controlled study. *Fertility and sterility*, v. 107, n. 5, p. 1122-1129, 2017.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0015028217302546>

5. SILVESTRIS, Erica et al. Obesity as disruptor of the female fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology*, v. 16, n. 1, p. 1-13, 2018.

6. FESAHAAT, Farzaneh; MONTAZERI, Fateme; HOSEINI, Seyed Mehdi. Preimplantation genetic testing in assisted reproduction technology. *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*, v. 49, n. 5, p. 101723, 2020.

7. Dr. Rodrigo da Rosa Filho (CRM 119789) O que é ICSI, 2019

<https://materprime.com.br/o-que-e-icsi/>

8. Passo a passo do PGT-A Como é realizado o teste genético que analisa os embriões na FIV? POSTED ON 24 AGOSTO, 2016 BY IGENOMIX

<https://www.igenomix.com.br/blog/passo-a-passo-do-pgs/>

¹ Discente da Universidade Anhembí Morumbi, São Paulo/SP, Brasil

² Docente da Universidade Anhembí Morumbi, São Paulo / SP, Brasil

³ Especialista em Embriologia pela Associação Instituto Sapientiae, São Paulo/SP, Brasil

RevistaFT

A RevistaFT é uma Revista Científica Eletrônica Multidisciplinar Indexada de Alto Impacto e Qualis “B”. Periodicidade mensal e de acesso livre. Leia gratuitamente todos os artigos e publique o seu também [clcando aqui](#).

Contato

Queremos te ouvir.

WhatsApp: 11 98597-3405

e-Mail: contato@revistaft.com.br

ISSN: 1678-0817

CNPJ: 45.773.558/0001-48



Copyright © Editora Oston Ltda. 1996 - 2022

Rua José Linhares, 134 - Leblon | Rio de Janeiro-RJ | Brasil