



REVISTA INTERDISCIPLINAR CIÊNCIAS E SAÚDE

V.4, N.2 - Edição 2017

O avanço da genética no contexto da reprodução humana: uma revisão de literatura

The genetic advanced in the context of human reproduction: a literature review

Italo Emmanuel Rodrigues Ferreira

Pesquisa e redação do manuscrito. Acadêmico do 3º período de Medicina do Centro Universitário UNINOVAFAPI

Leonardo Teixeira Alves

Pesquisa e redação do manuscrito. Acadêmico do 3º período de Medicina do Centro Universitário UNINOVAFAPI

Rômulo Rangel Leal de Carvalho

Pesquisa e redação do manuscrito. Acadêmico do 3º período de Medicina do Centro Universitário UNINOVAFAPI

Daniela Moura Parente Ferrer de Almeida

Revisão crítica do manuscrito. Doutora em Biotecnologia – área Imunologia e Biologia Molecular. Docente da disciplina de Genética Médica do Centro Universitário UNINOVAFAPI

Autor Principal

Italo Emmanuel Rodrigues Ferreira

Acadêmico do 3º período de Medicina do Centro Universitário UNINOVAFAPI
Endereço: Rua Vitorino Orthiges Fernandes, 6123, Uruguai, Teresina – PI, CEP: 64073-505

E-mail: italoerf@hotmail.com

RESUMO

O desenvolvimento da genética médica foi um importante marco para a compreensão de diversas patologias e para o desenvolvimento de novas técnicas que criaram diversas possibilidades terapêuticas, e muitas delas no campo da reprodução humana. Dessa forma, o presente estudo objetiva avaliar o avanço da genética e sua influência na reprodução humana. Assim, realizou-se uma busca nos idiomas inglês e português, nas bases de dados Pubmed e Scielo, com os descritores: genética médica, reprodução humana e técnicas de reprodução assistida, selecionando artigos dos últimos cinco anos. A literatura mostra que as técnicas de biologia molecular e de engenharia genética produzem ferramentas importantes para a caracterização e detecção de doenças genéticas, permitindo a identificação de anormalidades cromossômicas e gênicas. Além do diagnóstico, os avanços recentes trouxeram diversas técnicas de reprodução assistida, como a Inseminação Artificial, Fertilização *in vitro* e Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides. Dessa forma, as técnicas de concepção humana assistida apresentam um grande avanço, apresentando diversas perspectivas no tocante à pesquisa médica, trazendo possibilidades terapêuticas e melhoria na qualidade de vida de muitos pacientes.

Palavras-chave: Genética Médica, Reprodução Humana, Técnicas de Reprodução Assistida.

ABSTRACT

The development of the medical genetics was an important milestone for the understanding of several pathologies and for the development of new techniques that created several therapeutic possibilities, and many of these in the field of human reproduction. Thus, the present study aims to evaluate the advance of Genetics and its influence on human reproduction. For this, a search was made in the English and Portuguese languages in the Pubmed and Scielo databases, with the following descriptors: medical genetics, human reproduction e assisted reproduction techniques, selecting articles from the last five years. The literature shows that techniques of molecular biology and genetic engineering produce important means for the characterization and detection of genetic diseases, allowing the identification of chromosomal and genetic abnormalities. Besides diagnosis, recent advances have introduced several Assisted Reproduction Techniques, such as Artificial Insemination, *in vitro* Fertilization and Intracytoplasmic Sperm Injection. Thus, the techniques of assisted human conception present a great advance presenting diverse perspectives on medical research, bringing therapeutic possibilities and improving the quality of life of many patients.

Keywords: Medical Genetics; Human Reproduction; Assisted Reproductive Techniques.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos a ciência tem passado por avanço expressivo, com a descoberta de novas doenças, acompanhada também pelo desenvolvimento de pesquisas na área de imunologia, biologia molecular e dentre outras, o que possibilitou a cura de alguns males outrora considerados epidêmicos ou crônicos. Este avanço é responsável por verdadeiras revoluções na vida em sociedade, como, nos exemplos mais recentes, a biotecnologia e a nanotecnologia. Estas passaram a ter relevante influência no campo da Medicina, ocasionando impacto nas relações comerciais e econômicas, sejam elas nacionais ou internacionais. Como dito, a técnica de pesquisa com genes humanos certamente deu um grande salto a partir do desenvolvimento do Projeto Genoma Humano (MATIAS et al., 2013).

Por meio de estudos com genes humanos, foi possível aperfeiçoar a compreensão acerca das doenças já conhecidas, determinar sua forma de transmissão e, especialmente, desenvolver mecanismos de arranjos genéticos a fim de curar as patologias. Nesse contexto, surgiu em meados do século XX um tipo de pesquisa médica que passa a ganhar destaque no cenário científico, a genética (OSSEGE; GARRAFA, 2015). Esta pode ser classificada como o campo da ciência que analisa como as características são repassadas de uma geração para a seguinte (WATSON; BERRY, 2005; MATIAS et al., 2013).

Com o avanço dos estudos em genética, surgiram as técnicas de Reprodução Humana Assistida, possibilitando que diversos casais inférteis superassem a doença da infertilidade, o que permitiu a procriação e o aumento da prole pelo casal. Tais técnicas têm como base a transferência nuclear de um óvulo cujas mitocôndrias não possuem funcionamento adequado para outro, já sem o núcleo, mas que possui as mitocôndrias saudáveis. Após esse procedimento, o óvulo é fecundado. A possibilidade de controlar a própria reprodução da espécie é matéria controversa por razões que extrapolam a religião e o mero senso comum arraigado: é questão ética de observância elementar (QUEIROZ; ARAUJO, 2015).

Constata-se que tais avanços tecnológicos, em paralelo às novidades da biologia celular, criaram possibilidades inimagináveis para a área reprodutiva num brevíssimo espaço de tempo. As técnicas atuais da engenharia genética possibilitaram a escolha das melhores características para cada indivíduo: filhos mais inteligentes, mais altos, mais rápidos, mais fortes. Todas essas características positivas, as quais poderiam proporcionar ganhos esportivos ou profissionais reais e que provocaram grande repercussão, por outro lado, impõe a necessidade de romper com paradigmas disciplinares, indo rumo a perspectivas transdisciplinares no que se refere ao papel do biodireito relacionado à bioética, no intuito de resolver os problemas sociais de natureza biotecnológica. (MATIAS et al., 2013; RECKZIEGEL; DUARTE, 2015).

A evolução das pesquisas genéticas está intimamente ligada ao desenvolvimento da Reprodução Humana Assistida, que amplia de maneira extremamente significativa os limites da fecundidade masculina e feminina, tornando possível a reprodução humana mediada por uma série de procedimentos que objetivam a fecundação artificial. As tecnologias mais utilizadas com esse objetivo são a inseminação artificial intra-uterina, a fertilização in vitro e a injeção intracitoplasmática de espermatozoides (SILVA; VERZELETTI, 2014; CORRÊA; LOYOLA, 2015).

Paralelamente às novas possibilidades no tratamento da infertilidade, surgiram ferramentas que auxiliam estas novas técnicas e avaliando-as e permitindo que se chegue ao objetivo final com maior eficácia. Um exemplo de grande relevância é o Diagnóstico Genético Pré-implantacional (PGD), um método importante que permite a análise

gênica e cromossômica para a seleção do embrião saudável, sendo muito utilizada em casais com histórico de abortos freqüentes ou com alguma história de doença hereditária. Infelizmente no Brasil não existe lei específica que regulamente este assunto de tão importância para a sociedade (PIZZATO et al., 2016).

O desenvolvimento genético permitiu ainda a descoberta e utilização de novos procedimentos para diagnóstico, minimizando os erros durante o processo de reprodução assistida. A hibridização genômica comparativa por *array* (array-CGH) surgiu com esse propósito de melhorar o prognóstico de casais inférteis, assim como outras técnicas: a Contagem de Folículos Antrais (CFA), que se determina a reserva ovariana e é um preditor importante de resposta a tratamentos com indução de ovulação; o Hormônio Anti-Mulleriano, bom marcador para se determinar o número de folículos em fases iniciais, tendo boa correlação com a CFA; e o *screening* genético pré-implantacional (PGS), técnica desenvolvida a partir do PGD e muito utilizada em mulheres com idade avançada e em casos de infertilidade masculina (KUROBE et al., 2013; SILVA et al., 2014; POMPEU; VERZELETTI, 2015; PIZZATO et al., 2016).

Dessa forma, é possível observar que o desenvolvimento técnico-científico tem gerado grandes avanços na área na saúde, e tem como intuito salvar, melhorar, prolongar e manter a vida. Contudo, a ciência progride de uma maneira mais veloz do que a própria reflexão e deve-se tomar consciência sobre o uso desses novos recursos, pois nem toda tecnologia pode ser considerada como símbolo de progresso para a humanidade em geral (PIZZATO, 2016). Com base na temática até aqui abordada, o presente estudo objetiva avaliar o avanço da genética e sua influência na reprodução humana.

METODOLOGIA

Realizou-se uma pesquisa de revisão acerca do desenvolvimento da genética nos últimos anos e da reprodução humana. Nesse estudo, pesquisas publicadas anteriormente dão ênfase e suporte ao entendimento, sob diferentes vieses, do tema abordado: A influência dos avanços genéticos na reprodução humana.

A seleção bibliográfica foi realizada de fevereiro a março de 2017, sendo realizadas buscas nos idiomas inglês e português através das plataformas Pubmed e Scielo, com base nas terminologias cadastradas na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os descritores selecionados sintetizam o tema proposto, são eles: genética médica, reprodução humana, técnicas de reprodução assistida.

Como critérios de inclusão, delimitaram-se os artigos referentes ao tema publicados no período de 2012 a 2017 nos dois idiomas, disponíveis nas plataformas Pubmed e Scielo, utilizando os descritores selecionados. Foram incluídos ainda no levantamento da pesquisa, dados referentes a livros, monografias e dissertações de mestrado, todos especializados no tema proposto. Foram excluídos os artigos não originais, publicações anteriores ao ano de 2012 e os artigos que não tratavam sobre a temática desejada ou que não continham informações relevantes.

RESULTADOS

Durante a busca nas bases de dados eletrônicas, foram identificados 109 artigos, e, após a análise de seus títulos e resumos, foram selecionados 30 para leitura integral de acordo com os critérios preestabelecidos pela presente revisão. Durante a leitura na íntegra dos textos, outros 6 foram excluídos, resultando em um total de 24 artigos para compor o estudo. Foram selecionados também 4 livros, 1 monografia e 1 dissertação de mestrado, com informações relevantes dentro da temática proposta. Os resultados obtidos foram divididos em dois núcleos

temáticos: o desenvolvimento genético e técnicas de rastreamento; a infertilidade e os principais métodos de reprodução assistida, apresentados a seguir.

DISCUSSÃO

O desenvolvimento genético e técnicas de rastreamento

Os conhecimentos e as técnicas se aprimoram com o passar dos anos, sendo a genética médica uma área de avanços promissórios. Novas abordagens na área influenciam diretamente nas formas de reprodução atuais.

É válido ressaltar que, a identificação das doenças hereditárias, colabora de forma decisiva com a seleção de embriões considerados saudáveis para a reprodução *in vitro*. Segundo Pizzato et al. (2016), em casos de reprodução assistida, as técnicas de biologia molecular e de engenharia genética produzem ferramentas necessárias para caracterização de diversas doenças genéticas. O Diagnóstico Genético Pré-implantacional (PGD) usa essas ferramentas para a detecção de doenças relacionadas a anormalidades cromossômicas e gênicas e identificação de embriões saudáveis a serem transferidos.

Essa área em princípio, relacionava-se com a pesquisa de translocações cromossômicas, feita por *fluorescence in-situ hybridization* (Fish), a qual envolve o uso de sondas de pintura para cromossomos metafásicos de corpos polares, que permitem a diferenciação de embriões normais dos embriões com translocações balanceadas ou desbalanceadas. Porém, o método de Fish não tem sido eficiente devido a falhas na hibridização ou sobreposições dos sinais e de suas separações. Tais situações podem afetar na interpretação do teste realizado (PRAJIANTE; BUSSO, 2013).

Na tentativa de corrigir as deficiências e dificuldades técnicas desse método, além de possibilitar a avaliação dos 23 pares de cromossomos, surgiu a hibridização genômica comparativa por *array* (*array*-CGH). Apesar de a *array*-CGH mostrar-se superior à Fish em vários estudos comparativos, não existem publicações, até o presente momento, que relacionem o seu uso no PGD a pacientes com quadro de abortamento de repetição e que comprovem que essa superioridade técnica é refletida em menores taxas de abortamento e melhor prognóstico reprodutivo para esses casais (PRAJIANTE; BUSSO, 2013).

O PGD pode ser considerado um marco na diferenciação da genética no cenário médico atual. Tais técnicas passaram, então, a ser usadas para o rastreamento genético, com a finalidade de tentar melhorar as taxas de gravidez em certos grupos de pacientes com mau prognóstico nos procedimentos de fertilização *in vitro* (DUARTE FILHO; SOARES, 2013). É recomendado para casais que têm histórico de abortos espontâneos repetidos, pacientes com mais de 35 anos, casais com ciclos de FIV falhos e portadores de rearranjos cromossômicos balanceados (POMPEU; VERZELETTI, 2015).

O PGD deu origem a outra técnica, o *screening* genético pré-implantacional (PGS) que um procedimento capaz de identificar embriões com aberrações cromossômicas, muito utilizado em mulheres com idade avançada, casais com cariótipo normal que sofreram abortos de repetição ou falha de implantação e em casos de fator masculino de infertilidade grave, pois geram embriões com altas taxas de anormalidades cromossômicas. Nesse cenário essas metodologias de análise surgem como importantes avanços tecnológicos em expansão, o que permite o surgimento de estudos descrevendo o uso clínico e as vantagens e desvantagens de cada técnica (PIZZATO et al., 2016).

Em contrapartida a esses métodos de diagnóstico, podem ocorrer perturbações ao microambiente embrionário e com isso, gerar certo grau estresse na estrutura e no metabolismo da célula. A técnica de *time-lapse*,

usada em incubadoras com microscópios ópticos, surgiu para minimizar essas alterações no ambiente de cultura e permitir o arquivamento em tempo real das imagens do desenvolvimento embrionário (MELO; GOMES; MACEDO, 2013).

Ainda, nas palavras de Melo, Gomes e Macedo:

A tecnologia em time-lapse promove um desenvolvimento adequado na cultura de embriões, uma vez que permite a observação dos eventos mitóticos de forma detalhada sem a abertura constante da incubadora. O PGD também é uma importante ferramenta, principalmente para os casais com histórico de problemas genéticos familiares. Portanto, essas tecnologias devem ser usadas como ferramentas complementares, pois, apesar de serem tecnologias de última geração, ainda têm suas limitações quanto à porcentagem de resultados totalmente confiáveis da análise do embrião (MELO; GOMES; MACEDO, 2013).

Durante décadas um dos maiores entraves em relação à reprodução de casais esteve relacionada com a infertilidade, seja originária da mulher ou do homem. A infertilidade masculina, por exemplo, de acordo com Borges e Macedo (2016), atinge cerca de 10% dos homens em idade reprodutiva. Estes podem ter ausência de espermatozoides (azoospermia), diminuição no número (oligozoospermia), alteração da forma (teratozoospermia), da capacidade de motilidade (astenozoospermia) ou da vitalidade (necrozoospermia). Com novos procedimentos, a linguagem médica para o tratamento desses homens ou mulheres inférteis começa a perder força. Isso porque, de acordo com Corrêa e Loyola (2015), o maior interesse passa a se voltar para a correção de falhas nos projetos reprodutivos de pessoas. Desse modo, a infertilidade passa a ser um problema secundário frente aos novos métodos.

Apesar dos avanços, fatores polêmicos ainda circundam essa área, envolvendo questões políticas e bioéticas. Questões como a manutenção do banco de sêmen, por exemplo, geram debates sociais e jurídicos. A prática relativa à doação de sêmen pode ser considerada como uma atitude altruísta. Isso porque essa atitude pode colaborar com aqueles que têm dificuldades para conceber, como pessoas inférteis, casais do mesmo sexo. Mesmo com o anonimato, os doadores recebem compensação relativa às despesas, que podem ter tido quanto ao deslocamento e alimentação, caso do Reino Unido. Já no Brasil, eles são proibidos de receber qualquer tipo de ajuda. Nos Estados Unidos, essa questão ganha destaque por representar um mercado amplo no fornecimento de material genético (sêmen e óvulos), em que os doadores podem receber remuneração (MACHIN, 2016).

A infertilidade e os principais métodos de reprodução assistida

A infertilidade se apresenta como uma condição clínica muito prevalente a nível mundial. Atinge entre 8 e 12% os casais em idade fértil, com uma média global de 9%, podendo chegar até 30% em determinadas populações, como no centro e sul da Ásia e norte e leste da África. Para o tratamento dos casais inférteis deve-se ser o mais específico possível, sempre dispondo de alternativas terapêuticas em diferentes níveis de complexidade (IZZO, MONTELEONE, SERAFINI, 2015).

Quanto às principais causas de infertilidade, em um estudo realizado com 193 mulheres em tratamento, os fatores masculino e tubário foram as principais etiologias, contribuindo com 31,3 e 20,2% dos casos, respectivamente. A idade avançada (12,8%), síndrome do ovário policístico (11,8%), endometriose (11,1%), esterilidade sem causa aparente (9,0%), oligo-ovulação (1,1%) e miomatose uterina (0,5%) também foram considerados fatores predisponentes (SILVA, 2014).

A partir da década de 70, com o avanço da medicina, muitas descobertas no campo da genética molecular e da reprodução humana permitiram que os casais com problemas de fertilidade tivessem filhos por meio das técnicas de reprodução assistida (TRA's). Os métodos de reprodução assistida são paliativos, pois não

resolvem o problema da infertilidade. São, porém, uma grande ajuda para aqueles casais que desejam ter filhos, mas não foram favorecidos biologicamente. Tais processos são complexos e demandam grandes desgastes emocionais e financeiros, reforçando o motivo pelo qual eles devem ser vistos como última alternativa de tratamento para a infertilidade ou esterilidade. (BORGES; MACEDO, 2016).

Cerca de 1-4% dos bebês nascem após a utilização das técnicas disponíveis e estas afetam diferencialmente a proporção de sexo de prole produzida com sucesso. Esses efeitos diretos sobre a proporção de sexos também têm o potencial de influenciar, indiretamente, os índices de sexo dos descendentes nascidos para casais não tratados (BUSARDO et al., 2014; HARDY; MAALOUF, 2017).

As TRA's, segundo Borges e Macedo (2016), podem ser classificadas em: intracorpórea, como a Inseminação Artificial, com a fecundação dentro da mulher; ou extracorpórea, como a Fertilização *in vitro* (FIV) e Injeção Intracitoplasmática de Espermatozóides, na qual a fecundação ocorre fora do corpo da mulher. De acordo com Leite (2015), os espermatozóides e óvulos utilizados nas técnicas supracitadas podem provir do casal, sendo classificadas como homóloga ou homofecundação, ou de um doador fora do casal, sendo denominada heteróloga ou heterofecundação.

A Inseminação Artificial é uma técnica de menor complexidade e é entendida como sendo o processo pelo qual se dá a transferência mecânica de espermatozóides, previamente recolhidos e tratados, para o interior do aparelho genital feminino, ou, ainda, quando os dois tipos de gametas, previamente isolados, são transferidos para o interior das trompas uterinas onde ocorrerá a fusão (LEITE, 2015). Por não haver necessidade da interferência de um estranho doador de sêmen para que seja concretizada e o material empregado ser exclusivo do casal, a Inseminação Artificial Homóloga é a mais utilizada, não encontrando grandes oposições, nem tantas indagações de ordem moral (SANTOS; FERREIRA; COSTA, 2013).

O primeiro trabalho sobre Inseminação Intra-uterina foi publicado em 1962 e, desde então, a técnica evoluiu por meio de inovações tais como a preparação de sêmen, o monitoramento para datamento pré-ovulatório e a indução da ovulação com gonadotrofina coriônica humana (hCG) ou combinada com a estimulação ovariana com citrato de clomifeno (CC) ou gonadotrofinas. Apesar do fato de não ser classificada como uma técnica de reprodução assistida por alguns autores, é um procedimento amplamente usado como um tratamento empírico para uma grande variedade de indicações de infertilidade (PIMENTEL et al., 2016)

A Inseminação Artificial possui uma taxa de sucesso que varia entre 10 a 20%, e assim como todas as técnicas de reprodução assistida, pode ser influenciada por diversos fatores, como estilo de vida, uso de medicação, história clínica, dentre outros. A paciente deve ter pelo menos uma tuba uterina normal e a histerossalpingografia é o melhor exame para avaliar viabilidade do órgão. Já o homem deve possuir um sêmen bom, com pelo menos cinco milhões de espermatozóides móveis progressivos para cada mililitro e o espermograma é o exame que permite avaliar a quantidade e qualidade total desses gametas (AMATO, 2014).

A Fertilização *in vitro* (FIV), por sua vez, é uma técnica de alta complexidade e consiste em um método por meio do qual os óvulos da mulher são retirados do seu organismo para serem fecundados em laboratório. Na FIV ocorre, ainda, um processo de indução da ovulação através de tratamento hormonal de estrogênio. Desta forma, a mulher tende a liberar mais óvulos, facilitando a inseminação, porém em quantidade baixa o bastante para evitar a gravidez simultânea de duas ou mais crianças. Assim, após o prazo de 36 horas de adequação dos óvulos, haverá a punção dos mesmos, com a conseqüente doação de material genético por parte do parceiro, ou mero recolhimento do material previamente congelado, sendo que óvulos e espermatozóides são analisados e postos no mesmo meio.

A verificação de eventual fertilização se dá 48 horas após o citado, e, caso tenha ocorrido, os embriões serão inseridos no útero, com realização de teste de gravidez 14 dias após a inserção (FERRAZ, 2011).

Segundo Hammerschmidt (2013), a partir de técnica de FIV viu-se a possibilidade de geração de uma vida efetivamente através do meio científico, ressaltando a importância de tal modalidade dentro dos limites evolutivos científicos, e se fazendo perceber a vinculação das TRA's com os ramos mais complexos da Engenharia Gênica. Para Leite (2015), o nascimento em 1978, na Inglaterra, de uma menina pela técnica de FIV, considerada o primeiro bebê de "proveta", e posterior implante do embrião no útero materno, trouxe também preocupações no mundo jurídico com as questões da inseminação artificial como técnica de reprodução humana.

Segundo Kurobe (2013), a chance de gravidez após FIV diminui com a idade pela redução da reserva ovariana. Antes da ultrassonografia e do imunoensaio, a avaliação inicial da fecundidade era, em grande parte, baseada na idade cronológica. Atualmente diversas técnicas têm sido utilizadas para quantificar a reserva ovariana como, por exemplo, a Contagem de Folículos Antrais (CFA), realizada por meio de ultrassonografia transvaginal, que oferece indicação do número de folículos em crescimento e o tamanho do pool de folículos primordiais. Hormônio folículo estimulante (FSH), estradiol (E2) e inibina B também foram propostos como preditores da reserva ovariana.

Segundo Romão e Navarro (2013) e Kurobe (2013), outro marcador importante é o hormônio anti-Mülleriano (HAM), que tem boa correlação com a CFA e na previsão da resposta do ovário em mulheres submetidas à FIV. O HAM é um polipeptídeo, membro da superfamília TGF- β , produzido nas células da granulosa dos pequenos folículos em estágio 1, que exerce funções reguladoras sobre a foliculogênese, sendo assim um importante marcador e mais fidedigno que a idade cronológica. Sua concentração sérica reflete o número de folículos pré-antrais e antrais em fase inicial. A falta de sucesso na FIV é indicativa de reserva ovariana diminuída e se associa com baixos níveis de HAM. Os níveis séricos basais de HAM têm melhor capacidade de prever a resposta ovariana à estimulação comparativamente aos outros marcadores de reserva ovariana.

Outra TRA extracorpórea é a técnica de Injeção Citoplasmática de Espermatozoides (ICSI), que compreende uma alternativa à FIV convencional. Consiste na injeção de um único espermatozoide no interior do citoplasma do oócito com o auxílio de micromanipuladores. A ICSI pode ser utilizada para a obtenção de embriões em casos de problemas de infertilidade relacionados aos espermatozoides como: disponibilidade em número limitado, imobilidade ou anormalidade morfológica (GRACIANO, 2014).

Esta técnica representou o maior avanço no tratamento da infertilidade, após a FIV clássica. A ICSI veio solucionar os casos de infertilidade por fator masculino grave, mas é indicada também para os casais com falha de fertilização pela FIV clássica. Ela permite também o uso de espermatozoides aspirados do epidídimo, do testículo e até coletados de amostra de tecido testicular congelado nos casos de tumores de testículo, de vasectomia, agenesia de ducto deferente, etc. (SILVA; VERZELETTI, 2014).

O procedimento da ICSI inicia-se com estimulação ovariana, onde são indicados agonistas de GNRH (Hormônio liberador de Gonadotrofinas) para supressão da atividade hormonal e gonadotrofina e estimulação da ovulação, com função de controlar o crescimento folicular. O monitoramento do crescimento folicular é realizado através de ultra-som transvaginal e dosagens hormonais. Posteriormente, os oócitos são coletados, sob anestesia, orientado por um ultra-som transvaginal. O material seminal é coletado no mesmo dia em que se efetua a coleta dos oócitos. Para obter a amostra, o homem pode ser submetido a pequenos procedimentos como aspiração do epidídimo ou biópsia testicular. A forma mais utilizada para obtenção da amostra é através de masturbação em sala equipada para este fim. Após estes procedimentos, a ICSI é executada. No dia seguinte realiza-se verificação para confirmação ou não da fertilização, identificada pela presença de dois pró-núcleos. A transferência do embrião para o

útero é realizada três dias após a fertilização, e a confirmação da gravidez é realizada no décimo quinto dia após a transferência embrionária através do β HCG (Beta Gonadotrofina Coriônica Humana) (SCHUFFNER, 2017).

O desenvolvimento de todas as técnicas da reprodução humana, fez com que se aborde um pouco mais sobre a técnica da criopreservação em reprodução, uma técnica que também vem passando por diversos avanços dentro da medicina reprodutiva, visando suas diferentes aplicabilidades. Por volta dos anos de 1776 surgiram os primeiros estudos sobre o tema, quando foi observado que em baixa temperatura os espermatozóides tornavam-se lentos e as reduções sucessivas levavam o espermatozóide a um estado de inativação, onde todos os seus movimentos eram suprimidos. No ano de 1938, outro importante avanço surgiu: foi observado que era possível prolongar a sobrevivência do espermatozóide ao mantê-lo armazenado em dióxido de carbono em temperatura de -79°C , a partir de então concluíram, também, que os espermatozóides sobreviveriam sob temperatura abaixo de -160°C (CIPRIANO; FREITAS, 2013).

Em 1949 a utilização do glicerol como crioprotetor foi descrita pela primeira vez, fato que contribuiu bastante para o rápido desenvolvimento das técnicas de criopreservação e de soluções crioprotetoras. Em 1962 e 1963 o principal crioprotetor usado para preservar amostras de sêmen era o vapor de nitrogênio líquido, até que se descobriu que o armazenamento do espermatozóide humano no nitrogênio líquido em temperatura de -196°C era mais eficiente do que sob -75°C (CIPRIANO; FREITAS, 2013).

Essa técnica de preservação proporciona para homens e mulheres que passam pelo processo de reprodução assistida, a oportunidade de armazenar os embriões excedentes do procedimento anterior, e realizar, posteriormente, a transferência de embriões criopreservados sem a necessidade de estimulação ovariana novamente evitando desconforto, além disso, fornece a oportunidade de doação de embriões seja para casais ou para pesquisa (PEREIRA, 2014). Pacientes com câncer ou hepatite também se beneficiam dessa técnica, visto que, a fertilidade humana depende de uma maturação orquestrada das células espermáticas, bem como dos processos de meiose de maneira correta, e essas doenças podem gerar um desvio na maturação durante a formação dos gametas ou danificá-los após procedimentos como quimioterapia ou radioterapia. Assim, esse grupo de pacientes pode ter seus espermatozóides sadios preservados no momento certo e assim manter sua fertilidade (CIPRIANO; FREITAS, 2013).

CONCLUSÃO

Com o advento da genética, ocorreram importantes avanços no campo da reprodução humana, sendo uma constante nos últimos anos, o que tornou possível conceber uma criança sem prévia relação sexual, realizando o desejo de se ter um filho, o que até então era impossível para os casais inférteis. Atualmente, cresce em larga escala a quantidade de técnicas de concepção humana assistida, através das quais vêm ao mundo crianças concebidas de forma artificial, com pleno êxito. As técnicas de reprodução assistida surgem da necessidade de efetivação do planejamento familiar por casais que não conseguiam concretizar o desejo de ter filhos naturalmente, em razão de problemas de infertilidade.

Nesse contexto, apresentaram-se diversas perspectivas no tocante à pesquisa médica com genes humanos, que trazem a possibilidade terapêutica e assim a melhoria na qualidade de vida de muitos pacientes. Entretanto, é válido ressaltar que em torno das pesquisas genéticas existem inúmeros dilemas éticos envolvidos que ainda necessitam de discussão. Assim, a pesquisa médica com genes humanos traz benefícios tanto a nível pessoal, como nacional e global e é essencial para o avanço da medicina e para a promoção da dignidade humana. Portanto, necessita-se compreender que a pesquisa genética, como qualquer tecnologia, possui o potencial de trazer

benefícios para a sociedade, e não se configura somente em benefícios puramente fisiológicos, mas também melhoram a vida de pessoas dotadas de condições especiais.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, P. B. L.; DUARTE FILHO, O. B.; SOARES, J. B.. Perspectivas de uso da hibridização genômica comparativa como rastreamento pré-implantacional em biópsias de embrião humano no estágio de blastocisto. **Revista Reprodução & Climatério**, v. 28, n. 2, p. 74-79, 2013.
- AMATO, J. L. S. **Em busca da Fertilidade**. 1º ed. Editora Lulu. São Paulo, 2014.
- BORGES, C. H. S.; MACEDO, L. C. Infertilidade masculina decorrente de microdeleções no cromossomo Y. **Revista Reprodução & Climatério**, v. 31, n. 3, p. 169-174, 2016.
- BUSARDO, F. P. et al. The evolution of legislation in the field of Medically Assisted Reproduction and embryo stem cell research in European union members. **BioMed Research International**, v. 2014, 2014.
- CIPRIANO, F.T.V.; FREITAS, C.V. O impacto da criopreservação na qualidade seminal. **Revista Reprodução & Climatério**, v. 28, n. 3, p. 112–116, 2013.
- CORRÊA, M.C.D.V; LOYOLA, M.A. Tecnologias de reprodução assistida no Brasil: opções para ampliar o acesso. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 25, n. 3, 2015.
- FERRAZ, A. C. B. B. C. **Reprodução Humana Assistida e suas Consequências nas Relações de Família**. Curitiba: Juruá, 2011.
- GRACIANO, J. L. **Injeção Intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)**. 2014. 61f. Monografia de Conclusão de Curso (Graduação) - Faculdade de Agronomia e Veterinária da Universidade de Brasília. Brasília, 2014. Disponível em: http://bdm.unb.br/bitstream/10483/8735/1/2014_JulianeLuizGraciano.pdf Acesso em 22 mai 2017.
- GRAVENA, A. A. F. *et al.* Idade materna e fatores associados a resultados perinatais. **Revista Acta Paulista de Enfermagem**, v. 26, n. 2, p. 130-5, 2013
- HAMMERSCHMIDT, D. **Intimidade Genética e Direito da Personalidade**. Curitiba: Juruá, 2013.
- HARDY, I.C.; MAALOUF, W.E. Partially constrained sex allocation and the indirect effects of assisted reproductive technologies on the human sex ratio. **Journal of biosocial science**, v. 49, n. 3, p. 281-291, 2017.
- IZZO, C. R.; MONTELEONE, P.A.A.; SERAFINI, P.C. Reprodução Humana: estado atual. **Revista Associação Médica Brasileira**. v. 61, n. 6, pp. 557-559, 2015.
- KUROBE, F. M. C. *et al.* Importância do hormônio anti-Mulleriano na infertilidade. **Revista Reprodução & Climatério**, v. 27, n. 3, p. 104–108, 2013.
- LEITE, R. C. C. Biotecnologia: reflexões éticas e jurídicas com ênfase à reprodução humana assistida. **Revista Científica Semana Acadêmica**, n. 74, 2015.
- MACHIN, R. et al. Anonimato e segredo na reprodução humana com participação de doador: mudanças em perspectivas. **Revista Saúde e Sociedade**, v. 25, n. 1, p. 83-95, 2016.
- MATIAS, A.G.C. et al. Biodireito e suas implicações nas pesquisas em genética humana. **Revista Brasileira de Bioética**, n.9, v.1, p. 86-102, 2013.
- MELO, K. R. B.; GOMES, L. M. O.; DE MACEDO, J. F. A tecnologia time-lapse pode prever a qualidade embrionária antes dos resultados do PGD (diagnóstico genético pré-implantacional)? **Revista Reprodução & Climatério**, v. 27, n. 3, p. 81-85, 2012.
- OSSEGE, A.; GARRAFA, V. Bioética e mapeamento genético na seleção de trabalhadores. **Saúde debate**, v. 39, n. 104, p. 226-38, 2015.

PEREIRA, C.M.M. **Visões sobre a duração da criopreservação de embriões em utilizadores de procriação medicamente assistida**. 2014. 57f. Dissertação de Mestrado – Universidade do Porto. 2014. Disponível em: https://sigarra.up.pt/icbas/pt/pub_geral.pub_view?pi_pub_base_id=32916. Acesso em: 20 mai 2017.

PIMENTEL, R. N. et al. O casal homossexual e a inseminação artificial heteróloga. **Revista Reprodução & Climatério**, v. 31, n.1, pp. 44–47, 2016.

PIZZATO, B. R, et al. Revisão das técnicas de biologia molecular aplicadas no diagnóstico genético pré-implantacional e uma reflexão ética. **Revista Reprodução &Climatério**, 2016

POMPEU, T. N.; VERZELETTI, F. B. Diagnóstico genético pré-implantacional e sua aplicação na reprodução humana assistida. **Revista Reprodução & Climatério**. v. 30, n. 2, pp. 83–89. 2015.

PRAJIANTE, F. M.; BUSSO, N E. O uso do diagnóstico genético pré-implantacional em pacientes com aborto de repetição: revisão do uso da técnica de *array*-CGH. **Revista Reprodução & Climatério**, v. 28, n. 1, pp. 36–40. 2013

QUEIROZ, J. F. ; ARAUJO, R.G.C. Reprodução humana assistida: a transferência nuclear e origem genética. **Percorso Acadêmico**, v. 5, n. 9, p. 13-33, 2015.

RECKZIEGEL, J.; DUARTE, J.F..L.G. Horizontalidade dos direitos fundamentais e reprodução humana assistida: um novo paradigma contratual. **Revista Direitos Humanos e Democracia**, v. 3, n. 6, p. 93-116, 2015.

ROMÃO, G. S. et al. Hormônio anti-Mülleriano sérico para predição da resposta ovariana em ciclos de reprodução assistida. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 34, n. 12, p. 575-580, 2012.

ROMÃO, G. S.; NAVARRO, P. A. A. S. Uso clínico do hormônio antimülleriano em ginecologia. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 35, n. 3, 2013.

SANTOS, J. A. L.; FERREIRA, G. L.; COSTA, I. H. C. Reprodução Assistida Heteróloga: o direito em desvendar as origens genéticas. **Revista Eletrônica de Ciências Jurídicas**, v. 1, n. 3, 2013.

SCHUFFNER, A. Importância do espermatozóide no desenvolvimento embrionário pré-implantacional. **Conceber**. 2017. Disponível em <<http://www.clinicaconceber.com.br/tratamento/injecao-intra-citoplasmatica-de-espermatozoide-icsi/>> Acesso em: 29 de maio.2017.

SILVA, C. P.; VERZELETTI, F. B. Avaliação do desenvolvimento embrionário através da técnica de ICSI (Injeção Intracitoplasmática de Espermatozóide). **Cadernos da Escola de Saúde**, Centro Universitário Autônomo do Brasil. v.1, n. 11, 2014.

SILVA, G. M. et al. Número de folículos antrais e o sucesso da fertilização in vitro: uma análise multivariada. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**. v. 36, n.10, pp.473-479,2014.

WATSON, J.D.; BERRY, A. **DNA: o segredo da vida**. Editora Companhia das Letras, 2005.