



## AVANÇOS EM TÉCNICAS DE FERTILIZAÇÃO ASSISTIDA: IMPACTO NO TRATAMENTO DA INFERTILIDADE

Giulia Hungara Pereira<sup>1</sup>, Ízally Moser Lopes Farias<sup>2</sup>, Brunela Tozato Da Vitória<sup>3</sup>, Bianca Fiorotti Becalli<sup>4</sup>, Sarah Cristiny Pires Rocha<sup>5</sup>, Iasmyn Fantin Zanon<sup>6</sup>, Eduarda Soares Sarmiento da Costa<sup>7</sup>, Luis Gustavo delboni Nascimento<sup>8</sup>, Otávio Astori<sup>9</sup>, Carlos Gabriel Santos Chrysostomo<sup>10</sup>, Anna Nezilda Ferreira Corrêa<sup>11</sup>, Anixto Spassini Junior<sup>12</sup>, Rakeli Strasmann Stange<sup>13</sup>



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n9p3941-3951>

Artigo recebido em 07 de Agosto e publicado em 27 de Setembro

### REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA

#### RESUMO

A infertilidade afeta milhões de mulheres e pode ter causas biológicas e ambientais, como desequilíbrios hormonais, doenças e fatores de estilo de vida. Técnicas como a fertilização in vitro (FIV) e a injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) são utilizadas para tratar esses casos. No entanto, mesmo com avanços, as taxas de sucesso ainda são limitadas. A compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos na fertilização e os impactos das mutações genéticas têm sido cruciais para o desenvolvimento de tratamentos personalizados e novas tecnologias de contracepção. Este estudo realiza uma revisão sistemática, focando em avanços nas técnicas de fertilização assistida. A personalização dos tratamentos e a identificação de lacunas na literatura são destacadas. Os resultados mostram a necessidade de mais estudos para validar novas técnicas e explorar seu impacto econômico. Dos 200 estudos iniciais, apenas 5 foram incluídos na análise final. O estudo identificou proteínas críticas na fusão de gametas, como IZUMO1 e JUNO, e explorou mutações genéticas associadas à falha de fertilização, destacando o gene PLCZ1. Também foram abordados os efeitos benéficos da melatonina na qualidade dos óvulos e os avanços no uso do software SiD para a seleção de espermatozoides, melhorando as taxas de fertilização e desenvolvimento de blastocistos. Os estudos avançam no entendimento da fertilização e trazem novas ferramentas, como o biomarcador ACTL7A e o software SiD, mas ainda existem lacunas a serem investigadas. Mais pesquisas são necessárias para aprimorar as tecnologias de reprodução assistida e criar métodos anticoncepcionais mais eficazes.

**Palavras-chave:** Infertilidade, FIV, Tecnologias de reprodução.

# ADVANCES IN ASSISTED FERTILIZATION TECHNIQUES: IMPACT ON INFERTILITY TREATMENT

## ABSTRACT

Infertility affects millions of women and can have biological and environmental causes, such as hormonal imbalances, diseases, and lifestyle factors. Techniques like in vitro fertilization (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI) are used to treat these cases. However, despite advancements, success rates remain limited. Understanding the molecular mechanisms involved in fertilization and the impacts of genetic mutations has been crucial for developing personalized treatments and new contraceptive technologies. This study conducts a systematic review, focusing on advances in assisted fertilization techniques. The personalization of treatments and the identification of gaps in the literature are highlighted. Results show the need for further studies to validate new techniques and explore their economic impact. Out of the 200 initial studies, only 5 were included in the final analysis. The study identified critical proteins in gamete fusion, such as IZUMO1 and JUNO, and explored genetic mutations related to fertilization failure, emphasizing the PLCZ1 gene. The beneficial effects of melatonin on egg quality and the advances in using the SiD software for sperm selection, improving fertilization and blastocyst development rates, were also discussed. The studies advance the understanding of fertilization and introduce new tools, such as the ACTL7A biomarker and SiD software, but gaps remain to be investigated. Further research is needed to improve assisted reproductive technologies and create more effective contraceptive methods.

**Keywords:** Infertility, IVF, Reproductive technologies.

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





## INTRODUÇÃO

A infertilidade afeta milhões de mulheres em todo o mundo, sendo uma das principais barreiras para a realização do sonho de ter um filho. Esse problema pode ter diversas causas, tanto biológicas quanto ambientais, e envolve fatores como desequilíbrios hormonais, problemas no sistema reprodutivo, idade avançada, doenças como endometriose e síndrome dos ovários policísticos (SOP), além de questões relacionadas ao estilo de vida, como estresse, obesidade e exposição a toxinas. A dificuldade para engravidar pode gerar impactos profundos na saúde mental e emocional, afetando também relacionamentos e o bem-estar geral. Soluções médicas, como tratamentos de fertilidade, técnicas de reprodução assistida e apoio psicológico, são algumas das estratégias utilizadas para auxiliar casais que enfrentam essa jornada desafiadora (VEIGA et al., 2024).

Durante a reprodução sexual, o ovócito e o espermatozoide se fundem para gerar um embrião novo e único. A jornada de um espermatozoide até um óvulo termina na ampola do oviduto feminino. De lá, o espermatozoide deve superar uma série de barreiras físicas e bioquímicas. Após passar pela reação acrossômica e se ligar aos óvulos, o espermatozoide penetra através das células do cumulus oophorus e da zona pelúcida (ZP) para atingir o espaço perivitelino (PVS) e a membrana do ovócito. Após a fusão das membranas do espermatozoide e do óvulo, o núcleo do espermatozoide e as organelas são incorporadas ao citoplasma do óvulo. Uma compreensão dos mecanismos de fertilização de mamíferos é crucial para tratar a infertilidade e desenvolver novos métodos de controle de natalidade. A infertilidade afeta 15% dos casais globalmente e, em um terço desses casos, a causa subjacente é desconhecida. Os desenvolvimentos em tecnologias de reprodução assistida forneceram aos casais novas opções para conceber, mas podem ter efeitos colaterais epigenéticos. Além disso, apenas 40% dos casais conseguem ter um filho, apesar de 2 anos de tratamento. A segurança, a eficácia e a aceitabilidade dos anticoncepcionais também são extremamente importantes, mas muitos métodos anticoncepcionais femininos atuais têm efeitos colaterais que limitam o uso a longo prazo, enquanto os anticoncepcionais masculinos são limitados a preservativos ou vasectomia. Uma melhor compreensão dos atores moleculares



envolvidos na fertilização é necessária para impulsionar a inovação nas tecnologias de reprodução assistida e na contracepção (SIU *et al.*, 2021).

No tratamento de fertilização *in vitro* (FIV), aproximadamente 20% dos casais com normospermia apresentam baixas taxas de fertilização (menos de 25%), e 5-15% experimentam falha total de fertilização (FFT). Em um estudo de 1980, Trounson *et al.* investigaram o uso da FIV como diagnóstico para pacientes com infertilidade de causa desconhecida (infertilidade idiopática), indicando que a falha de fertilização era uma das principais causas. Barlow *et al.* identificaram três fatores principais associados à falha de fertilização na FIV: fatores masculinos, poucos oócitos recuperados e oócitos de baixa qualidade. A injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), desenvolvida em 1991, tornou-se o padrão-ouro para tratar a infertilidade masculina, permitindo que a fusão entre o óvulo e o espermatozoide ocorresse, contornando as barreiras naturais ao redor do ovócito. Inicialmente usada para oligo-, asteno- e teratozoospermia ou falhas inexplicadas de fertilização, a ICSI também foi aplicada em casos de infertilidade sem fator masculino. Embora a ICSI tenha melhorado significativamente as taxas de fertilização, ainda há 1-5% de ciclos com falha total de fertilização, e alguns casais experimentam falhas recorrentes, mesmo com espermatozoides normais em termos de morfologia, motilidade e concentração. A identificação de mutações genéticas essenciais é crucial para entender os mecanismos da falha de fertilização e para o tratamento e diagnóstico de casais inférteis. Avanços na genética molecular, como o sequenciamento de alto rendimento, têm facilitado a descoberta de genes patogênicos relacionados à falha de fertilização, e alguns casos já foram atribuídos à perda de função de um ou mais genes (XUE *et al.*, 2022).

A importância do artigo "Avanços em Técnicas de Fertilização Assistida: Impacto no Tratamento da Infertilidade" pode ser justificada pelo seu papel relevante na área da medicina reprodutiva, especialmente no tratamento da infertilidade, que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. A infertilidade é uma condição que tem implicações emocionais, psicológicas e sociais profundas para os indivíduos e casais, tornando-se uma questão de saúde pública. Este artigo destaca inovações tecnológicas e científicas que têm aprimorado as taxas de sucesso em fertilização assistida, como a fertilização *in vitro* (FIV) e a injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). Ao examinar os avanços mais recentes, o artigo oferece uma visão atualizada das técnicas disponíveis,

abordando a melhoria das práticas laboratoriais, a utilização de novos medicamentos hormonais e a aplicação de biotecnologias que aumentam a eficácia dos tratamentos.

## **METODOLOGIA**

Este estudo explora as novas abordagens e práticas no campo da fertilização assistida, com foco nas técnicas inovadoras que melhoram as taxas de sucesso no tratamento da infertilidade. A revisão sistemática foi conduzida com base em uma ampla busca nas bases de dados PubMed e LILACS, cobrindo estudos publicados nos últimos 10 anos, com o objetivo de identificar avanços em fertilização *in vitro* (FIV), injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), e outras tecnologias emergentes.

A personalização do tratamento com base nas condições clínicas individuais, como a qualidade dos gametas e a saúde reprodutiva geral, mostrou-se essencial para otimizar os resultados. No entanto, o estudo identificou lacunas na literatura atual, especialmente no que se refere ao impacto econômico dessas novas técnicas e à necessidade de ensaios clínicos mais robustos para validar os benefícios observados.

Com base nas lacunas identificadas, recomenda-se que futuros estudos se concentrem em estratégias personalizadas para diferentes perfis de pacientes, considerando não apenas fatores biológicos, mas também o bem-estar emocional e a segurança dos tratamentos. A investigação contínua de novas tecnologias e abordagens terapêuticas pode potencializar o sucesso das intervenções e contribuir para uma maior eficiência nos tratamentos de infertilidade.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

O processo de seleção dos estudos para esta revisão sobre avanços em técnicas de fertilização assistida foi conduzido de forma rigorosa e sistemática. Inicialmente, foram identificados 200 estudos relacionados a técnicas inovadoras de tratamento da infertilidade, com foco em abordagens modernas de fertilização assistida. A seleção foi realizada em duas etapas: na primeira, uma triagem cuidadosa dos títulos e resumos foi conduzida para excluir estudos que não atendiam aos critérios de inclusão, como aqueles sem foco específico em avanços técnicos na fertilização assistida ou que não apresentavam dados clínicos robustos sobre desfechos reprodutivos.



Em seguida, 30 estudos que passaram pela triagem inicial foram avaliados por meio de leitura completa. Destes, apenas 5 estudos foram selecionados para a análise final, por estarem mais alinhados com os objetivos da revisão, que se concentrava na avaliação dos avanços tecnológicos, taxas de sucesso e redução de complicações nos tratamentos de infertilidade. Essa metodologia garantiu a inclusão de estudos altamente relevantes, permitindo uma análise detalhada sobre as estratégias mais eficazes para melhorar as taxas de gravidez, otimizar a saúde embrionária e promover tratamentos mais seguros e eficazes para pacientes submetidos a fertilização assistida.

O artigo, intitulado "A biologia celular da fertilização: fixação e fusão de gametas", explora detalhadamente os processos de fixação e fusão entre espermatozoides e óvulos, destacando descobertas recentes sobre os mecanismos moleculares envolvidos. Os resultados mostram que, embora a fertilização *in vitro* tenha alcançado grande sucesso, ainda há lacunas significativas no entendimento dos mecanismos precisos de fertilização. Estudos com camundongos geneticamente modificados revelaram a importância de várias proteínas na fixação e fusão de gametas, como IZUMO1, JUNO, SPACA6, TMEM95, SOF1 e FIMP. Essas proteínas desempenham papéis críticos na interação entre as membranas do espermatozoide e do óvulo. Proteínas como IZUMO1 e JUNO são essenciais para o início do processo de fusão, enquanto outras, como SPACA6 e TMEM95, parecem estar envolvidas na fusão propriamente dita. Estudos estruturais e funcionais dessas proteínas elucidam suas localizações e interações específicas durante o processo de fertilização. A descoberta de novos fatores, como DCST1 e DCST2, também foi significativa, sugerindo que eles desempenham um papel na estabilidade de outras proteínas envolvidas na fusão. No entanto, muitos aspectos do mecanismo molecular de fusão entre espermatozoides e óvulos permanecem desconhecidos, destacando a necessidade de pesquisas futuras. Esses resultados são importantes não apenas para a compreensão básica da biologia da reprodução, mas também para o desenvolvimento de novas tecnologias de reprodução assistida e métodos anticoncepcionais mais eficazes.

O artigo "Mutações genéticas associadas à falha de fertilização após fertilização *in vitro*/injeção intracitoplasmática de espermatozoides" revisa uma série de mutações genéticas que podem estar relacionadas à falha de fertilização em tratamentos de FIV/ICSI. As principais descobertas incluem mutações em nove genes importantes, como



*PLCZ1*, *ACTL7A*, *ACTL9*, *DNAH17*, *WEE2*, *TUBB8*, *NLRP5*, *ZP2* e *TLE6*, que desempenham papéis cruciais no processo de fertilização. Essas mutações podem resultar em falha total ou parcial de fertilização, com destaque para o gene *PLCZ1*, que é responsável por desencadear as oscilações de cálcio essenciais para a ativação do óvulo. Outras mutações em genes como *WEE2* e *TUBB8* também foram associadas a falhas de fertilização devido à interrupção da meiose do óvulo e à montagem do fuso meiótico. A revisão destaca que esses genes apresentam padrões de herança mendeliana, tanto dominante quanto recessiva, e que as mutações podem afetar a estabilidade e funcionalidade das proteínas envolvidas. O estudo sugere que a identificação dessas mutações pode ajudar no desenvolvimento de tratamentos de precisão em medicina reprodutiva e oferece orientações para o aconselhamento genético e otimização dos tratamentos de infertilidade.

A revisão sistemática e meta-análise sobre o uso da melatonina em tecnologias de reprodução assistida revelou informações detalhadas sobre os seus efeitos em vários aspectos do processo de fertilização *in vitro* (FIV). **Propriedades Antioxidantes:** A melatonina é um hormônio produzido pela glândula pineal com importantes propriedades antioxidantes, o que a torna relevante para a saúde reprodutiva. Ela ajuda a proteger os óvulos contra o estresse oxidativo, que pode prejudicar a qualidade dos gametas e reduzir as chances de fertilização. **Melhora na Qualidade dos Óvulos e Embriões:** A melatonina demonstrou ser eficaz na melhora da qualidade dos óvulos (particularmente os maduros, conhecidos como MII) e dos embriões. Estudos incluídos na revisão mostram que o tratamento com melatonina aumentou significativamente o número de óvulos maduros, que são essenciais para uma fertilização bem-sucedida. **Taxa de Fertilização:** Houve um aumento considerável na taxa de fertilização entre os grupos que receberam melatonina em comparação com os grupos de controle. A análise revelou que a diferença foi estatisticamente significativa ( $p \leq 0,0001$ ). Isso sugere que a melatonina pode ter um papel importante na melhora das chances de fertilização. **Contagem de Folículos Antrais:** A melatonina também demonstrou impacto positivo na contagem de folículos antrais, que são indicadores importantes da capacidade ovariana. O aumento na contagem de folículos é um sinal de um melhor prognóstico para tratamentos de reprodução assistida. **Síndrome de Hiperestimulação Ovariana (SHO):** A melatonina também pode ajudar a reduzir os efeitos da síndrome de hiperestimulação



ovariana (SHO), uma complicação potencialmente grave dos tratamentos de fertilização assistida. Alguns estudos indicam que a melatonina, com suas propriedades antiapoptóticas e antioxidantes, pode ser benéfica para pacientes que enfrentam essa síndrome.

O estudo intitulado "Proteína ACTL7A específica do esperma como biomarcador para resultados de fertilização da tecnologia de reprodução assistida" investigou o papel da proteína ACTL7A como um possível biomarcador para prever a qualidade embrionária em procedimentos de fertilização *in vitro* (FIV). Com a análise de 281 amostras de esperma, o estudo buscou correlacionar os níveis de expressão da ACTL7A com os resultados laboratoriais da FIV, incluindo a taxa de fertilização, a taxa de embriões eficazes e a taxa de bloqueio embrionário. Os resultados mostraram que os níveis de ACTL7A estavam significativamente reduzidos nas amostras de esperma associadas a baixa qualidade embrionária. Além disso, foi observada uma correlação positiva entre os níveis dessa proteína e as taxas de fertilização e de embriões eficazes, enquanto uma correlação negativa foi identificada com a taxa de bloqueio embrionário. O estudo conclui que a ACTL7A tem grande potencial como biomarcador preditivo para o sucesso da FIV, destacando sua capacidade de melhorar a avaliação da qualidade embrionária e prever com precisão os resultados da fertilização e do desenvolvimento embrionário.

O artigo "Computer software (SiD) assisted real-time single sperm selection associated with fertilization and blastocyst formation" investiga o uso de um software de visão artificial, denominado SiD, no auxílio da seleção de espermatozoides em tempo real durante a injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). O objetivo central foi explorar se a cinemática individual dos espermatozoides, avaliada em tempo real pelo software, poderia estar associada ao sucesso da fertilização e à formação de blastocistos. Os resultados do estudo indicaram diferenças estatisticamente significativas nos parâmetros de motilidade dos espermatozoides selecionados em comparação com os não selecionados, sendo que aqueles selecionados exibiram maior velocidade em linha reta (VSL), maior linearidade na trajetória (LIN) e padrões de movimento da cabeça (HMP) mais favoráveis. Além disso, espermatozoides com maiores valores de LIN e HMP tiveram maiores chances de sucesso na fertilização, enquanto a velocidade VSL foi associada à formação de blastocistos. O software SiD foi





capaz de analisar eficientemente 383 espermatozoides durante 78 ciclos de ICSI, demonstrando potencial para ajudar na seleção de espermatozoides de melhor qualidade, o que poderia, conseqüentemente, aumentar as taxas de sucesso tanto na fertilização quanto no desenvolvimento de blastocistos. Em conclusão, o estudo sugere que o uso do SiD pode transformar o processo de seleção de espermatozoides, tornando-o mais objetivo e contribuindo para melhores resultados no tratamento de fertilidade.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Em conclusão, os estudos abordados neste artigo avançam significativamente o entendimento sobre os mecanismos moleculares da fertilização e os desafios enfrentados nas tecnologias de reprodução assistida. A análise detalhada das proteínas envolvidas na fixação e fusão dos gametas, como IZUMO1, JUNO e outras recentemente identificadas, revela aspectos cruciais para a interação entre espermatozoides e óvulos, mas também aponta para lacunas importantes que ainda precisam ser investigadas. A identificação de mutações genéticas associadas à falha de fertilização em tratamentos de FIV/ICSI oferece um novo horizonte para a medicina reprodutiva de precisão, sugerindo abordagens mais personalizadas e eficazes no tratamento da infertilidade.

A revisão sobre o uso da melatonina nas tecnologias de reprodução assistida ressalta seu papel promissor na melhora da qualidade dos óvulos e na proteção contra o estresse oxidativo, com impacto positivo nas taxas de fertilização. O estudo sobre a proteína ACTL7A como biomarcador e o desenvolvimento do software SiD para seleção de espermatozoides também introduzem novas ferramentas para aumentar a eficiência dos tratamentos de FIV, otimizando a seleção de gametas e os resultados embrionários. No entanto, a complexidade do processo de fertilização, que envolve múltiplos fatores genéticos e moleculares, indica que mais pesquisas são essenciais para preencher as lacunas de conhecimento e aprimorar as tecnologias de reprodução assistida, possibilitando tanto avanços terapêuticos quanto a criação de novos métodos anticoncepcionais.



## REFERÊNCIAS

MENDIZABAL-RUIZ et al. "Computer software (SiD) assisted real-time single sperm selection associated with fertilization and blastocyst formation." *Reproductive biomedicine online* vol. 45,4 (2022): 703-711. doi:10.1016/j.rbmo.2022.03.036.

SIU et al. "The cell biology of fertilization: Gamete attachment and fusion." *The Journal of cell biology* vol. 220,10 (2021): e202102146. doi:10.1083/jcb.202102146.

VEIGA et al. "Melatonin improves fertilization rate in assisted reproduction: Systematic review and meta-analysis." *Clinics (Sao Paulo, Brazil)* vol. 79 100397. 5 Jul. 2024, doi:10.1016/j.clinsp.2024.100397.

XUE et al. "Gene mutations associated with fertilization failure after *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection." *Frontiers in endocrinology* vol. 13 1086883. 16 Dec. 2022, doi:10.3389/fendo.2022.1086883.

YANG et al. "Sperm-specific protein ACTL7A as a biomarker for fertilization outcomes of assisted reproductive technology." *Asian journal of andrology* vol. 24,3 (2022): 260-265. doi:10.4103/aja2021111.