

## **Alterações citogenéticas associadas a infertilidade humana**

### **Cytogenetic alterations associated with human infertility**

DOI:10.34115/basrv5n1-034

Recebimento dos originais: 27/01/2021

Aceitação para publicação: 11/02/2021

#### **Raíssa Zimmermann Alves**

Graduação em Biomedicina

Instituição de atuação atual: Serviço de Análises Especializadas SANI  
Endereço: Avenida Brasil Oeste, 888, CEP 99010-001, Passo Fundo, RS  
E-mail: raissa\_z@hotmail.com

#### **Paula Wiethölter**

Doutorado em Melhoramento Genético

Instituição de atuação atual: Faculdade Especializada na Área de Saúde do rio Grande do Sul/FASURGS  
Endereço :Rua Angélica Otto, 160, CEP 99025-270, Passo Fundo, RS  
E-mail: paulawiet@gmail.com

#### **Adil de Oliveira Pacheco**

Mestrado em Biologia Celular e Estrutural

Instituição de atuação atual: Professor da Universidade de Passo Fundo (aposentado)  
E-mail: adildeopacheco@gmail.com

#### **Aldalise Lago**

Graduação em Ciências Biológicas

Instituição de atuação atual: Serviço de Análises Especializadas SANI  
Endereço :Avenida Brasil Oeste, 888, CEP 99010-001, Passo Fundo, RS  
E-mail: genetica@gruposani.com.br

### **RESUMO**

A infertilidade é a ausência da gravidez por um ano ou mais, sendo considerado um problema mundial de saúde pública. As alterações mais comuns são de fatores masculinos, contribuindo na maioria das vezes com 50% da infertilidade do casal. Já as alterações de causa feminina contribuem em até 40%. Outros 10% são de causas desconhecidas. Dentre os inúmeros exames que podem ser realizados, o principal é o cariótipo, realizado na citogenética, tendo como principal técnica o bandeamento G. O objetivo deste trabalho é identificar as principais alterações citogenéticas associadas a infertilidade em pacientes que procuraram consultoria citogenética. Este estudo foi realizado no Serviço de Análises Especializadas Sani Ltda, localizado no município de Passo Fundo (Rio Grande do Sul). A coleta de dados foi realizada em laudos e questionários de exames citogenéticos realizados no período de março de 2013 a março

de 2019, com os seguintes critérios utilizados: sexo, idade, cidade de origem, número de células contadas, especialidades médicas que solicitaram o exame citogenético e resultado do exame citogenético. A quantidade de laudos e questionários analisados foi de 442, sendo que 227 deram alterados, sendo 112 mulheres e 115 homens. As alterações citogenéticas encontradas envolveram, Síndrome de Klinefelter e variações polimórficas, como a variação no tamanho de heterocromatina, variações envolvendo satélites, deleção, inversão e translocação de cromossomos. Essas alterações encontradas são as principais relacionadas a citogenética. Com tudo, a análise do cariótipo está evoluindo e cada vez melhor, facilitando a identificação de pequenas anomalias estruturais nos cromossomos.

**Palavras-chave:** Infertilidade, Citogenética, Síndrome de Klinefelter, Variações polimórficas, Cariótipo.

### ABSTRACT

The infertility it is the absence of pregnancy for one year or more, being considered a worldwide public health problem. The changes are more common on men, contributing 50% of the couple's infertility. Now, the female changes contributing 40% of the couple's infertility. Others 10% are of unknown causes. Among the countless exams that can be performed, the main one is the karyotype realized on cytogenetic, having as main technique the banding G. The point of this work it is identify the main cytogenetic's changes associated with infertility in patients who sought cytogenetic consultancy. This study was carried out at the Specialized Analysis Service Sani Ltda, located in the municipality of Psoo Fundo (Rio Grande do Sul). Data collection was carried out in reports and questionnaires of cytogenetic exams carried out from march 2013 to march 2019, with the following criteria used: sex, age, city of origin, number cells counted, medical specialties that requested cytogenetic examination and result of cytogenetic examination. The number of reports and questionnaires analyzed was 442, 227 of which were changed, 112 women and 115 men. Cytogenetic changes found involved Klinefelter Syndrome and polymorphic variations, as the variation in the size of the heterochromatin, variations involving satellites, deletion, inversion and translocation of chromosomes. These changes found are the main ones related to cytogenetics. However, the analysis of the karyotype is evolving and getting better, facilitating the identification of small structural anomalies in the chromosomes.

**Keywords:** Infertility, Cytogenetic, Klinefelter Syndrome, Polymorphic variations, Karyotype.

## 1 INTRODUÇÃO

A infertilidade é a ausência de gravidez, por um ano ou mais, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) considera-se infértil um casal que mantém relações sexuais sem métodos contraceptivos durante 12 meses sem engravidar. Ela abrange tanto a incapacidade de conceber quanto de manter uma gravidez até o nascimento de uma criança viva, normal. Pode decorrer de uma variada gama de fatores

femininos e masculinos, os quais prejudicam principalmente ovócitos, espermatozoides, embriões e feto (BOIVIN et al., 2007).

De acordo com a entidade, estima-se que a infertilidade afete cerca de 15% dos casais, nas sociedades ocidentais, sendo de 50 a 80 milhões de pessoas em todo o mundo e, no Brasil, cerca de 8 milhões de pessoas podem ser inférteis (SBRA, 2017). A infertilidade é considerada um importante problema de saúde pública, em todo o mundo, possui causas anatômicas, endocrinológicas ou imunológicas (BALKAN et al., 2010). No ano 2000, aproximadamente 5,0 a 6,3 milhões de mulheres nos Estados Unidos apresentaram problemas de infertilidade e estima-se que para 2025 aumente para 5,4 a 7,76 milhões (KLONOFF-COHEN et al., 2001).

As alterações masculinas podem contribuir em até 50% da infertilidade do casal. Pode ocorrer por várias causas, dentre elas incluem-se as alterações do espermograma, homens portadores da Síndrome Klinefelter, defeitos no cromossomo Y, varicocele, anomalias do cariótipo, ejaculação retrógrada, lesões na medula espinhal ou dos nervos pélvicos, azoospermia obstrutiva, azoospermia secretora, torção testicular de causa acidental, tumores malignos, anomalias anatômicas e algumas causas desconhecias (cerca de 10%) (BORGES; MACEDO, 2016). As anomalias nos espermatozoides são diagnosticadas através do espermograma, o qual identifica formato anormal, ausência, baixa contagem ou baixa motilidade (PASQUALOTO, 2007).

Para obter um diagnóstico preciso é necessário começar pelo levantamento histórico para verificar se o casal mantém relações sexuais regularmente. Logo após, é iniciada uma investigação para identificar se existe algum problema que esteja atrapalhando a gravidez. O primeiro diagnóstico a ser realizado normalmente é o espermograma. Caso o casal não consiga engravidar em torno de um ano, outros exames serão indicados por um profissional específico (ABREU; SARTORELLI; PEREIRA, 2008).

A infertilidade feminina possui três fatores principais de causas inférteis: fator ovulatório presente em 15% de todos os casais inférteis e responsável por 40% da infertilidade feminina, a causa mais comum é a Síndrome do Ovário Policístico. Fator uterino o qual pode causar dificuldade de implantação embrionária, investiga-se algum mioma, pólipos, sinéquias, malformação congênita ou ovariana. E fator tubo peritoneal o qual é investigado em mulheres com histórico de doenças inflamatórias, uso do DIU,

cirurgias abdominais e gravidez ectópica, pode revelar o caso de endometriose e as tubas uterinas se há alguma obstrução. Algumas causas desconhecias estão entre 10% dos casos (AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, 2015).

O diagnóstico pode ser feito através de exames laboratoriais hormonais como FSH (hormônio folículo estimulante), LH (hormônio lutenizante) e progesterona. O ultrassom transvaginal é utilizado para verificar a morfologia de ovário e útero. A histerossalpingografia é um raio-X para verificar se a cavidade uterina e as tubas não sofreram nenhum bloqueio ou tem algum dano celular. É realizada por meio de um contraste para evidenciar melhor as imagens. O hormônio anti mulleriano também é muito importante no diagnostico pois é um hormônio produzido nos ovários (SANTANA et al., 2008).

Apesar de todos os exames serem importantes para concluir o diagnóstico de infertilidade, o exame mais importante a ser realizado em casos de suspeita de infertilidade é o cariótipo, realizado na citogenética. No desenvolver histórico da citogenética pode se destacar dois períodos. O primeiro período foi da citogenética clássica o qual iniciou em 1902, com a hipótese de que os fatores responsáveis pela transmissão de características estavam localizados nos cromossomos. Com a incorporação de técnicas e metodologias moleculares, iniciou-se o segundo período, o da citogenética molecular que, por sua vez, aumentou a resolução das análises cromossômicas e a especificidade do diagnóstico através da introdução de novas tecnologias da Biologia Molecular, dentre as quais as principais são a técnica de Hibridização in situ fluorescente (FISH), a reação em cadeia da polimerase (PCR), além da implantação de técnicas de bandeamento que permitem a visualização de blocos de coloração diferenciada (bandas) (CHAVES; NICOLAU, 2013).

As técnicas utilizadas geralmente são os bandeamentos dos cromossomos, sendo o bandeamento G o método mais utilizado nos laboratórios. Ele produz bandas escuras e claras para identificação dos pares cromossômicos. O bandeamento Q, foi o primeiro marcador longitudinal, as bandas são obtidas por coloração fluorescente na região pericêntrica, é bem utilizado para estudo de polimorfismo e detectar presença de material genético no cromossomo Y. O bandeamento R produz bandas reversas aos outros dois bandeamentos citados anteriormente. O bandeamento C cora a heterocromatina localizada ao redor dos centrômeros, é útil para detectar cromossomos dissêntricos ou

pseudodissêntricos. O bandeamento T marca somente os telômeros. Existem também o bandeamento RON, criado para observar os satélites em cima dos braços de alguns cromossomos (MALLUF, 2011).

A citogenética molecular também é um meio de diagnóstico feito por coloração fluorescente. A FISH (Fluorescence in situ hybridization) serve para determinar a presença das sequências de DNA ou RNA. Pode ser confirmatória para alguns casos da citogenética clássica, pois através da marcação por fluorescência ela detecta alterações crípticas e submicroscópicas (MALLUF, 2011). O DNA marcado funciona como uma sonda para encontrar as sequências do DNA cromossomal complementar a ela, chamada de DNA alvo, para visualizar as regiões hibridizadas com sonda, é preciso associar um corante à sonda e um outro corante ao restante dos cromossomos (CHAVES: NICOLAU 2013)

As alterações cromossômicas podem ser estruturais e numéricas, e ocorrem em cerca 3% dos pacientes inférteis, e são responsáveis por cerca de 50% dos abortamentos espontâneos de 1º trimestre. Nos abortos espontâneos, é possível observar alterações cromossômicas numéricas em maior frequência do que as estruturais, sendo as trissomias mais prevalentes (PEREIRA et al., 2009).

As alterações numéricas correspondem ao acréscimo ou perda de um ou mais cromossomos e são classificadas em euploidias e aneuploidias. As euploidias (n) envolvem todo o genoma contendo somente 23 cromossomos. Essas alterações não são compatíveis com a vida na espécie humana. As triploidias e tetraploidias (3n, 4n) também são incompatíveis com a vida, são as aberrações cromossômicas e normalmente estão relacionadas a abortos espontâneos nos primeiros semestres da gestação. A causa mais comum está relacionada à não disjunção, uma falha na separação normal dos cromossomos durante a meiose, e consistem em monossomias e trissomias (COONOR; FERGUNSON-SMITH, 1991).

A aneuploidia é a anomalia cromossômica mais comum nos seres humanos. A monossomia é quando um dos pares não estão presentes resultando em 45 cromossomos, como a 45,x (síndrome de Turner). Nas trissomias alguns pares de cromossomos tem um cromossomo a mais, exemplos como trissomia do 21 (Síndrome de Down) trissomia do 18 (Síndrome de Edwards) e trissomia do 13 (Síndrome de Patau). As tetrassomias e

pentassomias não são compatíveis com a vida, geralmente envolvem os cromossomos sexuais (MALLUF, 2011).

As alterações estruturais ocorrem devido à perda ou ganho de material genético. Na grande maioria dos casos, essas anomalias estruturais aparentemente equilibradas não estão associadas a fenótipos anormais, porém essas estruturas podem causar infertilidade e outros problemas genéticos. As alterações não balanceadas ocorrem por deleção, duplicação, anéis ou isocromossomos. As deleções são perdas de um ou mais braços dos cromossomos, ela pode ser terminal com perda da porção acêntrica, pode ser intersticial, com perda da porção acêntrica ou formação do anel no cromossomo homólogo. (MUSTACCHI; PERES, 2000).

A duplicação ocorre quando um segmento do cromossomo aparece. Podem ser diretas, quando o segmento duplicado apresenta a sequência de DNA no mesmo sentido da sequência inicial, ou invertidas, quando o segmento duplicado se apresenta no sentido oposto ao sentido original do cromossomo. O isocromossomo ocorre devida perda de um dos braços (monossomia parcial) e duplicação (trissomia parcial), podem ocorrer translocações de braços inteiros. O anel cromossômico é formado quando ocorre duas quebras, uma em cada braço, provocando a perda das duas porções terminais. As extremidades sem telômeros se unem formando uma estrutura circular (MALLUF, 2011).

As alterações estruturais também podem ser balanceadas, como a inversão, translocação e inserção. A inversão pode ser paracêntrica, quando tem suas quebras no mesmo braço do cromossomo, não incluindo o centrômero no segmento invertido, ou pode ser inversão pericêntrica com uma quebra em cada braço, incluindo o centrômero. A translocação recíproca é a troca de segmentos cromossômicos entre dois cromossomos. A translocação robertsoniana envolve apenas os cromossomos acrocêntricos 13, 14, 15, 21 e 22 e ocorre a partir da perda dos braços curtos de dois destes cromossomos, seguida de fusão dos centrômeros. A inserção ocorre quando um segmento de um cromossomo é inserido em outro cromossomo (MALLUF, 2011).

As alterações nos cromossomos sexuais são as principais causas de problemas reprodutivos. Envolvem as anomalias numéricas, como a trissomia e a monossomia do X (47,XXX e 45,X), ou X e Y adicionais (47,XXY e 47,XYY); as anomalias estruturais, que podem ser equilibradas e não equilibradas. Os portadores podem ser assintomáticos,

quando a alteração é equilibrada, e os fenótipos são normais, contudo estão associadas a alterações reprodutivas devido a problemas na produção dos gametas (LOPES, 2015).

A infertilidade é considerada um grande problema de impacto epidemiológico, e com as mudanças na sociedade, os casais resolvem ter filhos mais futuramente, fazendo com que a prevalência da infertilidade aumente cada vez mais. A indicação de um exame citogenético é relevante para diagnóstico desses casais inférteis para identificar anomalias cromossômicas, abortos espontâneos e poder alertar para futuras malformações congênitas. Recomenda-se também o aconselhamento genético no qual o diagnóstico será mais aprofundado e orientará a conduta terapêutica e os riscos de problemas genéticos. Embora se disponha de várias técnicas que facilitam a obtenção da gravidez, a redução da fertilidade ainda representa grande impacto na vida social e pessoal (PEREIRA et al., 2009).

Sendo assim, o objetivo deste estudo foi determinar as alterações citogenéticas associadas a infertilidade em pacientes que buscaram o serviço de consultoria genética.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi realizado no Serviço de Análises Especializadas Sani Ltda, localizado no município de Passo Fundo (Rio Grande do Sul) (apêndice A). A coleta de dados foi realizada por meio de um estudo retrospectivo em laudos e questionários de pacientes que buscaram o serviço de consultoria genética entre março de 2013 e março de 2019. Os instrumentos utilizados foram os laudos e os questionários respondidos pelos pacientes.

A quantidade de laudos e questionários analisados foi de 442, esses laudos foram separados por grupos: Grupo A: laudos com alterações citogenéticas; Grupo B: laudos sem alterações citogenéticas. De cada questionário e laudo foram registrados os seguintes dados: sexo, idade, cidade de origem, número de células contadas, indicação clínica e resultado do exame citogenético.

O estudo foi elaborado de acordo com a resolução CNS 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, relativa à pesquisa em seres humanos e as atividades do projeto foram iniciadas após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Fapurgs (apêndice B). O projeto foi aprovado sob número de parecer 3.554.204.

Os dados foram coletados de laudos de pacientes que buscaram o serviço de consultoria genética por motivo de infertilidade. Os dados foram tabulados em uma

planilha excel e analisados por meio de estatística descritiva, buscando verificar a frequência de alterações observadas, assim como caracterizar a população.

### 3 RESULTADOS

Foram analisados no total 442 laudos e questionários respondidos pelos pacientes que procuraram o serviço de consultoria genética por motivo de infertilidade. Os principais critérios avaliados para esse estudo foram sexo, idade, cidade de origem, número de células contadas, especialidade médica a qual solicitou o exame e o resultado do exame do cariótipo (Tabela 1). Esses dados foram coletados no período de março de 2013 a março de 2019. Durante esse período, a média de pacientes por ano foi de 63,1 pacientes ao ano.

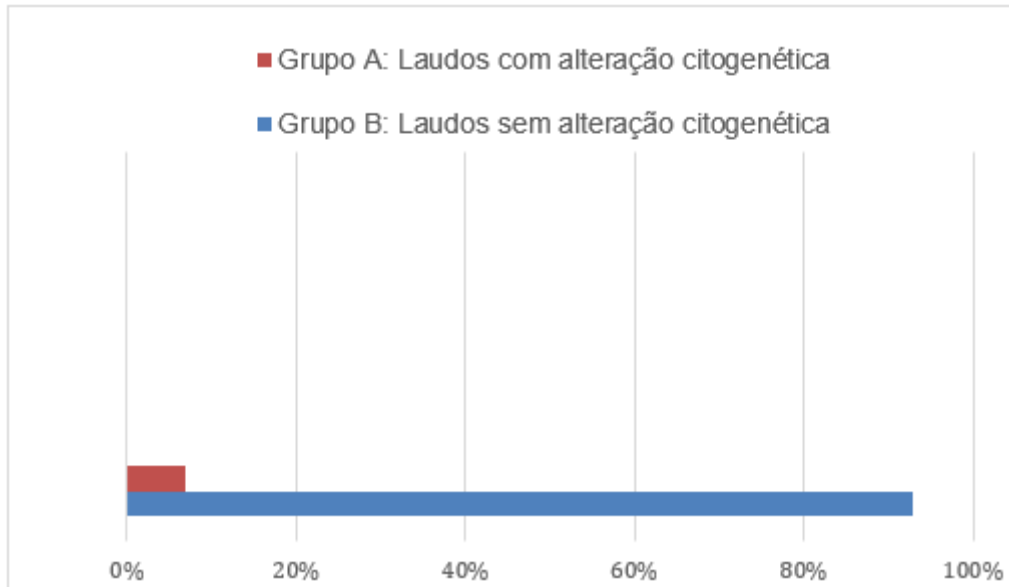
Apenas 227 pacientes procuraram o serviço de citogenética por motivo de infertilidade, onde 211 laudos são normais e 16 alterados (Figura 1). Dos 16 laudos alterados, as alterações que ocorreram foram: Variantes polimórficas como, aumento da heterocromatina, variações envolvendo satélites, deleção, inversão e translocação de cromossomos e a trissomia Síndrome de Klinefelter (Quadro 1) Dentre os pacientes que realizaram o exame do cariótipo, ele foi solicitado por vários médicos especialistas além de ginecologistas (Figura 2). Os pacientes que procuraram o serviço de citogenética por motivo de infertilidade foram homens e mulheres adultos, sendo que alguns eram casais tentando engravidar e algumas mulheres seriam doadoras de óvulos (Figura 3).

Tabela 1 – Critérios avaliados na coleta de dados dos laudos e questionários alterados analisados

Sexo	Idade	Cidade de origem	Número de células contadas	Especialidade médica
Feminino	30 anos	Passo Fundo	40	Ginecologista
Masculino	29 anos	Passo Fundo	45	Urologista
Feminino	35 anos	Passo Fundo	40	Realizado particular
Masculino	39 anos	Passo Fundo	45	Ginecologista
Masculino	33 anos	Não Me Toque	40	Ginecologista
Masculino	31 anos	Passo Fundo	40	Ginecologista
Masculino	29 anos	Passo Fundo	45	Ginecologista
Feminino	28 anos	Passo fundo	40	Ginecologista
Masculino	40 anos	Concordia	45	Ginecologista
Masculino	40 anos	Carazinho	45	Ginecologista
Feminino	26 anos	Tupancireta	40	Ginecologista
Masculino	39 anos	Lagoa Vermelha	45	Ginecologista
Feminino	32 anos	Passo Fundo	40	Ginecologista
Masculino	39 anos	Carazinho	40	Gastroenterologista
Feminino	38 anos	Passo Fundo	45	Ginecologista
Masculino	45 anos	Ibirubá	40	Urologista



Figura 1 – Laudos de pacientes que procuraram o serviço de citogenética por motivo de infertilidade.



Quadro 1 – Descrição dos tipos de infertilidade encontrados nas alterações relacionadas a infertilidade

Tipo de alteração	Nº de sujeitos	Cariótipo	Descrição
Variação de tamanho da heterocromatina	6	46,XX,1qh+ 46,XX,qh+ 46,XY,9qh+ 46,XYqh-	O aumento da heterocromatina pode acarretar problemas no pareamento e não-disjunção dos cromossomos na meiose ou mesmo influenciar a expressividade de determinados genes, resultando em prole anormal, abortos ou mortes neonatais (OLIVEIRA et al., 2011).
Trissomia	5	47,XXY	É a mais frequente alteração masculina diagnosticada com uma prevalência de 1/500 a 1/1000. O cariótipo mostra pelo menos um cromossomo Y e polissomia X (dois ou mais cromossomas). A dissomia do X é a variante mais comum (47, XXY). São caracterizadas pela presença de eunuoidismo, ginecomastia, azoospermia, aumento dos níveis de gonadotrofina e testículos pequenos (GAMEIRO; FORTE; BARROS, 2011).
Variações envolvendo satélites	2	46,XX,22ps+ 46,XY21ps+	Ocorre o aumento do satélite no braço curto do cromossomo 21 e 22, desencadeando a um sinal de subfertilidade (CAMPANHOL et al., 2011).
Deleção	1	46,X,del X q	Existem as deleções terminais, quando ocorre uma só fratura do cromossomo nas duas pontas do mesmo cromossomo, e podem dar origem a um cromossomo em anel. As intercalares, ocorrem duas fraturas num mesmo cromossomo, o fragmento resultante se perde, e os pedaços restantes se soldam e o cromossomo fica então mais curto (MUSTACCHI; PERES, 2000). No caso do cromossomo X podem ocorrer deleções tanto no braço curto (Xp) quanto no braço longo (Xq). A literatura mostra que grandes anormalidades do cromossomo X, como a monossomia X, resultam em amenorreia

Tipo de alteração	Nº de sujeitos	Cariótipo	Descrição
			primária e alteração do desenvolvimento puberal (síndrome de Turner), ao passo que alterações leves, como as deleções parciais, são relacionadas à amenorreia secundária, os quais resultam em problemas na infertilidade feminina (BADALOTTI et al., 2006).
Inversão	1	46,XXinv9p21q31	As inversões podem ser definidas como a quebra em dois pontos em um mesmo cromossomo e a reunião dos segmentos em posições invertidas. Se as quebras ocorrem no mesmo braço cromossômico e não envolvem o centrômero, a inversão é chamada de paracêntrica, se, por outro lado, a quebra ocorre em braços diferentes (envolvendo o centrômero), a inversão é chamada de pericêntrica. Estas alterações interferem na gametogênese, pois, durante o crossing over na meiose, a troca de cromátides pode acarretar perdas e/ou duplicações do material genético (OLIVEIRA et al., 2011).
Translocação	1	46,XXt(13,12q21p13)	Podem ocorrer quando um cromossomo perde um pedaço para outro, ocorrendo um rearranjo estrutural. Os dois principais modelos de translocação são: a Robertsoniana e a recíproca (MUSTACCHI; PERES, 2000). Podem causar entre 19% a 77% de espermatozoides com desequilíbrios cromossômicos (BOTELHO et al., 2015). Não causam conseqüências clínicas aos portadores, porém desempenham um papel importante na perda fetal (SILVA et al., 2007).

Figura 2 – Indicações clínicas de vários especialistas, os quais solicitaram o exame de cariótipo dos pacientes que procuraram o serviço de citogenética por motivo de infertilidade.

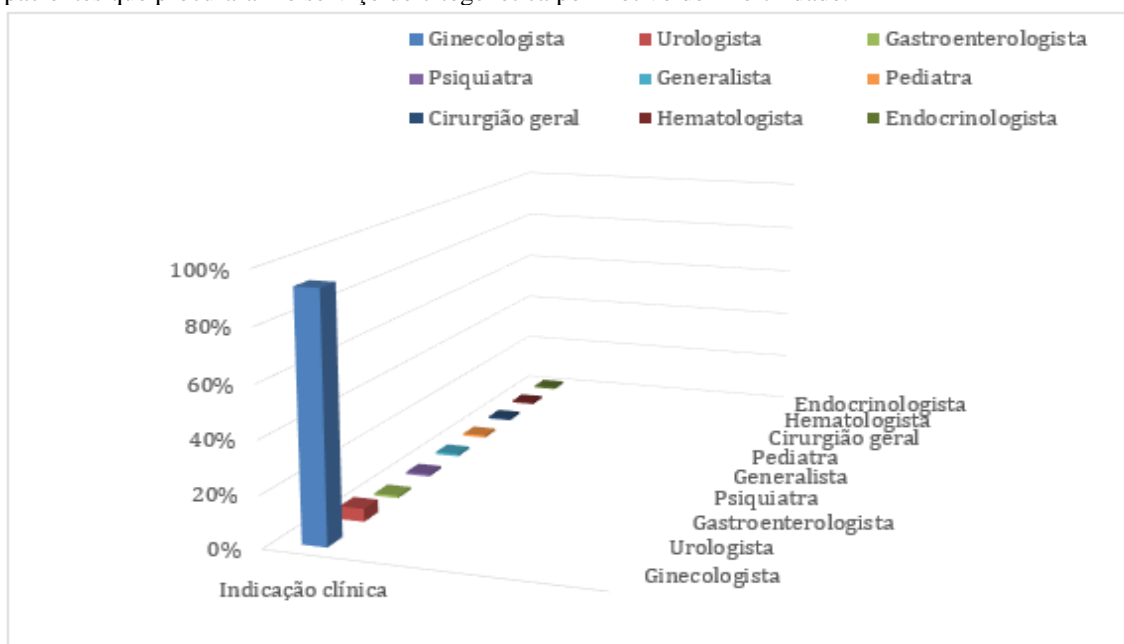
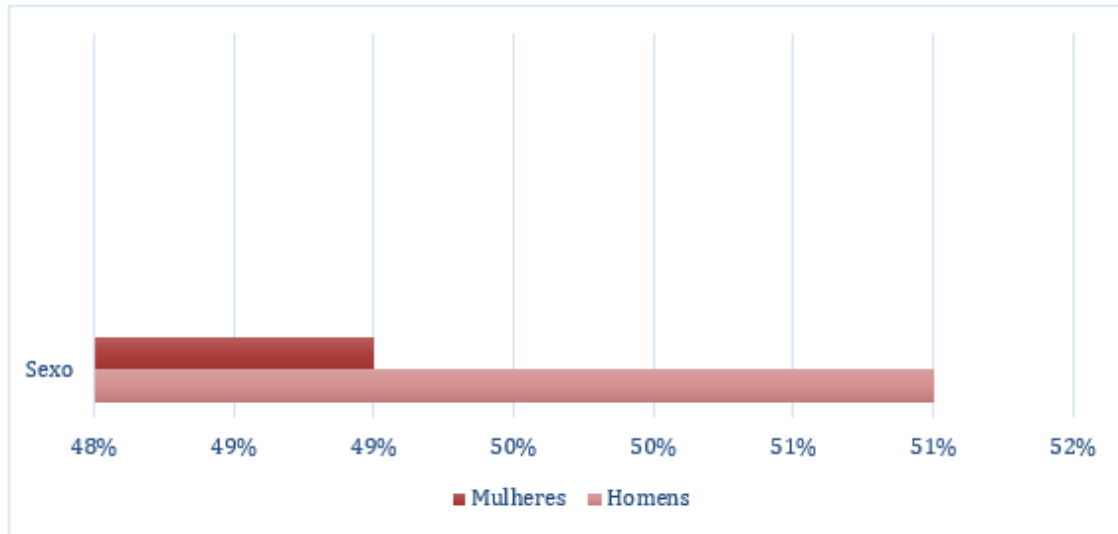


Figura 3 – Quantidade de homens e mulheres que buscaram o serviço de citogenética por motivo de infertilidade.



#### 4 DISCUSSÃO

Neste estudo avaliamos 442 laudos citogenéticos de pacientes que buscaram consultoria citogenética e observamos que as principais alterações associadas a infertilidade foram a Síndrome de Klinefelter e outros casos de variantes polimórficas, como variação do tamanho da heterocromatina, variações envolvendo satélites, deleções, inversões e translocações.

A Síndrome de Klinefelter é uma das trissomias mais comuns que ocorrem no sexo masculino. Sua incidência em homens inférteis é de 5 a 6% (CARRASQUINHO et al., 2006). Pode levar ao hipogonadismo hipergonadotrófico, azoospermia e hipodesenvolvimento dos caracteres sexuais secundários. O mecanismo exato que determina a deficiência androgênica não é ainda totalmente conhecido, sendo variável o grau de disfunção das células de Leydig. É uma doença de curso crônico com sérias repercussões sobre o aparelho reprodutor masculino, sendo importante causa de infertilidade em nível mundial (MAIA et al., 2002).

Os polimorfismos cromossômicos são alterações citogenéticas estruturais tidas como “silenciosas”, sendo também assunto controverso quanto à sua expressão fenotípica. As variantes polimórficas são um achado comum na rotina do laboratório de citogenética. Apesar de um efeito fenotípico específico não ter sido, até o momento, associado às inversões, consideradas polimórficas, a recombinação da região invertida durante a meiose pode resultar na produção de gametas desbalanceados com segmentos

cromossômicos deletados ou duplicados, gerando descendentes cromossomicamente anormais, abortos ou, ainda, a ocorrência do efeito itercromossômico, que é a influência dos cromossomos envolvidos em rearranjos sobre outros pares cromossômicos (CAMPANHOL et al., 2011).

O tempo considerado adequado para o tratamento da maioria das causas masculinas passíveis de correção, como a varicocele e a vasectomia, é de 6 a 12 meses. A infertilidade masculina pode ser corrigida ou não, e pode ser tratada especificamente ou não. Dentre as condições masculinas passíveis de correção incluem-se o período de abstinência sexual e a época do ciclo menstrual na qual o casal mantém relação sexual, anormalidades na ejaculação causadas por hipospádias graves, disfunção erétil, fimoses muito graves, ejaculação retrograda, álcool, maconha, heroína, pesticidas como dibromocloropropano, medicamentos como cetoconazol, espironolactona e cimetidina. A introdução da técnica de ICSI, no oócito, possibilitou que muitos homens com alterações seminais e com infertilidade grave pudessem ter descendentes gerados com seu material genético. (PASQUALOTTO, 2007).

Já nos casos de algumas síndromes, o tratamento não é tão simples e muitas vezes nem existe. Como a Síndrome de Klinefelter, a qual foi descrita nos resultados desse trabalho, não existe cura, porém, existem tratamentos e condutas que têm sido utilizados com grande sucesso gerando um impacto positivo na qualidade de vida desses homens. Essa síndrome é um distúrbio que envolve múltiplos órgãos e afeta muito além de insuficiência testicular, além de envolver vários especialistas para melhorar a qualidade de vida e diminuir a morbidade dos pacientes. (GRAVHOLT et al., 2018).

A terapia de reposição de testosterona (TRT) é um tratamento bastante utilizado e quanto mais cedo começar o tratamento, melhores serão os resultados alcançados. A TRT não melhora a fertilidade dos homens, porém ela ajuda no aumento da libido (CURADO et al., 2020).

As variantes polimórficas estão entre a maioria dos casos de infertilidade e abortamento, causada por alterações nos cromossomos sexuais não-investigada e/ou manifestada durante a puberdade ou um rearranjo estrutural equilibrado. Tais rearranjos normalmente não causam alterações fenotípicas no indivíduo, porém interferem diretamente no processo de meiose e na produção de gametas do mesmo. Essas alterações podem resultar no bloqueio da produção de gametas, causando infertilidade, ou produzir

gametas com rearranjos cromossômicos não-equilibrados que irão resultar em perdas fetais ou nascimentos com malformações congênitas. Não existe tratamento para o polimorfismo, o que se pode fazer é buscar assistência médica, realizar o exame citogenético para avaliar as alterações dos polimorfismos cromossômicos (OLIVEIRA et al., 2011).

Além do motivo genético, existem outras causas da infertilidade que não estão associadas a citogenética e sim a algum outro fator. A idade, principalmente da mulher, a sua fertilidade natural pode decrescer com o tempo, iniciando uma queda aos 30 anos, que se acentua aos 35 anos e praticamente desaparece aos 45 anos. O tabagismo, os constituintes do cigarro possuem efeitos adversos e prejudiciais em vários sítios do processo biológico necessário a reprodução (MANUAL DE ORIENTAÇÃO REPRODUÇÃO HUMANA, 2011).

A exposição à substâncias tóxicas ou produtos químicos também podem ser nocivos e levar a infertilidade, como por exemplo o arsênio, benzeno cádmio, chumbo, hexaclorociclohexano, entre outros. O resultado de tais efeitos tóxicos inclui esterilidade, diminuição da fertilidade, aumento de morte fetal, aumento de morte infantil e aumento de recém-nascidos com deformações (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2000).

Tendo em vista o número crescente de casais com problemas de fertilidade ou dificuldades para ter filhos, se faz necessário avaliar as causas e as consequências da infertilidade masculina e feminina, que muitas vezes acabam por omitir ou negligenciar doenças graves devido à “tratamentos tecnológicos. (LOURENÇO; LIMA, 2016).

## **5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

As principais alterações citogenéticas associadas a infertilidade que foram encontradas nesse trabalho foram a Síndrome de Klinefelter, a qual acomete apenas indivíduos do sexo masculino e as variantes polimórficas ditas como silenciosas, por não acometerem o fenótipo dos indivíduos.

Sabe-se que ciência e a tecnologia são áreas que andam lado a lado num processo de coevolução. Este fato é facilmente percebido quando se analisam os avanços registrados nas ferramentas utilizadas para a realização dos estudos envolvendo a análise do cariótipo cada vez melhores, facilitando a identificação de pequenas anomalias estruturais nos cromossomos.

## REFERÊNCIAS

ABREU, L.; SARTO RELI, E.; PEREIRA, E. Citogenética de casais inférteis. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, Florianópolis, v. 37, n. 1, p. 11-17, 2008.

AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. **Fertility and Sterility**, Birmingham, v. 103, n. 6, p. 44-50, 2015.

BADALOTTI, M. et. al. Falência ovariana precoce associada a deleção no braço longo do cromossomo: relato de dois casos e revisão da literatura. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria**, São Paulo, v. 28, n. 9, p. 551-556, 2006.

BALKAN, M. et. al. A small supernumerary marker chromosome, derived from chromosome 22, possibly associated with repeated spontaneous abortions. **Genetics and Molecular Research**, Ribeirão Preto, v. 9, n. 3, p. 1683-1684, 2010.

BOIVIN, J. et. al. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potencial need and demand for infertility medical care. **Hum Reprod**, Oxford, v. 22, n. 6, p. 1506-1512, 2007.

BORGES, C.; MACEDO, L. Infertilidade masculina decorrente de microdeleções no cromossomo Y. **Reprodução e Climatério**, Uningá, v. 31, n. 3, p. 169-174, 2016.

BOTELHO, P. et. al. Translocação 11;22 num caso de infertilidade. **Nascer e Crescer**, Porto, v. 24, n. 11, p. 7, 2015.

CAMPANHOL, C. et. al. Fenótipo de subfertilidade, polimorfismos cromossômicos e falhas de concepção. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria**, São Paulo, v. 33, n. 5, p. 244-250, 2011.

CARRASQUINHO, JE. et. al. Síndrome de Klinefelter – Caso Clínico e Revisão de Literatura. **Acta Urológica**, Lisboa, v. 23, n. 3, p. 71-74, 2006.

CHAVES, T.; NICOLAU, L. Citogenética e Cariotipagem humana. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 4, n. 2, p. 58-66, 2013.

COONOR JM, FERGUSON-SMITH M.A. **Essential medical genetics**. 3. ed. London: Blackwell Scientific Publications, 1991.

CURADO, R. et. al. Síndrome de Klinefelter, uma condição subdiagnosticada: Revisão de Literatura. **Revista Referências em Saúde – FESGO**, Goiânia, v. 3, n. 1, p. 1-8, 2020.

ESTILO DE VIDA PODE PROVOCAR INFERTILIDADE, **SBRA**, 2017. Disponível em: < <https://sbra.com.br/noticias/estilo-de-vida-pode-provocar-infertilidade/>>. Acesso em 01 de abril de 2020.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (FEBRASGO). **Manual de Orientação Reprodução Humana**, 2011. Disponível em: [https://www.febrasgo.org.br/images/arquivos/manuais/Manuais\\_Novos/Manual\\_de\\_Reproducao\\_-Humana.pdf](https://www.febrasgo.org.br/images/arquivos/manuais/Manuais_Novos/Manual_de_Reproducao_-Humana.pdf). Acesso em 20 de abril 2020.

GAMEIRO, C.; FORTE, P.; BARROS, F. Síndrome de Klinefelter no Adulto: Um Caso e Revisão Breve. **Acta Urológica**, Lisboa, v. 28, n. 3, p. 52-55, 2011.

GRAVHOLT, C. et. al. Klinefelter Syndrome: Integrating Genetics, Neuropsychology, and Endocrinology. **Endocrine Reviews**, Baltimore, v. 39, n. 4, p. 389-423, 2018.

KLONOFF-COHEN, H. et. al. A prospective study of stress among women undergoing in vitro fertilization or gamete intrafallopian transfer. **Fertility and Sterility**, Birmingham, v. 76, n. 4, p. 675-687, 2001.

LOPES, D. **Importância das alterações cromossômicas na etiologia da infertilidade**. 2015. (Mestrado em Biotecnologia Médica – Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, Universidade de São Paulo, Botucatu, 2015.

LOURENÇO, J.; LIMA, A. Infertilidade humana: comentando suas causas e consequências. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, Curitiba, v. 10, n. 5, p. 110-124, 2016.

MAIA, F. et. al. Diagnóstico Tardio da Síndrome de Klinefelter – Relato de caso. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 46, n. 3, p. 306-309, 2002.

MALLUF, S. et. al. **Citogenética humana**. 1. ed. Porto Alegre: LTC, 2011.

MUSTACCHI, Z.; PERES, S. **Genética Baseada em Evidências – Síndromes e Heranças**. 1. ed. São Paulo: CID, 2000. cap. 6, p. 263-335.

OLIVEIRA, M. et. al. Alterações no cariótipo que podem gerar infertilidade ou abortamento de repetição. **Femina**, São Paulo, v. 39, n. 2, p. 91-96, 2011.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Substâncias químicas perigosas à saúde e ao meio ambiente**. 1. ed. São Paulo: Cultura Acaêmica, 2000. Cap. 3, p. 56-58.

PASQUALOTTO, F. Investigação e reprodução assistida no tratamento da infertilidade masculina. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria**, São Paulo, v. 29, n. 2, p. 103-112, 2007.

PEREIRA, T. et. al. Frequencia de anormalidades cromossômicas: Importância para o diagnóstico citogenético. **Arquivo Ciências Saúde**, São Paulo, v. 16, n. 1, p. 31-33, 2009.

PIAZZA, M.; URBANETZ, A.; CARVALHO, N. Falência ovariana prematura – aspectos genéticos. **Femina**, São Paulo, v. 38, n. 12, p. 631-636, 2010.

SANTANA, L. et. al. Tratamento da infertilidade em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria**, São Paulo, n. 30, v. 4, p. 201-209, 2008.

SILVA, A. et. al. Casais com abortamento espontâneo recorrente: participação das translocações cromossômicas. **Arquivo Ciências Saúde**, São Paulo, v. 14, n. 4, p. 211-215, 2007.