

# Casal infértil: uma visão geral

GILBERTO DA COSTA FREITAS

Doutor em Obstetrícia e Ginecologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), Serviço de Reprodução Humana do Centro de Referência da Saúde da Mulher (CRSM), São Paulo

ARTUR DZIK

Mestre e doutor em Obstetrícia e Ginecologia pela FMUSP, Serviço de Reprodução Humana do CRSM, São Paulo

MÁRIO CAVAGNA

Doutor em Obstetrícia e Ginecologia pela FMUSP, Serviço de Reprodução Humana do CRSM, São Paulo

## Considerações

Há mais de seis milhões de casais que possuem algum tipo de impossibilidade para engravidar. Em geral, 1 em cada 10 casais possui alguma dificuldade de concepção. Para uma proporção significativa desses casais, a angústia pessoal é composta pelo estigma social, que pode ter conseqüências sérias a longo prazo. Portanto, não constitui nenhuma surpresa que a busca por novas tecnologias em reprodução esteja crescendo e despertando tanto interesse na comunidade científica internacional. Nos últimos anos, testemunhamos vários avanços em medicina reprodutiva. O maior, mais publicado e celebrado marco nessa área, sem dúvida, foi a fertilização *in vitro* (FIV), o que intensificou a esperança e o desejo dos casais em solucionar seus problemas de fertilidade.

A infertilidade é a incapacidade de o casal conceber após um ano de relações sexuais não protegidas em mulheres com idade inferior a 35 anos, ou após seis meses em mulheres com idade acima de 35 anos, ou ainda a incapacidade de levar uma gravidez a termo. Aqueles casais que possuem algumas doenças com reconhecida correlação com a fertilidade, como endometriose, ovários policísticos, alterações no padrão espermático do marido (fator masculino), ciclos irregulares, ligadura tubária prévia etc., não necessitam aguardar o período tradicional para iniciar uma investigação. Nessas situações, a compreensão de que os procedimentos de baixa complexidade (relação sexual programada e inseminação artificial) devam ser priorizados perde seu significado,

ou seja, algumas situações clínicas nos orientam a decidir de forma coerente por procedimentos de alta complexidade (FIV/ICSI) já na primeira consulta. É muito importante encontrar um especialista em medicina reprodutiva com a experiência necessária que responda adequadamente a suas necessidades de diagnóstico e tratamento.

## Diagnóstico

Orientar o prognóstico de concepção (chances de engravidar) parece ter maior importância nos dias de hoje. Fatores como a idade da mulher e o tempo de infertilidade constituem dois dados de importância maior, quando o objetivo é, pelo menos, traçar um prognóstico de gravidez. O roteiro de investigação pode ser dividido em três categorias:

**Exames anormais que possuem uma correlação estabelecida com a fertilidade** – Por exemplo: espermograma, histerossalpingografia, diagnóstico de ovulação (ultra-som ou dosagens hormonais). Em cada caso, quando o resultado é, sem dúvida alguma, anormal (ausência de espermatozóides, obstrução bilateral nas trompas ou falta de ovulação), a fertilidade está indiscutivelmente impedida e necessita de algum tipo de tratamento.

**Exames anormais que não possuem uma correlação consistente com a fertilidade** – Por exemplo: teste pós-coito, achado de endometriose leve, teste de penetração espermática, histeroscopia e análise de anticorpo antiespermatozóide. Para esses exames, os resultados anormais frequentemente estão associados à gravidez sem qualquer tratamento.

**Exames anormais que não parecem ter correlação com a fertilidade** – Por exemplo: biópsia do endométrio e diagnóstico de varicocele (varizes nos testículos). Para esses exames, quando alterados, não existem dados suficientes para confirmar uma correlação com a fertilidade.

## Tratamento

Estabelecido um diagnóstico, decidir o melhor tratamento pode não ser uma tarefa fácil. O mais importante é saber se realmente há necessidade de algum tipo de tratamento e, então, determinar se o tratamento poderá aumentar a probabilidade de gravidez. Devemos enfatizar que 14% a 20% dos casais com infertilidade sem causa aparente engravidarão no primeiro ano e 25% a 30%, em dois anos.

**Infertilidade por anovulação crônica** – Existem vários esquemas de tratamento e também vários tipos de medicamentos. Nessa situação, o principal objetivo é promover o crescimento dos folículos e induzir a ovulação. Normalmente associamos a indução da ovulação às técnicas de baixa ou alta complexidade.

**Infertilidade por doença tubária** – Nem sempre é possível o tratamento das alterações nas trompas. A possibilidade do tratamento cirúrgico fica reservada praticamente a algumas mulheres que fizeram ligadura tubária previamente. Nesta situação, o melhor tratamento são as técnicas de alta complexidade (FIV/ICSI).

**Infertilidade masculina** – Casos de diminuição dos espermatozoides podem ser tratados tanto com técnicas de baixa como de alta complexidade, dependendo da gravidade do diagnóstico. Mais recentemente, o melhor tratamento são as técnicas de reprodução assistida que permitem que apenas um espermatozoide seja injetado dentro do óvulo (injeção intracitoplasmática de espermatozoide [ICSI], técnica que revolucionou o tratamento da infertilidade masculina).

**Infertilidade sem causa conhecida** – Normalmente tratamos a infertilidade sem causa aparente com técnicas de baixa complexidade. Entretanto, em

muitos casos, a resolução passa pela necessidade de realização da FIV.

## Principais técnicas de reprodução assistida

**Inseminação artificial** – É um método que introduz os espermatozoides preparados em laboratório diretamente no colo ou na cavidade do útero. As chances de sucesso variam entre 10% e 20%.

**Fertilização *in vitro* e transferência de embriões (FIV)** – Procedimento em que empregamos protocolos de estimulação ovariana controlada, levando à formação de múltiplos óvulos que, então, são colhidos antes de serem liberados pelo folículo. A coleta dos óvulos é feita por uma sonda transvaginal com uma agulha guiada pelo ultra-som. O líquido folicular é aspirado para obtenção dos óvulos. A seguir, os óvulos e os espermatozoides são colocados juntos em uma placa com meio de cultura próprio e, entre 48 e 72 horas, os óvulos geralmente estarão fertilizados, resultando em embriões (o primeiro estágio do desenvolvimento do feto) que serão transferidos ao útero. As taxas de sucesso situam-se por volta de 30% a 35%.

**Injeção intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI)** – Técnica que injeta um único espermatozoide dentro de um óvulo maduro usando um microscópio e instrumentos de micromanipulação. É utilizada por casais que falham na fertilização *in vitro* tradicional ou nos casos de fator masculino grave. Para o fator masculino é o tratamento mais efetivo com taxas de sucesso também por volta de 30% a 35%.

## Complicações

**Síndrome do hiperestímulo ovariano** – Quando a mulher responde exageradamente às drogas indutoras da ovulação, tal fato pode ser grave e, como consequência, causar a morte, apesar de raro.

**Gravidez múltipla** – Gravidez de mais de um embrião. Para evitar essa situação, a melhor conduta é limitar o número de embriões transferidos ao útero.

As referências bibliográficas podem ser obtidas com o autor: gilfreitas@uol.com.br

# Ciclo natural e fertilização *in vitro*

GILBERTO DA COSTA FREITAS

Doutor em Obstetrícia e Ginecologia pela FMUSP, Serviço de Reprodução Humana do CRSM, São Paulo

ARTUR DZIK

Mestre e doutor em Obstetrícia e Ginecologia pela FMUSP, Serviço de Reprodução Humana do CRSM, São Paulo

MÁRIO CAVAGNA

Doutor em Obstetrícia e Ginecologia pela FMUSP, Serviço de Reprodução Humana do CRSM, São Paulo

No Brasil, não realizamos com frequência o ciclo natural em programas de fertilização *in vitro* (FIV), apesar das vantagens em termos de custos, ausência de riscos associados à estimulação medicamentosa dos ovários (síndrome do hiperestímulo ovariano) e o risco quase inexistente de gravidez múltipla.

A primeira gravidez por FIV descrita, Louise Brown, ocorreu após aspiração de único folículo em ciclo natural. Na publicação de Edwards *et al.*<sup>1</sup> (1980), a onda de hormônio luteinizante (LH) pôde ser identificada em 68 pacientes, ovócitos foram aspirados na maioria delas, além disso, fertilização e clivagem ocorreram em 34 indivíduos, sendo 32 embriões transferidos; quatro pacientes engravidaram. Entretanto, após essa publicação, as decepcionantes taxas de gravidez, com a transferência de embrião único (12% por ciclo nas melhores publicações), altas taxas de cancelamento em razão da onda prematura de LH e a trabalhosa necessidade de monitorização da elevação da onda de LH a cada 2 a 3 horas, praticamente inviabilizaram a associação do ciclo natural às técnicas de reprodução assistida. Somam-se a essas dificuldades o fato de que, em nosso país, a maioria dos ciclos de FIV é realizada em serviços particulares e não em instituições, onde os resultados poderiam ser mais facilmente interpretados.

Os ciclos de FIV e injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), cujo principal objetivo é obter maiores taxas de gravidez em ciclos estimulados através da obtenção de grande número de óvulos que permitam a transferência de vários embriões, produziram taxas de nascimentos múltiplos sem precedentes na história do homem. Essa séria complicação, associada aos tratamentos de fertilidade,

em virtude das altas taxas de mortalidade perinatal, é cerca de sete vezes maior na gravidez tripla e cinco na gravidez gemelar (Bergh *et al.*<sup>2</sup>, 1999; Fisk e Trew<sup>3</sup>, 1999).

Reduzir a incidência desse tipo de complicação pela redução embrionária, além de não ser uma conduta aceitável, não melhora o prognóstico dos nascimentos nas gravidezes triplas (Leondires *et al.*<sup>4</sup>, 2000). Além disso, impõe aos casais dificuldades adicionais, envolvendo o aspecto financeiro (também para os serviços públicos e privados de saúde), emocional e até de logística familiar (ESHRE Capri Workshop Group<sup>5</sup>, 2000). Portanto, todos esses fatos constituiriam sólidos argumentos na tentativa de minimizar a incidência de nascimentos múltiplos por meio do processo de monofolículo gênese, associado a técnicas de reprodução assistida.

Conceitualmente, consideramos como ciclo natural o processo no qual não é usado nenhum medicamento, há apenas monitorização do folículo dominante e elevação da onda de LH. Entretanto, em uma abordagem mais moderna, a associação de FIV também pode ser vista como um ciclo natural quando a única intervenção medicamentosa for a administração de hormônio coriônico gonadotrófico (hCG), no intuito de desencadear a ovulação, ou o emprego da indometacina para retardar a ruptura folicular.

O ciclo natural em FIV estaria indicado principalmente para mulheres jovens (18 a 36 anos), em sua primeira tentativa de FIV, que possuam ciclos menstruais regulares (26 a 35 dias e IMC entre 18 a 28), fator tubário isolado, infertilidade sem causa aparente, fator masculino leve ou moderado isolado, endometriose (sem endometriomas), fator cervical

e falha de técnicas de baixa complexidade (principalmente inseminação com sêmen de doador). Por outro lado, em pacientes com idade mais avançada, que normalmente respondem pouco a altas doses de gonadotropinas, o ciclo natural seria uma opção válida. É interessante traçar uma correlação entre a primeira opção de tratamento para infertilidade. Em algumas situações, normalmente iniciamos pelas técnicas de baixa complexidade para, no insucesso, mudarmos para alta complexidade. Em relação à realização da FIV em ciclos não estimulados, poderíamos também convencionar que os primeiros três ciclos, por exemplo, fossem realizados naturalmente. Talvez as taxas cumulativas de gravidez, para esses casos selecionados, realmente fossem estimuladoras.

A estimulação ovariana é uma forma de tratamento indicada para duas diferentes categorias de mulheres: as que possuem anovulação crônica e as que têm outras formas de infertilidade. Na primeira categoria, a indicação seria de regimes modernos com o objetivo de desenvolver folículo único na maioria dos ciclos (Baird<sup>6</sup>, 1993). Na segunda, a obtenção de ovulação múltipla, associada ou não a técnicas de reprodução assistida, seria o programa indicado para aumentar as chances genéricas de gravidez. Esse grupo compreende > 40% dos casais inférteis, para os quais não existe um determinado tratamento, porque possuem infertilidade sem causa aparente ou outras causas que persistem após tratamento específico.

Mais recentemente, com as melhorias dos procedimentos clínicos e laboratoriais em FIV, a média de embriões transferidos tem sido reduzida, especialmente na Europa, na tentativa de diminuir as altas taxas de gravidez múltipla. Essa nova estratégia fez ressurgir o interesse em associarmos ciclos não estimulados à FIV. É claro que as taxas de sucesso associadas a esse método, de certa forma, são menores do que em ciclos estimulados. Nas mais recentes publicações, existem tendências para melhoria desses resultados. Nargund *et al.*<sup>7</sup> (2001) publicaram taxas de gravidez de 13% por ciclo, nas quais, em algumas pacientes, a indometacina foi usada para retardar a ruptura folicular e evitar aspiração folicular em fins de semana. Analisando detalhadamente seus resultados, observamos que a taxa cumulativa de gravidez após

quatro ciclos foi de 32%, comparável com mulheres que se submeteram à FIV convencional de 34%.

As pacientes submetidas à FIV associada em ciclos não estimulados estão mais sujeitas a cancelamentos. Isso ocorre porque a monofolículo gênese está associada à aspiração de apenas um óvulo e há maiores possibilidades de não haver embrião para transferência. Obviamente, essas complicações podem ser minimizadas com técnicas de aspiração e transferência de embriões mais eficientes (utilização de agulha de duplo lúmen, *flushing*, cateteres mais suaves etc.). Por outro lado, trata-se de um modelo de tratamento menos complexo e, obviamente, mais barato (Daya *et al.*<sup>8</sup>, 1995).

Outra questão muito importante na análise dos resultados é saber se a população selecionada para essa modalidade de tratamento realmente está inserida dentro das principais indicações. Normalmente não está, e o que observamos com mais frequência nas publicações é o emprego do ciclo natural em mulheres com mau prognóstico reprodutivo, por exemplo, com má resposta em ciclos anteriores estimulados, endometriose, mulheres acima de 40 anos etc. Evidentemente, isso pode contribuir para uma distorção na interpretação dos resultados.

## Referências bibliográficas

1. Edwards RG, Steptoe PC, Purdy JM. Establishing full-term human pregnancies using cleaving embryos grown in vitro. *Br J Obstet Gynecol* 1980; 87(9): 737-756.
2. Bergh T, Ericson A, Hillensjo T, Nygren KG, Wennerholm UB. Deliveries and children born after in-vitro fertilization in Sweden 1982-95: a retrospective cohort study. *Lancet* 1999; 354(9190): 1579-1585.
3. Fisk NM, Trew G. Two's company, three's a crowd for embryo transfer. *Lancet* 1999; 354(9190): 1572-1573.
4. Leondires MP, Ernst SD, Miller BT, Scott RT Jr. Triplets: outcomes of expectant management versus multifetal reduction for 127 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(2): 454-459.
5. No authors listed. Multiple gestation pregnancy. The ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod* 2000; 15(8): 1856-1864.
6. Baird DT. Ovulation induction: current status and future prospects of gonadotropin therapy. In: Adashi EY, Leung PC. *The ovary*. New York, Raven Press, 1993. pp. 529-544.
7. Nargund G, Waterstone J, Bland JM, Philips Z, Parsons J, Campbell S. Cumulative conception and live birth rates in natural (unstimulated) IVF cycles. *Hum Reprod* 2001; 16(2): 259-262.
8. Daya S, Gunby J, Hughes EG, Collins JA, Sagle MA, YoungLai EV. Natural cycles for in-vitro fertilization: cost-effectiveness analysis and factors influencing outcome. *Hum Reprod* 1995; 10(7): 1719-1724.

# Contribuição paterna na qualidade embrionária

MARCELO VIEIRA

Andrologista do Serviço de Reprodução Humana do CRSM, São Paulo

JORGE FRAGOSO

Andrologista do Serviço de Reprodução Humana do CRSM, São Paulo

SIDNEY GLINA

Andrologista do Serviço de Reprodução Humana do CRSM, São Paulo

O atual estágio de desenvolvimento das técnicas de reprodução humana permite o controle das várias etapas envolvidas no processo, exceto a implantação do pré-embrião. Nesse sentido, vários são os fatores prognósticos estudados com o objetivo de melhorar a taxa de implantação uterina e, conseqüentemente, a taxa de gestação.

A qualidade embrionária é tida como um dos fatores prognósticos relacionados à gravidez. A obtenção de um embrião de boa qualidade passa por várias fases, iniciando pelo estímulo ovariano e terminando no laboratório de micromanipulação. Um fator limitante desse processo é o gameta masculino. Neste artigo, revisaremos os principais fatores relacionados ao espermatozóide que podem influir na qualidade embrionária.

Inicialmente, o papel do gameta masculino no processo de fertilização do ovócito era definido pela capacidade, ou não, de fertilizá-lo. Com o advento da injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) esse problema foi, aparentemente, contornado. Esperava-se que a participação do espermatozóide no processo de divisão celular do embrião acontecesse em uma fase tardia, somente após a ativação gênica, porém, sabemos que o espermatozóide tem uma participação mais precoce nesse processo<sup>1,2</sup>.

A retomada da meiose pelo ovócito é um processo mediado pelo influxo de cálcio para a célula que potencialmente pode ter o espermatozóide como desencadeador do aumento do cálcio intracelular<sup>1,2</sup>.

Alterações logo nas primeiras fases da divisão celular são atribuídas a defeitos no centrossomo dos espermatozoides, que impedem o correto pareamen-

to dos cromossomos após a fertilização, resultando em ovócitos fertilizados, porém não segmentados<sup>1,3</sup>. Alterações do DNA verificadas por métodos que avaliam a taxa de fragmentação do DNA dos espermatozoides são relacionadas às baixas taxas de fertilização e alterações na divisão do embrião<sup>4-6</sup>.

As alterações tardias relacionadas ao DNA do espermatozóide foram demonstradas por Tesarik *et al.*<sup>7</sup> (2004). Eles compararam um grupo de casais com repetidas falhas de tratamento (grupo de estudo) a um grupo-controle com casais na sua primeira tentativa de engravidar. Ambos usavam ovócitos de doadoras. Observou-se que, no grupo de estudo, definido pelos portadores de alterações tardias (> 50% de ovócitos fertilizados com > 50% de embriões classificados como bons), não houve gestação, já, no grupo-controle, ocorreu 36% de taxa de gestação, havendo uma diferença significativamente maior no índice de fragmentação do DNA nos espermatozoides do grupo de estudo.

Além de alterações intracelulares que interferem na qualidade embrionária, alguns parâmetros disponíveis na análise seminal podem ser relacionados às falhas na fertilização e ao desenvolvimento embrionário. Casais cujos homens são portadores de leucocitospermia terão menor taxa de fertilização após tratamento com ICSI<sup>8</sup>. Da mesma forma, um paciente portador de globozoospermia, uma alteração morfológica sem causa específica e caracterizada pela ausência do acrossomo, apresentou 10% de taxa de fertilização após ICSI<sup>9</sup>.

O local para obtenção dos espermatozoides também influi sobre a taxa de fertilização e desenvolvimento embrionário. A taxa de embriões com defeitos

de divisão e má qualidade aumenta quando comparamos a injeção de espermatozoides ejaculados com a de espermatozoides recuperados com técnicas cirúrgicas do epidídimo ou do testículo. Ampliando a comparação entre espermatozoide epididimário e testicular, observamos a mesma diferença<sup>10</sup>.

Vimos que o espermatozoide pode influir negativamente na qualidade embrionária em várias etapas, e diversos são os fatores analisados como prognóstico dessa interferência negativa. De forma ideal, para que o espermatozoide seja usado em técnica de reprodução humana, deve ser ejaculado em um sêmen sem leucócitos, não possuir alteração morfológica e ter seu DNA íntegro.

## Referências bibliográficas

1. Cummins JM. Mitochondrial DNA: implications for the genetics of human male infertility. In: Barratt C, De Jonge C, Mortimer D, Parinaud J. *Genetics of human male fertility*. Paris, EDK, 1997. pp. 287-307.
2. Menezo YJ. Paternal and maternal factors in preimplantation embryogenesis: interaction with the biochemical environment. *Reprod Biomed Online* 2006; 12(5): 616-621.
3. Asch R, Simerly C, Ord T, Ord VA, Schatten G. The stages at which human fertilization arrests: microtubule and chromosome configurations in inseminated oocytes which failed to complete fertilization and development in humans. *Hum Reprod* 1995; 10(7): 1897-1906.
4. Lopes S, Sun JG, Jurisicova A, Meriano J, Casper RF. Sperm deoxyribonucleic acid fragmentation is increased in poor-quality semen samples and correlates with failed fertilization in intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 1998; 69(3): 528-532.
5. Benchaib M, Braun V, Lornage J et al. Sperm DNA fragmentation decreases the pregnancy rate in an assisted reproductive technique. *Hum Reprod* 2003; 18(5): 1023-1028.
6. Muriel L, Garrido N, Fernandez JL et al. Value of the sperm deoxyribonucleic acid fragmentation level, as measured by the sperm chromatin dispersion test, in the outcome of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2006; 85(2): 371-383.
7. Tesarik J, Greco E, Mendonza C. Late, but not early, paternal effect on human embryo development is related to sperm DNA fragmentation. *Hum Reprod* 2004; 19(3): 611-615.
8. Yilmaz S, Koyuturk M, Kilic G, Alpak O, Aytoz A. Effects of leucocytospermia on semen parameters and outcomes of intracytoplasmic sperm injection. *Int J Androl* 2005; 28(6): 337-342.
9. Battaglia DE, Koehler JK, Klein NA, Tucker MJ. Failure of oocyte activation after intracytoplasmic sperm injection using round-headed sperm. *Fertil Steril* 1997; 69(2): 118-122.
10. Anderson AR, Wiemer KE, Weikert ML, Kyslinger M. Fertilization, embryonic development and pregnancy losses with intracytoplasmic sperm injection for surgically-retrieved spermatozoa. *Reprod Biomed Online*, 2002; 5(2): 142-147.

# Malformações pós-FIV e reprodução assistida

EDILBERTO ARAÚJO FILHO

Doutor em Ginecologia pela Universidade Estadual Paulista (Unesp)

JOSÉ GONÇALVES FRANCO JÚNIOR

Orientador da Universidade Estadual Paulista (Unesp)

A produção de embriões em laboratório, que culminou com o nascimento da primeira criança de fertilização *in vitro* (FIV), em 1978<sup>1</sup>, foi um dos grandes marcos da medicina moderna. A FIV expandiu-se rapidamente pelo mundo por sua eficiência e reprodutibilidade, tornando-se um importante recurso no arsenal terapêutico do casal infértil<sup>2</sup>. No entanto, cresceu também a preocupação da comunidade científica a respeito do bem-estar das crianças geradas pelas técnicas de reprodução assistida (TRA), especialmente com relação às malformações.

Essa preocupação é pertinente, já que o embrião de FIV é exposto a alterações mecânicas, térmicas e químicas que podem, teoricamente, aumentar o risco de malformações congênitas<sup>3</sup>. Os primeiros trabalhos continham pequeno número de casos e as estimativas de risco de malformações eram frequentemente incertas ou comparavam populações muito diversas<sup>4</sup>. Lancaster<sup>5</sup> (1987) realizou os primeiros relatos que constatavam uma incidência maior de defeitos do tubo neural e transposição de grandes vasos em pacientes provenientes de FIV.

Casísticas maiores surgiram mais tarde: Bergh *et al.*<sup>6</sup> (1999) e Koivurova *et al.*<sup>7</sup> (2002) encontraram uma incidência aumentada de malformações congênitas em FIV em relação à população geral, com predomínio de defeitos cardíacos e do tubo neural. Entretanto, a maioria dos trabalhos com uma casuística grande falhou em mostrar uma incidência aumentada de malformações congênitas em FIV<sup>8-11</sup>. Dessa forma, as análises, de um modo geral, reforçaram o conceito de segurança relativa da técnica de FIV em termos de teratogenicidade.

Com o advento da injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), por Palermo *et al.*<sup>12</sup> (1992), a preocupação foi ainda maior<sup>13</sup>. Desde o início, ela foi considerada uma técnica de risco pelo fato de ser mais

invasiva do que a FIV tradicional. Como consiste em injeção direta de um único espermatozóide através da membrana citoplasmática do óvulo, essa técnica de microfertilização implica a não-seleção natural do espermatozóide que fertiliza o óvulo<sup>14, 15</sup>.

Podemos relacionar como riscos teóricos da ICSI: o uso de espermatozoides com risco de transportar anormalidades genéticas ou que contêm defeitos estruturais. Danos químicos ou mecânicos podem ocorrer na injeção, bem como a introdução de materiais estranhos no oócito (por exemplo: contaminantes do meio de cultura).

O grupo belga liderado por Bonduelle *et al.*<sup>16</sup> (1995) publicou o *follow-up* das primeiras 130 crianças nascidas por ICSI e compararam-nas com crianças nascidas por FIV, não encontrando diferença estatística significativa entre os dois grupos. Em 2002, o mesmo grupo publicou outro trabalho no qual acompanharam 2.889 crianças nascidas de FIV e 2.995 crianças procedentes de ICSI, e a incidência de malformações congênitas foi semelhante: 4,2% para ICSI e 4,6% para FIV<sup>17</sup>. O mesmo foi observado por inúmeros outros autores, como Lancaster, Ludwig e Katalinic e Wennerholm *et al.* Outros autores, no entanto, relataram incidência aumentada de malformações maiores na ICSI em relação à população geral<sup>18-20</sup>. Uma incidência maior de hipospádia em crianças nascidas por ICSI foi relatada em alguns trabalhos, a qual poderia estar associada à infertilidade paterna<sup>18</sup>.

Kurinczuk *et al.*<sup>21</sup> (2004) realizaram uma meta-análise para avaliar a incidência de malformações congênitas em TRA comparadas à gravidez espontânea. Foram 23 os trabalhos que preencheram os critérios para análise, mas apenas seis apresentavam um grande número de crianças. Quatro deles observaram risco relativo de malformações maiores e menores

significativamente mais freqüentes nos nascimentos por ICSI. Porém, dois trabalhos contrariaram essa afirmativa<sup>21</sup>. Em 2005, Bonduelle *et al.*<sup>22</sup> conduziram um estudo multicêntrico com crianças de cinco anos, envolvendo gestações únicas por ICSI e FIV, e compararam-nas a crianças nascidas sem tratamento. As crianças nascidas por ICSI tiveram risco relativo (corrigido) de malformações congênitas de 2,5%. Recente metanálise de Hansen *et al.*<sup>23</sup> (2005) sugere risco aumentado de malformações em crianças nascidas por FIV e ICSI em relação às crianças nascidas espontaneamente.

Alguns autores acreditam que a população de casais inférteis é mais propensa a transmitir alterações genéticas<sup>24, 25</sup>. Vários estudos de análise do cariótipo de casais inférteis posteriormente submetidos à ICSI mostraram incidência significativamente maior, nesses casais, de anormalidades nos cromossomos sexuais e translocações Robertsonianas do que em casais férteis, tanto nos homens como nas mulheres<sup>24, 25</sup>. Recentes publicações têm sugerido a associação de FIV e ICSI com desordens do tipo *imprinting*, como a Síndrome de Beckwith-Wiedemann e a Síndrome de Angelman<sup>26</sup>. Contudo, a casuística ainda é pequena para traçar conclusões.

A controvérsia é grande na literatura, pois a metodologia dos trabalhos é extremamente variada. Além disso, a realização de um estudo populacional sobre malformações esbarra em dificuldades importantes, como recrutamento de crianças para controle<sup>22</sup> e altas taxas de desistência (em especial do grupo-controle)<sup>23</sup>. A diferença no exame clínico das crianças é outro ponto importante, já que as crianças de TRA são acompanhadas e examinadas mais rigorosamente do que aquelas nascidas naturalmente<sup>17</sup>. Muitos trabalhos não discriminam o tipo de TRA<sup>21</sup> e o tamanho da amostra varia muito na literatura. Por fim, o tempo de seguimento é muito variado nos trabalhos e sabemos que quanto mais tempo seguimos as crianças, maior é a incidência de malformações encontradas<sup>23</sup>.

Diante do abrangido na literatura até o presente, é importante enfatizarmos a necessidade de um monitoramento contínuo das crianças nascidas por TRA, indicando tais técnicas somente para casais que realmente necessitarem. É imperioso que expliquemos aos casais as dificuldades que ainda temos em definir riscos de malformações, de forma que eles possam assumir conosco a responsabilidade da utilização dessas técnicas.

## Referências bibliográficas

1. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after reimplantation of a human embryo. *Lancet* 1978; 2(8085): 366.
2. American Society for Reproductive Medicine; Society for Assisted Reproductive Technology Registry. Assisted reproductive technology in the United States: 1999 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. *Fertil Steril* 2002; 78(5): 918-31.
3. Clementini E, Palka C, Iezzi I, Stupia L, Guanciali-Franchi P, Tiboni GM. Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques. *Hum Reprod* 2004; 20(2): 437-442.
4. Yovich JL, Parry TS, French NP, Grauaug AA. Developmental assessment of twenty in vitro fertilization infants at their first birthday. *J In Vitro Fertil Embryo Trans* 1986; 3(4): 253-257.
5. Lancaster PA. Congenital malformations after in vitro fertilization. *Lancet* 1987; 2(8572): 1392-1393.
6. Bergh T, Ericson A, Hillensjö T, Nygren KG, Wennerholm UB. Deliveries and children born after in vitro fertilization in Sweden 1982-95: a retrospective cohort study. *Lancet* 1999; 6(354): 1579-1985.
7. Koivurova S, Hartikainen AL, Gissler M, Hemminki E, Sovio U, Jarvelin MR. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after in vitro fertilization. *Hum Reprod* 2002; 17(5): 1391-1398.
8. Rizk B, Doyle P, Tan SL *et al.* Perinatal outcome and congenital malformations in in vitro fertilization babies from the Bourn-Hallam group. *Hum Reprod* 1991; 6(9): 1259-1264.
9. No authors listed. Pregnancies and births resulting from in vitro fertilization: analysis of data 1986 to 1990. FIVNAT (French In Vitro National). *Fertil Steril* 1990; 64(4): 746-756.
10. No authors listed. Births in Great Britain resulting from assisted conception, 1978-87. MRC Working Party on Children Conceived by In Vitro Fertilization. *Br Med J* 2000; 300(6734): 1229-1233.
11. Westergaard HB, Johansen AM, Erb K, Andersen AN. Danish National In-Vitro Fertilization Registry 1994 and 1995: a controlled study of births, malformations and cytogenetic findings. *Hum Reprod* 1999; 14(7): 1896-1902.
12. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single into an oocyte. *Lancet* 1992; 340(8810): 17-18.
13. Van Steirteghem AC, Nagy Z, Joris H *et al.* High fertilization and implantation rates after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1993; 8(7): 1061-1066.
14. Patrizio P. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI): potential genetic concerns. *Hum Reprod* 1995; 10(10): 2520-2523.
15. Tesarik J. Sex chromosome abnormalities after intracytoplasmic sperm injection. Letter to the editor. *Lancet* 1995; 346(8982): 1096.
16. Bonduelle M, Legein J, Derde MP *et al.* Comparative follow-up study of 130 children born after ICSI and 130 children born after IVF. *Hum Reprod* 1995; 10(12): 3327-3331.
17. Bonduelle M, Liebaers I, Camus M, Devroey P, Van Steirteghem A. Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991-1999) and 2995 infants born after IVF (1983-1999). *Hum Reprod* 2002; 17(3): 671-694.
18. Ericson A, Kallen B. Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study. *Hum Reprod* 2001; 16(3): 504-509.
19. Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, Webb S. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *N Engl J Med* 2002; 346(10): 725-730.
20. Ludwig M, Katalinic A. Malformation rate in fetuses and children conceived after ICSI: results of a prospective cohort study. *Reprod Biomed Online* 2002; 5(2): 171-178.
21. Kurinczuk JJ, Hansen M, Bower C. The risk of birth defects in children born after Assisted Reproductive Technologies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16(3): 201-209.
22. Bonduelle M, Wennerholm A, Loft A *et al.* A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception; *Hum Reprod* 2005; 20(2): 413-419.
23. Hansen M, Bower C, Milne E, Klerk N, Kurinczuk JJ. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects – a systematic review. *Hum Reprod* 2005; 20(2): 328-338.
24. Tuerlings JH, de France HF, Hamers A *et al.* Chromosome studies in 1792 males prior to intracytoplasmic sperm injection: the Dutch experience. *Eur J Hum Genet* 1998; 6(3): 194-200.
25. Givens CR. Intracytoplasmic sperm injection: what are the risks? *Obstet Gynaecol* 2000; 55(1): 58-62.
26. Shiota K, Yamada S. Assisted reproductive technologies and birth defects. *Congenit Anom (Kyoto)* 2005; 45(2): 39-43.