

VOL 11 | MAIO 2022

revista digital

PRONÚCLEO

A ética frente às novas
tecnologias

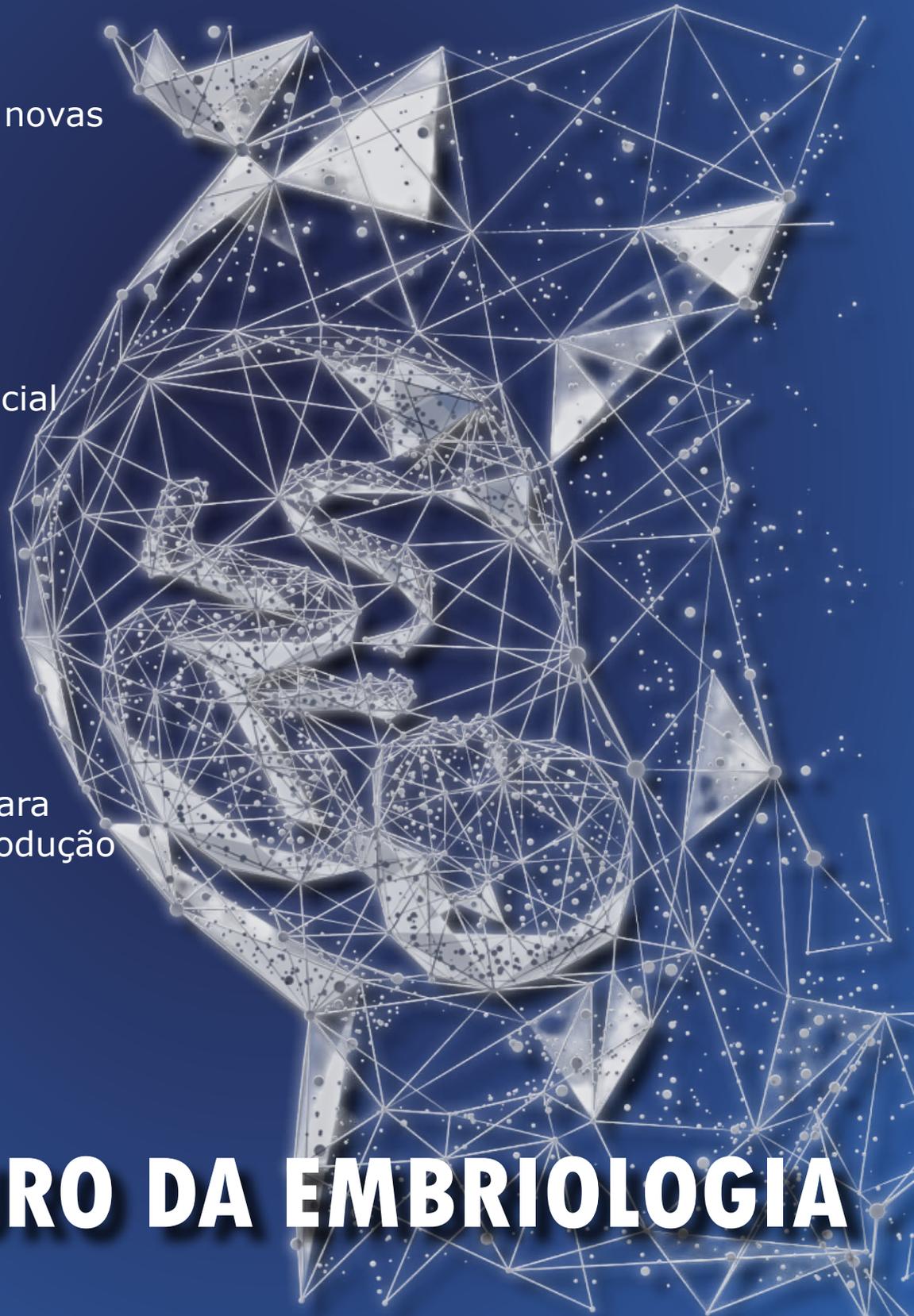
Lab in box

Inteligência artificial
no controle de
qualidade

IA como preditor
da qualidade
genética

Um novo olhar para
a clínica de Reprodução
Humana

O FUTURO DA EMBRIOLOGIA



Nesta edição

Corpo editorial	05
Referências bibliográficas	05
Assuntos regulatórios	06
Ponto em pauta	11
Falando em andrologia	14
Falando em embriologia	18
Falando em genética	22
Com a palavra	26
Diretoria	31

APOIO





PRONÚCLEO

Associação Brasileira
de Embriologistas em
Medicina Reprodutiva

**RENOVE SUA
ASSINATURA
PRONÚCLEO**

**E MANTENHA O
CONHECIMENTO
EM DIA.**



Educação científica da Merck: o seu ponto de encontro com o conhecimento.

MERCK

Evento Adverso

Buscar Boas

Minha conta



FERTILIDADE

Eventos

Atualização Científica

Portfólio

acadeME

Digital Congress Center

Fertility acadeMe



Compartilhando avanços científicos e conhecimentos médicos sobre cuidados com a saúde em fertilidade.

SAIBA MAIS



Acesse: <https://hcp.merckgroup.com/br-pt/fertilidade.html> ou aproxime o leitor no **QR Code**

Merck S.A.

Estrada dos Bandeirantes, 1099
Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ
CEP 22.710-571 - Brasil

MERCK

Nossa plataforma digital traz para você os avanços científicos, estudos e conhecimentos médicos sobre fertilidade.

Navegue pelo nosso conteúdo e descubra uma variedade de materiais científicos, eventos, sessões transmitidas ao vivo, educação médica personalizada e o portfólio de produtos da linha completa da Merck para o tratamento de fertilidade.

Cadastre-se.



BR-NONF-00406-MAR/2022

Corpo Editorial

Editoras

Ana Clara Esteves
Fernanda Peruzzato
Patrícia França

Conselho editorial

Bernardo Moura

Comissão Científica

Ana Paula de Souza Aguiar
Bia Mattos
Darlete Matos
Fernanda Peruzzato
Mariana de Nadai
Patrícia França
Paula Fontoura
Rita Figueira
Thais Serzedello de Paula
Vinícius Bonato da Rosa

Arte e diagramação

Adriana Franco

Coordenadora de comunicação

Ana Beatriz Zavan Marques



Referências bibliográficas

Confira as referências bibliográficas e autores dos artigos pelo QR Code ou acesse www.pronucleo.com.br

APOIO



BIOLAB
BRASIL

ASSUNTOS REGULATÓRIOS

A ÉTICA FRENTE ÀS NOVAS TECNOLOGIAS EM REPRODUÇÃO ASSISTIDA

*Carolina Oliveira Campos da
Rosa*



A infertilidade continua sendo uma condição global altamente prevalente e se estima que afete entre 8% e 12% dos casais em idade reprodutiva em todo o mundo (1). Cada vez mais, os casais estão recorrendo às tecnologias de Reprodução Assistida para obter ajuda para conceber e, finalmente, dar à luz a um bebê vivo e saudável.

Com o passar dos anos, novas tecnologias foram sendo desenvolvidas com o intuito de aprimorar as taxas de sucesso dos procedimentos de Fertilização in vitro (FIV), ou seja, tecnologias que pudessem auxiliar na seleção do embrião com maior potencial de implantação, aumentando assim as taxas de gravidez e de nascidos vivos.

Dentre as muitas tecnologias em Reprodução Assistida, muitas já são bem conhecidas e estabelecidas, tais como as técnicas de capacitação espermática, injeção intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI), vitrificação de oócitos e embriões, congelamento de sêmen, porém podemos citar algumas mais recentes e que ainda geram debates éticos e muitos estudos, tais como:

— **Time-lapse:** o sistema time-lapse compreende uma incubadora trigás associada a um sistema de câmera digital no qual as imagens registradas periodicamente formam um vídeo do desenvolvimento embrionário. Com isso, não é preciso expor os embriões a fatores externos que podem prejudicar seu desenvolvimento. Essa tecnologia permite ao



embriologista analisar os eventos morfofocinéticos com mais precisão, selecionando os melhores embriões (2).

— **Teste genético pré-implantacional para aneuploidias (PGT-a):**

teste genético que avalia através do sequenciamento de nova geração (NGS) todos os cromossomos do embrião (3). É capaz de identificar alterações cromossômicas numéricas (aneuploidias) em embriões antes de sua implantação a partir de uma amostra coletada por biópsia embrionária. Sendo assim, transferem-se somente embriões euploides, melhorando as taxas de gravidez e reduzindo o risco de abortos.

— **Análise não invasiva de embriões:** essa tecnologia utiliza o meio de cultivo onde os embriões permaneceram durante seu desenvolvimento, conseguindo detectar DNA livre circulante. À medida em que o blastocisto se desenvolve e aumenta o seu número de células, aumentam-se também as concentrações de

DNA livre no meio de cultivo. Com auxílio do sequenciamento de nova geração (NGS), estima-se o número de cromossomos desse blastocisto, sem a necessidade da biópsia embrionária de trofotoderma.

— **Inteligência Artificial (IA):** na “Era do Computador” essa vertente teve um rápido crescimento nos últimos anos, passando da fase experimental para a fase de implementação em vários campos, incluindo a Reprodução Assistida. Ela utiliza a matemática aplicada e a biologia computacional para fornecer informações significativas sobre a seleção do embrião com maior potencial de implantação, sendo diretamente associada à metodologia do *time-lapse*. Através de dispositivos e sistemas de *softwares* complexos criam-se modelos de previsão (algoritmos) que podem auxiliar na tomada de decisão dos embriologistas.

— **“Omics”:** é a aplicação de técnicas que avaliam alterações no genoma, epigenoma, pro-



teoma ou metaboloma em uma determinada amostra biológica (4). Há também novos estudos estendendo essas avaliações para a exômica, lipidômica e secretômica. Em síntese, esse campo de estudos leva em consideração a análise de biomarcadores, presentes no meio de cultivo, por exemplo, onde oócitos e/ou embriões foram cultivados, com o intuito de prever e selecionar os mais competentes.

Como se pode perceber, as novas tecnologias citadas acima têm um objetivo em comum: selecionar o melhor embrião. Com técnicas de análises mais acuradas é possível reduzir os erros de seleção, anteriormente baseada somente na avaliação da morfologia embrionária pelo embriologista. Consequentemente, selecionando o melhor embrião, aumentam-se as chances de sucesso dos pacientes, que estão passando por um tratamento para infertilidade, realizarem o sonho de ter um bebê em casa.

Após essa reflexão, e seguindo essa linha de raciocínio de que as taxas de sucesso dos tratamentos de reprodução assistida podem ser melhoradas, deposita-se muita esperança e otimismo nas novas tecnologias, que podem proporcionar mais segurança para a tomada de decisões assertivas durante a rotina laboratorial. Apesar do impacto dessas tecnologias ser positivo para os resultados, ainda assim existem questões que merecem ser con-

sideradas, como a ética envolvida com o seu uso.

Antes de mais nada, para refletirmos sobre essa questão, precisamos definir o que é ética.

“Ética: segmento da filosofia que se dedica à análise das razões que ocasionam, alteram ou orientam, a maneira de agir do ser humano, especialmente as que estão na base de quaisquer regras, preceitos ou normas sociais.”

Beauchamp e Childress, ao estudarem os princípios éticos da Biomedicina, alertam: *“Ética é um termo genérico para vários caminhos de entendimento e exame da vida moral (5).”*

Já o teólogo Paul T. Schotsmans disserta sobre a utilidade da teoria ética: *“Ela nos oferece um instrumento com o qual organizamos informações complexas e valores e interesses conflitantes, para formular uma resposta às perguntas: O que devo fazer? O que é correto do ponto de vista moral? (6)”*

Nos dias atuais, a relação médico-paciente é baseada em uma relação de confiança e segurança, e em alguns casos, a participação do embriologista nesse processo se dá de maneira mais ativa, nos esclarecimentos técnicos e tomadas de decisões sobre o uso das tecnologias mais eficazes para cada caso. O consentimento informado é parte crucial dessa relação, pois o paciente, após ter ouvido todas as infor-

mações e sanado suas dúvidas, opta junto ao médico pela conduta que melhor se adequa aos seus anseios e vontades (7).

Para o sucesso de um serviço de Reprodução Assistida toda a equipe tem que agir eticamente e de maneira harmônica. De que adiantaria um médico ser o exemplo e a tradução viva da ética e da moral, porém ter uma equipe que não caminha junto nos mesmos valores e vice-versa? A equipe deve estar em sintonia, pois a ética, o conhecimento técnico e científico, a experiência e o caráter dos profissionais se unem e caminham lado a lado, e é dessa união que o sucesso repercute, ou seja, ter uma equipe multidisciplinar capaz de avaliar, julgar e atuar em cada situação à luz da ética diária é imprescindível.

Muito já foi dito sobre a individualização dos tratamentos, por exemplo, durante os protocolos de estímulos hormonais e condutas clínicas. Dessa forma, o uso das tecnologias não deveria ser diferente; nem todas as tecnologias são aplicáveis e indicadas para todos os pacientes. O uso das tecnologias pode ser muito positivo e vantajoso, e elas são, e foram desenvolvidas com o intuito de ajudar, porém utilizando-as com critérios para indicações corretas, como por exemplo a análise genética (PGT-a). Além disso, a questão financeira é muito relevante na decisão, pois essas tecnologias complementares à FIV têm um custo elevado, e se o casal não tem uma indicação real para usá-las, não

seria justo e nem ético esse investimento, além de poderem, em alguns casos, prejudicar o resultado do tratamento.

Outro ponto que deve ser pensado é o de se oferecer e utilizar tecnologias que melhorem, de fato, os resultados e que possuam estudos científicos que comprovem e justifiquem o benefício em utilizá-las. Anteriormente, falava-se muito na utilização da placa de PICSI para seleção espermática. Essa técnica baseia-se no fato de a cabeça do espermatozoide maduro possuir um receptor específico que lhe permite ligar-se ao ácido hialurônico (AH), principal componente do *cumulus* oóforo, portanto, possuiria um DNA íntegro e consequentemente melhoraria os resultados de fertilização, desenvolvimento embrionário e gravidez. Porém, de acordo com uma revisão sistemática da literatura, que teve por objetivo determinar a eficácia dessa técnica comparando-a com a ICSI convencional no prognóstico de casais com fator masculino, com relação aos seguintes desfechos: nascidos vivos, gravidez clínica, implantação, qualidade embrionária, taxas de fertilização e aborto espontâneo, não houve diferença estatisticamente significativa entre PICSI e ICSI, para nenhum dos desfechos analisados (8).

Desde 1999, houve um aumento significativo no número de estudos relatando a associação entre fragmentação de DNA espermático e infertilidade masculina. A literatura é controversa e possui lacunas de co-

nhcimentos, não sendo possível ainda se determinar qual o melhor teste e estabelecer um valor de corte para que se possa discriminar um homem fértil de um infértil, embora o valor 20% de fragmentação seja considerado um limite aceitável para essa diferenciação. Porém, muitos estudos ainda possuem inconsistências, e apesar de o desejo de que um único ensaio fosse globalmente aceito com forte valor preditivo, a escolha de qual teste realizar (TUNEL, COMETA, SCSA - Ensaio da estrutura da cromatina espermática -, SCD - Teste da Dispersão da Cromatina Espermática-), depende da disponibilidade de instrumentação, pessoal treinado, tempo de execução e o custo do ensaio. E com o resultado do teste em mãos, há a necessidade de se estabelecer diretrizes para escolher a melhor conduta clínica e laboratorial, para que essa tecnologia possa de fato melhorar os resultados (9), além de estabelecer critérios para uma indicação real de quem necessita desses testes.

Atualmente, com o acesso facilitado à internet e a existência de grupos de tentantes em redes sociais, as pacientes trocam muitas informações e acabam comparando tratamentos, e sem conhecimento científico, generalizam desfechos e pedem pelo uso de técnicas que não seriam indicadas, e nesse âmbito são importantíssimos a ética e a honestidade dos profissionais da saúde em fazer as escolhas coerentes e individualizadas. Muitas vezes os casais chegam nas clínicas com

alguma tecnologia em mente, acreditando que terão melhores resultados, principalmente para aqueles que já passaram por mais de uma tentativa de FIV, e na expectativa de terem algo “novo” no seu tratamento, depositam esperanças em técnicas que às vezes não tem resultados comprovados cientificamente.

Concluindo, julguei necessário abordar esse assunto de uma maneira mais reflexiva e focando na importância de um profissional ético que faz uso das novas tecnologias de reprodução de maneira coerente e individualizada. É óbvio que esse tema é muito abrangente e poderíamos citar inúmeras situações éticas diárias conflitantes, tais como destino de embriões excedentes, doação de gametas e a limitação do número total de embriões gerados em laboratório não poder exceder a oito, como preconiza a atualização do Conselho Federal de Medicina através da Resolução nº 2.294/21 (8).

Nossa área de atuação nos desafia diariamente, em saber lidar com situações delicadas, técnica e emocionalmente falando, pois a carga de frustração por parte dos pacientes diante de um insucesso ou de uma expectativa não concretizada é enorme e cabe a nós, profissionais, sabermos tornar essa caminhada leve e prazerosa para todos.

PONTO EM PAUTA

**LAB IN BOX - O FUTURO
DA EMBRIOLOGIA E DOS
EMBRIOLOGISTAS**

Edson Lo Turco



Imagine se todos os processos da fertilização *in vitro* (FIV) pudessem ser totalmente automatizados, desde a preparação de espermatozoides, denudação, FIV clássica, ICSI, criopreservação dos oócitos e embriões, biópsia não invasiva e outras técnicas que ainda estão por vir na reprodução humana?

E se eu te dissesse que já existem grupos de pesquisa que estão trabalhando nisso e avançando substancialmente na automatização de todos os processos da FIV? Pois bem, ao longo do tempo temos ouvido falar em automatização de processos isolados da produção *in vitro* de embriões.

O primeiro processo que foi automatizado foi a visualização e classificação dos embriões, por meio de incubadoras *time-lapse*, que possibilitaram maior acessibilidade ao desenvolvimento embrionário e, desta forma, foi possível identificar novos padrões para a predição do desenvolvimento embrionário até blastocisto e determinar com maior precisão os melhores embriões candidatos à realização da biópsia, por exemplo. Logo após essa tecnologia, em 2017 foi lançado o primeiro equipamento de automatização de vitrificação (Gavi- Automated Vitrification), e embora seja parcial, apresenta resultados similares ou até mais consistentes quando comparados com o processo totalmente manual (01).

12 Outros processos já demonstrados, mas que ainda precisam ser

translacionalmente validados, são a separação seminal, a denudação dos oócitos e a injeção intracitoplasmática dos espermatozoides (ICSI). A solução para a automatização destes processos foi a utilização de microfluídica para a separação seminal e denudação dos oócitos. Após esse processo, os oócitos em metáfase II (MII) são identificados por meio de algoritmos e inteligência artificial, os espermatozoides captados com o auxílio de uma pipeta semelhante à da ICSI convencional e, então, eles são injetados com precisão nanométrica, todos seguindo o mesmo padrão (02).

Segundo Martin Varsavsky, CEO da Overture, uma *startup* que busca juntar todas as tecnologias de automatização, diz que no futuro os embriões serão analisados em tempo real através da secretômica do meio de cultura produzido por um sistema de cultivo dinâmico. Com essa análise será possível não somente determinar aneuploidias embrionárias, mas também calcular a probabilidade de implantação destes embriões (03).

Mas qual o objetivo de colocar o laboratório em uma caixa e automatizar todos os processos da FIV?

Segundo Santiago Munne em seu artigo intitulado “Embryologists vs Robots”, além dos embriologistas apresentarem variações nos processos de fertilização, com a robotização dos protocolos, os ciclos de fertilização sairiam mais baratos e, portanto, haveria mais aces-



so às técnicas de reprodução assistida, pois o custo do laboratório seria 1/5 do valor que é hoje (04).

Na opinião deste embriologista que vos fala, esses são argumentos que devem ser mais bem fundamentados, visto que os laboratórios têm migrado para ciclos personalizados e processos específicos para cada tipo de casal, levando em conta todas as informações clínicas e laboratoriais do casal. Com relação a baratear o custo devido ao número menor de embriologistas no laboratório e o gasto com CAPEX (equipamentos, instalações), temos um exemplo recente com as incubadoras de *time-lapse*, que além de terem um preço muitas vezes considerado proibitivo, não reduziram o número de embriologistas no laboratório e até aumentaram, devido à necessidade de se ter um embriologista responsável pela avaliação e curadoria do algoritmo da incubadora.

Embora o “LAB in BOX” seja uma provável realidade no futuro, todos os proces-

so que envolvem a produção de embriões dentro do laboratório são extremamente complexos e devem levar em conta inúmeras particularidades relacionadas a cada casal. Portanto, ainda haverá muita controvérsia na adoção de um equipamento que faça todo o processo. Desta forma, a implementação deste conjunto de tecnologias na rotina dos laboratórios, principalmente brasileiros, parece estar um pouco distante.

O fato é que a cada ano fica mais evidente que a profissão de embriologista será menos técnica e mais tecnológica. Independentemente do futuro profissional que nos reserva, os embriologistas que não gostarem, ou não se adequarem às novas tecnologias que estão por vir, ficarão pelo caminho e serão considerados obsoletos perante o mercado.

FALANDO EM ANDROLOGIA

INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL PARA SELEÇÃO ESPERMÁTICA

*Camila Sommerauer
Franchim*

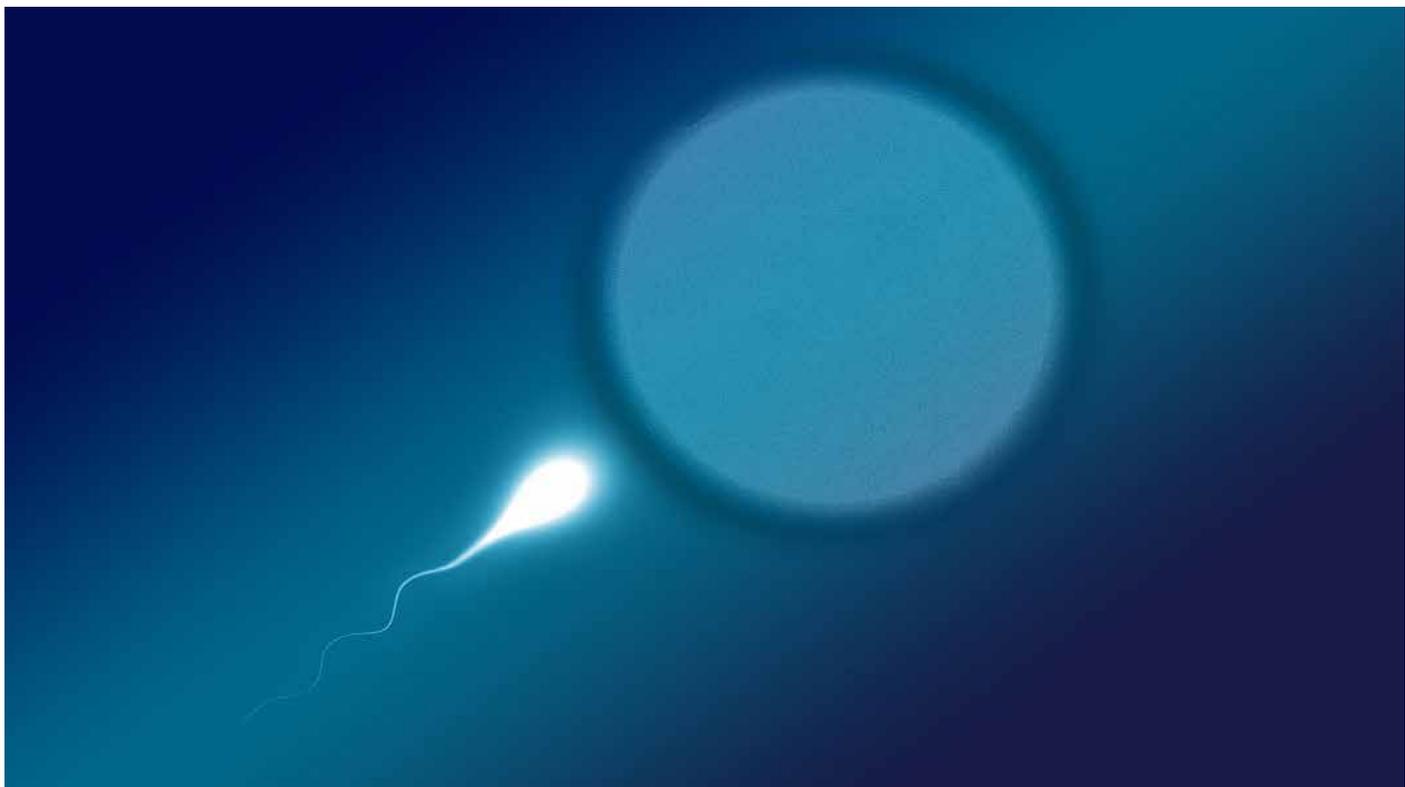


O termo “inteligência artificial” (IA) é muito abrangente, mas basicamente é a ideia de tornar máquinas capazes de realizar atividades que exigem habilidades humanas. Exemplos disso são o reconhecimento facial, assistentes virtuais disponíveis em aparelhos celulares, e também os carros autônomos.

Os modelos de IA são bastante recentes. O termo IA foi descrito inicialmente em 1956 por um professor da Universidade de Dartmouth, em Hanover (EUA), John McCarthy. Ele selecionou um grupo de cientistas, e com eles estudou uma forma de “ensinar” às máquinas. Anos mais tarde, outras universidades norte-americanas como MIT e Stanford também se iniciaram em IA. Já na década de 80 entraram nas pesquisas as empresas IBM e Mercedes. Desde então, os modelos vêm sendo aprimorados ao longo dos anos, e, graças aos avanços tecnológicos, estão sendo aplicados em diversas áreas.

Existe uma subcategoria dentro da IA denominada *machine learning* (ML), que usa algoritmos que coletam uma grande diversidade de dados, aprende com eles um padrão, para então fazer uma predição sobre um determinado assunto, sem supervisão.

Já a *deep learning* (DL) é uma subcategoria das ML, que usa algoritmos inspirados em redes neurais cerebrais para



simular como os humanos aprendem novas informações.

Um exemplo prático de tudo isso foi o sistema de computação cognitiva Watson, da IBM. Em 2016, médicos de Tóquio não conseguiam fechar o diagnóstico de uma paciente, e Watson foi capaz de fazê-lo em 10 minutos. O sistema encontrou uma leucemia rara, comparando mudanças genéticas da paciente com uma base de dados de milhões de artigos científicos sobre tumores, o que salvou a vida da paciente.

As aplicações de IA no campo da Medicina Reprodutiva vêm avançando bastante nos últimos anos. Na embriologia, por exemplo, o DL está sendo utilizado para selecionar o embrião com maior probabilidade de formar blastocisto (1,2), pois se sabe que a avaliação humana desses embriões é subjetiva e leva tempo.

Falando em andrologia, o cenário ideal

seria termos uma tecnologia capaz de selecionar espermatozoides para fertilização, seja em material ejaculado como naquele obtido cirurgicamente, sem que essa busca cause danos às células, e o melhor espermatozoide seja escolhido (sem malformações, sem fragmentação de DNA, boa motilidade, etc.). Outra aplicação interessante seria tirar a subjetividade da leitura de morfologia na análise seminal. Os pesquisadores ao redor do mundo estão trabalhando para isso.

Um estudo recente utilizou DL na busca de espermatozoides no campo de Medicina Forense, para facilitar o trabalho dos analistas em casos suspeitos. O modelo utilizou a rede neural convolucional (CNN) VGG19 e teve uma acurácia de 90%, mas apresentou algumas falhas, mostrando ainda a necessidade de um analista humano para recheagem (3).

Em 2019, Riordon e colaborado-

res. publicaram um modelo de DL para classificação morfológica dos espermatozoides segundo os padrões da Organização Mundial da Saúde (OMS). Eles utilizaram o modelo de CNN VGG16, e obtiveram êxito nas classificações das cabeças dos espermatozoides e enfatizaram o potencial da IA nesta abordagem (4).

Em uma publicação recente, um grupo de pesquisadores dos Estados Unidos e Canadá desenvolveram um modelo de ML para predição de parâmetros espermáticos pós varicocelectomia utilizando dados hormonais, clínicos e análises seminais pré-cirurgia. Os autores anunciam que publicarão uma calculadora *online* para ser utilizada no aconselhamento pré-operatório dos pacientes (5).

Foi publicado um estudo preliminar em que os autores afirmam que desenvolveu um novo sistema CASA (*computer-aided sperm analysis*), que utiliza DL para identificar espermatozoides em material de microdissecção testicular, e embora o desempenho tenha sido bom, houve falhas nos resultados, como a máquina não detectar espermatozoides com falhas na morfologia (6).

Porém, os modelos de IA que os pesquisadores atualmente dispõem são limitados aos centros em que eles atuam, e ainda não totalmente padronizados e capazes de ser reproduzi-

dos em outros centros. Ademais, se os resultados já obtidos fossem compartilhados em um banco de dados, por exemplo, diminuiria o tempo computacional de outros pesquisadores, uma vez que este dado está consolidado e disponível. Não podemos também deixar de levar em conta a necessidade de um processador de alta performance, e por muitas vezes caro, para executar as operações necessárias, para que o tempo da obtenção do resultado seja menor.

A IA e a ML podem ser utilizadas para integrar e melhorar todas as etapas do ciclo de fertilização *in vitro*, desde a parte clínica e diagnóstica, controle de resposta ao estímulo ovariano, até dentro do laboratório, ajudando nos critérios de seleção embrionária, entre outros já descritos. Especialistas estimam que a tecnologia de IA pode virar rotina na Reprodução Assistida nos próximos 5 anos (7).

De acordo com as publicações recentes, os resultados são bastante animadores e, graças à rapidez dos avanços tecnológicos, acredito ser uma questão de tempo para que os métodos sejam aprimorados e o êxito obtido, o que vem facilitar a vida de quem trabalha na Medicina Reprodutiva, em todos os seus aspectos. E a pergunta que fica não é “se” seremos substituídos em algumas funções, mas “quando” ...



**NA FERRING,
ACREDITAMOS
NO PODER
DAS PESSOAS
E PESQUISAS.
NÓS VAMOS
AONDE AS
IDEIAS E A
CIÊNCIA NOS
LEVAM.**

Na Ferring, estamos comprometidos em ajudar as pessoas a se tornarem pais, e em manter as mães e bebês saudáveis, desde a concepção ao nascimento. Para tanto, mais de um terço de nossos investimentos são direcionados para a pesquisa e desenvolvimento de tratamentos inovadores em medicina reprodutiva e saúde da mulher.

**PESSOAS EM
PRIMEIRO LUGAR!**



FALANDO EM EMBRIOLOGIA

USO DA IA NO CONTROLE DE QUALIDADE DE UM LABORATÓRIO DE EMBRIOLOGIA

Felipe Davite



Todos nós sabemos que a inteligência artificial (IA) já faz parte do nosso dia a dia. Algoritmos cada vez mais nos surpreendem. Eles interpretam nossas vontades, analisam dados e nos sugerem inúmeros conteúdos, porém a tomada de decisão ainda continua sob o nosso controle.

Para muitos, a IA assusta e gera receio. Como as máquinas podem ser treinadas a “pensar”? Apesar de assustador, a IA está cada vez mais sendo utilizada em todos os setores pelo mundo.

E na Reprodução Humana Assistida (RA) não será diferente, ela chegou e promete um impacto transformacional de qualidade e melhoria de resultados.

O grande objetivo de um tratamento de RA é a concepção de um bebê saudável. Para aumentar as chances de sucesso, as técnicas de estimulação ovariana, cultivo embrionário, análise genética e seleção embrionária estão sempre avançando e passando por melhorias. Mesmo assim, em média, apenas um terço dos tratamentos resultam em gravidez.

Visando aumentar as chances de sucesso, os estudos utilizando inteligência artificial na Reprodução Humana



ganharam espaço e estão mostrando seu grande potencial. Com uma taxa de crescimento anual estimada em 17,1%, o investimento global nesse tipo de tecnologia deverá ser na ordem de US\$ 300 bilhões até 2025. (1)

Como exemplo podemos citar (2):

- Aplicação de IA em espermatozoides
- Gestão da estimulação ovariana
- Aplicação de IA em oócitos
- Aplicação de IA em embriões em estágio pronúcleo
- Aplicação de IA em embriões em fase

de clivagem

- Aplicação de IA em embriões em estágio de blastocisto
- Análise de imagem de microscopia por sistema *time-lapse* (TLM)
- Anotação automatizada de blastocistos
- Análise de imagem estática de blastocistos
- Previsão de implantação
- IA para triagem de ploidia não invasiva

Todas essas análises só se tor-

naram possíveis porque hoje em dia os centros de RA estão informatizados e possuem um banco de dados contendo um grande volume de informações e imagens, ponto este fundamental para se aplicar IA em qualquer que seja a área.

Para demonstrar que estamos seguindo no caminho certo, e que em um futuro bem próximo a IA fará parte da rotina dos laboratórios, gostaria de citar um caso de sucesso:

Dois estudos, apresentados na Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (2018) (3), relataram que a IA melhorou a avaliação da qualidade de blastocistos. No primeiro “Avaliando a qualidade do blastocisto humano usando inteligência artificial (IA) rede neural convolucional (CNN)” - foram avaliadas 50.392 imagens de 10.148 embriões cultivados em um sistema de TLM, resultando em 97,52% de precisão para classificar blastocistos bons e ruins. O segundo estudo (4), com outro grupo de pesquisa, apresentou a “Aplicação de tecnologia de inteligência artificial para aumentar a eficácia da seleção de embriões e predição de nascidos vivos usando blastocistos humanos cultivados em uma incubadora TLM”, no qual eles avaliaram 303 em-

briões de transferências de blastocistos únicos que resultaram em nascidos vivos, usando uma arquitetura de rede natural artificial associada a algoritmo genético, analisando 386 imagens de embriões que permaneceram em cultivo por 111,5h após ICSI. A precisão na previsão de nascidos vivos com base em dados morfocinéticos foi de 83% e a precisão geral da previsão de nascidos vivos sob IA usando análise de imagem foi de 85%.

Apesar dos desafios, é inegável que a IA terá um papel fundamental no futuro da RA. Porém antes de utilizá-la precisamos de validações rigorosas em várias clínicas e diferentes tipos de pacientes, precisamos refinar alguns algoritmos médicos. Assim devemos avaliar a IA não apenas pela capacidade de aprimorar as avaliações clínicas existentes, mas em sua melhoria final para alvos clínicos reais, como nascidos vivos.

Para lupas, biológicos da andrologia
ou invertidos da ICSI.

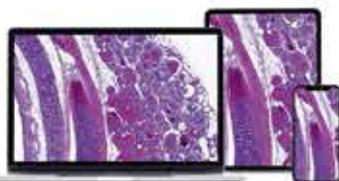
5G
Wireless
Wi-Fi Smart
sem uso de cabos

4K
ULTRAHD
Alta
Resolução

Emбриologista,
Médico e paciente
com imagens na
palma da mão!

Conecte

Múltiplos
Dispositivos



App disponível para iOS e Android



Câmera Digital de alta resolução 4K, Ultra-HD, 12MP, 5G Wireless, HDMI + Wi-Fi 5G Smart para múltiplos dispositivos, em tempo real através de código QR CODE, sem necessidade de conector para a instalação entre a estativa e o tubo de observação do microscópio.

Consulte um de nossos representantes.

Televendas **SP (11) 3522-8122** | Acesse nosso site: www.biolabbrasil.com.br

Disponível para:



FALANDO EM GENÉTICA

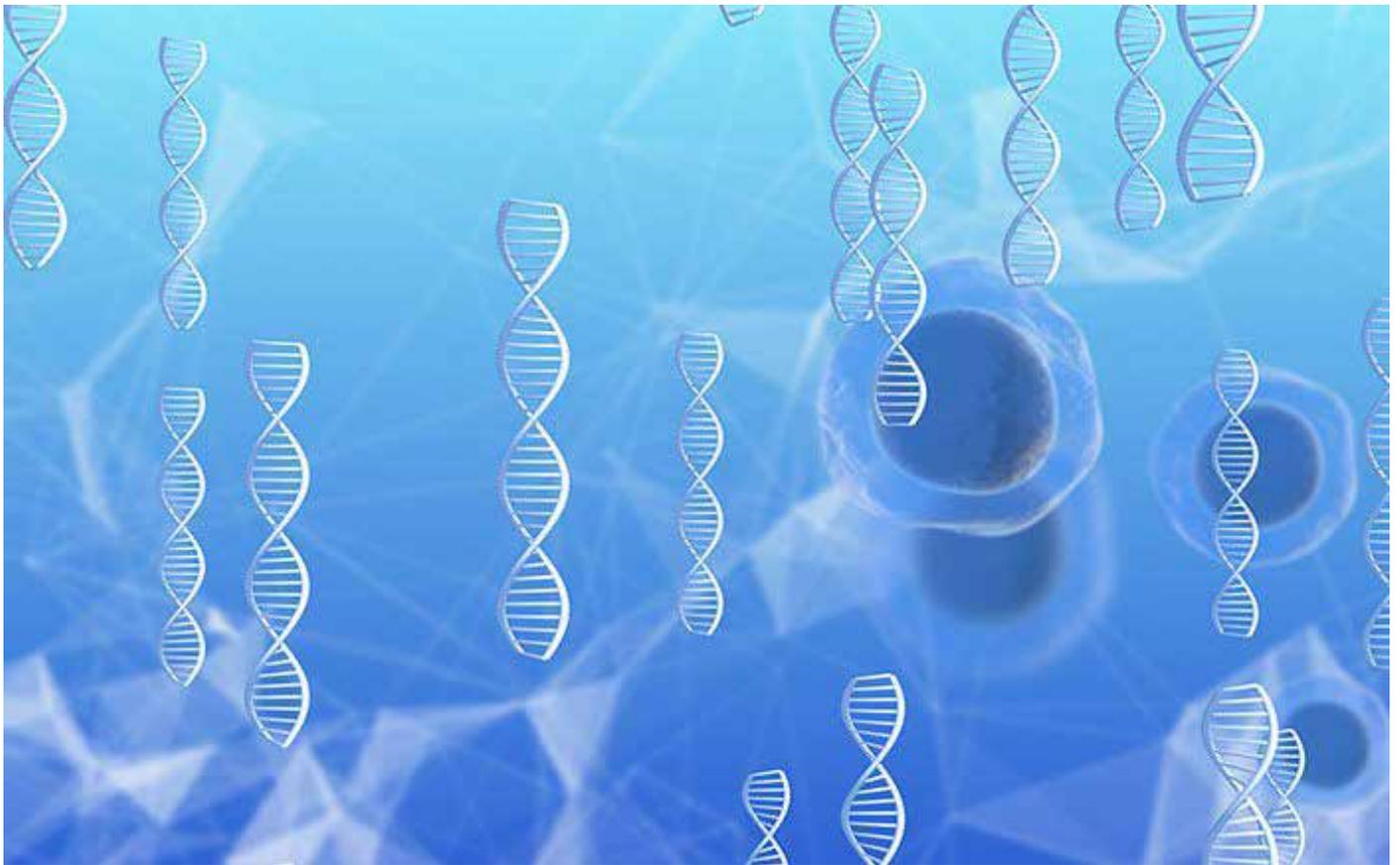
INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL COMO PREDITOR DA QUALIDADE GENÉTICA

Bruno Coprerski



O objetivo de um ciclo de Fertilização *in vitro* (FIV) é um bebê nascido vivo saudável. Apesar dos muitos avanços no campo da reprodução assistida, prever com precisão o resultado de um ciclo de FIV ainda não foi alcançado. Uma razão para isso é o método de seleção de um embrião para transferência embrionária.

O termo Inteligência Artificial (IA) foi cunhado pela primeira vez por John McCarthy no Projeto de Pesquisa de Verão de Dartmouth em Inteligência Artificial em 1955. IA é definida como a capacidade das máquinas de aprender e exibir inteligência, que contrasta fortemente com a inteligência natural demonstrada por humanos e animais. A IA se desenvolveu rapidamente e gradualmente penetrou em nossa vida pessoal e social desde então. Nos últimos anos, os computadores, impulsionados pela capacidade de memória, armazenamento de dados e grandes quantidades de dados, têm lidado com tarefas de aprendizado cada vez mais complexas com um sucesso incrível (1). No contexto do diagnóstico clínico, definimos IA como qualquer sistema de computador que possa interpretar corretamente os dados de saúde, especialmente em sua forma nativa observada por humanos. Muitas vezes, esses aplicativos clínicos adotam estruturas de IA para permitir a interpretação eficiente de grandes conjuntos de dados complexos. Esses sistemas de IA são treinados em dados de saúde externos que geralmente foram interpretados por huma-



nos e que foram minimamente processados antes da exposição ao sistema de IA – por exemplo, imagens clínicas que foram rotuladas e interpretadas por um especialista humano. O sistema de IA então aprende a executar a tarefa de interpretação em novos dados de saúde do mesmo tipo, que no diagnóstico clínico geralmente é a identificação ou previsão de um estado de doença (2).

A primeira sequência completa do genoma humano foi lançada em 2001 (3), demonstrando que o genoma humano tem aproximadamente 3 bilhões de pares de bases de comprimento. Desde então muitos milhares de genomas humanos foram sequenciados, revelando que cada pessoa tem aproximadamente 5 milhões de SNVs (diferenças de um único par de bases) distribuídos ao longo de seu genoma, muitos dos quais reconhecidos como SNPs (polimorfismos de nucleotídeo único). Essas diferenças são mudanças no código genético, que acumularam ao longo do tempo e são,

em sua maioria, de casos benignos ou sem correlação fenotípica.

O Teste Genético Pré-implantacional para aneuploidias cromossômicas (PGT-A) é o teste para identificar embriões livres de alterações cromossômicas realizado a partir da biópsia embrionária. Este rastreamento genético permite reduzir o risco de aborto e falha de implantação nos tratamentos de FIV. Desde que surgiu, a técnica para identificar o embrião com mais chances de gravidez vem evoluindo em alta velocidade, principalmente devido às pesquisas e desenvolvimentos de grandes laboratórios.

A novidade mais recente do avanço deste teste é a incorporação da IA através do Smart PGT-A, uma integração entre a robótica e a bioinformática que, a partir do aprendizado de máquina (*machine learning*), reduz a subjetividade das análises e consequentemente aumenta sua precisão.



A inteligência artificial e o desenvolvimento de algoritmos são muito importantes no campo do estudo embrionário por vários aspectos:

1. O primeiro deles é o Mosaicismo Embrionário, porque diagnosticar um embrião cromossomicamente normal ou anormal pode ser feito de uma maneira fácil com diferentes plataformas e *softwares* comerciais disponíveis no mercado, porém quando tratamos de mosaicismo temos que levar em consideração a validação de uma plataforma, a precisão da proporção de células em mosaico e a perfeição da análise.

2. Além disso, a presença das alterações parciais, que são alterações pequenas em apenas uma parte do cromossomo, exige um mais sofisticado, indispensável para realizar um diagnóstico preciso devido ao tamanho dessa alteração.

3. Outro aspecto importante é o fato de a IA nos permitir ganhar confiança e sensibilidade com o aprendizado do sistema que se aprimora com o aumento do volume de informação. Ao introduzir os resultados clínicos dos embriões para identificar aqueles que geraram uma gravidez e o nascimento de um bebê, além dos que resultaram em aborto e falhas de implantação, aumenta a capacidade e a efetividade de todas as análises.

Identificar um embrião euploide, ou seja, cromossomicamente normal, é um ponto chave do processo de conseguir a gravidez e nascimento de um bebê saudável, mas não é o único fator a ser analisado. O sucesso de uma gestação também depende do diálogo do embrião com o útero materno, que acontece através do endométrio.

Temos que avançar sempre considerando todos os parâmetros que envolvem uma fertilização *in vitro* para permitir alcançar no menor espaço de tempo possível e com a maior segurança, o nascimento de um bebê saudável para os milhares de pacientes em tratamento de reprodução humana.

A VIDA EM ESTADO DA ARTE

Chegamos, com exclusividade no mercado brasileiro,
com a mais completa linha de microscopia para reprodução
assistida e genética humana.



OLYMPUS

Handle
FERTILIDADE

Fale com seu consultor
Handle ou acesse o link
www.linktr.ee/handlebr



COM A PALAVRA

UM NOVO OLHAR PARA A CLÍNICA DE REPRODUÇÃO HUMANA

Erivelton Laureano



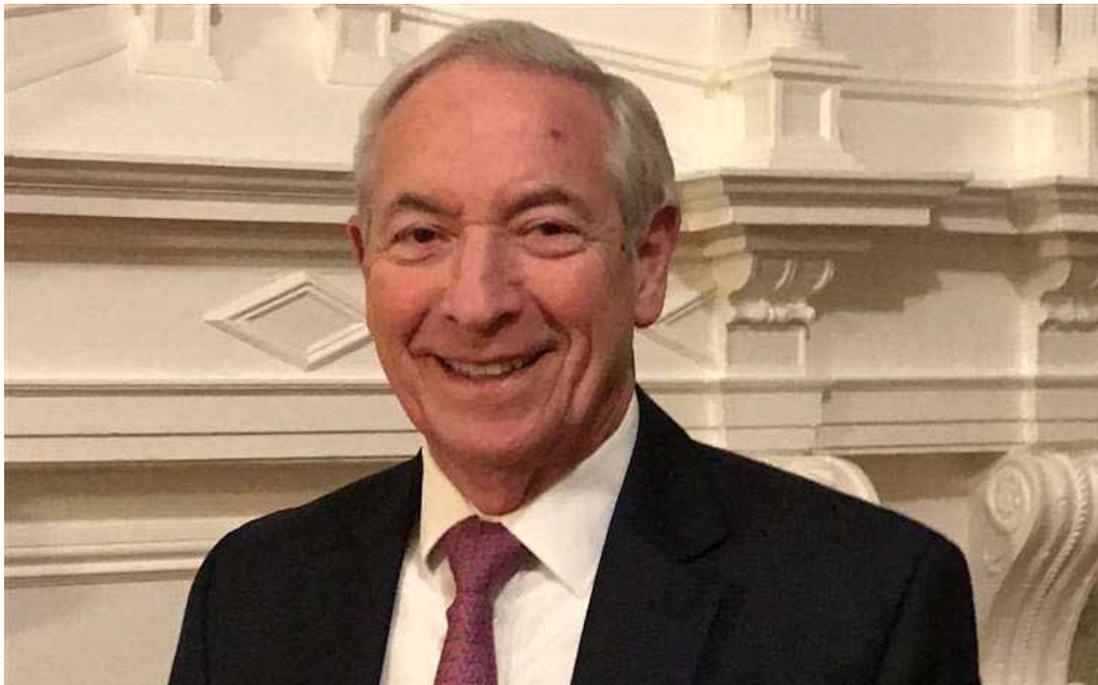
Houve um tempo em que frequentar uma clínica de reprodução humana era um acontecimento que envergonhava os pacientes, afinal a concepção deveria acontecer de maneira natural e estar em uma clínica era desconfortável. Logo, a infertilidade era percebida como um martírio para a mulher que desejava se tornar mãe, e a clínica acabava se tornando referência de barreiras, sofrimentos, solidão e altos gastos, com poucas chances de conseguir engravidar.

Felizmente as chances de engravidar pelas técnicas de reprodução assistida estão em processo de melhorias pelos esforços de valiosos pesquisadores, mas infelizmente as chances de engravidar com apenas um tratamento ainda não são 100%. Logo, a infertilidade é um peso financeiro que afeta o bem-estar psíquico e emocional das pacientes e seus familiares. A infertilidade pode impactar profundamente a autoimagem feminina.

A primeira clínica de Reprodução Humana do mundo

“Quando a clínica abriu, os primeiros meses não foram fáceis. As pessoas estavam ligando e perguntando sobre nossa taxa de sucesso. Eu tive que dizer que para ter uma taxa de sucesso primeiro temos que tratar as pessoas!”(1)

Alan Dexter – primeiro gestor da Bourn Hall Clinic – a primeira clínica de reprodução do mundo



Alan Dexter. O primeiro diretor de negócios da Bourn Hall Clinic quando foi inaugurado em 1980.

A Clínica Bourn Hall foi inaugurada em 28 de setembro de 1980 na Inglaterra, a 8 milhas de Cambridge. Jean Purdy, uma das biólogas da equipe do famoso embriologista responsável pelo primeiro bebê de proveta do mundo, Robert Edwards, foi quem encontrou o local depois de vasculhar centenas de anúncios imobiliários. Jean descreveu assim o local:

“... uma pequena mansão jacobina de belas proporções... requintadas janelas e detalhes de época... sua própria capela, estábulos e dependências... situada em 20 acres de lindo parque cercado por um fosso antigo. O lema da família estava esculpido em pedra acima da porta: ‘Jour de ma Vie: meu dia a dia é uma vida inteira’”(2).

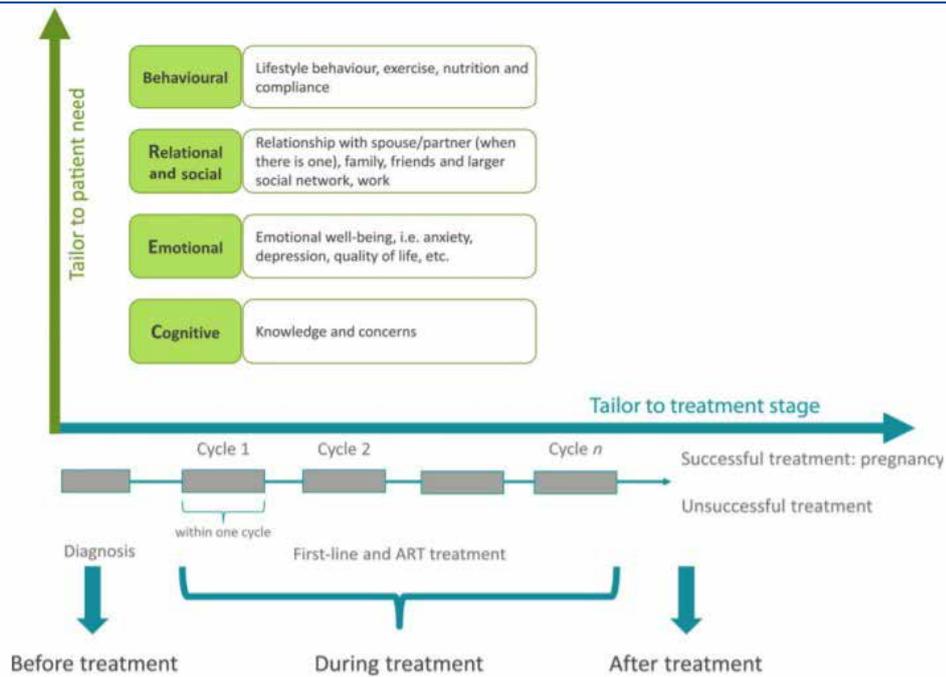
Segundo Alan Dexter, no início, as pacientes não queriam que os outros soubessem que tinham dificuldade em conceber, por isso pagavam com dinheiro, pois se você escrevesse o nome Bourn Hall no cheque, os funcionários dos bancos saberiam que você estava pro-

curando um bebê de ‘tubo de ensaio’.

Hoje a Bourn Hall Clinic faz parte de uma rede de seis clínicas e é controlada pelo Grupo Triangle Healthcare Partners, uma empresa de investimentos sediada no Canadá.

No Brasil, a primeira clínica privada de reprodução humana pode ter sido o CP-FSP - Centro de Planejamento Familiar de São Paulo, que foi inaugurado em 1980 pelo Dr. Milton Nakamura (primeiro bebê de proveta do Brasil em 1984) na praça Oswaldo Cruz no bairro Bela Vista e, depois do nascimento de Anna Paula Caldeira, transferida para um belo casarão na Avenida Brasil (3).

Em 1984 (quando nasceu o primeiro bebê de proveta do Brasil), as chances de uma mulher engravidar eram de apenas 18% (3), e mesmo assim, ao final do ano de 1986 Dr. Milton Nakamura teria feito 15 bebês de proveta por ano pela técnica de fertilização *in vitro*, incluindo as primeiras trigêmeas do Brasil, Bárbara, Bruna e Re-



Schematic representation of the guideline approach for the provision of psychosocial care tailored to specific infertility and assisted reproductive technology (ART) treatment stages and patient needs.

natha, que nasceram no Hospital Santa Catarina em São Paulo.

O preço médio de um conjunto de tentativas custava 28 mil cruzados, cerca de 2 mil dólares em 1986 (4).

A corrida para as clínicas de reprodução humana esbarrou nas baixas taxas de sucesso, os altos custos e uma estrutura de serviços bastante incipiente. Não havia nenhuma estrutura de cuidado emocional, nutricional e acolhimento, o que naturalmente criou uma mistura de esperança pelo resultado do tratamento e a decepção do quase sempre beta negativo, resultando no aumento do estigma da infertilidade: vergonha e baixa estima para aquelas que tentavam, mas não conseguiam engravidar e não tinham mais recursos financeiros para novas tentativas.

O Paciente evoluiu, a clínica acompanhou
28 Para um novo paciente, uma

nova clínica de reprodução humana foi criada. Não se trata mais de ser um único espaço onde pacientes chorosos e doloridos se apresentam para fazer o tratamento da infertilidade. Trata-se de um espaço de acolhimento integral dos diferentes tipos de pacientes que são evoluídos ao longo da jornada do paciente, onde as experiências são apresentadas desde o momento em que os diferentes tipos de pacientes começam a se relacionar com a clínica desde a contracepção à concepção.

O cuidado centrado no paciente em reprodução humana (5) é amplo e contempla os diferentes estágios de antes, durante e depois do tratamento, e passa pela colaboração de todo o *staff* da clínica que entrega suporte adequado através do comportamento e atitudes dos colaboradores e profissionais médicos nas relações sociais, emocionais e cognitivas ao longo de todo o tratamento dos pacientes. A clínica é uma estrutura viva que respira acolhimento.

Table 2. Profile of population treated according to the region in Brazil

Region*		Heterosexual couples	Female singles	Lesbian couples	Gay couples	Male singles
NE	N	6	3	5	4	2
MW	N	5	4	4	2	3
SE	N	51	42	42	23	15
S	N	19	11	12	3	4
Total	N	81	60	63	32	24
	%	100.0	74.1	77.8	39.5	29.6

*NE northeast, SE southeast, S south, MW mid-west

Assisted Reproductive Technologies in Brazil: characterization of centers and profiles from patients treated - JBRA Assist Reprod. 2020 Jul 14;24(3):235-240.

Um novo olhar para a clínica adaptável ao perfil do paciente

As clínicas são formadas por pessoas e para pessoas, simples assim! Logo, é necessário cuidar dos processos e do treinamento dos profissionais de saúde e colaboradores, para que entreguem um serviço padrão ouro.

Para um mercado que nasce a partir de um único perfil de paciente, ou seja, uma mulher doente incapaz de conceber, agora as clínicas precisam se adaptar aos novos perfis de pacientes que possuem características únicas e diferentes expectativas.

Perfis de pacientes atendidos nas clínicas de reprodução humana:

1. Casais com diagnóstico de infertilidade;
2. Homens inférteis;
3. Mulheres e homens solteiros em idade fértil para congelamento de gametas;
4. Mulheres com dificuldades de engravidar portadoras de endometriose;
5. Pacientes com diagnóstico oncológico com objetivos de preservação da fertilidade;
6. Pacientes homoafetivos;
7. Mulheres heterossexuais (ou he-

teroafetivos) solteiras com interesse de engravidar;

8. Homens heterossexuais (ou heteroafetivos) solteiros com objetivo de se tornarem pais;

9. Pacientes com doenças infecto contagiosas (HIV, por exemplo);

10. Ovodadoras altruísta com desejo de engravidar;

11. Pacientes que precisam de óvulos – ovarreceptoras;

12. Cadeirantes portadores de necessidades especiais;

13. Pacientes de outros países que procuram o Brasil como destino para tratamento da infertilidade.

Um estudo publicado em 2020 com dados de 2015 e 2016 em 81 clínicas do Brasil já demonstrou o forte crescimento dos diferentes tipos de pacientes, exigindo um novo olhar para o cuidado e a segmentação do comportamento de todo o *staff* no acolhimento destes novos pacientes. Cada paciente é único e exige uma abordagem diferenciada.

A clínica de reprodução humana precisa de um novo olhar, mas na direção das expectativas dos pacientes. Somente assim será possível superar e encantar estes pacientes, aí então o propósito estará completo.



Gravidez na Minha Hora é sobre

**Autonomia
Liberdade
Informação**

Empoderamento Feminino

O projeto tem como objetivo levar informação sobre **congelamento de óvulos** e outros assuntos relacionados à **fertilidade**.
Toda mulher tem o direito de saber mais sobre o **próprio corpo** e optar pela **gravidez na SUA hora**.

**GRAVIDEZ
NA MINHA
<HORA II>**

FERRING
PHARMACEUTICALS

Acesse e saiba mais:

 gravideznaminhahora.com.br

 facebook.com/gravideznaminhahora

 [@gravideznaminhahora](https://instagram.com/gravideznaminhahora)

Diretoria

Diretoria biênio 2021 - 2023

Presidente

Rene Busso

Vice presidente

Bernardo Moura

1ª secretária

Bruna Barros

2ª secretária

Patrícia França

1ª tesoureira

Diana Bastos

2ª tesoureira

Ana Clara Esteves

Conselho fiscal

Sarah Nacheff

Ana Luisa Campos

Mariana De Nadai

Letícia Arruda

Ivana Hauer

Vinicius Bonato



PRONÚCLEO

Associação Brasileira
de Embriologistas em
Medicina Reprodutiva

CONTATO PRONÚCLEO

contato@pronucleo.com.br ou (21) 98280-7160 (WhatsApp)

APOIO

