



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

RAFAELLA DUARTE LOPES

ASPECTOS GENÉTICOS DA INFERTILIDADE MASCULINA

Trabalho de conclusão de curso, apresentado no formato de artigo científico ao UniCEUB como requisito parcial para a conclusão do Curso de Bacharelado em Biomedicina.

Orientador: Professora Msc. Vanessa Carvalho Moreira

BRASÍLIA

2015

ASPECTOS GENÉTICOS DA INFERTILIDADE MASCULINA

Rafaella Duarte Lopes¹

Vanessa Carvalho Moreira²

RESUMO: A infertilidade é definida com a incapacidade de conceber após um ano de relações sexuais não protegidas e acomete cerca de 8 a 15% de casais no Brasil. A infertilidade masculina, um dos fatores de insucesso na gestação, é uma entidade multifatorial que pode ocorrer isoladamente ou no contexto de várias síndromes complexas. Estudos evidenciam que as alterações genéticas, incluindo aberrações cromossômicas e mutações gênicas são responsáveis por 15% dos casos de infertilidade masculina. As causas genéticas da infertilidade masculina são de grande importância uma vez que essas alterações podem ser passadas à prole. As alterações genéticas podem ser observadas por meio da análise do cariótipo do indivíduo, através da citogenética que consiste no estudo da estrutura dos cromossomos, das suas patologias, funções e propriedades. A fim de realizarem o sonho de serem pais, a Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoide - ICSI, considerada a técnica mais eficaz nos casos de infertilidade masculina na reprodução médica assistida, possibilita que homens com alterações espermáticas severas tenham filhos biológicos. Trata-se de uma revisão da literatura no formato narrativa com objetivo de descrever as principais alterações genéticas associadas à infertilidade masculina.

Palavras Chave: Microdeleção. Síndrome de klinefelter. Reprodução assistida.

GENETIC ASPECTS OF MALE INFERTILITY

ABSTRACT: The infertility it is defined with the incapacity to conceive after a year of unprotected sexual relations that affects about 8 to 15 % of the couples in Brazil. The male infertility, one of the failures factors during pregnancy, is a multifactorial entity that is able to happen singly or in the context of several complex syndromes. Studies show that the genetic alterations, including chromosomal aberrations and genetic mutations, are responsible for 15 % of the male infertility cases. The genetic causes of male infertility are of great importance since these changes can be passed to offspring. Genetic alterations can be observed by the karyotype analysis of an individual, through cytogenetics that consists in the study of chromosomes structure, of their pathologies, functions and properties. In order to realize the dream of being parents, the Intacytoplasmic Sperm Injection - ICSI, considered as the most effective technique in cases of male infertility on medically assisted reproduction, enables mens with severe sperm changes to have biological children. It is a review of literature in the narrative format, in order to describe the main genetic alterations associated with male infertility.

Key words: Assisted reproduction. Microdeletion. Syndrome klinefelter.

¹ Acadêmica do curso de Biomedicina – UniCEUB, Brasília- DF, e-mail: thays.morais@gmail.com.

² Biomédica. Mestre em Ciências da Saúde - Universidade de Brasília – UnB. Professora do curso de Biomedicina-UniCEUB, Brasília-DF, e-mail: Vanessa.Moreira@uniceub.br.

1 INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a infertilidade é definida como a incapacidade de conceber após um ano de relações sexuais não protegidas (RUSTEIN et al., 2004). Em 2003, a própria organização estimava que em todo o mundo aproximadamente 1 em cada 10 casais sofriam de infertilidade mesmo considerando a variação das taxas de incidência conforme as regiões. Entretanto, Cousineau e Domar (2007) afirmavam que a taxa de infertilidade sofreu um aumento considerável, adquirindo até mesmo proporções epidêmicas, relacionando este fato, dentre outros fatores, com a tendência dos casais em adiar a prole.

Em seus estudos de prevalência, Boivin et al. (2007) verificaram que, nos países mais desenvolvidos, a prevalência de infertilidade após 12 meses de coito sem contraceptivo variou entre 3,5% e 16,7% e, nos países menos desenvolvidos, entre 6,9% e 9,3%; com média global de prevalência de 9%. No Brasil, a infertilidade acomete cerca de 18% dos casais e um dos fatores mais comuns é a ocorrência de processos infecciosos pélvicos, adquiridos por contato sexual, pós-parto ou pós abortamento em condições precárias (SANTOS, 2011).

A infertilidade pode ser de dois tipos: primária ou secundária. A infertilidade primária, mais comum, é definida quando não há antecedentes de gravidez. Sua proporção é maior nos países desenvolvidos do que nos países em desenvolvimento devido, sobretudo, à idade mais avançada da mulher na primeira tentativa de concepção. Já a infertilidade secundária ocorre quando há dificuldades em obter uma nova gravidez, que corresponde a menos frequente nos países desenvolvidos devido à maior acessibilidade aos cuidados de saúde, maior controle das doenças sexualmente transmissíveis e melhores práticas de higiene, principalmente no período pós-parto (SIMÕES, 2010).

A avaliação de fertilidade é um fenômeno complexo e multifatorial que envolve a avaliação do casal. Entretanto, a avaliação do fator masculino tem se tornado cada vez mais importante (PASQUALOTTO, 2007). A infertilidade masculina é uma patologia decorrente de vários fatores que podem ocorrer isoladamente ou no contexto de várias síndromes complexas. Sua causa pode estar relacionada a malformações anatômicas, disfunções da gametogênese, endocrinopatias, distúrbios imunológicos, perturbações ejaculatórias ou de forma adquirida através de exposição a determinados agentes ambientais (CRUZ, 2010).

A avaliação da qualidade seminal constitui um dos primeiros aspectos a ser avaliado na investigação de infertilidade dos casais embora não seja isoladamente considerada fundamental para diagnóstico de infertilidade masculina. O diagnóstico normalmente depende

de uma análise seminal com ênfase na concentração, motilidade e morfologia dos espermatozoides. Assim, com o aumento da eficácia no diagnóstico da infertilidade tem-se observado um avanço significativo nas técnicas de reprodução assistida, destinadas a auxiliarem os casais inférteis a realizar o desejo de procriação (PASQUALOTTO et al., 2006).

Entretanto, além dos fatores já descritos, acredita-se que muitos dos casos de infertilidade de causa desconhecida podem ter uma base genética. As principais alterações genéticas que levam a infertilidade masculina são as anomalias cromossômicas, tais como: síndrome de Klinefelter e mosaicismo XXY; 47, XXY; translocações recíprocas; entre outras. Algumas mutações gênicas também podem ocorrer como, por exemplo, fibrose cística e microdeleções do cromossomo Y (SANTOS, 2011).

As alterações genéticas podem ser observadas por meio da análise do cariótipo do indivíduo, através da citogenética que consiste no estudo da estrutura dos cromossomos, das suas patologias, funções e propriedades. Devido aos avanços tecnológicos, pode-se usar a técnica do bandeamento em que o cromossomo é analisado individualmente permitindo a identificação e o reconhecimento de anormalidades estruturais associadas a síndromes genéticas específicas (OLIVEIRA et al., 2011).

Desta forma, diante dos mecanismos moleculares e genéticos envolvidos no processo da reprodução nas últimas décadas, torna-se relevante observar as alterações moleculares e citogenéticas associadas à infertilidade masculina, bem como seus aspectos clínicos. Assim, este trabalho tem como objetivo descrever as principais alterações genéticas associadas à infertilidade masculina.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão da literatura no formato narrativo ou clássico, que é aquela que, segundo Cordeiro (2007), apresenta uma temática mais aberta cuja a seleção de artigos é feita de modo arbitrário.

Para a aquisição do material bibliográfico, foram feitas buscas nas bases de dados literárias do Pubmed (*National Library of Medicine*), Scielo (*Scientific Electronic Library Online*) e Medline.

Os critérios utilizados na seleção de publicações para esta pesquisa foram baseados em trabalhos relacionados com o tema escolhido, sendo selecionados artigos publicados nos últimos 15 anos. Os seguintes termos de pesquisa (palavras-chave)

foram utilizados em várias combinações: *infertilidade*, *infertilidade masculina*, *microdeleções do Y*, *reprodução assistida*, tanto no idioma inglês como no espanhol. Para a elaboração do trabalho também foram utilizados livros específicos da área. A partir dos critérios propostos acima, foram encontrados 6.470 artigos, contudo foram utilizados 37 em função das informações mais recentes e artigos relacionados a parte genética da infertilidade.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 A INFERTILIDADE

Segundo a Organização Mundial de Saúde, entre 8% e 15% dos casais possuem algum problema de infertilidade. Estima-se que, no Brasil, mais de 278 mil casais em idade fértil tenham dificuldade para conceber um filho (BRASIL, 2011). Entretanto, pesquisas afirmam que 4% a 17% dos casais com problemas para engravidar procuram tratamento, e apenas 5% não conseguem ter filhos (MESQUITA, 2009). Apesar das porcentagens relativas dos fatores de infertilidade presentes não serem universais, é possível identificar, globalmente, um fator masculino em 30% a 40% dos casos (BENDHACK; DAMIÃO, 2000).

Considerando que a assistência em planejamento familiar deve incluir a oferta de todos os métodos e técnicas para concepção e anticoncepção, cientificamente aceito, foi instituído no âmbito do SUS, em todas as unidades federadas, a Política Nacional de Atenção Integral em Reprodução Humana Assistida por meio da Portaria nº 426/GM de 22 de março de 2005 (BRASIL, 2005). Esta política tem como objetivo organizar uma linha de cuidados integrais, tais como: promoção, prevenção, tratamento e reabilitação, promovendo, dessa forma, a atenção necessária para cada casal infértil. O serviço é oferecido, geralmente, em hospitais universitários ou hospitais conveniados ao Serviço Único de Saúde - SUS. Atualmente, existem cinco hospitais no Brasil que oferecem esse serviço (BRASIL, 2011).

A infertilidade, segundo a Associação Americana para Medicina Reprodutiva (ASRM), é a ausência de gestação detectada clínica ou por fatores hormonais após 12 meses de atividade sexual sem uso de métodos anticoncepcionais (BENDHACK; DAMIÃO, 2000). A infertilidade pode ter diversas causas podendo ou não estar associadas a anomalias do sistema reprodutor masculino ou feminino. A investigação deve ser realizada em ambas as partes do casal, uma vez que em cerca de 30% dos casos, ambos contribuem para o problema (LISBOA, 2008).

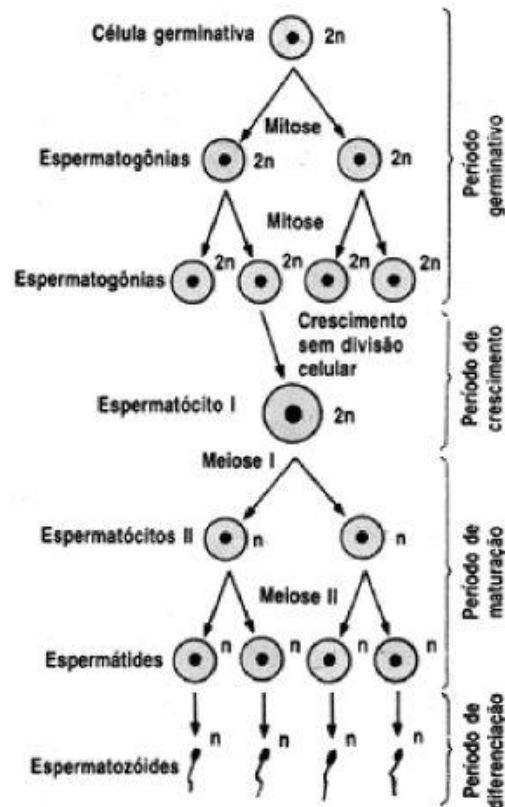
A infertilidade masculina, um dos fatores de insucesso na gestação, é uma entidade multifatorial que pode ocorrer isoladamente ou no contexto de várias síndromes complexas (PASQUALOTTO, 2007). O fator masculino tem definição pela incapacidade de conceber devido a um baixo número ou por incapacidade funcional dos espermatozoides. Este fator está envolvido em 55% dos casos de infertilidade conjugal, sendo o responsável exclusivo por aproximadamente 35% dos casos. Estudos evidenciam que as alterações genéticas, incluindo aberrações cromossômicas e mutações gênicas, são responsáveis por 15% dos casos de infertilidade masculina (FERLIN, 2006).

As causas genéticas da infertilidade masculina são de grande importância uma vez que essas alterações podem ser passadas à prole caso os indivíduos com algum tipo de infertilidade submetam-se a técnicas de reprodução, já que por meios naturais não é possível ter filhos (MESQUITA, 2009). Podemos agrupar em três classes as lesões genéticas que causam infertilidade: aneuploidias cromossômicas e rearranjos, microdeleções e um único gene defeituoso (VOGT, 2004).

As aneuploidias fazem parte das anomalias cromossômicas numéricas que é originada por erros em alguma parte da meiose. Análises feitas da meiose nos indivíduos com anomalia autossômica demonstram os mecanismos pelos quais os rearranjos cromossômicos podem resultar em distúrbios da espermatogênese e conseqüentemente em infertilidade masculina (MOURA, 2012).

A espermatogênese é o processo onde são produzidos os espermatozoides, podendo ser resumido em divisão, diferenciação e meiose das células germinativas imaturas, conforme ilustrado na figura 1 (BALK; KNUDSEN, 2008). Este processo inicia-se com a multiplicação e renovação das células germinativas primordiais. Logo após acontece várias divisões mitóticas, onde elas crescem e amadurecem dando origem aos espermatócitos primários. Inicia-se a duplicação e recombinação de material genético dos espermatócitos primários, continuando a divisão meiótica dando origem aos espermatócitos secundários, terminando com uma nova divisão para dar origem as espermátides redondas. Por fim, ocorre a maturação e diferenciação das espermátides, dando origem a formação dos gametas masculinos (BASSAS, 2001). A deficiência neste processo corresponde à causa mais frequente de infertilidade masculina, podendo chegar a 70% dos casos (LARRIBA et al., 2005).

Figura 1 – Processo da espermatogênese.



Fonte: ACERVO, 2015.

3.2 AS ALTERAÇÕES GENÉTICAS E SUA RELAÇÃO COM A INFERTILIDADE

A espécie humana possui alterações cromossômicas, relativamente comuns, que resultam da perda, ganho ou rearranjo anormal de um ou mais dos 46 cromossomos (MARTIN, 2008). A maioria destas anomalias são acontecimentos secundários a mutações nas células germinativas parentais, podendo igualmente ser herdadas com um padrão de transmissão mendeliano (CRUZ, 2010).

Há vários mecanismos moleculares e genéticos envolvidos na reprodução que, quando alterados, podem levar a infertilidade, como representado na tabela 1. Entretanto, neste trabalho será dado enfoque apenas nas alterações mais comuns relacionados a infertilidade masculina como a Síndrome de Klinefelter e Mosaícos XXY, Translocações recíprocas, Translocações Robertsonianas e Microdeleções do cromossomo Y.

Tabela 1 - Exemplos de alterações genéticas (cromossômicas e mutações genicas) responsáveis por infertilidade masculina.

<u>Anomalias Cromossômicas</u>	<u>Genética Molecular</u>
Síndrome de Klinefelter e Mosaicos XXY 47, XXY	Microdeleções do cromossomo Y Fibrose cística
Translocações Recíprocas	Síndrome da Infertilidade masculina
Translocações Recíprocas autossomas- gonossomas	Persistência dos ductos de Muller
Translocações Robertsonianas	Síndrome de Asrkog-Scott Síndrome de Kallmann Discinesia ciliar primária Entre outras

Fonte: Adaptado de Cruz (2010).

3.2.1 Anomalias Cromossômicas

Sabe-se que os indivíduos portadores de anomalias cromossômicas somáticas, de número ou estrutura, têm maior probabilidade de infertilidade, abortos espontâneos de repetição ou maior risco de gerarem filhos portadores de deficiências graves. Este fato deve-se a maioria destas anomalias serem acontecimentos secundários a mutações nas células germinativas parentais, podendo igualmente ser herdadas com um padrão de transmissão mendeliano (CRUZ, 2010).

Estudos demonstram que a frequência de anomalias cromossômicas somáticas em homens inférteis é alta, variando entre 3% nos casos de infertilidade leve, quando o homem tem uma alteração leve a moderada do semên, e 19% em homens com azoospermia não obstrutiva. Assim, é necessário utilizar do estudo citogenético dos espermatozoides, onde são observadas as anormalidades cromossômicas, a fim de evitar a transmissão dos erros cromossômicos à descendência (MARTIN, 2008).

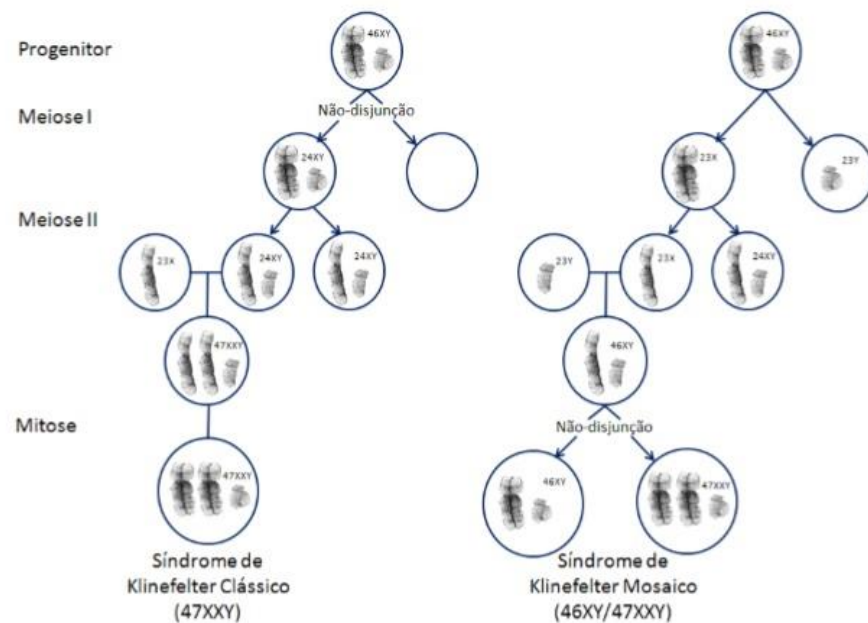
a) Síndrome de Klinefelter e Mosaicos 47, XXY:

Descrita por Harry F. Klinefelter pela primeira vez em 1942, a Síndrome de Klinefelter (SK) consiste em uma patologia clínica com uma prevalência estimada de cerca de

1 em 600 recém-nascidos do sexo masculino, tornando-se a mais comum anomalia cromossômica sexual (WIKSTROM; DUNKEL, 2008).

A SK caracteriza-se pela polissomia do cromossomo X, sendo a dissomia X (47, XXY) a variante mais observada. Em 90% dos casos, o cariótipo 47, XXY surge espontaneamente quando há não-disjunção de um par de cromossomos X, durante a meiose I ou II da ovogênese/espermatogênese parental. Os restantes 10% apresentam uma forma mosaico da Síndrome (46XY/47XXY) e resultam da não-disjunção mitótica do cromossomo X após fertilização do zigoto, conforme mostrado na figura 2. O cromossomo X compreende cerca de 1100 genes essenciais ao normal funcionamento dos testículos e cérebro. Assim, os indivíduos com SK manifestam essencialmente disfunções nestes dois sistemas (CRUZ, 2010).

Figura 2 - Efeitos da não-disjunção meiótica e mitótica na origem da síndrome de Klinefelter clássica e mosaico.



Fonte: CRUZ, 2010.

São várias as manifestações clínicas, os mais encontrados são hipogonadismo, ginecomastia, azoospermia, deficiência androgênica, estatura elevada, anormalidades de maturação física e disfunção cognitiva. O desenvolvimento na infância ocorre normalmente, pois as manifestações iniciais tornam-se aparentes durante a puberdade, fase em que a diferenciação sexual secundária não ocorre adequadamente (SANTOS, 2011).

O fenótipo da SK é amplamente reconhecido, porém alguns indivíduos afetados apresentam sintomas muito discretos. Devido a esse fator, inúmeros diagnósticos são obtidos apenas quando o paciente realiza avaliação durante a investigação de esterilidade, uma vez que a SK é a síndrome genética que mais ocasiona infertilidade masculina, sendo responsável por 3% de todos os casos (WIKSTROM; DUNKEL, 2008).

O diagnóstico da SK é feito quando o cariótipo, figura 3, revela a presença de um ou mais cromossomos X, sendo a forma mais frequente 47, XXY. A variante em mosaico da SK é geralmente menos severa do que a forma clássica, e os portadores podem apresentar testículos de tamanho normal e, com menor frequência, ginecomastia e azoospermia (SANTOS, 2011).

Figura 3 – Cariótipo da Síndrome de Klinefelter.



Fonte: GENÉTICA, 2015.

Duas teorias explicam a alta prevalência de aneuploidias espermáticas em pacientes com SK: a primeira afirma que espermatogônias 47, XXY prosseguem na meiose, resultando num aumento da incidência de hiperploídias; a segunda teoria leva em consideração o fato de existirem vários mecanismos de controle da meiose, levando a perda do cromossomo X adicional em fases precoces da espermatogênese. Nesse caso, apenas as espermatogônias normais 46, XY prosseguem na espermatogênese, num ambiente testicular desfavorável e propenso a novos erros de segregação cromossômicos, nomeadamente nos autossomos (CRUZ, 2010).

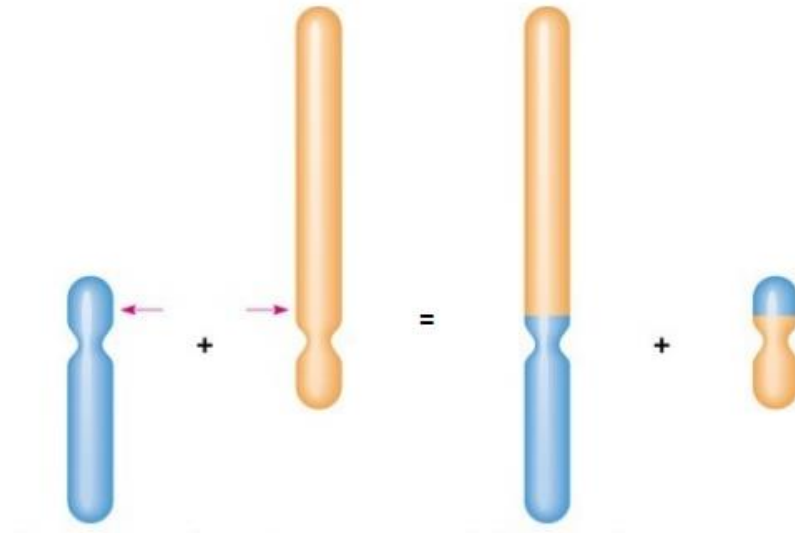
Tradicionalmente inférteis alguns pacientes com SK apresentam atividade espermiática, permitindo a extração de espermatozoides maduros para a realização de Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides – ICSI (VILARD e PELLESTOR, 2008). A maioria das crianças geradas por ICSI com espermatozoides de homens com SK apresenta cariótipo normal. No entanto, perante um tratamento de fertilidade bem sucedido, é necessário avaliar o risco de terem sido gerados embriões 47, XXY ou 47, XXX (FERLIN et al, 2006).

b) Translocações Robertsonianas:

A translocação envolve a troca de segmentos de dois cromossomos, geralmente não homólogos. Dentro do processo de fertilização há dois tipos principais: a translocação recíproca e translocação robertsoniana, conforme figura 4. As translocações robertsonianas são caracterizadas pela fusão dos braços longos de dois cromossomos acrocêntricos e exclusão dos braços curtos ao longo das divisões. A perda do material cromossômico presente nos braços curtos não implica em alterações fenotípicas para os seus portadores. Trata-se de uma anomalia cromossômica estrutural com uma incidência de 1/1085 nascimentos, no sexo masculino (CRUZ, 2010).

Apesar do portador de uma translocação robertsoniana ser normal fenotipicamente há riscos de gametas desbalanceados (NUSSBAUM et.al, 2008). Os defeitos na espermatogênese, relacionados com alterações no processo meiótico, resultam na infertilidade dos indivíduos (FERLIN et al, 2006). Durante a meiose I, ocorre o emparelhamento de três cromossomos, podendo segregar na forma alternada ou adjacente. Da segregação alternada resultam espermatozoides normais e espermatozoides com aneuploidia balanceados (com a translocação do progenitor). Da segregação adjacente resultam gametas não-balanceadas, responsáveis pela formação de zigotos com monossomia ou trissomia para um dos cromossomos envolvidos. As monossomias não são compatíveis com a vida e a maioria das concepções trissômicas resultam em abortamento espontâneo (SANTOS, 2011).

O risco de uma prole desbalanceada varia de acordo com a translocação e o sexo do progenitor. A prevalência de translocações robertsonianas na população masculina infértil varia entre 0,8% e 0,95%, sendo nove a dez vezes superior à da população em geral (FERLIN et.al, 2006).

Figura 4 – Translocação Robertsoniana

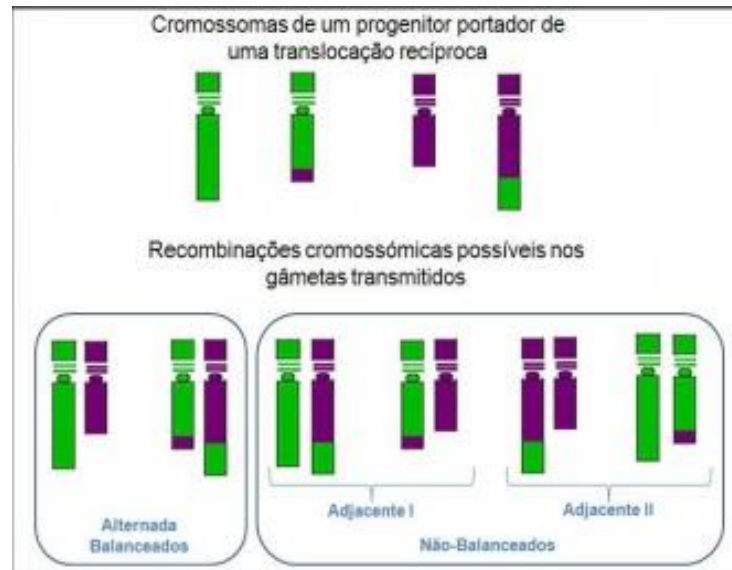
Fonte: CARR, 2010.

c) Translocações Recíprocas:

A translocação recíproca é um tipo de rearranjo resultante da ruptura de cromossomos não-homólogos com troca mútua dos segmentos partidos (figura 5). Frequentemente, apenas dois cromossomos estão envolvidos, mantendo, assim, inalterado o número de cromossomos. Essa translocação é mais comum em casais com histórico de aborto frequente e em homens inférteis quando comparado à população geral. Sua incidência chega a 1 para cada 600 neonatos (NUSSBAUM et al, 2008).

Indivíduos portadores de translocações recíprocas possuem um resultado variado no espermograma, apresentando desde normozoospermia à azoospermia, o que é provavelmente função dos cromossomos envolvidos na translocação e dos locais de quebra dentro dos mesmos (MAIA, 2012).

Figura 5 – Translocação Recíproca.



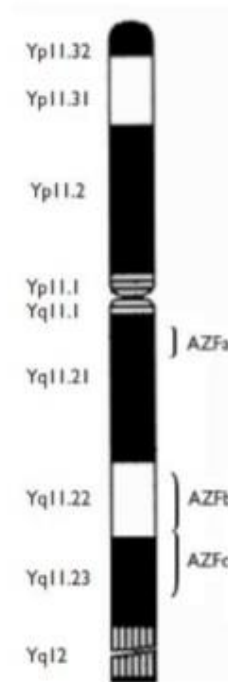
Fonte: CRUZ, 2010.

3.2.2 Genética Molecular - Microdeleções no cromossomo Y

Considerado o menor cromossomo do genoma humano (60 milhões de pares de base), o cromossomo Y é constituído principalmente por regiões não-recombinantes, denominadas de MSY - male specific Y (LI et al, 2008). O cromossomo Y (figura 6) é essencial para determinação sexual masculina, formação e manutenção de células germinativas, sendo seu braço curto o responsável pelo desenvolvimento testicular e o braço longo responsável pelos fatores envolvidos na espermatogênese (SANTOS, 2011).

Através da microscopia de luz, em 1976, Tiepolo e Zuffardi, reconheceram pela primeira vez deleções no braço longo do cromossomo Y em seis homens azoospermicos (MARTIN, 2008). O braço longo do cromossomo Y possui 3 regiões, denominadas AZFa, AZFb, AZFc, de alta relevância no sexo masculino (PASQUALOTTO, 2007). Microdeleções nessas regiões estão associadas com falhas da espermatogênese e outras deleções neste cromossomo parecem estar associadas com a contagem reduzida de espermatozoide (SANTOS, 2011).

Figura 6 – Esquema do cromossomo Y mostrando as regiões AZF's.



Fonte: SANTOS, 2013.

Encontrada em aproximadamente 1% dos homens com azoospermia não obstrutiva, as microdeleções completas de AZFa situam-se na porção proximal de Yq e contém dois genes codificadores: DDX3Y (também conhecido por DBY) e USP9Y, cercados por dois elementos retrovirais (HERV15yq1 e HERV15yq2) que estabelecem recombinação homóloga não alélica entre si (SADEGHI-NEJAD e OATES, 2008). O gene DDX3Y expressa em espermatogônias, onde a deleção foi associada a disfunções em fases pré-meióticas da espermatogênese. Por conseguinte, as deleções que envolvem o gene USP9Y foram associadas a disfunções pós-meióticas. Estes indivíduos apresentam patologia restrita ao testículo, sem alterações fenotípicas somáticas, induzindo que estas proteínas tem função unicamente nas células germinativas masculinas (VOGT et.al, 2008).

Nas microdeleções AZFb foram identificadas duas proteínas funcionais na região: HSFY e RBMY. Essas proteínas, quando estão em supressão ou disfunção, causam interrupção da meiose devido sua expressão ser em células germinativas masculinas pré-meióticas, contribuintes para o controle da proliferação e diferenciação das espermatogônias (VOGT et.al, 2008). Essas microdeleções são encontradas em cerca de 1-2% dos homens com azoospermia não obstrutiva (SADEGHI-NEJAD e OATES, 2008).

A deleção completa de AZFc remove oito famílias de genes, incluindo todos os membros da família de genes DAZ: o principal responsável pelo fenótipo AZFc. O gene DAZ, codifica uma proteína de ligação ao RNA, expressa exclusivamente em células germinativas precoces e presumivelmente responsável pela ativação de mRNA silencioso em estádios de pré-meiose. Verificou-se que a AZFc não é crítica para a recombinação meiótica, mas que a ausência de determinadas regiões AZFc resultam na extensão dos estágios de transição de zigóteno e na redução da condensação cromossômica. De fato, dentro do grupo de indivíduos com deleções AZFc, encontram-se fenótipos espermatogênicos diferentes, variando entre oligozoospermia severa, recorrente em 6% dos homens inférteis, e azoospermia, em 13% dos homens (CRUZ, 2010).

Estima-se que em mais de 50% dos pacientes azoospermicos com deleção na região AZFc, há possibilidade de encontrar espermatozóides (PASQUALOTTO, 2007). Diante desse fato, é possível que a maioria dos homens recorreram a ICSI visando ultrapassar a infertilidade. Porém, considerando que todos os espermatozóides destes indivíduos são portadores da microdeleção, esta será inevitavelmente transmitida aos descendentes do sexo masculino (FERLIN et al, 2006).

3.3 DIAGNÓSTICO

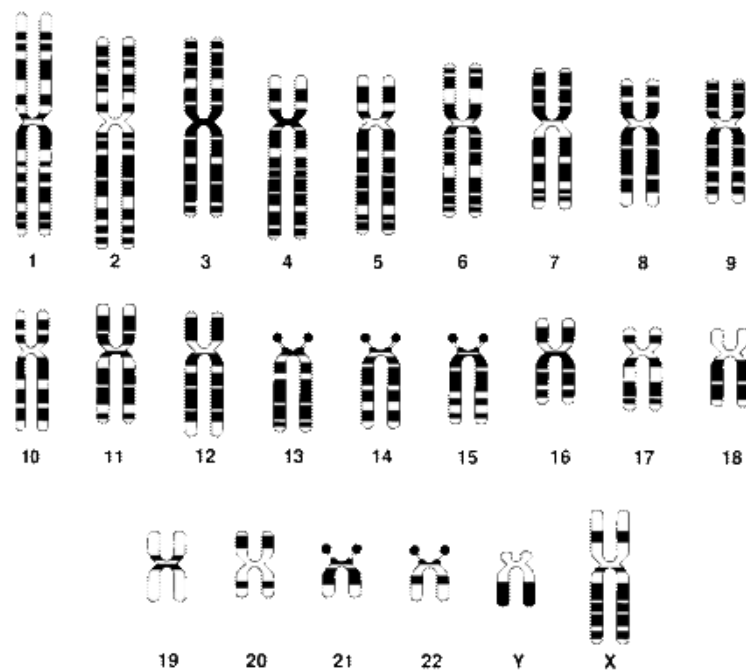
A avaliação de fertilidade é um fenômeno complexo e multifatorial que envolve a avaliação do casal. É importante a avaliação da história clínica do paciente com infertilidade para constatar a etiologia da infertilidade masculina, porque através da análise podemos ter um diagnóstico presuntivo das causas. A primeira avaliação deve-se realizar na presença da esposa de forma simples e objetiva, avaliando desde os antecedentes familiares até a história conjugal (PASQUALOTTO, 2007).

O exame físico do homem infértil deve ser completo. Sabe-se que fatores como obesidade e ginecomastia podem revelar anormalidades, ou seja, fatores que afetam a saúde podem, teoricamente, serem responsáveis por anormalidades na produção espermática (BENDHACK; DAMIÃO, 2000).

A análise seminal deve ser o primeiro exame solicitado, após a coleta da história, avaliando descritivamente os parâmetros do ejaculado, com ênfase na concentração, motilidade e morfologia do espermatozoide. Entretanto, a análise seminal não é um teste de fertilidade, houve um aumento no diagnóstico de anormalidades genéticas associadas como causadoras da infertilidade masculina (PASQUALOTTO, 2007).

Existem várias técnicas que permitem a investigação citogenética e molecular. A cariotipagem, figura 7, foi a primeira técnica que levou à descoberta de padrões de bandas claras e escuras diferentes ao longo do cromossomo, permitindo assim a identificação de cada cromossomo, assim como, o reconhecimento de várias anormalidades como deleções, translocações e inversões (GRZESIUK, 2012).

Figura 7 – Exemplo de resultado da técnica de cariotipagem

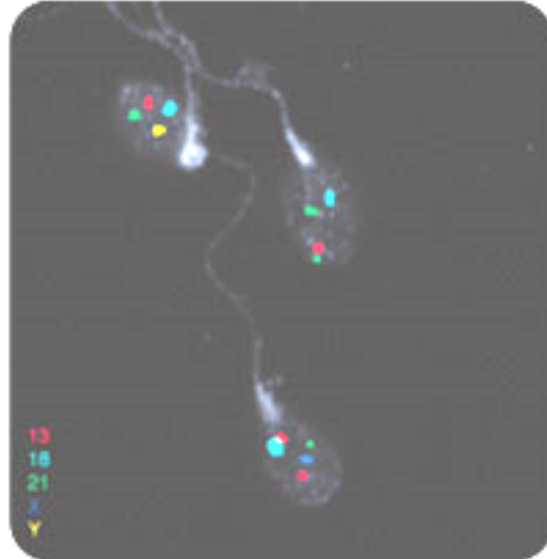


Fonte: APRENDAKI, 2012.

A pesquisa de microdeleções do cromossomo Y é realizada através do teste molecular, a técnica de PCR (reação em cadeia da polimerase). O teste tem como objetivo identificar ou não a presença das três regiões AZF no cromossomo Y, através de sondas construídas sob medida que quando misturadas ao DNA do homem são capazes de identificar especificamente as regiões escolhidas (SANTOS, 2011).

Existe ainda a técnica de hibridização *in situ* do DNA com análise fluorescente – FISH. Esse método visualiza as alterações numéricas diretamente no cromossomo através de um microscópio de fluorescência que analisa as sequências de DNA marcados com fluorocromo, permitindo a análise de um grande número de células espermáticas, mesmo que no ejaculado exista pouca quantidade de gametas, figura 8. Porém, apenas alterações numéricas podem ser investigadas, tornando isso a desvantagem da técnica (MOURA, 2012).

Figura 8 – Análise do espermatozoide pela técnica de hibridização por fluorescência de in situ (FISH).



Fonte: CRIOGENESIS, 2015.

3.4 TRATAMENTO

O crescimento anual dos procedimentos de reprodução assistida no Brasil foi equivalente a 5 a 10% nos últimos cinco anos, informa o médico Édson Borges Júnior, vice-presidente da Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida e diretor do Centro de Fertilização Assistida Fertility, de São Paulo. O adiamento da gestação, visto como o novo estilo de vida dos casais modernos é um dos motivos para esse cenário de maior busca por tratamento reprodutivo (DENTILLO, 2012).

A fim de realizarem o sonho de serem pais, a reprodução médica assistida é a área da medicina onde os casais recorrem quando o cariótipo de um dos membros do casal revela uma anomalia autossômica afim de um aconselhamento genético com objetivo de fornecer informação objetiva ao casal, visando à tomada de uma decisão informada que reflita os seus valores, não os do seu conselheiro (MAIA, 2012).

Utilizada no tratamento de diversos tipos de infertilidade, a inseminação intrauterina é um método utilizado em pacientes masculinos inférteis com alterações leves. A técnica consiste no depósito do sêmen na região intrauterina a fim de facilitar o encontro dos gametas

no sítio natural de fertilização que é são as tubas uterinas. É uma técnica bastante utilizada em homens com oligozoospermia moderada antes de tentar técnicas mais invasivas. A inseminação intrauterina é também utilizada como tratamento alternativo em casais inférteis quando todos os fatores que afetam a infertilidade masculina foram corrigidos e a gravidez não foi alcançada assim mesmo. Porém, existem várias discussões se a inseminação intrauterina deve ser ou não utilizada para o tratamento do fator masculino devido ao não conhecimento da sua eficácia (PASQUALOTTO, 2007).

Considerada a técnica mais eficaz nos casos de infertilidade masculina, possibilitando que homens com alterações espermáticas severas tenham filhos biológicos, a ICSI consiste na fertilização do oócito através da microinjeção de um único espermatozoide (TANG et.al, 2003). O espermatozoide para ser injetado no ovócito é selecionado através de suas características de motilidade e morfologia. Entretanto a técnica não permite escolher os gametas de acordo com a sua funcionalidade, sendo assim espermatozoides morfolologicamente normais poderão possuir alterações genética (CHAREHJOOY et al., 2014).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O fator masculino tem se tornado cada vez mais importante na avaliação da fertilidade conjugal. A infertilidade masculina é uma patologia decorrente de vários fatores, porém o genético vem chamando atenção. Pelo fato destas anomalias serem acontecimentos secundários a mutações nas células germinativas, os indivíduos portadores de anomalias cromossômicas somáticas, de número ou estrutura, têm maior probabilidade de infertilidade, abortos espontâneos de repetição ou maior risco de gerarem filhos portadores de deficiências graves.

O diagnóstico pode ser realizado por meio da observação de alterações genéticas na análise do cariótipo do indivíduo associando a síndromes genéticas específicas. Com o avanço das técnicas de reprodução assistida, muitos homens tidos como “inférteis” passaram a ter a possibilidade de ter filhos com a utilização destas técnicas, sendo a principal a ICSI.

É necessário salientar também a importância das causas genéticas da infertilidade masculina, uma vez que essas alterações podem ser passadas à prole. Diante disso, é necessário que, durante o processo de avaliação de fertilidade de um casal, seja feita uma análise criteriosa para identificação de possíveis anomalias genéticas, a fim de assegurar um aconselhamento genético correto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACERVO, Escolar. **A reprodução dos seres vivos – Sexuada e Assexuada**, 2015. Disponível em: <http://www.acervoescolar.com.br/a-reproducao-dos-seres-vivos-sexuada-e-axessuada/>. Acesso em: 11 nov.2015.

APRENDAKI. **Cariótipo e Genoma**, 2012. Disponível em: <http://aprendaki.webcindario.com/textos/citologia6.htm>. Acesso em: 11 nov.2015.

BALK, S.P; KNUDSEN, K.E. AR, the cell cycle, and prostate cancer. **Nuclear Receptor Signaling Atlas**, Houston, v.6, p. 1-12, fev. 2008.

BASSAS, L. Espermatogenesis e Infertilidad. **Revista Iberoamericana de Fertilidad**, Madrid, v. 18, n.4, p. 11-17, ago. 2001.

BENDHACK, A.; DAMIÃO, R. **Guia Prático de Urologia**. 1º ed. São Paulo: BG Cultural, 2000.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Planejamento Familiar**, 2011. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2011/09/planejamento-familiar>. Acesso em: 30 set. 2015.

BOIVIN, J.; BUNTING, L.; COLLINS, J.A.; NYGREN, K.G. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. **Human Reproduction**, Oxford, v. 22, n.6, p.1506-1512, jun. 2007.

CARR, S.M. **Robertsonian Translocation**, 2010. Disponível em: https://www.mun.ca/biology/scarr/Robertsonian_fusion.html. Acesso em: 11 nov.2015.

CHAREHJOOY, N. et al. Selection of sperm based on hypo-osmotic swelling may improve ICSI outcome: a preliminary prospective clinical trial. **International Journal of Fertility and Sterility**, Irã, v.8, n.1, p.21–28, mar. 2014.

CRIOGENESIS. **MEDICINA REPRODUTIVA / INFERTILIDADE / FATORES MASCULINOS / ALTERAÇÕES GENÉTICAS**, 2015. Disponível em: <http://criogenesis.com.br/medicina-reprodutiva/infertilidade/fatores-masculinos/alteracoes-geneticas>. Acesso em: 11 nov.2015.

COUSINEAU, T.M.; DOMAR, A.D. Psychological impact of infertility. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology**, Amsterdam, v. 21, n.2, p. 293-308, abr. 2007.

CRUZ, J.C. **Factores genéticos na infertilidade masculina**. 2010. 29f. Dissertação (mestrado), Faculdade de Medicina Universidade do Porto, Viana do Castelo, 2010.

DENTILLO, D.B. Cresce demanda por tratamento de infertilidade, mas o acesso é ainda caro e seletivo. **Ciência e Cultura**, São Paulo, v.64, n.4, p 10-11, dez. 2012.

FERLIN, A.; ARREDI, B.; FORESTA, C. Genetic causes of male infertility. **Reproductive Toxicology**, Elmsford, v. 22, n.2, p.133-141, ago. 2006.

FORESTA, C. et al. Genetic abnormalities among severely oligospermic men who are candidates for intracytoplasmic sperm injection. **Journal of clinical endocrinology and metabolism**, Amsterdam, v.90, n.2, p.152–156, out. 2004.

FORESTA C, MORO E, FERLIN A. Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. **Endocrine Reviews**, Baltimore, v.22, n.2, p. 226-239, abr. 2001.

GENÉTICA, Clínica. **Síndrome de Klinefelter**, 2015. Disponível em: <http://www.ghente.org/ciencia/genetica/klinefelter.htm>. Acesso em: 11 nov.2015.

GRZESIUK, J.D. **Caracterização citogenética molecular de rearranjos cromossômicos aparentemente equilibrados associados ao fenótipo de infertilidade**. 2012. 102f. Dissertação (pós-graduação), Faculdade de Medicina Ribeirão Preto/USP, São Paulo, 2012.

LARRIBA, S. et al. Molecular evaluation of CFTR sequence variants in male infertility of testicular origin. **International Journal of Andrology**, Oxford, v.28, n.5, p.284-290, out. 2005.

LI, Z.; HAINES, C.J.; HAN, Y. "Micro-deletions" of the human Y chromosome and their relationship with male infertility. **Genet Genomes**, China, v.35, n.4, p. 193-199, abr. 2008.

LISBOA, Programa Nacional de Saúde Reprodutiva. **Infertilidade**, 2008. Disponível em: <http://www.saudereprodutiva.dgs.pt>. Acesso em: 30 set. 2015.

MAIA, C.A. **Anomalias cromossômicas na infertilidade masculina**. 2012. 37f. Dissertação (mestrado), Faculdade de Medicina Universidade do Porto, Viana do Castelo, 2012.

MARTIN, R.H. Cytogenetic determinants of male fertility. **Human Reproduction Update**, Oxford, v.14, n.4, p.379-390, jun. 2008.

MESQUITA, W.E.J.C. **Análise de alterações no gene receptor de andrógeno em homens com infertilidade idiopática**. 2009. 92f. Dissertação (mestrado), Universidade Federal do Goiás, Goiânia, 2009.

NUSSBAUM, R.L; MCLNNES, R.R; WILLARD, H.F. **Thompson & Thompson Genética Médica**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

OLIVEIRA, M.A.; ANDARI, V.C.M.; FRANCISCO, L.S.; UENO, J.; OLIVEIRA, R.M.; MARTINHAGO, C.D. As alterações no cariótipo que podem gerar infertilidade ou abortamento de repetição. **Femina**, São Paulo, v.39, n.2, fev. 2011.

PASQUALOTTO, E.B. et al. A análise seminal deve ser requisitada para homens com histórico de fertilidade prévia?. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v.28, n.11, p.652-657, nov. 2006.

PASQUALOTTO, F. Investigação e Reprodução assistida no tratamento de infertilidade masculina. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v.29, p.103-112, fev. 2007.

SADEDHI-NEJAD, H.; OATES, R.D. The Y chromossome and male infertility. **Current Opinion in urology**, New Jersey, v.18, n.6, p.628-632, nov. 2008.

SANTOS, G.C. **Prevalência de microdeleções nas regiões AZFa, AZFb e AZFc do cromossomo Y em indivíduos com oligozoospermia ou azoospermia em Mato Grosso**. 2011. 59f. Dissertação (mestrado), Universidade Federal do Mato Grosso, Cuiabá, 2011.

SIMÕES, M.I.T. **Infertilidade: Prevalência**. 2010. 32f. Dissertação (mestrado), Faculdade de Medicina Universidade do Porto, Viana do Castelo, 2010.

TANG, S.S.; GAO, H.; ROBINSON, W.P.; HO YEN, B.; MA, S. An association between sex chromosomal aneuploidy in sperm and an abortus with 45,X of paternal origin: possible transmission of chromosomal abnormalities through ICSI. **Human Reproduction Update**, Vancouver, v.19, n.1, p.147-151, set. 2003.

VILARD, F.; PELLESTOR, F. Intérêt de la cytogénétique des gamètes humain: résultats et perspectives. **Pathologie Biologie**, Amesterdan, v.56, n.8, p. 388-399, out. 2008.

VOGT, P.H. Molecular genetic of human male infertility: From genes to new therapeutic perspectives. **Bentham Science Publishers**, Heidelberg, v.10, p. 471-500, fev. 2004.

VOGT, P.H; FALCAO, C.L.; HANSTEIN, R.; ZIMMER, J. The AZF proteins. **International jornal of andrology**, Germany, v.31, n.4, p.383-394, ago. 2008.

WIKSTROM, A.M.; DUNKEL, L. Testicular Function in Klinefelter Syndrome. **Hormone Research**, Finland, v.69, n.6, p. 317-326, mar. 2008.

WHO (World Health Organization). **Progress Report in Reproductive Health Research**, v. 23. Geneva, Switzerland: WHO, 2003.