

AVANÇOS METODOLÓGICOS DOS ÚLTIMOS 10 ANOS DO CICLO DE REPRODUÇÃO HUMANA ASSISTIDA UTILIZANDO AS TÉCNICAS DE FIV E DE ICSI

METHODOLOGICAL ADVANCES IN THE LAST 10 YEARS OF THE CYCLE OF ASSISTED HUMAN REPRODUCTION USING THE IVF AND ICSI TECHNIQUES

Letícia Simão de Souza, *Breno Henrique Caneguim

Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Instituto de Ciências Exatas, Naturais e Educação. Departamento de Ciências Biológicas. Av. Dr. Randolpho Borges Júnior, 1400, sala 319, CEP: 38064-200. Uberaba/MG
*breno.caneguim@uftm.edu.br

RESUMO

A infertilidade humana é a incapacidade da geração de uma gestação por métodos naturais dentro de 12 meses de tentativas sem a utilização de métodos contraceptivos. A reprodução humana assistida pode ser descrita como um conjunto de técnicas e procedimentos utilizados no tratamento da infertilidade. O presente trabalho apresenta dados sobre os avanços metodológicos dos ciclos de FIV (fertilização *in vitro*) e ICSI (injeção intracitoplasmática de espermatozoides) e a frequência de utilização das técnicas com os anos. Trata-se de uma revisão sistemática de artigos científicos de duas bases de dados (PubMed e BVS) do período de 2011 a 2021. Foram incluídos 29 artigos, sendo sua maioria encontrada no período de 2011 e 2012. A maioria das pacientes incluídas nos estudos apresentavam idade avançada. Os estudos relataram o uso de seis tipos de indutores de estimulação oocitária, sendo as gonadotrofinas recombinantes as mais utilizadas. Por outro lado, cinco tipos de indutores de maturação foram listados, mas a utilização do hCG foi predominante. Nossos achados mostraram que houve franco aumento dos números de ciclos de FIV e de ICSI entre 2011 e 2014, assim como aumentou o número de ciclos de FIV/ICSI no período de 2015 a 2019. Além disso, questões como fatores de infertilidade, tempo de experiência dos profissionais, idade dos pacientes, foram fatores abordados nos artigos. É imprescindível a continuação de estudos sobre ciclos de reprodução humana assistida, pois são através dos avanços e na melhoria dos resultados que um número de maior de pessoas é atendida, aumentando consequentemente a procura das técnicas.

PALAVRAS-CHAVE: Técnicas Reprodutivas; Protocolos; Fertilização; Infertilidade.

ABSTRACT

Human infertility is the inability to generate a pregnancy by natural methods within 12 months of attempts without the use of contraceptive methods. Assisted

human reproduction can be described as a set of techniques and procedures used in the treatment of infertility. This work presents data on methodological advances in IVF (in vitro fertilization) and ICSI (intracytoplasmic sperm injection) cycles and the frequency of use of techniques over the years. Methodology: This is a systematic review of scientific articles from two databases (PubMed and BVS) from the period 2011 to 2021. 29 articles were included, most of which were found in the period 2011 and 2012. patients included in the studies were of advanced age. The studies reported the use of six types of oocyte stimulation inducers, with recombinant gonadotropins being the most used. On the other hand, five types of maturation inducers were listed, but the use of hCG was predominant. Our findings showed that there was a clear increase in the number of IVF and ICSI cycles between 2011 and 2014, as well as an increase in the number of IVF/ICSI cycles in the period from 2015 to 2019. experience of professionals, age of patients, were factors addressed in the articles. It is essential to continue studies on assisted human reproduction cycles, as it is through advances and improved results that a greater number of people are served, consequently increasing the demand for techniques.

KEYWORDS: Reproductive Techniques; Protocols; Fertilization; Infertility.

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento humano se inicia através da fertilização, isto é, processo o qual um espermatozoide penetra no citoplasma do gameta feminino, o ovócito II, formando o zigoto. Para tanto, é necessário que tais gametas sejam produzidos através da gametogênese, na qual células germinativas diploides (espermatogônias e ovogônias) sofrem diferentes processos de divisão e diferenciação celulares, culminando na formação células haploides especializadas na reprodução. Esses processos possibilitam a dispersão dos cromossomos maternos e paternos entre eles, proporcionando uma recombinação do material genético para formação do zigoto⁽¹⁾.

No início da puberdade feminina, até a menopausa, é secretado o hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), pelo hipotálamo, o qual estimula a síntese e a secreção de dois outros hormônios hipofisários, o hormônio folículo-estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH). Estes, por sua vez, atuarão nos ovários durante o ciclo reprodutivo feminino, induzindo o desenvolvimento dos folículos ovarianos, no crescimento do endométrio e na ovulação do ovócito II⁽²⁾.

Após tal processo, o gameta feminino, juntamente com a zona pelúcida e as células da *corona radiata*, é recolhido pelo movimento de varredura das fímbrias da tuba uterina. Por meio de contrações musculares e de movimentos ciliares, o ovócito II percorre o interior da tuba uterina rumo ao útero. Caso tenha ocorrido uma relação sexual com ejaculação no canal vaginal, milhares de espermatozoides movem-se em direção ao gameta feminino até o encontrarem na região da ampola da tuba uterina, local onde ocorre a fecundação⁽¹⁾.

A fecundação pode ser separada em cinco etapas: a) a passagem do espermatozoide através da *corona radiata*; b) a penetração do espermatozoide na zona pelúcida, sendo uma das etapas mais importantes, pois é aqui, que ocorre a chance do espermatozoide realmente penetrar no ovócito II; c) a fusão das membranas plasmáticas dos gametas; d) o fim da segunda divisão meiótica do ovócito II, com consequente formação do pronúcleo feminino, e, em seguida, a formação do pronúcleo masculino; e) a fusão dos dois pronúcleos, culminando com a formação do zigoto⁽³⁾.

Desta forma, é importante que cada etapa do processo de reprodução, desde a formação dos gametas até a formação do zigoto, ocorra corretamente para que se inicie o processo de desenvolvimento embriológico. Assim, quando não existe problema aparente para que explique o insucesso reprodutivo, começa-se a desconfiar de uma possível infertilidade⁽⁴⁾.

A infertilidade humana é, sobretudo, a incapacidade de homens e mulheres na geração de uma gestação por métodos naturais, sem nenhum motivo evidente para que a mesma não ocorra. Para casais heteronormativos, a infertilidade é diagnosticada quando ocorre a tentativa da geração de uma gestação por 12 meses, sem nenhum método contraceptivo que prejudique a fertilização, e não se possui sucesso⁽⁴⁾. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 17,5% da população adulta mundial (1 em cada 6 pessoas) sofre de infertilidade⁽⁵⁾. É estimado que cerca de 35% dos casos de infertilidade são relacionados a fatores masculinos, 35% a fatores femininos, 20% a ambos e 10% são provocados por causas desconhecidas⁽⁶⁾.

No caso dos homens, alguns dos fatores para a infertilidade se deve por causas genéticas e hormonais, devido ao número e/ou mobilidade dos espermatozoides, causas clínicas como a obesidade, infecções sexualmente transmissíveis ou, ainda, o uso de drogas como o tabaco⁽⁴⁾. Por outro lado, infertilidade feminina pode ocorrer devido a disfunção ovulatória e anovulação, problemas tubários, endometriose, reserva ovariana reduzida, fatores uterinos e cervicais e até mesmo a idade⁽⁴⁾.

A reprodução humana assistida é o termo utilizado para determinar as técnicas e procedimentos utilizados no tratamento de infertilidade⁽⁷⁾, as quais podem ser divididas em dois tipos: as de baixa complexidade, quando a fertilização ocorre na região da tuba uterina, como o coito programado e a inseminação intrauterina; e as de alta complexidade, nas quais os gametas são usualmente manipulados em condições laboratoriais específicas e controladas, a fim de se conseguir êxito na produção de zigotos e embriões, fertilização *in vitro* (FIV) e a injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)⁽⁸⁾.

O coito programado é uma das técnicas de baixa complexidade que consiste na indução da ovulação, por meio de medicamentos (orais ou injetáveis), acompanhamento ultrassonográfico para a observação do desenvolvimento folicular, e orientação para a relações sexuais ocorrerem no período fértil. Essa técnica é indicada para casais com um único fator de infertilidade, podendo ser realizado, por exemplo, em pacientes com ciclos anovulatórios⁽⁹⁾.

A inseminação intrauterina (IIU), por sua vez, é indicada para casais de distúrbios ligados à fertilidade e possui diversas variáveis que podem influenciar no sucesso reprodutivo, sendo a idade feminina, tabagismo, tipos de infertilidade, métodos para o preparo seminal alguns dos exemplos⁽⁹⁾. Para as pacientes que associam a indução da ovulação com a inseminação, ocorre, primeiramente, a indução através de medicamentos, e, em seguida, o preparo seminal para que então o sêmen seja inseminado dentro da cavidade uterina⁽⁸⁾. A IIU, com ou sem estimulação ovariana, é um método que por muitas vezes antecede os pacientes de FIV⁽⁸⁾.

As técnicas de alta complexidade são utilizadas, na maioria das vezes, em mulheres com alterações peritoneais, obstruções tubárias, infertilidade sem causa aparente, falhas repetidas em tratamentos de baixa complexidade e fatores masculinos graves, como a azoospermia⁽⁸⁾. Na FIV, espermatozoides e ovócito II são colhidos e, em laboratório, são processados e colocados em uma placa de Petri para que fertilização ocorra de forma natural. Os zigotos são, então, transferidos para o útero, a fim de se conseguir uma gravidez⁽⁷⁾. A ICSI é uma técnica que promoveu grande avanço no tratamento da infertilidade, especialmente na infertilidade masculina⁽¹⁰⁾, e baseia-se na injeção de um espermatozoide dentro de um ovócito II, resultando em um embrião que é acompanhado em laboratório para que em seguida seja implantado no útero⁽⁷⁾. Ambas as técnicas precisam esperar o estágio de 8 células embrionárias para serem transferidas ao útero⁽³⁾.

É visível o impacto que o estudo e o desenvolvimento que essas técnicas vêm trazendo nos últimos anos, pois no período de 2012 a 2019 o aumento da procura e também a realização das técnicas de RHA cresceu cerca de 112%⁽¹¹⁾. Em 2012, o Brasil contou com 21.074 ciclos de técnicas de reprodução humana, sendo que em 2019 esse número chegou a 44.705. Naquele ano, a região sudeste possuiu o ranking de região que mais realizou o congelamento de embriões, com o estado de São Paulo em primeiro lugar com 52.201 embriões congelados, seguido por Minas Gerais (8.463) e pelo estado do Rio de Janeiro (7.823)⁽¹¹⁾. Além disso, esses mesmos estados foram responsáveis por realizarem o maior número de ciclos de reprodução assistida em 2019, sendo o estado de São Paulo o que mais realizou ciclos (21.204).

Os três estados citados acima, em 2019, também foram os estados que mais realizaram ciclos de reprodução assistida. O estado de São Paulo realizou 47% dos ciclos de todo o país, totalizando 21.204 ciclos, sendo que Minas Gerais ocupou o segundo lugar, com 4.312 ciclos realizados, seguido pelo Rio de Janeiro (4.095)⁽¹¹⁾.

Dessa forma, devido à importância da temática, o propósito do trabalho é apresentar dados sobre os avanços metodológicos dos ciclos de reprodução

humana assistida, focando nas técnicas FIV e ICSI, listando quais são os avanços e eficácia deles, bem como a frequência de uso dessas técnicas.

METODOLOGIA

O presente trabalho é uma revisão sistemática de artigos científicos das bases de dados PubMed e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) com a seguinte combinação de termos: “*assisted reproductive technics AND protocols AND fertilization in vitro AND infertility AND advance*”, os quais constam no Descritores em Ciências de Saúde (DeCS) no MeSH (Medical Subject Headings) terms. O site de registros REDLARA (Red Latinoamericana de Reproducción Asistida) foi utilizado para coleta de dados sobre o registro de uso das técnicas de alta complexidade.

Como critério de inclusão foram selecionados artigos escritos em inglês, português ou em espanhol, dentro do período de 2011 a 2021, que abordassem protocolos e metodologias do ciclo de ICSI e FIV em humanos. Foram excluídos artigos de revisão, meta-análise, textos que não era possível encontrar o documento completo, bem como aqueles que não atenderam critérios de inclusão estabelecidos e que não abordaram as técnicas FIV e ICSI. Artigos em duplicidade tiveram suas cópias retiradas do estudo, para que fossem lidos títulos, resumos e palavras-chaves, dos artigos encontrados, para a primeira seleção. Posteriormente, os artigos selecionados foram lidos de forma integral, seguindo os critérios de inclusão e exclusão, para enfim chegar a quantidade final de artigos que foram incluídos na revisão.

Para analisar a quantidade de ciclos de FIV e ICSI que foram realizados nos anos de 2011 a 2021, foi utilizado o site de registros REDLARA que proporciona o número de ciclos realizados na América Latina das técnicas.

RESULTADOS

A busca de artigos resultou em um total de 80 artigos encontrados no PubMed e 2 artigos na BVS. Os resumos desses artigos foram lidos e, após verificação dos critérios de exclusão estabelecidos, foram eliminados 42 artigos encontrados no PubMed e todos aqueles encontrados na BVS. Por fim, os 38 artigos restantes do PubMed foram lidos na íntegra, resultando em 29 trabalhos que foram incluídos na revisão sistemática.

Os resultados obtidos da busca por artigos na Pubmed, que tratavam sobre ciclos de FIV e ICSI, estão representados no Fluxograma do tipo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (Figura 1).

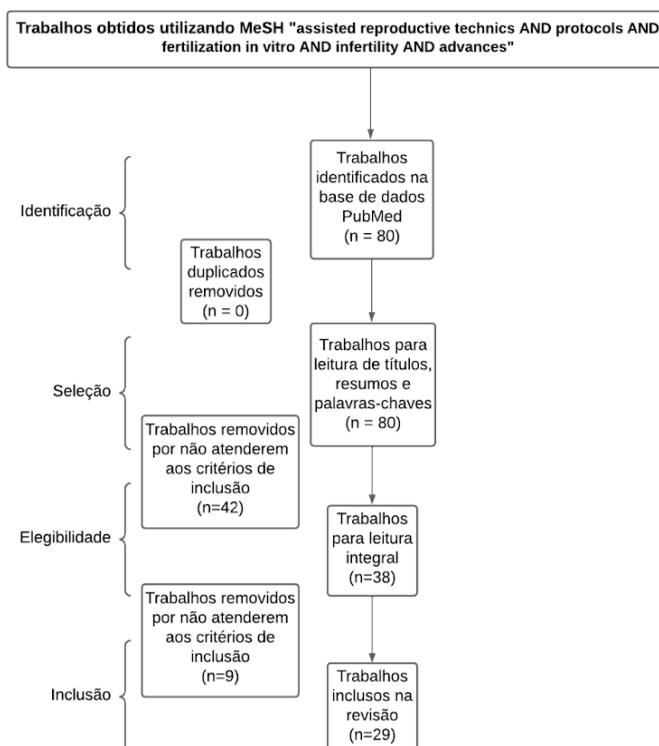


Figura 1. Metodologia utilizada na revisão sistemática.

Dos 29 artigos selecionados para serem lidos de forma integral, cinco foram publicados em 2011, cinco em 2012, um em 2013, dois em 2014, um em

2015, três em 2016, um em 2017, quatro em 2018, quatro em 2019, dois em 2020 e um em 2021 (Figura 2). Além disso, foi observado que os artigos selecionados foram publicados em 16 revistas diferentes (Tabela 1), sendo a *Gynecological Endocrinology* o periódico em que foram encontrados 6 artigos incluídos nesta revisão.

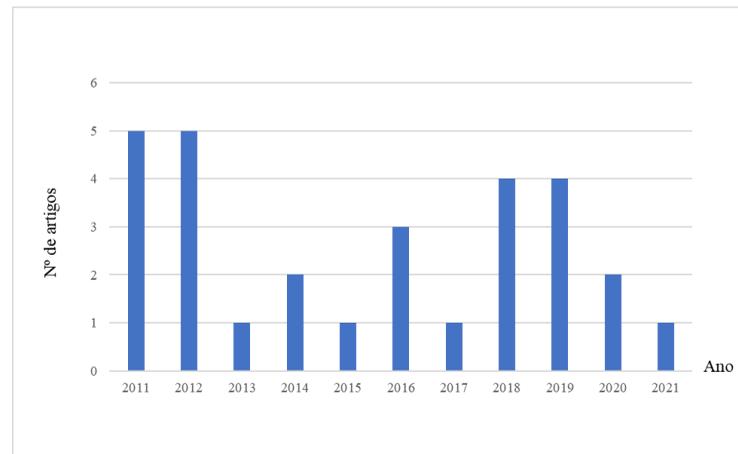


Figura 2. Quantidade de artigos selecionados e o ano de publicação.

Tabela 1. Quantidade de artigos selecionados por periódico.

Revista	Número de artigos	Revista	Número de artigos
Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology	1	<i>Gynecological Endocrinology</i>	6
BMJ Open	1	Human Reproduction	4
Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology	2	Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction	1
Clinical Endocrinology	1	Journal of Ovarian Research	1
Current Medical Science	1	Obstetrics and Gynaecology Reserach	1
European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology	1	Reproductive biology and Endocrinology	3
Fertility and Sterility	2	Reproductive BioMedicine	2

Online			
Frotiers in Endocrinology	1	Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology	1

Nossos resultados mostram que a maioria dos artigos (26) abordam ciclos de FIV ou ICSI em mulheres com idade avançada, ou seja, com mais de 36 anos completos. Por outro lado, estudos com mulheres entre 18 e 30 anos, e entre 31 e 35 anos somaram 5 e 14 artigos,. Outros fatores, como os dez tratados na Figura 3, também podem estar relacionados à infertilidade, sendo a endometriose o fator mais abordado nos artigos selecionados.

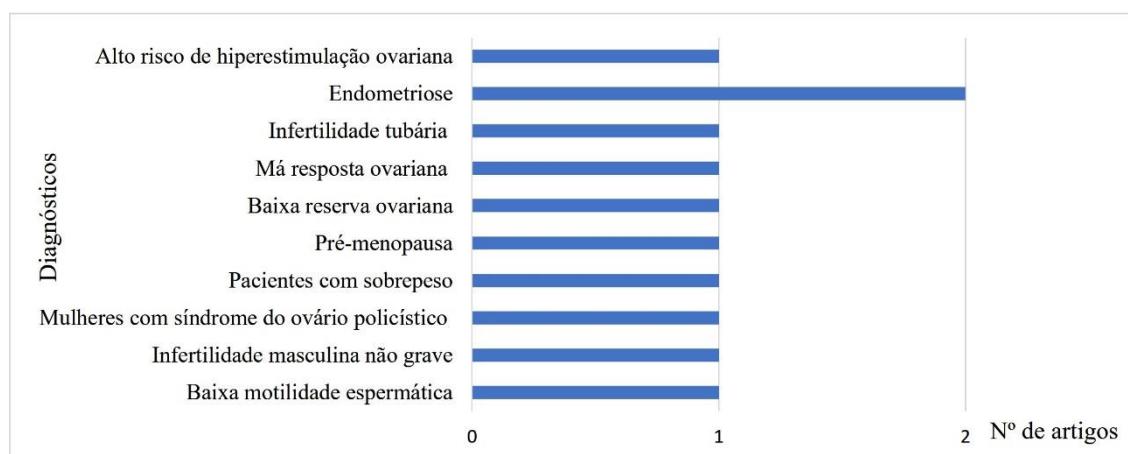


Figura 3. Diagnósticos tratados nos artigos.

Os artigos selecionados mostraram que pacientes, antes de iniciar os ciclos de FIV e ICSI, passaram por diferentes protocolos, a fim de se saber se o procedimento seria ou não benéfico no resultado final (Tabela 2). Foram encontrados 4 tipos de protocolos anteriores ao início do ciclo, sendo a utilização do Hormônio Mülleriano encontrado em dois trabalhos, aplicação de E2 com antagonista e E2 isolado em um artigo e o uso de anticoncepcional em outro artigo.

Tabela 2. Protocolos realizados antes do início de ciclos de FIV e ICSI.

Protocolo	Quantidade de artigos (n°)
Hormônio Mulleriano	2
E2 com antagonista	1
E2 isolado	1
Anticoncepcional antes da estimulação	1

Alguns trabalhos analisaram a parte técnica dos protocolos de ICSI e FIV (Tabela 3). Um artigo procurou saber se o tempo de experiência dos profissionais poderia interferir na taxa de nascidos vivos. Dentre os profissionais daquele estudo, os autores informaram que os profissionais tinham de 1 a 14 anos de experiência na área. Outro estudo ainda tentou relacionar se o tempo de incubação *in vitro* dos gametas poderia interferir no resultado final da ICSI e FIV. Para tanto, aquele trabalho comparou os resultados entre o tempo breve (3 a 4 horas) e o tempo padrão (14 a 15 horas) de incubação. Ainda sobre as técnicas, a maioria dos artigos (48,28%) abordavam ambas as técnicas, sendo elas ICSI/FIV, ICSI ou FIV, ou ICSI e FIV, enquanto 37,93% deles trataram sobre ciclos somente relacionados a ICSI e 13,79% somente sobre a FIV (Tabela 4).

Tabela 3. Informações relacionadas a parte técnica dos protocolos.

Protocolo	Informações
Experiência do profissional	1 à 14 anos de experiência
Tempo de incubação	Breve: 3 a 4 horas Padrão: 14 a 16 horas

Tabela 4. Técnicas utilizadas nos artigos selecionados.

Técnica	Número de artigos (n°)	Número de artigos (%)
ICSI	11	37,93%
FIV	4	13,79%
Ambas*	14	48,28%
Total	29	100%

* ambas as técnicas: ICSI/FIV, ICSI e FIV e ICSI ou FIV

Nossos resultados também mostram que os artigos selecionados utilizaram diferentes protocolos de estimulação ovariana, buscando a melhora no resultado de FIV ou ICSI. A maioria dos artigos (22) utilizou gonadotrofinas recombinantes; em segundo lugar, com 17 artigos cada um, aparecem os usos de agonistas e antagonistas de GnRH. A utilização de gonadotrofinas urinárias foi utilizada por 10 artigos e, por fim, os inibidores de receptores de estrogênio e os inibidores de aromatase foram utilizados, cada um, em um artigo (Tabela 5).

Para estimular os ovários a concluir a maturação final dos oócitos, os estudos usaram diferentes métodos (Tabela 5), sendo a utilização de hCG a mais utilizada para recuperação de oócitos, com 65,52% dos protocolos utilizados.

Tabela 5. Tipos de indutores de estimulação e de maturação final nos artigos selecionados.

Indutores de estimulação	Nº de artigos*	Indutores de maturação	Nº de artigos
Inibidores dos receptores de estrogênio	1	hCG	24
Inibidores de aromatase	1	Não especificado	2
Gonadotrofinas urinárias	10	hCG recombinante	4
Gonadotrofinas recombinantes	22		
Agonista de GnRH	17	Placebo	1
Antagonista de GnRH	17	Decapeptyl	1

* observação: alguns tipos de indutores podem ter sido utilizados em combinação com outros em um mesmo artigo.

QUANTIDADE DE CICLOS REALIZADOS

No período de 2011 a 2014 o banco registros REDLARA forneceu informações sobre o número de ciclos realizados com a FIV e com a ICSI na América Latina e a taxa de partos (Tabela 6). Para esse período, os dados mostram que houve um franco crescimento do número de ciclos de FIV e de ICSI, e uma média de 25% na taxa de partos oriundos de FIV e uma média 22,56% da mesma taxa advindo da ICSI.

Tabela 6. Número de ciclos de FIV e de ICSI realizados entre 2011 e 2014 na América Latina, e da taxa de partos para ambas as técnicas no período.

Ano	Nº de ciclos de FIV	Nº de ciclos de ICSI	Taxa de partos FIV	Taxa de partos ICSI
2011	4.089	23.376	20,70%	23,90%
2012	4.404	25.420	26,50%	20,90%
2013	5.173	28.599	25,39%	20,39%
2014	5.088	29.935	27,41%	25,05%

A partir de 2015 a 2019, o número de ciclos realizados foi contabilizado como ICSI/FIV não sendo possível identificar qual a quantidade de ciclos realizados somente com a FIV ou somente com a ICSI, porém a taxa de parto separadas ainda foram fornecidas (Tabela 7). Similarmente ao período anterior, notou-se um crescimento do número de ciclos de FIV/ICSI, e uma média de 20,97% na taxa de partos oriundos de FIV e uma média 19,48% da mesma taxa advindo da ICSI. Os números dos anos de 2020 e 2021 não foram fornecidos.

Tabela 7. Número de ciclos de FIV/ICSI realizados entre 2015 e 2021 na América Latina e a taxa de partos para ambas as técnicas no período.

Ano	Nº de ciclos	Taxa de partos FIV	Taxa de partos ICSI
2015 (FIV/ICSI)	41.647	24,29%	21,39%
2016 (FIV/ICSI)	45.255	21,85%	20,31%
2017 (FIV/ICSI)	45.031	20,20%	19,90%
2018 (FIV/ICSI)	47.635	19%	18,50%
2019 (FIV/ICSI)	47.241	19,50%	17,30%

DISCUSSÃO

As análises deste trabalho mostraram que a maioria dos artigos foram publicados nos anos de 2011 e 2012, além de uma variedade de revistas que publicaram artigos sobre a temática de reprodução humana assistida. O periódico

intitulado "Gynecological Endocrinology" foi a revista com o maior número de trabalhos publicados nessa área. Um dos prováveis motivos para esse resultado pode ser justificado pelo escopo da mesma, uma vez que aquela revista tem preferência por pesquisas relacionadas a efeitos dos eventos reprodutivos e distúrbios endócrinos na reprodução⁽¹²⁾. Além disso, o bom fator de impacto da revista é um atrativo para que pesquisadores a considerem para a submissão de manuscritos para uma eventual publicação. Por fim, quando o número de publicações que constam no banco da revista é analisado, pode-se observar que 8.996 artigos abordam o tema FIV e que 3.317 sobre a ICSI⁽¹²⁾, sendo, portanto, uma temática recorrente.

Quando se trata de reprodução humana assistida, a idade dos pacientes é um fator muito importante, pois a reserva ovariana ao passar dos anos vai decaindo, assim como a probabilidade de resultados exitosos e aumentando a chance de abortos espontâneos⁽¹³⁾. A maioria dos artigos do presente estudo revelou a utilização de mulheres com idade reprodutiva avançada, tendo o intervalo de 36-40 anos. Esse aumento pode ser decorrente do fato de que muitas mulheres estão buscando adiar a gravidez para idades avançadas⁽¹³⁾. Porém, é sabido que a baixa e má resposta ovariana pode ser um fator ligado à idade, pois, em ambos os casos, o número de folículos é baixo⁽¹³⁾. Ainda, fator como a pré-menopausa também pode estar relacionado à infertilidade e diretamente ligado à idade da paciente, visto que é um período de 3 a 7 anos que precede a menopausa em que a reserva ovariana já está em declínio⁽¹⁴⁾.

Ressalta-se que fatores fisiológicos e morfológicos podem estar relacionados com a infertilidade, estando ou não atrelados a idade. A hiperestimulação ovariana é um dos principais riscos quando se fala de reprodução assistida, pois, quando se estimula o crescimento folicular, o nível de estradiol é aumentado no organismo⁽¹⁵⁾. Quando essa síndrome é identificada no início, ela pode ser reversível; mas quando ela é identificada tardiamente, pode-se levar até a óbito. Estudos apontam que pacientes com menos de 30 anos, com probabilidade de apresentarem a síndrome do ovário policístico (SOP), oriunda de

desordens endócrinas, causando ciclos ovulatórios alterados⁽¹⁶⁾, são mais propensos a desenvolver a síndrome da hiperestimulação ovariana⁽¹⁵⁾. Uma em cada dez mulheres em idade reprodutiva sofrem da SOP⁽¹⁶⁾.

A endometriose também está entre as principais causas de infertilidade, pois o acúmulo de tecido fora da cavidade uterina pode ocasionar lesões e aderências nos ovários e nas tubas uterinas, que podem levar a dificuldade para engravidar⁽¹⁷⁾. As tubas uterinas são estruturas que unem os ovários ao útero, permitindo a passagem dos gametas para a fecundação. Se algo impede essa passagem, obstruindo as trompas, se tem uma infertilidade tubária⁽¹⁸⁾.

Além dessas causas de infertilidade, existem diagnósticos masculinos que contribuem para o insucesso da reprodução. Fator como a baixa motilidade dos espermatozoides pode causar dificuldade para uma gestação, pois impede que os gametas cheguem até o oócito⁽¹⁹⁾. Ainda, muitas das causas para a infertilidade masculina podem ser devido a fatores genéticos, condições médicas e até mesmo estilo de vida pouco saudável⁽¹⁹⁾. Esse estilo de vida também afeta as mulheres quando se fala em reprodução. A obesidade, por exemplo, é um fator prejudicial para a reprodução, uma vez que ocasiona distúrbios na produção e metabolização de hormônios, causando alterações na ovulação e, conseqüentemente, diminuindo as chances de gravidez⁽²⁰⁾. Além disso, a SOP pode ser ocasionada pela obesidade, por conta do desequilíbrio hormonal⁽²⁰⁾.

Normalmente, antes de se iniciar ciclos de FIV e ICSI, diferentes exames são requisitados para se ter uma situação clínica mais objetiva dos pacientes. Um desses exames é a dosagem do hormônio anti-Mülleriano (AMH), o qual é produzido pelos folículos de reserva ovariana, e tem despertado interesse como indicador de reserva e como preditor de resposta à estimulação ovariana⁽¹³⁾. No presente trabalho, a dosagem do AMH foi citada em dois estudos e considerada útil em ambos, pois foi capaz de predizer que mulheres com AMH elevado tiveram maior taxa de gravidez e que podem melhorar resultados clínicos em mulheres de idade avançada^(13,21). Entretanto, os outros dois estudos apresentados no presente trabalho, com protocolos distintos, não apresentaram resultados

significativos. Um dos protocolos foi o agendamento antecipado da coleta de oócito com a utilização do anticoncepcional (OCP). Esse protocolo, usualmente aplicado nos estudos para pacientes com SOP, foi utilizado para avaliar a eficácia do mesmo. Dezesesseis ciclos foram realizados utilizando OCP e dez ciclos utilizaram os métodos padrões. Como resultado, o número de oócitos recuperados com o OCP foi minimamente maior do que o padrão, assim como ocorreu com a quantidade de embriões transferidos e a taxa de gravidez⁽²²⁾. O outro estudo realizou a comparação do estradiol isolado e estradiol com antagonista, pois o controle dos níveis de estradiol é importante para manter o controle folicular e evitar a ovulação prematura⁽²³⁾. O estudo, utilizando o estradiol como forma de sincronização lútea antes de iniciar o protocolo do ciclo, não mostrou diferenças estatisticamente significantes no número de oócitos recuperados, no de embriões para transferência, e no número de gravidezes clínicas. Portanto, o estudo concluiu que o uso de estradiol isolado seria positivo, pois reduziria o uso de antagonista e, conseqüentemente, o valor do tratamento⁽²³⁾.

Chen et al.⁽²⁴⁾ e Maggiulli et al.⁽²⁵⁾ estudaram, respectivamente, o tempo de incubação dos gametas na FIV e o efeito do tempo de experiência dos profissionais no resultado da ICSI. Ambos os estudos não tiveram resultados significativos no resultado da reprodução. Maggiulli et al.⁽²⁵⁾ mostraram a diferença de tempo e de número de procedimentos que profissionais com tempo de experiência diferentes realizaram na ICSI. Naquele estudo, foi identificado que profissionais mais experientes realizaram maior número de procedimentos em menor tempo. Porém, todos os resultados obtidos a partir da ICSI foram considerados satisfatórios, independentemente do tempo de experiência do profissional. O outro estudo mostrou que o tempo de incubação breve, diferente do padrão, requer mais mão de obra e, conseqüentemente, um aumento de gastos desnecessários⁽²⁴⁾. Entretanto, a eficácia do protocolo não sofreu qualquer tipo de alteração.

Os artigos, em sua maioria, mencionaram a utilização das duas técnicas (FIV/ICSI), por meio de comparações entre elas, ou apenas citando que cada

técnica seria utilizada dependendo do caso. A FIV tem o propósito de promover o encontro dos gametas “*in vitro*” para formação do embrião, a qual é frequentemente utilizada em indicações de infertilidade sem causa aparente, por obstrução tubária e quando a paciente não respondeu a tratamentos de técnicas de baixa complexidade⁽⁷⁾. Na ICSI, por sua vez, ocorre a manipulação do gameta masculino, injetando-o no citoplasma do oócito. A técnica é indicada para fatores masculinos graves ou para casais que já passaram pelo processo da FIV convencional e não tiveram sucesso⁽⁷⁾.

Os protocolos de fertilização *in vitro*/injeção intracitoplasmática de espermatozoide obedecem, basicamente, a duas etapas principais: a estimulação ovariana e a indução da ovulação, nesta ordem. A estimulação ovariana consiste na administração de hormônios com acompanhamento ecográfico para verificar a resposta ovariana. Quando dois ou mais folículos atingem o diâmetro de 18mm, se inicia a etapa da maturação final e indução da ovulação⁽²⁶⁾. Para a fase de estimulação ovariana, os artigos selecionados do presente trabalho trouxeram diversos protocolos diferentes, deixando evidente que não existe um padrão, mesmo que alguns protocolos sejam utilizados mais do que outros. Centros médicos de reprodução humana assistida consideram normais as mudanças nos protocolos, e que não há apenas uma medicação que funcione bem para todos os pacientes, visto que cada uma tem uma particularidade e pode reagir bem ou mal a um tipo de estratégia⁽²⁷⁾. Entretanto, nossos resultados mostraram que a maioria dos artigos selecionados utilizaram os protocolos de gonadotrofinas recombinantes. Isso pode ser explicado, pois essas substâncias diminuem as limitações inerentes aos derivados de urina e hipófise, já que podem ser produzidas em grande escala⁽²⁸⁾.

Na maturação final oocitária, por sua vez, o hCG é largamente utilizado, a fim de induzir o amadurecimento dos ovócitos. Ele é conhecido como o hormônio da gravidez e na reprodução assistida auxilia no desenvolvimento da ovulação. Estudos conferem que a probabilidade de gravidez com o hCG é maior do que com outros hormônios⁽²⁹⁾.

O presente trabalho mostrou que, entre os anos de 2011 a 2021, ocorreu um aumento do número dos ciclos de FIV e ICSI, sendo que as causas para a procura podem ser diversas, como o adiamento para engravidar, problemas como a síndrome do ovário policístico, endometriose, fatores masculinos e outras causas⁽⁸⁾. O banco de registros REDLARA mostrou que, de 2011 a 2014, ocorreu um aumento de cerca de 124% do número de ciclos de FIV e de 128% nos de ICSI; entre 2015 e 2019, o aumento no número de ciclos de FIV/ICSI foi de 113%⁽³⁰⁾. Esses números, portanto, sugerem que cada vez mais a reprodução assistida passa a ser uma opção para muitas pessoas que buscam gestar, uma vez que, por algum motivo fisiológico, morfológico e outros, não conseguem de forma natural.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estudos sobre as metodologias dos ciclos de reprodução humana assistida são muito importantes para a descoberta e crescimento de protocolos mais eficazes. É notável que o número de procura por essas técnicas cresceu com o passar dos anos, devido fatores pessoais (adiamento da gestação) ou fisiológicos (má resposta ovariana, baixa motilidade de espermatozoides e outros). Muitos estudos são feitos para o avanço das metodologias e sucesso nos ciclos, sendo imprescindível que esses estudos continuem ocorrendo, para que cada dia um grupo maior de pessoas possam ser atendidos e realizem o sonho de uma gestação.

REFERÊNCIAS

- (1) Medeiros, CHA; Araújo, MCPM; Martins, WP; Ferriani, RA; Reis, RM. 2007. Gametogênese: Estágio fundamental do desenvolvimento para reprodução humana. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 40 (4): 551-558.
- (2) Medeiros, SF; Medeiros MMWY. 2007. Modificações dos níveis de gonadotrofinas durante a vida reprodutiva. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 29 (1): 48-55.

- (3) SADLER, TW. Langman Embriologia Médica. 14. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021
- (4) Carson, AS; Kallen, AN. 2021. Diagnosis and management of infertility: a review. JAMA. 326 (1): 65-76.
- (5) World Health Organization. 2023. Infertility prevalence estimates, 1990-2021. Licence: CC BY-NC-AS 3.0 IGO. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/978920068315>. Acessado em: 15JUN2023.
- (6) Matos, F. 2019. Infertilidade: como enfrentar o diagnóstico e buscar o tratamento adequado. Disponível em: <https://sbra.com.br/noticias/infertilidade-como-enfrentar-o-diagnostico-e-buscar-o-tratamento-adequado/>. Acessado em: 15JUN2023.
- (7) Souza, KKPC; Alves OF. 2016. As principais técnicas de reprodução humana assistida. Saúde & Ciência em Ação – Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde. 2 (1): 26-37.
- (8) SILVA, CHM; SABINO, SM; Cruzeiro IKDC. Manual SOGIMIG – Reprodução assistida. Rio de Janeiro: Medbook, 2018.
- (9) YAMAKAMI, LYS; FILHO, OBD; ALVARENGA, C; TOMIOKA, RB. Condutas práticas em infertilidade e reprodução assistida - mulher. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.
- (10) Huang, T; Kimura, Y; Yanagimachi, R. 1996. The use of piezo micromanipulation for intracytoplasmic sperm injection of human oocytes. Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 13 (4): 320–328.
- (11) Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. 2022. Relatórios de produção de embriões - SisEmbrio. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/sangue-tecidos-celulas-e-orgaos/relatorios-de-producao-de-embrioes-sisembrio>. Acessado em: 15FEB2023.
- (12) Gynecological Endocrinology. 2023. About this journal. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/loi/igye20>. Acessado em: 27FEB2023.
- (13) Fridén, B; Sjöblom, P; Menezes J. 2011. Using anti-Müllerian hormone to identify a good prognosis group in women of advanced reproductive age. The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology. 51 (5): 411-415.
- (14) Antunes, S; Marcelino, O; Aguiar, T. 2003. Fisiopatologia da menopausa. Revista Portuguesa de Clínica Geral. 19: 353-357.

- (15) Guimarães, GOF. Síndrome de Hiperestimulação ovariana: relato de caso e revisão de literatura. 47 f. Monografia (Residência médica) Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória. UFES, 2021.
- (16) Bragato, BF; Vitorino, JP. 2022. Relação entre síndrome dos ovários policísticos e infertilidade. Revista Eletrônica Acervo Médico. 20: e11279. DOI: <https://doi.org/10.25248/reamed.e11279.2022>.
- (17) Crosera, AMLV; Vieira, CHF; Samama, M; Martinhago, CD; Ueno, J. 2010. Tratamento da endometriose associada à infertilidade - revisão da literatura. FEMINA. 38 (5): 251-256.
- (18) Pais, CMG. Infertilidade e patologia tubária. 48 f. Dissertação (Mestrado) Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra. FMUC, 2018.
- (19) Souza, CAB; Facin, AC; Filho, JSC; Salazar, CC; Freitas, FM; Passos EP. 2000. Infertilidade masculina. Revista HCPA. 20 (2): 143-149.
- (20) Broughton, DE; Moley, KH. 2017. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. Fertility and Sterility. 107 (4): 840-847.
- (21) Oehninger, S; Nelson, SM; Verweij, P; Stegmann, BJ. 2015. Predictive factors for ovarian response in a corifollitropin alfa/GnRH antagonist protocol for controlled ovarian stimulation in IVF/ICSI cycles. Reproductive Biology and Endocrinology. 13: 117.
- (22) Farhi, J; Sapir, O; Maman, M; Fisch, B; Ben-Haroush, A. 2011. Novel protocol for scheduling oocyte retrieval in IVM cycles in PCOS patients: a case series. Reproductive Biomedicine Online. 23 (6): 765-768.
- (23) Elassar, A; Mann, JS; Engmann, L; Nulsen, J; Benadiva, C. 2011. Luteal phase estradiol versus luteal phase estradiol and antagonist protocol for controlled ovarian stimulation before *in vitro* fertilization in poor responders. Fertility and Sterility. 95 (1): 324-326.
- (24) Chen, ZQ; Wang, Y; Ng, EHY; Zhao, M; Pan, JP; Wu, HX; Teng, XM. 2019. A randomized triple blind controlled trial comparing the live birth rate of IVF following brief incubation versus standard incubation of gametes. Human Reproduction. 34 (1): 100-108.
- (25) Maggiulli, R; Cimadomo, D; Fabozzi, G; Papini, L; Dovero, L; Ubaldi, FM; Rienzi L. 2020. The effect of ICSI-related procedural timings and operators on the outcome. Human Reproduction. 35 (1): 32-43.

(26) Bessow, CK. Correlação entre diâmetro folicular e resposta à estimulação ovariana controlada para fertilização *in vitro*. 53 f. Dissertação (Mestrado) Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. UFRS, 2018.

(27) La Marca, A; Sunkara, SK. 2014. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Human Reproduction Update*. 20 (1): 124-140.

(28) Martins, LP. Uso do FSH recombinante humana na produção *in vitro* de embriões bovinos. 75 f. Dissertação (Mestrado) Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Brasília, Brasília. UnB, 2022.

(29) Lavorato, HL. Agonista versus Antagonista do GnRH em ciclos de reprodução assistida: DNA fragmentação e apoptose das células da granulosa. 58 f. Dissertação (Mestrado) Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu. UNESP, 2012.

(30) REDLARA - Red Latinoamericana de Reproducción Asistida. 2023. Registros anuais. Disponível em: https://redlara.com/registro_anual.asp?categoria=Registros%20Anuais&USIM5=700. Acessado em: 27FEV2023.