



É com muita satisfação que lançamos a segunda edição da Monteleone News, que é mais um canal de comunicação para informar e esclarecer os nossos pacientes sobre questões atuais e importantes relacionadas à saúde, fertilidade e reprodução humana assistida.

Nessa nova edição da newsletter, vamos tratar de novos cinco temas. Entre eles, uma das principais causas de infertilidade entre as mulheres, a Síndrome dos Ovários Policísticos (pág. 03). Também falamos sobre o futuro da seleção de embriões, com a utilização da tecnologia time-lapse e a inteligência artificial (pág. 02); e sobre a microbiota endometrial (pág. 05), que pode exercer papel importante na implantação embrionária. Além disso, discutimos sobre os tratamentos de fertilidade indicados para as mulheres com mais de 40 anos: óvulos próprios

e PGT-A ou ovodação? (pág. 06). E, como convidada especial, trazemos a Dra. Tatiana Bonetti, que preparou um artigo sobre o COVID-19 e a reprodução humana assistida (pág. 04).

Esperamos que gostem dos assuntos escolhidos para essa segunda edição do Monteleone News, feito especialmente para vocês pelo Centro de Reprodução Humana Monteleone (CRHM).

.....
Se quiserem saber mais sobre alguma das questões tratadas aqui, sugerir novos assuntos ou ainda tirarem dúvidas, é muito simples: basta entrar em contato conosco. Até a próxima!

| E-mail: recepcao@monteleone.med.br

| Tels.: (11) 3050 0958 | 3884 0938

| WhatsApp: (11) 98766 0816



Hamilton Martins



Mayra Nakano

Time Lapse e inteligência artificial: o futuro da seleção de embriões

A evolução da técnica da fertilização in vitro (FIV) tem sido extremamente significativa desde 1978, quando nasceu o primeiro bebê por meio da FIV. Buscamos constantemente aprimorar as taxas de gravidez e reduzir o tempo até o resultado positivo, diminuindo a angústia de quem não consegue ter filhos. Sabemos que após um ciclo de FIV alguns embriões são formados, desta forma, a seleção dos melhores para a transferência é um passo crucial, pois diminui o tempo até a gravidez, evitando abortos, gestações químicas, desistências e frustrações.

A classificação embrionária, atualmente, é a ferramenta padrão para a seleção de embriões. Eles são monitorados em períodos específicos durante 5-6 dias, cada embrião é observado por alguns segundos durante o dia, mas detalhes essenciais do seu desenvolvimento podem ser perdidos. As incubadoras com o sistema Time-lapse (TLM) permitem o monitoramento contínuo dos embriões por meio de um sistema de vídeo, mantendo as melhores condições de cultivo. Os dados gerados são chamados de parâmetros morfocinéticos, combinam características morfológicas e cinéticas do embrião. Na maioria dos sistemas TLM, a anotação dos parâmetros é manual, demandando tempo do embriologista.

A inteligência artificial (IA) é uma área na qual as máquinas aprendem ("machine learning") a concluir tarefas complexas e adaptar seu desempenho com base em resultados anteriores, reconhecendo padrões. Ela já faz parte da nossa vida em diversas atividades e vem sendo introduzida aos poucos na Reprodução Humana; atualmente ajuda em tarefas

que são repetitivas e não é validada para definir passos importantes como descarte de embriões. Um exemplo do uso da IA na incubadora Time-lapse (Embryoscope Plus) é a função de "anotação guiada". Essa ferramenta auxilia na anotação dos tempos e classificação dos embriões: os dados são apresentados pela máquina e o embriologista confirma ou não o dado, economizando tempo para outras tarefas. O software gera uma nota (KIDscore) e utilizamos essa nota em conjunto com a classificação morfológica padrão para decidir qual embrião será transferido primeiro. Outros softwares do mercado utilizam mecanismo semelhante, aprendem a anotar tempos e classificar embriões. Porém, uma nova abordagem da IA vem sendo testada.

Essa nova abordagem usa o "Deep learning" (uma das vertentes da IA) para construção de algoritmos capazes de processar grandes quantidades de dados ("big data"). O software foi treinado utilizando um conjunto de dados provenientes de 10.000 embriões humanos de oito laboratórios em quatro países. Esse software, ao invés de classificar o embrião da forma padrão, rotula cada embrião como 1 ou 0. O rótulo 1 significa feto viável (gerou um embrião com batimentos cardíacos) e o rótulo 0 significa feto não viável (não resultou em gestação). O software chamado "IVY" foi testado para fazer previsões sobre o resultado de embriões obtendo um acerto de 93%. Outro software que foi patenteado com as mesmas características chama-se "Life Whisperer".

Não acreditamos que a máquina possa substituir o embriologista ou o médico, porém acreditamos que o algoritmo possa selecionar os embriões de forma mais eficaz em um futuro próximo. Ressaltamos que a gravidez não depende somente da escolha do embrião, diversos outros fatores estão associados ao sucesso, como o útero, endométrio, carga genética, entre outros. A capacidade de escolher melhor o embrião também não necessariamente aumentaria a chance de gravidez, mas reduziria o tempo para chegarmos à tão sonhada gestação!

Dr. Hamilton De Martin é graduado em Ciências biológicas pela Universidade Federal do Espírito Santo e mestre em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Dra. Mayara Nakano é médica formada, fez residência em Ginecologia e é especialista em Reprodução Humana pela Universidade Federal de São Paulo.



Síndrome dos ovários policísticos e infertilidade

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma desordem endócrina que acomete 5 a 10% das mulheres em idade reprodutiva, sendo considerada a causa mais comum de infertilidade anovulatória. Ou seja, causa alterações no ciclo menstrual e a mulher pode deixar de ovular. As causas da SOP ainda não estão totalmente esclarecidas e acredita-se ser multifatorial, incluindo fatores endócrinos, metabólicos, genéticos e ambientais. Durante o ciclo menstrual, as mulheres com SOP apresentam padrões distorcidos de concentrações dos hormônios femininos (gonadotrofinas e esteroides sexuais), que levam ao aparecimento das principais características desta síndrome: anovulação (quando a mulher deixa de ovular), hirsutismo (excesso de pelos devido ao aumento dos níveis dos androgênios, que são os hormônios masculinos) e ovários com aspecto policístico (muitos folículos pequenos). Além dos sintomas já descritos, as mulheres com SOP ainda podem apresentar outras consequências associadas às alterações dos níveis dos hormônios ovarianos, como a resistência à insulina e síndrome metabólica, que estão adjuntas a condições como obesidade, diabetes tipo 2, hipertensão arterial e aumento dos triglicérides ou diminuição do colesterol bom (HDL).

É muito comum no início da puberdade a adolescente ter ciclos irregulares, acnes e ovários com múltiplos cistos. Entretanto, são alterações inerentes dessa fase da vida, visto que o sistema neuro-endócrino ainda está amadurecendo. Passada esta fase, se tais sintomas persistirem, é importante realizar investigação para avaliar a presença da SOP. Inicialmente, é importante excluir algumas doenças que podem levar a sintomas semelhantes ao da SOP, como doenças da tireoide, hiperprolactinemia e hiperplasia adrenal congênita. Feito isso, o conceito mais utilizado para diagnóstico da SOP é a presença de pelo menos dois dos seguintes sintomas:

1. Anovulação crônica ou oligovulação, que clinicamente se reflete em ausência de menstruação ou ciclos menstruais irregulares (intervalos maiores que 35 dias).
2. Sinais de hiperandrogenismo (aumento dos hormônios

masculinos), que pode ser diagnosticado clinicamente quando há sinais de acne, alopecia (perda de cabelo) e hirsutismo (aumento de pelos); ou laboratorial quando os exames de sangue revelam níveis aumentados dos androgênios (hormônios masculinos).

3. Ovários com características policísticas, que se observa no ultrassom a presença de múltiplos pequenos cistos entre 2-9mm de diâmetro (mais de 12 microcistos) localizados periféricamente em pelo menos um dos ovários.

A anovulação crônica ou oligovulação levam à infertilidade. Não há cura para SOP, mas é possível amenizar os sintomas e suas consequências com o tratamento adequado e mudanças no estilo de vida. A simples mudança do estilo de vida, incluindo dieta saudável e atividade física regular, pode levar à regulação dos hormônios ovarianos, podendo retomar os ciclos menstruais e as mulheres voltarem a ovular espontaneamente. Existem tratamentos medicamentosos, mas para sua utilização é importante considerar o desejo ou não de engravidar. Se não há desejo reprodutivo, os anticoncepcionais hormonais, incluindo as pílulas, anel vaginal ou injetáveis, tornam os ciclos menstruais regulares, mas a mulher não tem ovulação. Os medicamentos anti-androgênicos podem ser considerados quando os métodos hormonais não funcionarem bem. Por outro lado, se a mulher tem desejo reprodutivo, os hipoglicemiantes orais (como, por exemplo, a Metformina) diminuem o nível de glicose no sangue e resistência insulínica e podem auxiliar o retorno da ovulação. Vale lembrar da importância da mudança do estilo de vida, independentemente do desejo ou não de gravidez.

Caso a mudança de estilo de vida e tratamento clínico não sejam capazes de retomar a ovulação e a gravidez não ocorra naturalmente, as técnicas de reprodução assistida são indicadas. Após investigação completa do casal infértil, o melhor tratamento será indicado caso a caso, podendo ser desde protocolos de baixa complexidade (coito programado e inseminação intrauterina) ou alta complexidade (fertilização in vitro).

Dr. Pedro Felipe Magalhães Peregrino é médico formado pela USP com residência em ginecologia e obstetrícia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

Covid e reprodução humana



A pandemia da COVID-19, causada pelo novo coronavírus 2019 (SARS-CoV-2), que teve seu ponto inicial na China no final de 2019, em pouco mais de um ano já atingiu mais de 218 milhões de pessoas em todo mundo, de acordo com os dados da Organização Mundial da Saúde. O vírus pode causar desde uma infecção assintomática até uma síndrome respiratória grave e levar a morte. Em média, 15% das pessoas infectadas terão uma manifestação mais grave e a taxa de mortalidade varia entre os países e de acordo com o perfil da população, podendo ser abaixo de 1% até 9%. Em geral é em torno de 4%.

O vírus possui grande poder de transmissibilidade e se espalha rapidamente entre as pessoas que tem contato próximo. De maneira geral, cada pessoa infectada pode transmitir para 2 a 3 pessoas e a contaminação ocorre mesmo antes do aparecimento dos sintomas ou por pessoas assintomáticas, e o grande número de infectados ao mesmo tempo leva a saturação do sistema de saúde. Apesar dos grandes esforços da comunidade científica e clínica, ainda não há um tratamento efetivo. Frente a este cenário, a Organização Mundial da Saúde recomendou medidas de isolamento, distanciamento social, utilização de máscaras, lavagem de mãos e utilização de álcool em gel, entre outras medidas, a fim de mitigar a transmissão do vírus e preservar a capacidade do sistema de saúde em atender a população atingida, até que a transmissão seja controlada (www.who.int). Por outro lado, recentemente algumas vacinas começaram a ser utilizadas na população, mas ainda com cobertura abaixo da necessária para interromper a cadeia de transmissão viral. Enquanto não se atingir a imunidade de rebanho promovida pela vacinação em massa da população, as medidas de mitigação da transmissão viral devem ser mantidas.

Desde o início da pandemia, houve uma grande preocupação com as gestantes, que são uma população considerada de risco para doenças respiratórias. Não se sabia como a infecção se comportaria nessa população, mas as evidências apresentadas até o momento mostraram que as

gestantes são atingidas da mesma forma que a população geral de mulheres jovens e a transmissão vertical acontece apenas em casos raros. Entretanto, as sociedades nacionais e internacionais de medicina reprodutiva recomendaram, em meados de março de 2020, a suspensão dos tratamentos de reprodução humana de forma preventiva, até que novas evidências dos riscos para gestantes, bebês, equipes médicas e técnicas fossem observadas, permanecendo recomendados apenas aqueles casos considerados emergenciais, como preservação de fertilidade em casos oncológicos.

Com o passar do tempo e melhor entendimento da patogênese da infecção e os riscos associados, as medidas de restrição começaram a ser flexibilizadas, sendo mantidas as recomendações de distanciamento social, utilização de máscaras, lavagem de mãos e utilização de álcool em gel. As sociedades de medicina reprodutiva atualizaram seu posicionamento e os tratamentos foram paulatinamente sendo retomados, priorizando casais com maiores perdas caso postergassem os tratamentos e implementando medidas de segurança nas clínicas, como testagens e monitorização dos pacientes, interrupção do tratamento em caso de infecção, utilização de equipamentos de segurança individual. De qualquer forma, ainda está recomendada ponderação em relação à transferência embrionária, onde as sociedades sugerem que os embriões sejam criopreservados e transferidos posteriormente após o controle da epidemia. Entretanto, caso seja desejo do casal, esta prática pode ser realizada mediante esclarecimento de possíveis riscos e assinatura de um termo de consentimento informado.

Dra. Tatiana C. S. Bonetti é biomédica habilitada em Patologia Clínica, Biologia Molecular e Reprodução Humana. Tem Mestrado, Doutorado e Pós-doutorado pela Universidade Federal de São Paulo, Pós-doutorado em Medicina Reprodutiva pela University of South Florida (EUA) e Treinamento em estudos clínicos pela Harvard Medical School.

Microbiota uterina/vaginal



Victor Lazare



Priscila Melantonio

Microbiota é o nome dado ao conjunto de micro-organismos presentes em um determinado ambiente, incluindo o organismo humano. No ano de 2007, foi lançado o Projeto Microbioma Humano com objetivo identificar e caracterizar a flora microbiana do corpo humano e avaliar seu impacto na saúde e nas doenças.

O projeto revelou que no organismo humano habitam trilhões de microrganismos e as bactérias representam aproximadamente 3% do peso corporal humano, além de se igualarem, em número, às células somáticas (responsáveis pela formação de tecidos e órgãos do corpo). Dentre essas, as bactérias do trato genito-urinário (sistemas reprodutivo e urinário) feminino correspondem a 9% de toda microbiota corporal.

Por muito tempo, acreditou-se que a cavidade uterina seria um ambiente estéril. Porém, estudos recentes provaram a presença de microbiota intra-útero. Analisando, por exemplo, a microbiota endometrial, os *Lactobacillus* se mostraram predominantes, representando mais de 70% dos microrganismos presentes. Os *Lactobacillus* são constituintes naturais da flora vaginal e exercem papel importante no trato genital feminino. Eles produzem ácido láctico, promovendo a manutenção do Ph vaginal e prevenindo infecções causadas por bactérias patogênicas.

Estudos mais recentes avaliando população de mulheres inférteis realizando tratamento de fertilização in-vitro revelou que a dominância de *Lactobacillus* (90% ou mais) na análise dos micro-

organismos presentes no endométrio foi favorável à implantação embrionária. Além disso, presença de certas espécies bacterianas (*Enterobacterias*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Escherichia coli* e bactérias gram negativas) no endométrio foi relacionada com piores resultados em tratamentos de fertilização in vitro.

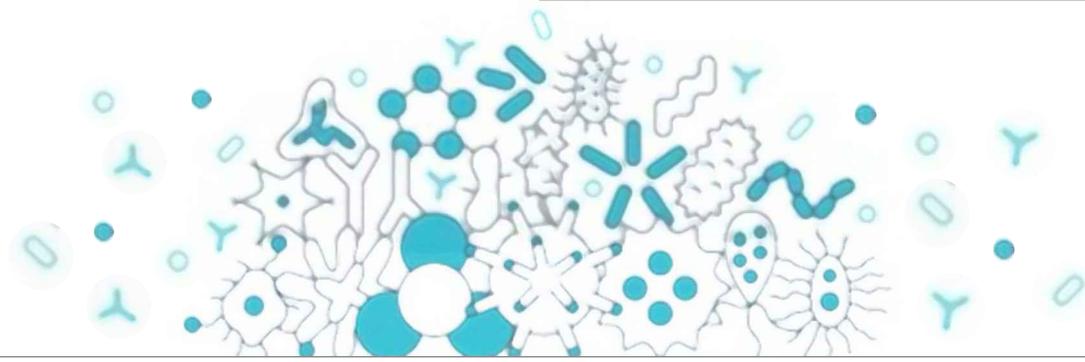
O microbioma humano pode ser caracterizado a partir de amostras de tecidos ou secreções e utilizando técnicas de identificação, como cultura celular ou por tecnologias de biologia molecular.

Alguns estudos sugerem que há associação entre alteração da microbiota endometrial e falha de implantação embrionária. Há alguns testes disponíveis para avaliação dessa causa, a partir de uma biópsia endometrial, realizada de forma ambulatorial. Os testes avaliam o equilíbrio da microbiota do endométrio, analisando a proporção entre as bactérias presentes, além de avaliar presença de endometrite crônica.

O uso de antibioticoterapia e ingestão de probióticos podem ser indicados, se necessário, para possível correção dessas alterações.

Dr. Victor Lazar é médico formado pela Universidade de Mogi das Cruzes, fez residência em Ginecologia e Obstetrícia no Hospital Municipal do Campo Limpo e é especialista em Reprodução Humana.

Dra. Priscila Cavini Melantonio é médica formada pela Universidade de Santo Amaro, fez residência em Ginecologia e Obstetrícia no Hospital Israelita Albert Einstein e é especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela FEBRASGO.





Isadora Seganfredo



Maiara de Moraes

► **Mito ou tabu:** **Tratamento de mulheres acima dos 40 anos: óvulos próprios + PGT-A ou ovodoação?**

Nos dias de hoje, apesar do desejo de serem mães, muitas mulheres têm adiado a maternidade por diversos fatores, como estabilização na vida profissional, financeira e afetiva. Entretanto, a fertilidade feminina não acompanha esse ciclo e, a partir dos 35 anos, com maior intensidade após os 40, a chance de ter dificuldades para engravidar aumenta. Frente a esta realidade, a procura por tratamentos de reprodução assistida tem crescido mundialmente. A partir desta idade, há progressiva diminuição da reserva ovariana, com uma perda na quantidade e na qualidade dos óvulos. Esta perda na qualidade dos óvulos leva ao aumento da incidência de alterações genéticas nos embriões, chamadas de aneuploidias, que contribuem para a dificuldade de engravidar e aumentam as chances de abortos. Até os 35 anos, a taxa de embriões geneticamente anormais, chamados de embriões aneuplóides, é de 40%, e a partir de 41 anos, essa taxa passa a ser de 80%.

Assim, ao iniciarem um tratamento de reprodução assistida, muitos casais se deparam com a opção de realizar o teste genético pré-implantacional para aneuploidias nos embriões, conhecido como PGT-A. O PGT-A avalia os embriões geneticamente antes de serem transferidos para o útero materno e é indicado em casos de falha de implantação recorrente, abortos de repetição e alterações genéticas. Uma vez que mulheres acima dos 40 anos sofrem com falhas de implantação e/ou abortos repetidos, muitos consideram que a idade avançada é uma indicação ao PGT-A. Uma vez que os embriões sejam avaliados geneticamente, apenas aqueles que tiverem resultado normal serão transferidos para o útero materno, o que traz as vantagens de reduzir as taxas de aborto e aumentar a probabilidade de gravidez por transferência. Entretanto, as mulheres com mais de 40 anos, de maneira geral, possuem poucos óvulos recuperados após o estímulo ovariano e maiores taxas de aneuploidias embrionárias, o que leva a possível necessidade de vários ciclos de fertilização in vitro com PGT-A até se obter um embrião normal, aumentando o custo do tratamento e a ansiedade do casal.

Uma outra possibilidade para as mulheres que não obtêm embriões para transferência é a utilização de óvulos doados. Essa é uma prática comum, segura e resulta em chance de

gravidez nas receptoras semelhante àquela obtida em mulheres com menos de 35 anos, em torno de 40-50%. Além disso, nos tratamentos realizados com óvulos doados, a taxa de sucesso se mantém independentemente da faixa etária das receptoras, comprovando que a taxa de sucesso está diretamente associada a "idade dos óvulos" ou seja, da idade da doadora e não da receptora. No Brasil, a doação de óvulos é regulamentada pelo Conselho Federal de Medicina e Agência Nacional de Vigilância Sanitária e não tem fins lucrativos. As doadoras são anônimas, saudáveis e têm entre 18 e 35 anos, além de não terem histórico de doenças graves na família. Uma vez indicado esse tratamento, o casal receptor preencherá um Formulário de Características Físicas que tem papel fundamental, pois é com base nessas informações que será selecionada a doadora mais compatível e com maior semelhança fenotípica ao casal receptor.

Entre 2017 e 2019, a Clínica Monteleone realizou um total de 216 ciclos de tratamento com óvulos de doadora, com idade média das receptoras de 43 anos, aumentando significativamente a taxa de sucesso nos tratamentos dessas pacientes. A espera pela doadora variou de 2 a 4 meses e a taxa de gravidez obtida foi de 50,5%. Além disso, o uso de óvulos de doadora é uma alternativa para os casais homoafetivos masculinos. Assim, os casais nos quais a mulher tem 40 anos ou mais podem se beneficiar de tratamentos utilizando o PGT-A ou não, e ainda optar pelo tratamento com óvulo de doadora. A escolha deve ser avaliada individualmente e orientada pela equipe assistente. É importante que o casal converse sobre todas as possibilidades com o médico, esclareça suas dúvidas e, então, possa seguir o tratamento com mais segurança e tranquilidade.

Dra. Isadora Braga Seganfredo é médica formada pela Universidade Católica de Brasília, fez residência em Ginecologia e Obstetria no Hospital Materno Infantil de Brasília e fez especialização em Reprodução Humana no Hospital das Clínicas de São Paulo.

Dra. Maiara Conatti de Moraes é médica formada e habilitada em Reprodução Humana pela Universidade Nove de Julho - Uninove.

