

revista digital

# PRONÚCLEO

20 ANOS



## Falando em...

- Qualidade seminal
- Rejuvenescimento de ovário
- Biópsia não invasiva

## CONTORNANDO A INFERTILIDADE FEMININA

O PAPEL DO REJUVENESCIMENTO DE ÓVULOS E OVÁRIOS

### Assuntos regulatórios

Biovigilância na reprodução humana assistida

### Ponto em pauta

Visão multiprofissional da COVID-19

### Com a palavra

Nuno Costa-Borges e Gloria Calderón

# Nota da editora



Gostaria de agradecer a todos os autores que gentilmente aceitaram o convite para compor os conteúdos, inclusive nosso vice-presidente e nossos primeiros autores internacionais. Nossa missão é trazer sempre profissionais qualificados para abordar os temas da melhor maneira possível!

Além disso, aproveito para dizer que a Revista PRONÚCLEO está em constante aperfeiçoamento - por isso alguns detalhes diferentes na arte, por exemplo, poderão ser notados. E já que tocamos no assunto, fica aqui meu reconhecimento e meu muito obrigada à equipe de criação (Ana, Diana e especialmente Felype), que escutam e colaboram com ideias mirabolantes e ajudam a colocar tudo no papel. Ou melhor, na tela.

Coloco-me à disposição no endereço de e-mail abaixo para fornecer as referências citadas nos textos, ou como elo de comunicação com os autores, caso queiram esclarecer algum ponto. Sintam-se à vontade também para enviar *feedbacks* e sugestões.

Nosso compromisso é evoluir cada vez mais, juntos. Contamos com vocês!

Contato: [anaclaracesteves@gmail.com](mailto:anaclaracesteves@gmail.com)

# Nota de pesar



Aparecida dos Santos Canha, chamada carinhosamente de Cidinha. Sua história como um todo foi uma lição de vida para muitas pessoas.

Bióloga, graduada em 1984, iniciou sua carreira ministrando aulas e depois decidiu mudar de especialidade, escolhendo anatomia patológica e radiologia no Hospital das Clínicas em São Paulo, onde começou o despertar de sua paixão por laboratório. Mas, foi em 1990 que teve seu primeiro contato com as técnicas de Reprodução Assistida e descobriu sua verdadeira vocação. Ela começou atuando no Hospital Pérola Byington onde posteriormente passou a ser responsável pelo laboratório de FIV e permaneceu por 19 anos. Durante esses 19 anos, em um dado momento por motivos políticos, ela teve que se afastar do hospital brevemente e atuou em outros serviços como: Hospital São Lucas, Clínica do Prof. Pinotti, serviço de urologia do Hospital das Clínicas de São Paulo que havia acabado de montar seu serviço de Reprodução Humana.

Além de ser pioneira na Reprodução Assistida, Cidinha também foi “mãe” de muitos embriologistas que passaram por sua carreira. Ela também ensinava iniciantes, recebia em seu laboratório para acompanhamento da rotina, adorava trocar experiências e sempre falava: “ensinar também é aprender com outros olhos. Ensine tudo, a única coisa que deixamos nesse mundo é o conhecimento. Ensine tudo que sabe para o máximo de pessoas que puder!”.

Ela que sempre carregou um sorriso enorme no rosto e uma energia sem igual, foi surpreendida em 2008 com o diagnóstico de ELA (Esclerose Lateral Amiotrófica), e apesar da triste notícia, Cidinha decidiu viver cada minuto com toda a alegria que sempre expressou.

Então em 2010 ela foi convidada para compor o time na Clínica La Vie em Franca, onde trabalhou até que as limitações da doença comesçassem a aparecer. A clínica foi toda adaptada para ela pelo Dr. Cezar Fontes. Ela teve todo apoio da equipe, e então passou a permanecer mais na administração do laboratório, uma vez que já não conseguia mais realizar as técnicas por conta da doença. Trabalhou juntamente com a embriologista Rita Souza, uma grande parceira em sua jornada.

Nos últimos anos, já bastante debilitada, ela fazia questão de acompanhar os procedimentos mesmo à distância, sentada em sua cadeira de rodas. A profissão era seu combustível para continuar respirando e não desistir de viver. O amor pela profissão transparecia nos olhos junto com sua alegria ímpar, o que faziam dela uma pessoa ainda mais especial, mesmo mediante as dificuldades, o sorriso permanecia presente.

Muitas mães e pais realizaram seu sonho da maternidade e paternidade através dela. Muitos bebês foram gerados por suas mãos. Ela que tanto ensinou, fazia questão de enfatizar o quanto também aprendeu e era grata a todos que passaram de alguma forma pela sua vida.

Nós, embriologistas, somos lisonjeados por ter tido Cidinha como pioneira e professora. Vários de nós conseguimos o primeiro emprego através da indicação dela.

Toda nossa solidariedade aos familiares e amigos. Onde você estiver querida Cidinha, sinta nosso imenso carinho e gratidão. Agora você se tornou a luz que sempre emanou e descansa em paz com sua missão cumprida.

# CORPO EDITORIAL

## COMISSÃO CIENTÍFICA



Ana Paula  
de Souza  
Aguiar



Bia Mattos



Brummel  
Rodrigues  
Magalhães



Camila Pinho  
Pompeu



Darlete  
Matos



Mariana de  
Nadai



Patrícia  
França



Rita Figueira



Thais  
Serzedello  
de Paula



Vinícius  
Bonato da  
Rosa

## CONSULTORIA DE EDIÇÃO



Diana Caroline Bastos



Felype Wanzeller

## CONSELHO EDITORIAL



Bernardo Moura

## EDITORA ASSOCIADA



Ana Beatriz Zavan Marques

APOIO

**Handle**



# 20 ANOS PRONÚCLEO

Associação Brasileira  
de Embriologistas em  
Medicina Reprodutiva

## **Nesta edição**

---

|                        |    |
|------------------------|----|
| Palavra da Presidência | 10 |
| Assuntos Regulatórios  | 11 |
| Ponto em Pauta         | 13 |
| Falando em Andrologia  | 27 |
| Falando em Embriologia | 32 |
| Falando em Genética    | 35 |
| Com a Palavra          | 42 |
| Fique de olho          | 48 |

# COLABORADORES

## **BIA MATTOS**

- Graduação em Ciências Biológicas - UNESP (SP);
- Embriologista Sênior e Diretora-Sócia da Ferticare/Brasília-DF;
- Membro da Diretoria da PRONÚCLEO - Conselho Fiscal;
- Membro da Comissão Nacional de Embriologistas - SBRH;
- Especialista em Embriologia - RedLara;
- Especialista em Genética Humana - UNB (DF);
- MBA de Gestão em Saúde - FGV (SP);
- Servidora do GDF - Citogenética.

## **CAMILA PINHO POMPEU**

- Bacharela em Ciências Biológicas - UFLA (MG);
- Especialista em Reprodução Humana Assistida - Instituto Sapientiae (SP);
- Andrologista Sênior do Instituto Ideia Fértil;
- Primeira brasileira a se formar no curso de Análise Seminal ministrado pelo Prof. Dr. Lars Björndahl (Karolinska Institutet - Suécia) e certificado pela ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology).

## **FERNANDA SOUZA PERUZZATO**

- Graduação em Biomedicina com habilitações em Genética e Reprodução Humana - UFRGS (RS);
- Mestra em Biologia Celular e do Desenvolvimento - UFSC (SC);
- Embriologista Sênior e Diretora de Laboratório da Fecondare - Florianópolis (SC);
- Professora de Embriologia - UNISOCIESC (SC);
- Doutoranda do PPG em Biologia Celular e do Desenvolvimento - UFSC (SC);
- Delegada Regional do Estado de Santa Catarina da PRONÚCLEO;
- Membro do Comitê Nacional de Embriologistas da SBRH.

## **FRANCIELE OSMARINI LUNARDI**

- Licenciada e Bacharela em Ciências Biológicas - UECE (CE);
- Embriologista no Centro de Reprodução Humana da Amazônia;
- Research Fellow em Reprodução Humana na Cleveland Clinic Foundation;
- Mestra e Doutora em Reprodução e Sanidade pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da UECE (CE);
- Pós-doutorado em Farmacologia pela Faculdade de Medicina no Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará (CE).

## **FRANÇOISE ELIA MIZRAHI**

- Graduada em Biomedicina - UNISA (SP);
- Aperfeiçoamento em embriologia no setor de Reprodução Humana do Hospital Israelita Albert Einstein;
- Especialização no setor de Reprodução - Cornell University, USA;
- Pós-Graduada em Infertilidade Conjugal e Reprodução Assistida - SPMR;
- Embriologista Responsável do Projeto Alfa (Aliança de Laboratórios de Fertilização Assistida) (SP);
- Sócia-fundadora e diretora vice-presidente da Associação Brasileira de Embriologistas em Medicina Reprodutiva - PRONÚCLEO - Biênios 2002-2004/2004-2006.

# COLABORADORES

## **GLORIA CALDERÓN**

- Diretora e co-fundadora da Embryotools (Espanha);
- Embriologista clínica: mais de 35 anos de experiência (Instituto Dexeus, Saint Barnabas Medical Center, IVI, Embryotools);
- Membro da equipe que obteve as primeiras gravidezes por FIV na Espanha e recentemente as primeiras crianças nascidas após fertilidade recuperada com transferência de fuso materno;
- Graduação em Biologia - Universidad Autónoma de Barcelona (Espanha);
- Doutora em Biologia Celular - Universidad Autónoma de Barcelona (Espanha).

## **JULIANA ROBERTO DOS SANTOS**

- Psicóloga Clínica;
- Psicóloga do Instituto Ideia Fértil de Saúde Reprodutiva (SP);
- Doutoranda em Ciências - FMABC (SP);
- Membro do Grupo do I e II Consenso de Psicologia em Reprodução Humana Assistida - SBRA;
- Especialista em Psicoterapia Psicanalítica CEPsi-USP (SP);
- Especialista em Psicologia Hospitalar e da Saúde - FMUSP (SP).

## **MARCO ANTONIO ZONTA**

- Graduação em Biomedicina - OSEC (SP);
- Especialização em Patologia Clínica - Escola Paulista de Medicina (SP);
- Especialização em Citopatologia - Hospital do Servidor Público Estadual Francisco Morato de Oliveira;
- Mestre em Análises Clínicas/Citopatologia - Universidade Santo Amaro (SP);
- Doutor em Doenças Infecciosas e Parasitárias - UNIFESP (SP);
- Pós-Doutorado em Infectologia - UNIFESP (SP);
- Pesquisador colaborador da disciplina de Infectologia da UNIFESP (SP);
- Pesquisador associado da Euroimmun Academy (Alemanha), membro da European Federation of Cytology Societies e do Novacyt -Conseil scientifique (França);
- Coordenador Técnico do Laboratório de Diagnóstico Molecular para Doenças Infecciosas e Neoplasias na Inside Diagnósticos S.A.;
- Atualmente trabalhando na linha diagnóstica do COVID-19.

## **MARIA DO CARMO BORGES DE SOUZA**

- Presidente da REDLARA (quadriênio 2019-2022);
- Diretora de Fertipraxis Centro de Reprodução Humana (RJ);
- Editora do JBRA Assisted Reproduction;
- Professora Adjunta da UFRJ (RJ).

## **MARIANA PENHA DE NADAI SARTORI**

- Bióloga e Mestre em Biotecnologia - UFES (ES);
- Capacitação em Embriologia Clínica pela Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida;
- Embriologista na UNIFERT - Centro Avançado de Reprodução Humana (ES).

# COLABORADORES

## **NUNO COSTA-BORGES**

- Diretor científico e co-fundador da Embryotools (Espanha);
- Pesquisador e embriologista clínico: mais de 18 anos de experiência (IVI, Embryotools);
- Membro da equipe que clonou animais pela primeira vez com sucesso na Espanha e que recentemente obteve primeiras crianças nascidas após fertilidade recuperada com transferência de fuso materno;
- Graduação em Bioquímica - Universidade de Coimbra (Portugal);
- Mestrado em Biotecnologia - Universidad Autónoma de Barcelona (Espanha);
- Doutor em Biologia Celular - Universidad Autónoma de Barcelona (Espanha).

## **RICARDO MIYAOKA**

- Graduação em Medicina - UNICAMP (SP);
- Residência em Cirurgia Geral e Urologia - UNICAMP (SP);
- Mestre em Cirurgia - UNICAMP (SP);
- Doutor em Urologia - UNICAMP (SP);
- Especialista em Cirurgia Minimamente Invasiva, Universidade de Minnesota, EUA;
- Médico Andrologista Associado, ANDROFERT - Campinas/SP;
- Médico Assistente Doutor da Disciplina de Urologia - FCM-UNICAMP (SP).

## **SANDRO C. ESTEVES**

- Graduação em Medicina - UNICAMP (SP);
- Residência em Cirurgia Geral e Urologia - UNICAMP (SP);
- Mestre em Cirurgia - UNICAMP (SP);
- Doutor em Urologia - UNIFESP (SP);
- Especialista em Andrologia e Infertilidade Masculina - Cleveland Clinic/EUA;
- Diretor Médico, ANDROFERT - Campinas/SP;
- Professor Colaborador Disciplina de Urologia - FCM-UNICAMP (SP);
- Professor Honorário Medicina Reprodutiva, Universidade de Aarhus, Dinamarca;
- Pesquisador Associado, Fundação Cleveland Clinic, EUA;
- Chefe Departamento de Infertilidade e Reprodução, Seção São Paulo da Sociedade Brasileira de Urologia.

## **THAIS SERZEDELLO DE PAULA**

- Graduação em Ciências Biológicas - MACKENZIE (SP);
- Graduação em Biomedicina - UNINOVE (SP);
- Especialista em Laboratório de Análises Clínicas e Pesquisa Médica - USJT (SP);
- Especialista em Gestão de Saúde - SENAC (SP);
- Mestra em Reprodução Humana - UNIFESP (SP);
- Andrologista Sênior da CrioBrasil/Fairfax Cryobank Brasil.



**35**  
ANOS

**Handle**

**35 ANOS FACILITANDO  
O DIA A DIA  
DOS NOSSOS CLIENTES**

**Em julho completamos 35 anos de atuação.**

Ao decorrer dessa jornada, trabalhamos com transparência e dedicação para levar cada vez mais até você. E parte desse compromisso é a busca incansável por maneiras de agilizar o seu trabalho e estar sempre por perto quando precisar. Por isso, o nosso site é cheio de funcionalidades e conteúdo relevante para você. É a Handle na palma da sua mão.



**ACESSE  
HANDLE.COM.BR  
E CONFIRA!**

**PORTFÓLIO DE PRODUTOS E SERVIÇOS  
COM ESPECIFICAÇÕES TÉCNICAS**

**CERTIFICADO DE QUALIDADE DE PRODUTO**

**PEDIDOS DE ORÇAMENTO**

**NOTIFICAÇÕES DE TECNOLÓGIA**

**BLOG COM ARTIGOS CIENTÍFICOS E CONTEÚDO RELEVANTE**

**35**  
ANOS

**Handle**



# PALAVRA DA PRESIDÊNCIA

e Franciele Lunardi (que colaborou com a presente edição) - estão dentro de algumas de nossas realizações esse ano.

Aqui estamos em um mais exemplo: nossa revista eletrônica chega à sua segunda edição trazendo temas muito interessantes. Temos a participação dos médicos Dra. Maria do Carmo, presidente da REDLARA, Dr. Sandro Esteves e Dr. Ricardo Miyaoka. Contamos ainda com a participação dos nossos primeiros convidados internacionais, Nuno Costa-Borges e Gloria Calderón, falando sobre rejuvenescimento de óvulo. Não posso deixar de ressaltar a participação da psicóloga Juliana dos Santos e do biomédico patologista, e meu professor nos tempos de faculdade, Dr. Marco Antonio Zonta, trazendo sua visão na matéria multiprofissional sobre COVID-19.

Além disso, o conteúdo desta edição conta com a colaboração dos amigos embriologistas Bia Mattos falando sobre o novo formulário de biovigilância da ANVISA, Camila Pompeu com a visão da andrologia na matéria sobre COVID-19, Thaís Sezerdello complementando o artigo comentado sobre andrologia com a visão laboratorial, Fernanda Peruzzato com o tema de rejuvenescimento ovariano, e Françoise Mizrahi e Mariana de Nadai comentando o atual NICS (biópsia não-invasiva).

Esperamos que disfrutem da leitura e dos temas escolhidos. Seguiremos trabalhando forte para elevar nossa sociedade e nossa profissão, e continuamos contando com a ajuda de todos para isso. Assim, vamos juntos construindo nossa história - afinal, **juntos somos mais fortes!**

"Juntos somos mais fortes!!" Foi com essa frase que nosso presidente Luiz Mauro Gomes terminou sua palavra na primeira edição da nossa revista eletrônica. Essa frase não é nosso slogan ou nosso lema: essa frase representa a cultura organizacional da nossa sociedade. A PRONÚCLEO é composta por um grupo enorme de embriologistas que estão sempre prontos para ajudar no que for preciso. Nossas atividades estão ganhando forças e, felizmente, contamos com cada vez mais pessoas envolvidas.

Além de nossas grandes conquistas nos últimos anos, como o livro da PRONÚCLEO, que contou com a participação de mais de 100 colaboradores, e nosso primeiro congresso - o Congresso Brasileiro de Embriologistas PRONÚCLEO - que foi um sucesso com mais de 300 participantes, a Associação segue trabalhando em 2020 para trazer mais novidades. Conteúdos de alta qualidade, como o *webinar* com David Gardner e o Manual de Biossegurança - feito em tempo recorde por uma dedicada equipe encabeçada por Raquel Alvarenga

# ASSUNTOS REGULATÓRIOS

Bia Mattos

## Futuro próximo: monitoramento de biovigilância na reprodução humana assistida

No primeiro momento, pensamos: mais um monitoramento além do SISEMBRIO, RedLara e fiscalização sanitária? Mais uma ficha para preencher? Mais trabalho para os embriologistas?

A resposta é SIM, é verdade. Mas antes de criticar, vamos entender.

O que é biovigilância? “Biovigilância é um conjunto de ações de monitoramento e controle que abrange todo o ciclo do uso terapêutico de células, tecidos e órgãos humanos desde a doação até a evolução clínica do receptor e do doador vivo com a finalidade de obter informações relacionadas aos eventos adversos para prevenir a sua ocorrência ou recorrência” (Portal Anvisa).

Como exemplo, os serviços de hemoterapia são muito mais antigos que a reprodução humana, e hoje em dia a hemovigilância funciona regularmente e garante a segurança do usuário que necessita de transfusões de sangue, transplantes e uso de hemoderivados.

O monitoramento de biovigilância, apesar de ser novo no Brasil, já está bem sedimentado nos EUA e países europeus - nós estamos em busca desta equiparação. As reuniões presenciais da ANVISA vêm acontecendo desde o início de 2019, tendo ganhado força e agilidade de forma virtual neste período da quarentena.

Todo processo novo, inicialmente, não funcionará bem, não atenderá toda a demanda e será criticado. Lembrem-se de quando fomos obrigados a usar cinto de segurança e cadeirinha infantil nos carros? Aposto que a maioria dos que estão lendo este texto se lembra de viajar solta no carro quando criança; e hoje em dia, entende que as exigências impostas são necessárias para a segurança da população.

Sendo assim, para minimizar esta rejeição, aumentar a adesão e aproximar o órgão regulador do setor regulado, a SBRA, PRONÚCLEO e SBRH foram convidados a participar ativamente com a ANVISA na elaboração da ficha de notificação de biovigilância.

**"A biovigilância (...) [tem] a finalidade de obter informações relacionadas aos eventos adversos para prevenir a sua ocorrência ou recorrência"**

A PRONÚCLEO formou uma comissão com alguns embriologistas experientes (Bia Mattos, Bruna Camillo de Barros, Camila Dutra de Souza Francisquini, Mariana Moraes Piccolomini, Vinícius Bonato da Rosa), que trouxe subsídios riquíssimos para que a ficha de biovigilância tenha uma linguagem dedicada à nossa especificidade.

## ■ ASSUNTOS REGULATÓRIOS ■

Como funcionará na prática? Sempre que acontecer alguma não conformidade na parte clínica ou laboratorial do tratamento de reprodução assistida, esta deverá ser notificada por meio da ficha de notificação *on-line* do FORMSUS. O preenchimento da ficha deve ocorrer a cada novo evento adverso, sempre que houver suspeita ou confirmação de dano ao paciente, doador ou receptor.

Alguns exemplos de eventos adversos laboratoriais são:

- 1) **RASTREABILIDADE:** perda ou ilegibilidade da identificação do material biológico criopreservado, homônimos sem segunda informação de identificação, ausência de informação do endereço do material congelado nos botijões, dentre outros.
- 2) **INSUMOS E EQUIPAMENTOS:** quebra ou rachadura de haste de vitrificação, vazamento dos botijões de nitrogênio líquido, uso de meios vencidos, equipamentos descalibrados, dentre outras.
- 3) **TROCA/PERDA DO MATERIAL BIOLÓGICO:** descarte inadequado do material biológico, troca de embriões, dentre outros.
- 4) **TRANSPORTE:** descongelamento do material biológico no transporte, extravio, transporte rodoviário quando foi contratado transporte aéreo, dentre outros.

O objetivo maior da biovigilância é agir nas medidas de prevenção para que estes eventos adversos sejam minimizados e evitados. Portanto, cada incidente deve ser acompanhado por uma ação preventiva ou corretiva.

*Exemplo:* imagine que ocorreu troca entre embriões de uma mesma paciente, o que os profissionais fizeram diante deste fato para evitar que isso se repita novamente? Qual foi a conduta com a paciente?

Teremos que amadurecer a forma como o brasileiro entende as notificações de não conformidade, pois ainda tememos ser prejudicados pelo “erro”. A gestão de qualidade e núcleo de segurança do paciente entendem que quem não “erra” está omitindo dados ou simplesmente não tem controle de nada, e não é capaz de se autoavaliar e perceber seus “erros”.

A título de curiosidade, uma grande e reconhecida rede de hospitais do Brasil, vista como uma das instituições mais confiáveis, é a que mais apresenta notificações na ANVISA.

Se você precisasse fazer uma fertilização, onde você, enquanto paciente, sentiria confiança para fazer seu tratamento?

Por isso, vamos nos esforçar para nos tornarmos uma instituição confiável para nossos pacientes! ■



# Ponto em Pauta

## VISÃO MULTIPROFISSIONAL DA COVID-19

- Um panorama sobre a fisiopatologia *com Marco Antonio Zonta*
- A volta às atividades *por Maria do Carmo*
- Impacto no laboratório de embriologia *com Franciele Lunardi*
- Impacto no laboratório de andrologia *com Camila Pompeu*
- Impacto psicológico nas pacientes *com Juliana dos Santos*

# FISIOPATOLOGIA

Marco Antonio Zonta



Em tempos de Pandemia, muitos são os questionamentos a respeito dessa doença que vem assolando pessoas em todo o mundo sem diferenciar perfil socioeconômico. No mês de fevereiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) classificou essa pneumonia grave, de rápida evolução, como um novo tipo de doença - Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), associada a um nova cepa de Coronavírus, SARS-CoV-2.

Essa infecção viral levou a óbito milhares de pessoas infectadas pelo vírus, o qual, na sua forma mais grave, causa complicações respiratórias, como a Síndrome de Desconforto Respiratório Aguda (SDRA), resultante de uma pneumonia atípica e complicações sistêmicas irreversíveis. Hoje, essa doença se transformou no maior problema de saúde pública em todo o mundo, promovendo transtornos importantes nos demais segmentos da sociedade.

Uma das hipóteses apontadas por pesquisadores da província de Hubei, é que o início do surto estaria associado aos hábitos alimentares da população local, com a ingestão de mamíferos infectados pelo vírus - como os morcegos e os pangolins malaios.

À medida que o surto dessa infecção progredia verificou-se que o contágio de pessoa a pessoa ocorria assim como para os demais vírus e agentes causadores de doença respiratória: a principal forma de transmissão se dá pela produção de perdigotos (gotículas) pelas vias aéreas, contendo o vírus, liberadas na tosse, espirro ou fala. Acredita-se que o agente viral também possa ser transmitido pelo contato direto com as mucosas, áreas e superfícies infectadas, e o vírus venha a ser transportado pelo toque nas regiões de olhos, nariz ou boca. O genoma viral do SARS-CoV-2 também foi detectado em materiais biológicos como sangue e fezes. Muito se questiona e uma série de estudos vem sendo realizada para verificar se a transmissão sexual e materno-fetal (vertical) poderiam ser sugeridas como mais uma via de transmissão viral.

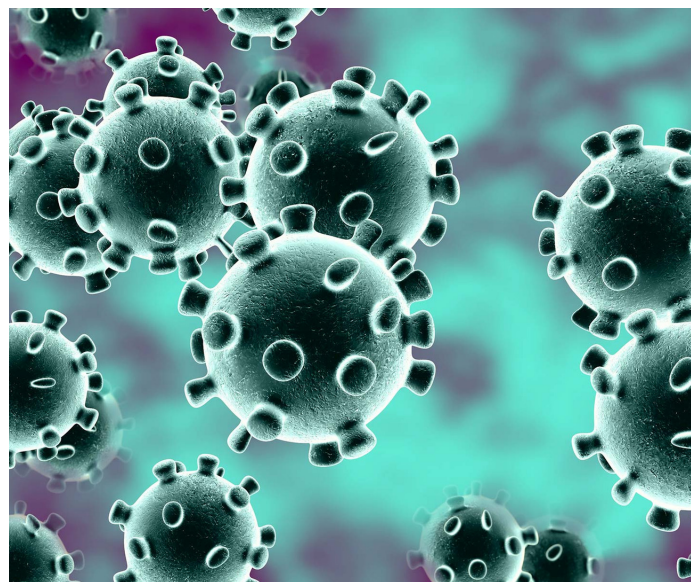
Existe uma relação importante entre o tempo de exposição ao vírus e a ocorrência da doença: quanto maior o tempo de exposição de pessoas ao contato com o vírus, maior o risco de desenvolver infecção e doença, o que pode ser uma justificativa para o grande número de profissionais da saúde infectados.

Estudos indicam ainda que uso de máscaras para proteção de mucosas oral e nasal (respiratória) são uma importante barreira na prevenção da transmissão da doença por meio de perdigotos, bem como o uso de água e sabão para lavagem das mãos e álcool 70° no processo de desinfecção de possíveis superfícies contaminadas.

O capsídeo viral apresenta um estrutura espicular ("espinhos") com capacidade de se ligar a uma proteína transmembrana (Receptor ACE-2) presente em diversos epitélios, dentre eles o respiratório. Uma das hipóteses propostas para justificar o mecanismo de infecção viral e sua fisiopatologia é a utilização dessa via, em associação com a enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2), para entrada nas células do epitélio respiratório, desencadeando um processo inflamatório agudo, com a produção de uma série de mediadores químicos que comprometem a integridade do tecido infectado, ocasionando quadro de infecção grave e pneumonia atípica. Acredita-se que esse processo promova o aparecimento de microtrombos nos vasos regionais das áreas lesadas, desenvolvendo trombooses regionais como uma das formas de complicações.

**"Existe uma relação importante entre o tempo de exposição ao vírus e a ocorrência da doença"**

Uma das justificativas para evidenciar a maior ocorrência da forma grave dessas infecções em idosos e pessoas com comorbidades associadas como hipertensão e diabetes, se dá pela maior expressão dos receptores ACE-2 nesses casos, facilitando assim, a entrada do vírus no organismo.



Muitas são as metodologias propostas para identificação viral e a produção de anticorpos em resposta ao processo infeccioso. A técnica molecular de identificação do RNA viral pela reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) é a plataforma mais sensível para identificação do agente etiológico nos primeiros dias da infecção, mesmo em pessoas assintomáticas, indicando que naquele momento, a presença do RNA viral está em provável replicação nas células hospedeiras.

Os testes sorológicos (imunológicos) realizados pela análise de material sanguíneo obtido por punção digital (testes rápidos) e punção venosa (sorologia para SARS-CoV-2) para detecção de anticorpos IgA, IgM e IgG são importantes ferramentas na identificação da doença nos estágios iniciais, bem como para verificar a ocorrência de infecção assintomática e possível resposta imune ao agente. Esses testes têm aplicação no rastreamento populacional e seriam uma ferramenta de extrema importância para avaliar as medidas de prevenção epidemiológica adotadas para conter a disseminação da doença.

A identificação de anticorpos IgG são importantes para entender a dinâmica viral e a resposta imunológica do hospedeiro. Estudos mostram que a presença de anticorpos IgG detectados em amostras sanguíneas de pessoas que apresentaram contato com o vírus - de forma sintomática ou assintomática - indicam proteção imunológica em resposta à infecção.

A janela imunológica e a produção de anticorpos ainda é um enorme desafio para o diagnóstico e acompanhamento da doença, decorrentes do longo período de incubação e progressão dos sintomas. Além da soroconversão em profissionais da saúde, decorrente da maior exposição ao vírus, podemos observar a presença de IgG em pessoas que apresentam proximidade com esses profissionais - a chamada imunidade indireta ou "imunidade de rebanho".

Uma série de dúvidas ainda precisam ser esclarecidas a respeito da reinfeção pelo SARS-CoV-2 e a efetividade da resposta imune em pessoas submetidas a uma nova exposição ao agente. Alguns casos de reinfeção foram descritos na China, mas essa questão permanece sem resposta até o momento, podendo ser esclarecida com o monitoramento dos casos comprovados e a utilização de um programa de vacinação no combate a essa infecção. ■



# RETORNO ÀS ATIVIDADES

Dra. Maria do Carmo



São decorridos pelo menos seis meses da circulação do vírus SARS-CoV-2 no mundo, pois desde novembro ele já circulava, insuspeito. A pandemia (como declarado pela OMS em 11/03/2020) tem mostrado que não houve preparo mundial para evento desta ordem, embora teoricamente enunciado. Em nosso país e na América Latina, de maneira crua, são expostas nossas imensas mazelas sociais. Mas, ao mesmo tempo, as entidades às quais todos pertencemos agiram e têm agido pró-ativamente. A Rede Latino-americana de Reprodução Assistida (REDLARA), a Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida (SBRA) e a Associação Brasileira de Embriologistas (PRONÚCLEO) têm trabalhado incessantemente. Neste momento adverso, de grande repercussão sobre nossas especialidades, têm mostrado coerência, união, resiliência e determinação.

Um seminário latino-americano realizado pela REDLARA/SBRA com juristas e especialistas em Bioética, discutiu os Direitos Reprodutivos - por exemplo, a situação de individualizar o atendimento aos casos de baixa reserva ovariana e idade avançada, para quem a atual pandemia poderia significar problema irremediável.

A discussão do Direito à Autonomia, assim como da relação médico-paciente, levou-nos a publicar nota neste sentido em 15 de abril, antecipando publicações da ESHRE, da ASRM ou da SEF (Sociedade Espanhola de Fertilidade).

**"Neste momento adverso, a REDLARA, SBRA e PRONÚCLEO têm trabalhado incessantemente e mostrado coerência, união, resiliência e determinação"**

Ainda que em tempos diferentes e em localizações distintas, a pandemia persiste. Há disponibilidade das clínicas para realizar tratamentos individualizados, num retorno gradual e cauteloso. Desta forma, cuidados preventivos são observados, não devendo, entretanto, serem interpretados como isenção de risco. Novos posicionamentos de nossas sociedades e da interface com o agente sanitário (ANVISA) serão divulgados conforme o avanço da situação em que nos encontramos.

Nos próximos meses serão feitas mais testagens, o que nos possibilitará mais dados de segurança biológica para melhor definirmos um posicionamento quanto às transferências embrionárias. A REDLARA, que hoje representa mais de 203 clínicas na América Latina, além de seus sócios individuais, tem no Brasil 35% de seus centros e trabalha, no momento, um questionário latino-americano sobre a volta às atividades. Junto à SBRA e à PRONÚCLEO, no cenário brasileiro, prevemos muito trabalho pela frente.

E os pacientes, estão receosos de reiniciar seus tratamentos? Claramente a resposta é... não! Quem convive com a situação da infertilidade, com a frustração mensal de uma menstruação indesejada, com a ansiedade e tensão resultantes, pode entender perfeitamente. Informados e conscientes dos limites do momento, nossos pacientes que se sentirem amparados durante o atendimento virtual, retornarão. ■

## LABORATÓRIO DE EMBRIOLOGIA

Franciele Lunardi



As orientações de biossegurança e controle de qualidade frente à pandemia remetem o embriologista ao seu papel proativo em busca de adequações personalizadas para a Clínica de Reprodução Humana Assistida (RHA). Vale lembrar, por exemplo, que mesmo sem novos ciclos a Clínica de RHA também é um centro de material biológico; portanto, além de ações para preservar a fertilidade em pacientes oncológicos, é necessário garantir a manutenção adequada dos bancos criogênicos.

As novas diretrizes preconizam que algumas ações precisem ser reforçadas, como maior rigor nos hábitos de higiene, o que impacta de forma significativa a nossa rotina de trabalho. Os embriologistas devem realizar ou treinar quem faz os serviços de limpeza dos laboratórios. Além disso, devem se responsabilizar pela fiscalização das condutas de limpeza, principalmente nos laboratórios de embriologia e andrologia - não somente ao final dos expedientes de trabalho, mas também entre procedimentos. Sabe-se que esses cuidados impactam diretamente nos resultados de gestação e agora, nas potenciais fontes de contaminação pelo novo coronavírus; portanto, não devem ser considerados de forma irrefletida.

Quanto aos produtos de limpeza que devem ser utilizados no combate ao coronavírus dentro da Clínica de RHA, não há novidades: devemos manter o uso e os mesmos cuidados de antes com o álcool 70%, excelente germicida, mas tóxico para embriões.

Em substituição ao álcool 70%, durante a manipulação embrionária, deve-se usar os compostos quaternários de amônia, peróxido de hidrogênio diluído, monopersulfato de potássio e o hipoclorito de sódio que, além de serem eficazes contra o coronavírus, apresentam baixa toxicidade para os embriões humanos. Para mais informações, consultar o [Manual de Biossegurança](#) para o enfrentamento da COVID-19 em Clínicas de Reprodução Humana Assistida - Banco de Células e Tecido Germinativos (BCTG) elaborado pela PRONÚCLEO.

De uma forma específica, os embriologistas precisam, muitas vezes, interromper suas práticas rotineiras, para estudar o que tem sido publicado em tempo real em relação às orientações práticas de combate ao coronavírus na Clínica de RHA.

Alguns dos aspectos que estão em constante discussão são: o impacto do coronavírus na produção de embriões e na gestação; a presença ou não do vírus no sêmen humano; e a aplicação ou não de quarentena aos embriões produzidos durante a pandemia. Dessa forma, devem ser evitadas as transferências embrionárias nesse período, sendo aconselhável que os embriões provenientes de procedimentos realizados durante a pandemia sejam criopreservados. Além disso, nesse período, tratamentos conduzidos com gametas doados devem ser personalizados de acordo com a [NT 23/2020 da ANVISA](#).

As condutas adotadas devem ser baseadas em evidências científicas disponíveis no momento, implicando papel proativo de suma importância aos embriologistas. Entretanto, alguns pontos já possuem orientações concretas, como a utilização de equipamentos de proteção individual (EPI's) nas dependências internas da Clínica de RHA - gorro, óculos de proteção ou protetor facial, máscara cirúrgica/N95, avental descartável impermeável com mangas longas e luvas de procedimento sem talco e atóxicas. Adicionalmente, se faz necessária a limpeza das oculares dos microscópios e lupas com álcool isopropílico, pois essas podem ser fontes de contaminação entre os embriologistas.

**"Os cuidados com a limpeza impactam diretamente nos resultados de gestação e agora, nas potenciais fontes de contaminação pelo novo coronavírus"**

Todo o controle de qualidade, principalmente o preenchimento com nitrogênio dos botijões que contenham amostras biológicas, deve ser ensinado a mais de uma pessoa, pois caso o responsável esteja em quarentena, há profissional previamente qualificado para realizar este trabalho - treinar toda a equipe interna (médicos, enfermeiros, etc.) em como reabastecer os botijões, para proteger as amostras criopreservadas, é altamente recomendado. O Manual de Biossegurança também preconiza um plano de contingência com a previsão de contratação de embriologista freelancer de igual capacidade técnica caso o embriologista responsável pela Clínica de RHA precise entrar em quarentena e ser substituído.

Eventualmente, alguns embriologistas precisam informar situações específicas diretamente aos pacientes, ocorridas em encontros anteriores, ou logo após procedimentos em centro cirúrgico.

Neste período, precisaremos evitar todo o contato possível, tanto com os pacientes, como com a equipe do centro cirúrgico, recepção e administração. Deste modo, o contato deve proceder apenas em situações de extrema necessidade, mantendo a devida distância e o uso dos EPI's. Os embriologistas devem ficar atentos e afastar-se dos procedimentos e da equipe da Clínica de RHA caso sintam algum sintoma. Durante essa etapa da pandemia, pacientes do grupo de risco não deverão circular pela Clínica de RHA para a realização de qualquer tipo de tratamento de reprodução assistida.

**"Todos estão lidando com uma situação sem precedentes e cheia de incertezas."**

Mesmo após a aplicação de todas as medidas comentadas acima, infortúnios são plausíveis em qualquer tempo. Evitar tal desacerto deverá ser algo perseguido incessantemente por todos. Manter à mão o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido específico para a COVID-19, assinado por todos os pacientes, se faz necessário.

Tal documento deverá informar que, até o momento, as informações sobre o efeito do vírus SARS-CoV-2 nos gametas, embriões e na gravidez, disponíveis na literatura, são insuficientes, e que o tratamento pode ser cancelado caso haja o aparecimento de sintomas da COVID-19.

Não obstante, é importante tranquilizar os pacientes em todo o mundo. Todos estão lidando com uma situação sem precedentes e cheia de incertezas. Estamos reclusos por alguns meses agora, mas tão brevemente possível, nossos pacientes buscarão, em ambiente seguro, realizar seus sonhos de ter seus bebês saudáveis para segurar no colo.■

## LABORATÓRIO DE ANDROLOGIA

Camila Pompeu



Desde que a pandemia se instalou no mundo, a preocupação com a saúde reprodutiva masculina tornou-se ainda maior. A grande questão que aflige não só a área acadêmica, como a reprodução humana assistida, é se o vírus SARS-CoV-2 é transmissível pelo fluido seminal. Alguns trabalhos já foram desenvolvidos, porém nenhum traz a certeza que gostaríamos.

**"Caso seja constatada a presença de SARS-CoV-2 no fluido seminal, as complicações poderiam ser tanto de cunho sexual quanto reprodutivo."**

O vírus SARS-CoV-2 parece ter uma forte interação com a enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2) e a vasta expressão desta em tecidos (como do pulmão, rim, testículos, entre outros) poderia, teoricamente, justificar um modo de transmissão além do já conhecido - o RNA viral já foi identificado em outras amostras como fezes, urina e sangue (Paoli *et al.*, 2020). Caso seja constatada a presença de SARS-CoV-2 no fluido seminal, as complicações poderiam ser tanto de cunho sexual quanto reprodutivo.

A possibilidade de poder identificar o vírus no sêmen possui consequências importantes para a medicina reprodutiva, principalmente no que diz respeito à criopreservação seminal. O SARS-CoV-2 possui 80% de semelhança com o SARS-COV (2003), porém possui uma configuração mais compacta, o que faz com que ele tenha mais afinidade pela enzima ACE2. Isso mostra um maior impacto clínico quando comparado com o outro coronavírus: é possível que a presença viral no testículo possa comprometer a função testicular e a consequente inflamação possa levar a uma epididimite e orquite com permanente dano testicular e prejuízo na espermatogênese, o que já foi relatado no SARS-CoV (2003). Por outro lado, a orquite pode ser resultado de uma vasculite, pois a COVID-19 tem sido associada a anormalidades na coagulação e à vascularização segmentada do testículo (Corona *et al.*, 2020).

Um estudo realizado com 34 pacientes em recuperação do COVID-19 quantificou a expressão gênica da enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2) e da protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2) em amostras seminais.

Ambas teriam um papel na mediação da entrada do vírus em suas células hospedeiras, mas foi constatado que é improvável que realizem este processo no testículo humano (Feng Pan *et al.*, 2020).

Dois estudos constataram a presença de SARS-CoV-2 na amostra seminal, mas foram detectados alguns vieses, como por exemplo a falta de informação do método empregado na análise da carga viral do sêmen, ou se foi realizada a assepsia corretamente - já que a coleta por masturbação é extremamente contaminante, ainda mais no caso do COVID-19 -, ou o tamanho reduzido da população amostral. Ambos os estudos em questão avaliaram o ejaculado de 38 pacientes (23 recuperados e 15 em fase aguda da doença). No primeiro, Xia (2020) relata que foi encontrado RNA do SARS-CoV-2 em 4 dos 15 pacientes em fase aguda e em 2 dos 23 pacientes recuperados. O autor chama atenção para o fato de que estudos anteriores testaram apenas pacientes em estado leve da doença, o que pode ter sido o motivo pelo qual nenhum deles ter apresentado estes resultados.

Já no estudo de Diangeng e colaboradores (2020) - que inicialmente contava com 50 pacientes, mas 12 não puderam coletar por estarem em coma ou por terem vindo a óbito - o resultado da testagem por PCR em tempo real também

concluiu que 6 pacientes possuíam resultado positivo (4 dos agudos e 2 dos recuperados). Os estudos, apesar de coincidentemente apresentarem resultados iguais, são de autores e países diferentes.

**"A falta de conhecimento atual impede de realizar uma análise de risco sobre possíveis eventos adversos a curto e longo prazo sobre o uso destas células reprodutivas de pacientes positivos para SARS-CoV-2."**

A falta de conhecimento atual impede de realizar uma análise de risco sobre possíveis eventos adversos a curto e longo prazo sobre o uso destas células reprodutivas de pacientes positivos para SARS-CoV-2. Deve-se reconhecer que todos os dados existentes sobre dano testicular em pacientes com SARS-CoV-2 são derivados de casos clínicos ou estudos de caso, o que representa uma limitação para a análise dos dados (Corona *et al.*, 2020). Uma das necessidades de se saber mais sobre a infecção no sêmen é para estabelecer padrões de equipamentos de proteção individual necessários em clínicas e laboratórios, como trabalhar dentro de uma cabine de fluxo laminar,

utilizar luvas, máscara, touca, avental descartável de manga comprida e viseira de proteção. Outra grande preocupação é que 80% dos pacientes apresentam pouco ou nenhum sintoma, sendo eles um potencial transmissor da infecção.

Ainda há muito o que se pesquisar sobre o assunto. Será que pacientes considerados graves, e/ou com maior carga viral, podem apresentar SARS-CoV-2 no testículo e/ou no sêmen? O quão extenso seria este dano à saúde reprodutiva masculina? No cenário ideal, estudos com uma maior população amostral e monitoramento dos homens pós COVID-19, para acompanhar sua fertilidade futura, seria de grande valia. ■



# PSICOLOGIA

Juliana Roberto dos Santos



Estamos vivendo um período difícil, não normal, e que nos captura, sem referências. Trata-se de uma situação desconcertante e que nos pegou de surpresa, algo completamente inimaginável e que nos faz sentir medo e impotência. Trouxe perdas, mudanças na vida, no trabalho, no contexto familiar, e incertezas quanto ao futuro.

São sentimentos esperados diante desta situação, uma vez que temporariamente estamos com um funcionamento diferente do que estávamos acostumados, há um estranhamento e cada um sente de uma maneira, é subjetivo.

## **"Trata-se de uma situação desconcertante e que nos pegou de surpresa"**

Penso que alguns destes sentimentos já foram experimentados por muitos pacientes que tentam engravidar naturalmente e não conseguem, há uma sensação de frustração, perda, receio, desesperança. O plano de vida – engravidar naturalmente – foi interrompido abruptamente, e muitas vezes esta situação pode causar uma crise para os casais que querem ter filhos.

Com a tecnologia, estas pessoas puderam voltar a sentir esperança de que o filho sonhado pudesse ser alcançado. Contudo, neste momento de isolamento e restrições, com a interrupção do projeto de gravidez e tratamento, tais sentimentos voltam à tona, gerando ainda mais ansiedade, preocupação e sensação de falta de controle, tendo em vista que é uma situação sem data para terminar.

Diante desse cenário, é muito importante os casais entenderem que estão decepcionados e que apesar de todo sofrimento e a necessidade de recolhimento, a vida está acontecendo. Procurar formas de lidar com esta realidade, adaptar-se a ela e aproveitar o momento para cuidar da saúde mental e física é uma boa opção para estar preparado para o futuro e a retomada do tratamento. Avaliar o que podem fazer neste momento, pensar em possibilidades, ser criativo, faz parte do enfrentamento da situação e ajuda a lidar com esse momento tão desafiador. Nesta fase, algumas pessoas que querem engravidar podem se sentir angustiadas e mentalmente cansadas: descansar faz parte do autocuidado.

Por outro lado, há pessoas vivendo a realidade da retomada do trabalho agora, com este mundo tão hostil. É natural que estejam preocupadas e receosas. Há necessidade do enfrentamento direto da pandemia e, para isso, é essencial que cuidem-se mais do que em outros momentos já vividos. É inevitável que confrontem este novo mundo e, talvez, alguns encarem a perda da conexão da própria autoimagem: serei como eu era antes? Percebo que algumas pessoas estão mais adaptadas e lidam mais facilmente com a crise. Outras, enfrentarão a retomada das atividades mais tensas, podendo viver momentos de ansiedade e angústia, medo de adoecer e da morte. Infelizmente, não é possível garantir que cuidar de si mesmo será sinal de não contaminação - porém, é o que é possível exercer no momento, é o que está ao alcance de todos nós. Apropriar-se desta verdade se faz urgente.

**"Descansar  
faz parte do  
autocuidado"**

Tanto para pacientes como para profissionais, buscar a ajuda de um psicólogo é sempre uma alternativa possível! ■

# Falando em Andrologia...



## **Change in seminal parameters among Brazilian men between 1995 and 2018**

*Mudanças nos parâmetros seminais de homens brasileiros entre 1995 e 2018*

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63468-9>

Comentário de



**THAÍS SERZEDELLO**

Nos últimos anos, alguns estudos sobre os parâmetros seminais do homem vêm sendo realizados, e quase que na sua totalidade, apontam para um declínio na qualidade seminal. Os fatores que estariam levando a essa queda ainda são muito discutidos, porém estão majoritariamente ligados à idade, qualidade e hábitos de vida dos pacientes. Tabagismo, consumo de álcool, medicamentos, sedentarismo, obesidade, exposição à poluição, estresse e redução no número de horas de sono são alguns dos fatores levantados pelos autores como possíveis responsáveis na redução da qualidade seminal.

Um estudo publicado em 2019, realizado em dois centros (um na Espanha e outro nos Estados Unidos), analisou 119.972 homens e observou uma queda de 10% no

número total de espermatozoides móveis (TMSC) nos últimos 16 anos (Tiegs *et al.*, 2019). Huang e colaboradores analisaram 30.636 ejaculados de doadores jovens e saudáveis no período de 2001 a 2015.

**"Tabagismo, consumo de álcool, medicamentos, sedentarismo, obesidade, exposição à poluição, estresse e redução no número de horas de sono são possíveis responsáveis na redução da qualidade seminal."**

Desde quando a Organização Mundial de Saúde (OMS) começou a tentar padronizar a avaliação da análise seminal através de um manual prático, no qual são descritos os procedimentos de avaliação dos espermatozoides e seus valores de referência, esses valores de normalidade vêm sofrendo alterações ao longo das edições. Desde a primeira edição, datada de 1980, os valores dos parâmetros em geral vêm caindo a cada nova atualização, conforme mostra a tabela a seguir:

| PARÂMETROS SEMINAIS                               | 1980     | 1987   | 1992     | 1999     | 2010       |
|---|----------|--------|----------|----------|------------|
| Volume (mL)                                       | --       | ≥ 2,0  | ≥ 2,0    | ≥ 2,0    | ≥ 1,5      |
| Concentração (x10 <sup>6</sup> /mL)               | 20 - 200 | ≥ 20,0 | ≥ 20,0   | ≥ 20,0   | ≥ 15,0     |
| Contagem total (%)                                | --       | ≥ 40,0 | ≥ 40,0   | ≥ 40,0   | ≥ 39       |
| Motilidade total (%)                              | ≥ 60     | ≥ 50   | ≥ 50     | ≥ 50     | ≥ 40       |
| Motilidade progressiva (%)                        | ≥ 2      | ≥ 25   | ≥ 25 (A) | ≥ 25 (A) | ≥ 32 (A+B) |
| Vitalidade (%)                                    | --       | ≥ 50   | ≥ 75     | ≥ 75     | ≥ 58       |
| Morfologia (%)                                    | 80,5     | ≥ 50   | ≥ 30     | ≥ 14     | ≥ 4        |
| Concentração de leucócitos (x10 <sup>6</sup> /mL) | < 4,7    | < 1,0  | < 1,0    | < 1,0    | < 1,0      |

Acredita-se que, em próximas edições, esses valores devam sofrer novas alterações.

Esse declínio na qualidade seminal também foi observado no Brasil, através do estudo aqui apresentado e comentado, realizado pela UNICAMP e publicado na revista Scientific Reports deste ano. Os autores analisaram os dados de espermograma de 9.267 pacientes, entre 1995 e 2018, quanto aos seguintes parâmetros: TMSC, morfologia e concentração espermática após processamento seminal.

Em todos os grupos observou-se uma redução na TMSC e na morfologia espermática, sendo a morfologia o parâmetro mais afetado, o que concorda

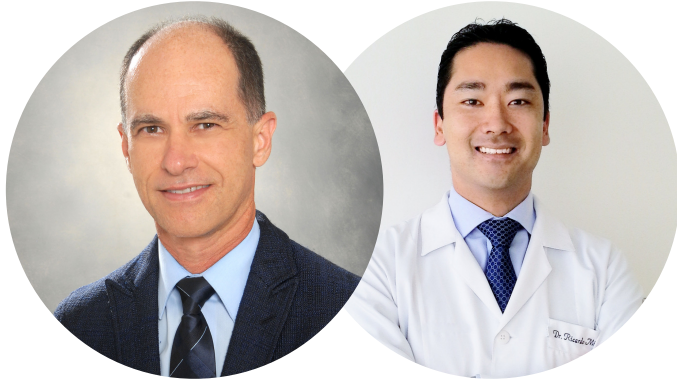
com achados de outros autores (Huang et al., 2017; Rolland et al., 2013).

Tamanha diferença nos resultados poderia ser em decorrência da alteração na forma de avaliação dos espermatozoides, mas essa não é uma certeza entre os autores. Os autores do estudo brasileiro também observaram uma queda na concentração espermática após processamento seminal, que caiu de 8 milhões/mL em 2005 para 2,75 milhões/mL em 2018, sendo essa última concentração considerada ainda abaixo do valor mínimo para inseminação intrauterina (5 milhões/mL).

Para a diminuição da qualidade dos parâmetros seminais avaliados, os autores postulam como causa a influência de fatores ambientais e dos hábitos de vida - a obesidade seria a causa mais plausível, uma vez que essa comorbidade vem aumentando no Brasil e tem efeitos conhecidos sobre a espermatogênese. Uma vez que a natureza do estudo foi retrospectiva, entretanto, não foi possível avaliar mais a fundo a interferência dessa condição nos parâmetros seminais.

A queda na qualidade seminal é um fator importante e que deve ser urgentemente estudado, pois poderia ter impacto direto nas próximas gerações. Uma vez que o nosso estilo de vida está em constante mudança, poderemos ver como consequência um impacto na produção e na qualidade dos espermatozoides. ■

Comentário de



SANDRO ESTEVES RICARDO MIYAOKA

Num artigo recente analisando espermogramas de aproximadamente 10 mil homens com queixas de infertilidade, atendidos num serviço público ao longo de aproximadamente 23 anos, Siqueira e coautores reportaram declínio significativo dos parâmetros seminais com o passar dos anos. Os resultados do estudo foram baseados na análise de uma única amostra seminal de cada paciente, totalizando cerca de 400 pacientes por ano, sem considerar as características clínicas dos indivíduos estudados. Os autores devem ser parabenizados pela pesquisa que agrega valor à literatura, particularmente por estudar tantos homens brasileiros com queixas de infertilidade. Frente a resultados tão alarmantes, uma análise mais aprofundada é necessária, uma vez que diversos fatores podem explicar variações temporais nos parâmetros seminais.

Notícias sobre o declínio da qualidade do sêmen facilmente viram manchetes, particularmente nos tempos atuais, quando a sociedade como um todo, e ambientalistas em particular, lutam pela

redução da poluição ambiental e contaminação das águas e do solo. É indiscutível que a saúde reprodutiva masculina deva fazer parte de uma agenda de atenção integral à saúde. Neste contexto, os efeitos do ambiente na fertilidade têm sido amplamente estudados (revisado por Esteves *et al.*, 2020). O testículo é particularmente vulnerável aos xenobióticos (pesticidas, cosméticos, plásticos, conservantes), estilo de vida (cigarro, drogas, álcool), metais pesados (mercúrio, chumbo), além de outros contaminantes ambientais (matéria particulada, gases tóxicos, energia ionizante e não-ionizante).

**"É indiscutível que a saúde reprodutiva masculina deva fazer parte de uma agenda de atenção integral à saúde."**

Entretanto, a literatura é controversa na questão da redução temporal do declínio dos parâmetros seminais. Numa revisão avaliando 44 estudos epidemiológicos publicados entre 1985 e 2013, houve um empate técnico, ou seja, cerca da metade dos estudos apontaram existir declínio temporal da qualidade seminal, enquanto a outra metade não confirmou tal tendência (Cocuzza & Esteves, 2014). Não há consenso, portanto, sobre a piora dos parâmetros seminais ao longo do tempo, e se tal piora, caso existente, afeta as taxas de fecundidade.

Questões como qualidade do registro de dados, rigor na aplicação dos métodos de análise seminal e estatística, uso de diferentes parâmetros de referência para as variáveis do sêmen, variabilidade biológica das amostras seminais de um mesmo indivíduo, e período de abstinência ejaculatório representam alguns dos diversos fatores de confusão que precisam ser controlados nos estudos epidemiológicos (Esteves *et al.*, 2012; Esteves, 2014).

### "O rigor e controle de qualidade na realização das análises seminais são fenômenos recentes"

Sabe-se, por exemplo, que o período de abstinência influencia o resultado do espermograma, particularmente nos quesitos volume ejaculado, concentração e motilidade espermáticas (Agarwal *et al.*, 2016). Métodos laboratoriais também impactam nos resultados. O rigor e controle de qualidade na realização das análises seminais são fenômenos recentes, e muitos laboratórios ainda utilizam (ou utilizavam até recentemente) a câmara de Makler para a mensuração da concentração espermática, que é inadequada para este fim (Björndahl *et al.*, 2016).

Os critérios de normalidade, definidos pela OMS, sofreram variação ao longo do tempo (Esteves *et al.*, 2012; Esteves, 2014).

A cada revisão, novas instruções de como realizar a análise e novos parâmetros de referência são apresentados, o que certamente influencia a interpretação dos resultados. Desde 1980, os valores de referência de normalidade foram alterados cinco vezes. A versão mais recente do manual da OMS, publicado em 2010, utilizou uma população de homens "férteis" para estabelecer os valores de referência, particularmente do Hemisfério Norte, oriundos de grandes cidades, além de um pequeno grupo de pacientes da Austrália. Áreas densamente habitadas e nas quais, na realidade, vivem a maioria dos homens do mundo, como Ásia, Oriente Médio, América Latina e África não foram representadas. Tal fato limita a análise aprofundada das variações regionais e raciais que podem levar a oscilações na qualidade do sêmen.

Os novos valores de referência (OMS 2010) "reclassificam" cerca de 40% dos homens previamente considerados como tendo espermograma anormais (de acordo com os critérios da OMS de 1999) como normais. Paradoxalmente, esses dados sugerem que a fertilidade tem sido mantida mesmo com parâmetros seminais piores. Entretanto, numa análise aprofundada dos estudos que originaram os valores de referência do manual da OMS, fica claro que fatores técnicos explicam as diferenças (Esteves *et al.*, 2012; Esteves, 2014). Nesta linha de raciocínio, vários estudos têm apontado que a simples mudança nos valores de

referência do espermograma afeta a interpretação dos resultados (Sharma *et al.*, 2016; Agarwal *et al.*, 2016).

A utilização de uma única amostra de sêmen nos estudos epidemiológicos é sempre motivo de discussão. O fenômeno de "regressão em direção à média" é muito comum quando se trabalha com amostras biológicas de grande variabilidade, como o sêmen (Esteves, 2014). A variabilidade pode resultar de fatores como tempo de abstinência ejaculatória, atividades das glândulas sexuais acessórias, erros analíticos durante a análise laboratorial, além da variação biológica propriamente dita (Esteves *et al.*, 2012; Esteves, 2014; Agarwal *et al.*, 2016). Ademais, há um viés de seleção inevitável quando se utiliza uma população de homens inférteis, que não necessariamente retrata o perfil da população geral.

**"Há um viés de seleção inevitável quando se utiliza uma população de homens inférteis, que não necessariamente retrata o perfil da população geral."**

O Brasil é um país continental com uma área territorial de 8 milhões de km<sup>2</sup>, compreendendo 27 unidades federativas e 4 fusos horários distintos. Especula-se que diferenças geográficas e raciais possam influenciar os parâmetros seminais da nossa população.

Idealmente, estudos epidemiológicos devem incluir dados sobre características raciais e demográficas - de grande relevância -, além de informações sobre estilo de vida, presença de comorbidades (hipertensão, diabetes, obesidade, etc.) e uso de medicamentos - muitos dos quais têm efeito gonadotóxico. Uma pesquisa multicêntrica e abrangente se faz necessária no nosso meio para estudar o perfil seminal de homens com fertilidade comprovada (tempo até a gravidez inferior a 12 meses), a fim de estabelecer os critérios de referência para a nossa população, bem como avaliar a distribuição dos parâmetros seminais dos homens em geral, e dos inférteis, em particular.

Em síntese, o artigo de Siqueira e coautores traz dados que apoiam uma percepção de piora temporal na qualidade seminal de homens brasileiros com queixa de infertilidade. Uma conclusão definitiva sobre o assunto necessita de estudos multirregionais e prospectivos, com protocolos bem estabelecidos para análise seminal, e coleta de dados relacionados às características clínicas dos pacientes. ■

# Falando em Embriologia...



## Rejuvenescimento ovariano

Por



FERNANDA PERUZZATO

O termo "rejuvenescimento ovariano" refere-se à retomada da função ovariana uma vez que os ovários já tenham atingido a senescência. Nesse contexto, a possibilidade de retorno na produção de oócitos torna-se uma esperança às mulheres menopausadas e àquelas más respondedoras de ciclos de estimulação ovariana controlada, no intuito de conseguirem uma gestação com seus próprios gametas (Herraiz *et al.*, 2019).

A aplicação de um plasma rico em plaquetas (PRP) para este objetivo é ainda experimental, datando o primeiro reporte em 2016, no Congresso da Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (Pantos *et al.*, 2016).

Em 2019, o mesmo autor publicou um trabalho no qual mulheres na pré-menopausa submetidas ao PRP alcançaram a gravidez através da concepção natural em menos de meio ano após esse tratamento (Pantos *et al.*, 2019).

### "A possibilidade de retorno na produção de oócitos torna-se uma esperança"

A utilização de PRP já demonstrou efeito benéfico na regeneração tecidual, ativação da angiogênese, e controle de inflamação, porém os dados clínicos são insuficientes no campo da reprodução (Reghini *et al.*, 2016). Foi demonstrado que o tratamento com PRP, quando administrado intrauterinamente, promove crescimento do endométrio em casos de baixa qualidade endometrial (Chang *et al.*, 2015).

O ponto principal é que o PRP consiste em uma concentração de plaquetas humanas autólogas com uma variedade de hormônios, moléculas de adesão, citocinas, fatores de coagulação e fatores de crescimento (Qureshi *et al.*, 2009).



Dessa forma, haveria promoção da divisão celular, diferenciação, angiogênese e regeneração tecidual (Sills *et al.*, 2018).

A forma de tratamento dessa técnica no rejuvenescimento ovariano se dá em pacientes sem qualquer estímulo ovariano hormonal, a partir do preparo de um plasma rico em plaquetas através da centrifugação de sangue periférico, e injeção posterior intra-ovariana, guiada por meio de ultrassom transvaginal.

A presença de células-tronco ovarianas adultas já foi relatada (White *et al.*, 2012), e sua presença é uma questão central para o uso do PRP ativado em um ambiente reprodutivo, mas este ponto ainda tem sido bastante discutido. Assim, é plausível dizer que qualquer melhora na função ovariana observada após a exposição desse tecido adulto aos componentes do PRP seja uma manifestação da diferenciação de células precursoras a partir de sinais de crescimento de origem plaquetária (Sills & Wood, 2019).

Existem outros tipos de tratamentos que já foram propostos na reativação da função ovariana, referindo-se aos mecanismos de reativação de crescimento folicular pelas vias HIPPO e AKT. Estes foram inicialmente caracterizados em 2013, e já apresentaram resultados preliminares de sucesso com nascido vivo (Kawamura *et al.*, 2013).

A via HIPPO é um importante sistema de sinalização intracelular no controle da proliferação celular e na determinação do tamanho dos órgãos.

Sugere-se que quando há fragmentação ovariana cirúrgica, o córtex ovariano sofre alterações intracelulares, interrupção da via de sinalização HIPPO, e indução da expressão de fatores de crescimento, com consequente crescimento folicular. Já no caso de tratamento de reativação folicular pela via AKT, além do estímulo natural de maturação dos folículos presentes através da fragmentação do córtex ovariano, há também o tratamento *in vitro* dessas porções do tecido com fatores da via AKT, que estimula o recrutamento folicular. Esses tratamentos exigem intervenção laparoscópica, e presença de folículos primordiais nos ovários (Kawamura *et al.*, 2016).

**"A forma de tratamento dessa técnica no rejuvenescimento ovariano se dá em pacientes sem qualquer estímulo ovariano hormonal (...)"**

Por fim, o que podemos concluir de tudo isso é que o avanço do rejuvenescimento ovariano ainda é um campo que necessita mais pesquisas e evidências que comprovem sua eficácia clínica, sendo uma possibilidade muito promissora. Esperamos que mais trabalhos e resultados possam ser publicados, o que irá contribuir como um marco para diversas pacientes nas suas chances reprodutivas. ■

Você veio para qual técnica?

PRP. Uma amiga me disse que a gente chega aqui com 40 e sai com cara de 20!

MST! E você?

Ai, tomara!!



# Falando em Genética...



## A biópsia não invasiva veio para agregar ou substituir?

Por



FRANÇOISE MIZRAHI    MARIANA DE NADI

Embriões normais contêm 23 pares de cromossomos e o aumento ou a diminuição desse número é chamado de aneuploidia. Aneuploidias cromossômicas ocorrem em 20-80% dos embriões humanos (Hassold & Hunt, 2001; Vera-Rodriguez *et al.*, 2015), podendo ser originadas por erros meióticos e mitóticos. Os erros mitóticos podem conduzir a embriões mosaicos, mas muitas das aneuploidias encontradas no estágio de blastocisto e na gravidez são originadas por erros meióticos (Vera-Rodriguez *et al.*, 2018).

O diagnóstico genético pré-implantacional para detectar aneuploidias ou doenças monogênicas (PGT-A ou PGT-M) foi desenvolvido primeiramente por Handyside *et al.* em 1990 e desde então a Reprodução Humana Assistida vem

incluindo a análise em sua rotina, aprimorando os métodos de obtenção do material embrionário para um resultado mais fidedigno e sem prejuízos ao embrião. Há quatro anos, vem tomando forma um novo teste genético não-invasivo para identificar aneuploidias cromossômicas em embriões fertilizados *in vitro* antes da implantação - niPGT-A. Para sua elaboração, foi observado que durante o desenvolvimento embrionário, principalmente entre o 4º e 6º dia, é possível encontrar DNA livre do embrião (cfDNA) no meio de cultivo, com concentrações crescentes à medida que o número de células do blastocisto aumenta.

Essa técnica se diferencia da atual principalmente porque todas as informações genéticas são retiradas do meio onde o embrião ficou cultivado, não havendo a necessidade de biopsiar o blastocisto, e minimizando assim qualquer tipo de dano ao mesmo - por isso sendo considerada uma técnica mais segura. A atual técnica de PGT-A apresenta uma precisão superior a 98%, mas requer biópsia de 4 a 10 células do trofoblasto do blastocisto e, entre os principais pontos, conta com a

## ■ FALANDO EM GENÉTICA ■

manipulação direta do embrião, a alta habilidade do embriologista e a necessidade de equipamentos específicos, fatores que apesar de trazerem benefícios às pacientes, podem colocar em risco a viabilidade do embrião, entre outras consequências - como a liberação de resultados falsos positivo no caso de embriões mosaicos, que levariam ao descarte de embriões saudáveis.

Várias publicações comparando PGT-A versus cfDNA entre 2016 e 2019 encontraram uma variabilidade muito grande entre os resultados. Acredita-se que isso possa ser devido à contaminação do DNA materno ou pela presença de mosaicismo (Xu *et al.*, 2016; Vera-Rodriguez *et al.*, 2018). Além disso, a discrepância nos resultados descritos podem estar relacionadas a diferentes metodologias aplicadas durante a cultura embrionária (volume da gota e tempo de cultura), manipulação do blastocisto (*assisted hatching* e vitrificação), e análise do DNA (amplificação e métodos de detecção) bem como os critérios usados para definir as taxas de concordância (Rubio *et al.*, 2019).

Apesar dessas divergências, trabalhos atuais vêm mostrando que a análise não invasiva tem potencial para alcançar boa concordância com o embrião total e que esse teste tem alta taxa de sensibilidade. A tecnologia é muito nova, e é necessário o aperfeiçoamento dos parâmetros para coleta do meio de cultivo para que a taxa de detecção de cfDNA seja confiável o suficiente para indicação para pacientes num aspecto mais amplo.

**"Trabalhos atuais vêm mostrando que a análise não invasiva tem potencial para alcançar boa concordância com o embrião total"**

Por isso, até o momento, o niPGT-A tem sido oferecido como técnica alternativa ao PGT-A apenas em alguns casos pontuais, especialmente quando não há indicação clássica para a análise de trofotoderma.

Levando em consideração os resultados, publicados, em 2019 Rubio *et al.*, em um estudo piloto, tiveram como principal objetivo estimar a taxa de concordância entre biópsia invasiva e não invasiva, considerando a otimização dos protocolos de metodologia de cultivo e análise das amostras, sem prévia manipulação como vitrificação e *assisted hatching*. Foram analisados 115 blastocistos, sendo que no dia 4 os embriões foram lavados e posicionados em uma nova gota de cultivo de 10µl. O meio foi analisado no dia 5 ou dia 6/7 conforme o grau de expansão do blastocisto. Do total de 115 blastocistos, foi possível realizar a análise simultânea de 108 amostras e um ponto importante a se destacar foi a maior quantidade de informação obtida do meio de cultivo do dia 6/7, quando comparada à amostra coletada do dia 5, possibilitando a análise em 100% destas amostras. A concordância na taxa de ploidias entre a biópsia do trofotoderma e cfDNA foi de 78,7%,

## ■ FALANDO EM GENÉTICA ■

sendo alcançado 84% quando o meio foi coletado para análise dia 6/7. Ainda vale destacar do estudo a sensibilidade e especificidade de 94,5% e 71,7%, respectivamente, sendo possível atingir especificidade de 82,1% na análise em dia 6/7.

Com as diretrizes do estudo acima, a Igenomix realizou um estudo prospectivo multicêntrico incluindo 8 centros de reprodução assistida e 1.301 blastocistos humanos, configurando o estudo com maior número de embriões analisados por método não-invasivo até o momento. Nessa pesquisa foi avaliada a concordância do cfDNA (chamado de SBM - spent blastocyst media) com DNA das células do trofotoderma entre dias 6 e 7 e da MCI de um subgrupo com 81 blastocistos aneuploides doados para pesquisa. Do total das amostras, tiveram resultados em ambas análises 1.108 blastocistos (85,2%), com uma taxa de concordância de ploidias embrionárias de 78,2%, com uma variação de 72,5% a 86,3% em diferentes centros.

Em relação às anormalidades subcromossomais, foi possível detectar duplicações e deleções no DNA livre em meio de cultivo acima de 10Mb, e uma taxa de concordância com a biópsia do trofotoderma significativamente baixa: 52,2% para deleções e apenas 10,3% para duplicações, não sendo então o sistema ideal para este tipo de análise.

Levando em consideração a análise da massa celular interna dos embriões aneuploides como método ouro, foi

realizada a comparação dos resultados com o SBM e com a biópsia do trofotoderma - a concordância da ploidia com o DNA livre em meio de cultivo foi de 84,4% e com o trofotoderma foi de 87,5%. A concordância entre análise de trofotoderma e SBM também foi de 87,5%. A discordância pode ser tanto devida à presença dos casos mosaicos no blastocisto ou à presença de contaminação materna (Rubio *et al.*, 2020).



O estudo demonstrou um protocolo bem definido e não invasivo, além de sugerir que o DNA livre embrionário pode ser sim originado de ambos os compartimentos embrionários. Entretanto, ainda é necessário que resultados mais precisos sejam alcançados.

**"O estudo sugeriu que o DNA livre embrionário pode ser sim originado de ambos os compartimentos embrionários."**

Cerca de 20 laboratórios no mundo usam o niPGT-A como rotina e utilizam o protocolo estabelecido por Xu e colaboradores em 2016.

## ■ FALANDO EM GENÉTICA ■

No Brasil, atualmente, há dois laboratórios realizando e validando a técnica: Centro Paulista de Diagnóstico, Pesquisa e Treinamento (CPDP) em Ribeirão Preto - que já validou alguns centros de reprodução humana e já está oferecendo essa tecnologia para as clínicas em geral - e a Igenomix em SP, que validou duas clínicas que participaram do estudo multicêntrico e que prevê início para outros centros até o fim do primeiro semestre. Ambos fornecem material e meio para a realização, além dos consentimentos informados necessários.

Em 2019, foi realizado um estudo multicêntrico utilizando 37 embriões previamente biopsiados e analisados geneticamente. Comparando os resultados do cfDNA e do embrião total (padrão ouro), o valor preditivo positivo foi de 93,5% e a taxa de falso positivo foi de 6,5%. Por outro lado, quando comparados o embrião total com o resultado da biópsia, o valor preditivo positivo foi de 78,4% e a taxa de falso positivo foi de 21,6% (Vagnini *et al.*, ESHRE 2020). Apesar do pequeno número de embriões analisados, esses dados são animadores pela quantidade inferior de falso positivos, já que o DNA coletado no meio de cultivo representa melhor o embrião (trocetoderma + massa celular interna). Isso implicaria em “perder” menos embriões saudáveis dados como aneuploides pela biópsia tradicional, como corroboram outros autores (Gleicher *et al.*, 2018, Homer *et al.*, 2019).

### Vantagens da análise não invasiva em relação ao PGT-A:

- Não há manipulação do blastocisto, para qual a experiência conta muito e é subestimada em 10% de perda, podendo chegar a 30% em alguns centros (Munné, 2018);
- Não é necessário realizar *assisted hatching*;
- Não há riscos de impacto na viabilidade embrionária, já que não é necessário retirar células do blastocisto.
- Menor custo, tempo e dificuldade para realização;
- Nada impede de realizar a biópsia após desvitrificação se ocorrer ausência de leitura.

### Desvantagens da análise não invasiva em relação ao PGT-A:

- Se o blastocisto não estiver expandido ou parcialmente eclodido (grau IV ou V), parece não ocorrer a liberação suficiente de DNA no meio, assim como em alguns blastocistos desvitrificados. A análise não invasiva apresenta maior probabilidade de falha de amplificação de DNA e, conseqüentemente, aumento de resultados não informativos. Nesse caso, seria necessário realizar o *assisted hatching* na tentativa de obter material amplificável.
- Não é um teste bem estabelecido para detectar algumas anormalidades, como as subcromossomais.
- O risco de contaminação é um dos maiores problemas do método.

## ■ FALANDO EM GENÉTICA ■

- O PGT-A ainda é um método de análise que apresenta maior taxa de concordância e confiabilidade nos resultados, possibilitando um resultado mais seguro a todos grupos de pacientes.

### SOBRE A TÉCNICA

Quando é feita a troca de meio e a coleta?

- CPDP: a troca é feita no D3 e o meio deve ser coletado quando o blastocisto estiver em grau IV ou V de expansão. O protocolo a fresco varia conforme o meio de cultivo utilizado (único ou sequencial) em gota de 20ul. Quando a biópsia é feita após desvitrificação, o embrião deve ficar pelo menos de 6 a 8h em cultivo em gota de 15ul.
- Igenomix: a troca é feita no D4 e a coleta em D6. De acordo com um dos centros participantes do estudo, as taxas de concordância no D6 foram entre 84-85% - menos falso positivo e negativo em comparação ao D5 (Rubio & Rienzi, 2019).

### Cuidado Extra

No preparo e manuseio para a análise não invasiva há muita troca de pipetas, e para o preparo das placas, um maior número de ponteiras trocadas. Deve-se tomar extremo cuidado para não ocorrer contaminação cruzada, assim como contaminação do próprio meio. Para isso, o uso de touca, máscara, luvas e aventais deve ser até mais rigoroso do que no PGT-A. O fluxo de pessoas também deve ser avaliado.

Junto com o meio é enviado para análise uma solução chamada controle (meio usado para preparar a placa de cultivo, aliquotado do frasco no momento de montagem da placa e mantido sob refrigeração até o momento de envio da amostra) e o branco (para cada placa de biópsia deve ser feita uma gota não utilizada e enviada separadamente).

**"O risco de contaminação é um dos maiores problemas do método."**

As fontes de contaminação podem ser provenientes principalmente do sêmen (FIV clássica), do meio de cultivo e das células da granulosa (a denudação é essencial para essa técnica - diluindo e aumentando o tempo de exposição do oócito na hialuronidase para a ICSI ou denudando o oócito durante a verificação da fertilização).

Se ainda permanecer alguma célula, no protocolo do CPDP é feita uma placa para mais uma denudação individual do embrião em D3 (mais resistente que o oócito), antes de ser colocado na placa que ficará até a retirada do líquido (Hammond *et al.*, 2016).

### **Tubing e Transporte**

Muito semelhante à forma que é realizado das células de biópsia do trofotoderma. Durante a retirada do meio é importante não deixar entrar óleo no micro tubo.

"Deve-se tomar  
extremo cuidado  
para não ocorrer  
contaminação  
cruzada"

IMPORTANTE: Ambas as empresas requerem uma validação dos centros previamente ao envio de amostras.

#### OPINIÕES

*"A meu ver, acredito que a análise não invasiva substituirá o PGT-A em mulheres de qualquer idade, especialmente naquelas com poucos embriões, já que o PGT-A pode causar dano ao embrião e perda da eficácia. Com o niPGT-A, essa paciente terá mais chance de transferir um embrião saudável, já que esse teste parece ter taxa de acerto para blastocistos euploides maior que o PGT-A." - Françoise*

*"Os estudos atuais têm mostrado dados promissores para o niPGT-A, porém acredito que seja necessário ainda em torno de um a dois anos para que seja oferecido como rotina nas clínicas de reprodução assistida a todas pacientes de uma forma segura e confiável, uma vez que devemos levar em consideração o risco de contaminação materna e sua baixa precisão na detecção de anormalidades subcromossomais. Além disso, não é um método que solucionaria a grande questão dos embriões mosaicos, os quais são amplamente responsáveis pelo lado negativo do PGT-A." - Mariana ■*



35  
ANOS

Handle

FERTILIDADE

HÁ 35 ANOS ENTREGANDO  
TODA A QUALIDADE PARA VOCÊ

Na Handle, trabalhamos todos os dias para atender com competência e confiabilidade as necessidades dos nossos clientes.

Nos aperfeiçoamos ao longo de 35 anos para garantir que nossa estrutura, processos e entregas atingissem cada vez mais altos padrões de excelência. Nosso Sistema de Gestão da Qualidade atende às Boas Práticas de importação, armazenamento e distribuição de produtos para a saúde, conforme a RDC 16/13.

**QUALIDADE PARA NÓS É MUITO MAIS DO QUE EXCELENTES PRODUTOS, E A GARANTIMOS EM TODAS AS ETAPAS DO NOSSO TRABALHO.**

Graças à nossa robusta estrutura de logística, entregamos em todo o território nacional com as melhores condições de recebimento, armazenamento e distribuição. Nos preocupamos em atribuir a cada produto um código único de rastreabilidade, assim, garantimos maior monitoramento, transparência e segurança em todas as etapas do processo de entrega. Contamos, também, com rastreabilidade térmica para os meios e óleos de cultura, que nos permite mapear a temperatura desses materiais desde a fábrica até as clínicas. **Todos os nossos produtos passam por um controle de qualidade rigoroso e você tem acesso aos certificados de qualidade e muito mais diretamente em nosso site.**

35  
ANOS



DE  
ENTREGA

# Com a PALAVRA

Nuno Costa-Borges

Gloria Calderón



## Strategies for oocyte rejuvenation: to what extent?

(Original article)

*Infertility attributed to male and female factors affects millions of couples worldwide. Although assisted reproductive technologies (ART) can circumvent some of these fertility problems, the efficacy of the treatments is greatly dependent on the quality of the oocytes used. Frequently, oocytes from patients of advanced age or with other fertility disorders (e.g, polycystic ovarian syndrome, endometriosis) fail to fertilize, produce embryos that arrest during the first stages of their development in vitro or develop into chromosomally abnormal blastocysts. The use of donated oocytes can represent an effective approach to improve the chances of successful IVF treatment in these patients, however, the resultant children are not genetically related to the intended mothers and thus it desirable to develop other alternatives.*

*Several studies suggest that aberrant meiosis or early developmental failure are caused by deficiencies in the oocyte cytoplasmic content, which contains a vast diversity of organelles, mRNAs, proteins, ribosomes and other factors. In particular, mitochondria are thought to play a key role in the oocyte metabolism, since they supply the ATP needed for the oocyte to support critical events such as maturation, spindle formation, segregation of chromosomes and chromatids and polar bodies extrusion.*

*Mitochondrial dysfunctions have in fact been identified as a major cause of poor oocyte quality and high aneuploidy rates in women of advanced age, where altered levels of mtDNA have also been associated with aneuploidy and reduced implantation potential.*

*Techniques like cytoplasmic transfer or the injection of autologous mitochondria were proposed to restore the viability of compromised oocytes in patients with a history of repeated IVF failures. However, the safety and/or benefits of these methods to treat infertility have been questioned either due to concerns related to heteroplasmy (i.e., the co-existence of two mtDNA genomes) after cytoplasmic transfer or because injection of autologous mitochondria did not show improvements in clinical outcomes.*

***"The techniques known as mitochondrial replacement therapies (MRTs) have originally been proposed to prevent the transmission of mitochondrial diseases."***

*An alternative approach that holds a great promise to address infertility problems of maternal (oocyte) origin is the transfer of the nuclear genome from an affected oocyte into a new healthier cytoplasmic content (enucleated oocyte) from a young donor. These techniques, known as mitochondrial replacement therapies (MRTs), have originally been proposed to prevent the transmission of mitochondrial diseases.*

*Over the last years, our group has been exploring the potential of one of these MRTs, the maternal spindle transfer (MST), to overcome infertility problems related to poor oocyte quality. In proof-of-concept experiments, we have shown that MST can be effective to overcome a massive embryo developmental arrest characteristic of a sensitive mouse strain and that the resultant embryos can give rise to healthy and fertile animals with very low heteroplasmy levels (Paper Prize Award ASRM 2017).*

***"The results obtained so far are encouraging"***

*Interestingly, in the same study, we conducted follow up experiments on the MST offspring and their descendants over several generations, which also showed they had higher oocyte quality than their progenitors and normal levels of fertility. Next, in a translational research project using human oocytes donated for research, we confirmed that the technique does not compromise aneuploidy rates. At present, we are evaluating the effectiveness of MST as part of a clinical pilot trial (SRCTN ref # 34844) in patients under 40 y/o that have been recruited in base of their long history of several previous unsuccessful IVF attempts characterized by massive embryo development arrest.*

*The results obtained so far are encouraging and demonstrate that MST is effective at overcoming embryo development arrest, and MST-derived embryos are able to implant and sustain a healthy pregnancy to term. However, follow-up studies on the children born and more controlled trials are needed to ensure the safety of this still experimental procedure. A question that also needs to be addressed is whether MST can also represent a valuable strategy to reduce the incidence of oocyte aneuploidies in patients of more advanced age (over 40 y/o). The nature of the aneuploidy in aged oocytes can occur either due to segregation errors in chromosomes throughout meiosis I or in chromatids segregation during meiosis II.*

*We hypothesize that MST could eventually ameliorate errors occurring during meiosis II or those of mitotic origin during cell divisions post-fertilization. However, because the majority of errors associated with advanced age tend to occur during the first meiosis, it is likely that the transfer of a MII-stage spindle into a more competent cytoplasm, may not be sufficient to avoid aneuploidies. If this is the case, other strategies may need to be developed to overcome this major problem in this patient's group. ■*

# Com a **PALAVRA**

Nuno Costa-Borges

Gloria Calderón



## Estratégias para rejuvenescimento de óvulos: até que ponto?

(Texto em livre tradução)

Infertilidade atribuída a fatores masculinos e femininos afeta milhões de casais no mundo (Niederberger et al., 2018). Apesar das Tecnologias de Reprodução Assistida (TRA) conseguirem driblar alguns desses problemas de fertilidade (Niederberger et al., 2018), a eficácia dos tratamentos depende muito da qualidade dos óvulos utilizados. Frequentemente, óvulos de pacientes com idade materna avançada ou com outros distúrbios de fertilidade (como síndrome do ovário policístico e endometriose) apresentam falha de fertilização, produzem embriões que param de se desenvolver durante os primeiros estágios de desenvolvimento in vitro ou que formam blastocistos cromossomicamente anormais (Niederberger et al., 2018; Munne et al., 2002; Pellicer et al., 1995).

O uso de óvulos doados pode ser uma abordagem eficaz para melhorar as chances de sucesso do tratamento de FIV nessas pacientes, porém os bebês gerados não são geneticamente relacionados às mães tentantes e, por isso, seria desejável desenvolver outras alternativas.

Diversos estudos sugerem que erros meióticos ou falha de desenvolvimento em fases iniciais são causados por deficiências no conteúdo do citoplasma oocitário, que contém uma vasta diversidade de organelas, mRNAs, proteínas, ribossomos e outros fatores (Conti, 2018; Chappel, 2013). Em particular, as mitocôndrias são consideradas essenciais no metabolismo oocitário, uma vez que oferecem o ATP necessário para o óvulo sustentar eventos críticos como maturação, formação do fuso, segregação dos cromossomos e cromátides e extrusão

dos corpúsculos polares (Conti, 2018; Chappel, 2013). Disfunções mitocondriais têm sido, de fato, identificadas como a maior causa de baixa qualidade oocitária e elevadas taxas de aneuploidia em mulheres de idade avançada, em que níveis alterados de mtDNA também foram associados com aneuploidia e reduzido potencial de implantação embrionário (Van Blerkom, 2011; May-Panloup *et al.*, 2007).

Técnicas como transferência de citoplasma ou injeção de mitocôndria autóloga foram propostas como formas de restaurar a viabilidade de óvulos comprometidos em pacientes com histórico de repetidas falhas de FIV (Cohen *et al.*, 1998; Fakhri *et al.*, 2015). Entretanto, a segurança e os benefícios desses métodos tem sido questionados no que se refere à heteroplasmia (coexistência de dois genomas de mtDNA) após transferência de citoplasma, e porque a injeção de mitocôndria autóloga não mostrou melhora nos resultados clínicos (Labarta *et al.*, 2019).

**"Disfunções mitocondriais têm sido identificadas como a maior causa de baixa qualidade oocitária e elevadas taxas de aneuploidia"**

Uma técnica alternativa que traz bastante esperança para infertilidade de origem materna (oocitária) é a transferência do genoma nuclear do óvulo afetado para o citoplasma saudável de um óvulo enucleado, de uma doadora mais jovem. Essas técnicas, conhecidas como terapias de substituição de mitocôndria (MRTs), foram inicialmente propostas para prevenir a transmissão de doenças mitocondriais (Tachibana *et al.*, 2009; Craven *et al.*, 2010; Paull *et al.*, 2013; Hyslop *et al.*, 2016).

Nos últimos anos, nosso grupo tem explorado o potencial de uma dessas MRTs, a transferência de fuso materno (MST), para superar problemas de infertilidade ligados à baixa qualidade oocitária. Em experimentos de validação, mostramos que a MST pode ser eficaz para superar uma importante característica de parada de desenvolvimento em uma variedade sensível de camundongos e que os embriões resultantes podem dar origem a animais saudáveis e férteis com níveis muito baixos de heteroplasmia (Paper Prize Award ASRM) (Costa-Borges, 2017; Costa-Borges *et al.*, 2020). Curiosamente, no mesmo estudo, conduzimos experimentos posteriores nos descendentes de MST e em seus respectivos descendentes por várias gerações, que também mostraram melhor qualidade oocitária que seus progenitores, bem como níveis normal de fertilidade (Costa-Borges *et al.*, 2020).

## ■ COM A PALAVRA ■

Além disso, num estudo translacional utilizando óvulos humanos doados para pesquisa, confirmamos que a técnica não compromete as taxas de aneuploidia (Costa-Borges, 2018). Atualmente, estamos avaliando a eficácia da MST como parte de um ensaio clínico piloto (SRCTN ref #34844) em pacientes com menos de 40 anos que foram recrutadas com base em seu longo histórico de várias tentativas malsucedidas de FIV caracterizadas por expressiva parada de desenvolvimento embrionário.

Os resultados obtidos até o momento são animadores e demonstram que a MST é eficaz para superar parada de desenvolvimento embrionário, e embriões derivados de MST são capazes de implantar e sustentar uma gravidez saudável a termo. Entretanto, estudos subsequentes em crianças nascidas e ensaios mais controlados são necessários para garantir a segurança desse procedimento ainda experimental. Uma questão que também precisa de atenção é se a MST poderia também representar uma estratégia válida para reduzir a incidência de aneuploidias oocitárias em pacientes com idade avançada (mais de 40 anos).

**"Os resultados obtidos até o momento são animadores"**

A natureza da aneuploidia em óvulos envelhecidos pode ocorrer tanto por erros de segregação de cromossomos durante a meiose I ou segregação de cromátides na meiose II (Franasiak *et al.*, 2014). Nossa hipótese é de que a MST poderia eventualmente amenizar erros ocorridos durante a meiose II ou aqueles de origem mitótica durante as divisões celulares após a fertilização. Entretanto, devido ao fato de que a maioria dos erros associados com idade materna avançada ocorrerem durante a primeira meiose (Franasiak *et al.*, 2014), é provável que a transferência de um fuso em estágio MII para um citoplasma mais competente pode não ser suficiente para evitar aneuploidias. Se esse for o caso, talvez outras estratégias tenham que ser desenvolvidas para superar essa grande questão nesse grupo específico de pacientes.■

Fique de olho 

THG MARKETING



**A SBRA CONTINUA  
PLANEJANDO O SEU  
CONGRESSO ANUAL.**

**ESPERAMOS VOCÊ**

**NO RIO DE JANEIRO!**

*Inscreva-se!*

 [CBRA2020.COM.BR](http://CBRA2020.COM.BR)

 (11) 98774-0176 | (11) 3253-3713

 [eventos3@rgcomunic.com.br](mailto:eventos3@rgcomunic.com.br)

**30 SET <sup>A</sup>  
03 OUT**  
**2020**  
RIO DE JANEIRO

**20% de desconto para sócios PRONÚCLEO!**



# Fique de olho

## Webinars e plataforma com acesso liberado:

Cooper Surgical

<https://fertility.coopersurgical.com/global-education-and-webinar-series/>

ESHRE (e-campus)

<https://www.eshre.eu/ecampus>

Igenomix Foundation

<https://igenomixfoundation.com>

IVF meeting

<http://ivfmeeting.com/schedule.html>

IVF-worldwide

<https://webinars.cme-congresses.com>

<https://www.ivfphysicianed.com>

Vitrolife Academy

<https://www.vitrolife.com/academy/educate-yourself/>

## De olho no Instagram:

PRONÚCLEO – Lives semanais\*

@pronucleo.com.br

Embriológica - Webséries

@embriologica

Chromosome Medicina Genômica

@chromosome\_medicina\_genomica

SBRA

@movimentodafertilidade

\*Fiquem ligados: também teremos evento da PRONÚCLEO. Será um evento *on-line* e irá acontecer no dia 25/07 em homenagem ao embriologista! Mais informações em breve!

**Nota:** devido ao momento pelo qual estamos passando, considerem que alguns eventos podem ser cancelados ou ter sua data alterada. Em tempo, observamos que o congresso anual da ESHRE esse ano será *on-line*.



# Associe-se!

## Diretoria PRONÚCLEO Biênio 2019-2021

**PRESIDENTE**

LUIZ MAURO OLIVEIRA GOMES

**PRIMEIRO SECRETÁRIO**

PHILIP WOLF

**PRIMEIRO TESOUREIRO**

BERNARDO RODRIGUES DE MOURA

**CONSELHO FISCAL - TITULARES**

BEATRIZ MATTOS SILVA  
JACIRA RIBEIRO CAMPOS  
SARAH NACHEF

**VICE PRESIDENTE**

RENE EDUARDO BUSO

**SEGUNDA SECRETÁRIA**

ANA CRISTINA ALLEMAND MANCEBO

**SEGUNDA TESOUREIRA**

ANA LUISA MENEZES CAMPOS

**CONSELHO FISCAL - SUPLENTES**

ANA CLARA ESTEVES  
BRUNA CAMILLO DE BARROS  
LIA PONTES MORAIS

Contato PRONÚCLEO: Diana Caroline Bastos  
contato@pronucleo.com.br ou (21) 98280-7160 (WhatsApp)

*Gostou do nosso design? Entre em contato com Felype Wanzeller através do e-mail  
felypewanzeller@gmail.com ou (61) 99579-0176 (WhatsApp).*

APOIO

**Handle**