

O EFEITO DA IDADE PATERNA AVANÇADA NA FERTILIDADE E NA GRAVIDEZ

THE EFFECT OF OLDER PATERNAL AGE ON FERTILITY AND PREGNANCY

DANIEL ARAÚJO GOMES POLASTRI¹, SOPHIA DE MEDEIROS BORÉM TIBO ROCHA¹, THIAGO BARBOSA FERNANDES², AMANDA PRATES DE OLIVEIRA², SOFIA CAMPOS DA ROCHA², ANA FLÁVIA BARBOSA FERNANDES³, MARIANA TONELLI RICCI⁴, PLÍNIO ARISTEU MÓL BAIÃO^{5*}

1. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina do Centro Universitário FIPMoc (UNIFIPMOC); 2. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Faculdade de Minas (FAMINAS-BH); 3. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina do Centro Universitário do Espírito Santo Campos Colatina (UNESC); 4. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS); 5. Médico, graduado pela Faculdade Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (FCMS/JF-SUPREMA). Especialização em Saúde da Família pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

* Faculdade de Minas (FAMINAS-BH). Avenida Cristiano Machado, 12001, Vila Clóris. Belo Horizonte, Minas Gerais. Brasil. CEP: 31744-007. drplinioaristeu@gmail.com

Recebido em 04/08/2021. Aceito para publicação em 13/09/2021

RESUMO

O aumento da idade masculina está associado a um aumento do tempo até a gravidez e à diminuição das taxas de gravidez, o efeito da idade do homem é mais bem avaliado estudando o resultado da gravidez em casais que usam a doação de ovócitos, permitindo assim que a idade do homem seja a variável dependente. O aumento da idade paterna está associado a mudanças na integridade do DNA do esperma, mutações pontuais, comprimento dos telômeros, taxa de mutação de novo, estrutura cromossômica, apoptose e fatores epigenéticos, com um aumento resultante nas mutações autossômicas dominantes. Embora os estudos sugiram que o avanço da idade paterna pode impactar os resultados da gravidez, os impactos parecem ser pequenos e, portanto, não devem afetar as decisões da maioria dos casais de prosseguir com a gravidez ou terapia de fertilidade. A idade paterna avançada parece estar associada a um pequeno aumento no risco de aborto espontâneo e outros resultados ruins de parto, mas esse risco é muito menor do que o observado com a idade materna avançada.

PALAVRAS-CHAVE: Idade Paterna, idade materna, gravidez, fertilidade.

ABSTRACT

Increasing male age is associated with increased time to pregnancy and decreased pregnancy rates, the effect of male age is best evaluated by studying the outcome of pregnancy in couples using oocyte donation, thus allowing the age of the man is the dependent variable. Increasing paternal age is associated with changes in sperm DNA integrity, point mutations, telomere length, de novo mutation rate, chromosomal structure, apoptosis, and epigenetic factors, with a resulting increase in autosomal dominant mutations. While studies suggest that advancing paternal age may impact pregnancy outcomes, the impacts appear to be small and therefore should not affect most couples' decisions to proceed with pregnancy or fertility therapy. Older paternal age appears to be associated with a small increase in the risk

of miscarriage and other poor birth outcomes, but this risk is much lower than that seen with older maternal age.

KEYWORDS: Paternal age, maternal age, pregnancy, fertility.

1. INTRODUÇÃO

O impacto do aumento da idade materna é um fator importante quando se pensa em reprodução, o impacto da idade paterna avançada sobre a reprodução foi menos estudado ao longo dos séculos. No entanto, como homens e mulheres estão atrasando a procriação do que há um período anterior, as questões sobre o impacto da idade paterna avançada na reprodução estão se tornando cada vez mais comuns¹.

Não existe uma definição baseada em evidências de idade paterna avançada¹. Enquanto alguns estudos usam um limite de idade específico no momento da concepção, outros tratam a idade como uma variável contínua ou agrupam os pacientes por faixas etárias². Qualquer corte pode ser enganoso porque, embora a fertilidade masculina diminua com o aumento da idade, o processo é gradual e muitos dos riscos associados continuam a aumentar com o aumento da idade. Por fim, o processo de envelhecimento e as doenças associadas afetam cada pessoa de maneira diferente. Assim, a definição de idade paterna avançada é um tanto arbitrária e baseada em estudos de mudanças relacionadas à idade na espermatogênese e fertilidade. Dito isso, em estudos que usam um limiar de idade discreto, idade maior que 40 anos é uma escolha comum².

Semelhante às tendências observadas para as mulheres, os homens estão gerando filhos em idades cada vez mais avançadas. Em um estudo do Reino Unido, a porcentagem de nascidos vivos atribuídos a homens com idade entre 35 e 54 anos aumentou 15% (de 25 para 40%) em um período de 10 anos³. Nos

Estados Unidos, a taxa de natalidade para pais com menos de 30 anos de idade diminuiu 27% de 1980 a 2014 (123,1 a 89,7 nascimentos por 1000 homens). Um outro estudo que revisou mais de 160 milhões de nascimentos relatou que a idade paterna média nos Estados Unidos aumentou de 27,4 para 30,9 durante o período de 1972 a 2015⁴.

O presente artigo tem como objetivo correlacionar sobre o impacto da idade paterna avançada na fertilidade, na gravidez subsequente e descendência, a fim de informar sobre os riscos, os benefícios e as precauções a cerca desse tema.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste em um artigo de revisão sistemática de literatura com metanálise, realizado de forma descritiva. Para a análise e seleção dos artigos a serem incluídos na revisão, os títulos dos artigos foram inicialmente avaliados com base na estratégia de busca de bases de dados eletrônicos, com uma avaliação subsequente dos resumos de estudos que contemplaram o assunto. Os artigos considerados pertinentes foram lidos na íntegra, a fim de excluir os artigos fora do tópico ou com algum design fora dos critérios estabelecidos de inclusão. Após a escolha dos artigos, as seguintes informações foram extraídas de cada artigo: autor, ano de publicação, número de pacientes submetidos à pesquisa, tempo de seguimento, metodologia aplicada e resultados. Os resultados dos estudos foram analisados de forma descritiva. Como critérios de exclusão, os artigos que abordavam sobre estudos experimentais e em teste *in vitro* foram excluídos, artigos como Narrativa, Editorial, Carta ao Editor, Comunicação preliminar ou relato de caso foram excluídos, artigos fora do período de publicação estabelecido e publicações na língua que não inglesa também não foram selecionados. Para realização desse artigo foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Cochrane e UptoDate, na qual foram utilizadas diversas combinações de termos relacionados ao tema, incluindo derivações que foram conectados pelo descritor booleano AND, utilizando os seguintes descritores pesquisados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): *Paternal Age; Maternal Age; Pregnancy; Fertility*. Considerando os critérios de inclusão da pesquisa, foram analisados 23 artigos, sendo estes limitados a publicação entre os anos de 1972 a 2021, publicados originalmente na língua inglesa, os artigos inclusos poderiam ser ensaios clínicos, estudos de coorte, coortes históricas e estudos de caso controle. Esses artigos foram selecionados por analisarem sobre o efeito da idade paterna avançada na fertilidade e na gravidez.

3. DESENVOLVIMENTO

Vários são os fatores que afetam a fertilidade masculina, dos quais a idade é um deles. Além das mudanças biológicas básicas associadas ao aumento da idade, o aumento da idade também permite maior duração da exposição à doença, estresse (fisiológico e

psicológico), escolhas negativas de estilo de vida, como tabagismo, e mudanças genéticas. O efeito da idade do homem é melhor avaliado estudando o resultado da gravidez em casais que usam a doação de ovócitos, permitindo assim que a idade masculina seja a variável dependente, a maioria dos programas de doadores de ovócitos busca mulheres de 18 a 34 anos, geralmente com fertilidade comprovada. Esses estudos são frequentemente confundidos pelo uso de injeção intracitoplasmática de espermatozóide (ICSI) e relataram resultados discordantes. Alguns⁵, mas não todos, mostram uma tendência para um impacto negativo da idade masculina avançada nas taxas de fertilização e implantação, sugerindo que, se houver um efeito, ele é fraco. Há evidências mais consistentes em relação ao aumento das taxas de aborto espontâneo em parceiras de homens mais velhos.

Estudos demonstraram que a análise de sêmen, para quase todos os homens submetidos a uma avaliação de fertilidade, foi realizada. A justificativa inclui que 25% da infertilidade está associada ao fator masculino e até mesmo homens com histórico de paternidade podem ter anormalidades de sêmen graves. Embora esses fatores sejam verdadeiros para homens de todas as idades, os homens com idade paterna avançada são mais propensos a ter parâmetros de sêmen anormais e, portanto, mais propensos a se beneficiar de uma avaliação do sêmen⁶. As exceções incluem casais que estão sendo avaliados para perda de gravidez recorrente, para os quais o fator masculino se relaciona apenas a possíveis translocações e não anormalidades nos parâmetros de sêmen, e casais para os quais há disfunção ovulatória óbvia que responde a tratamentos orais para hiperestimulação ovariana controlada.

Além da idade feminina, o funcionamento sexual e a frequência do coito são variáveis que afetam o tempo até a concepção e as taxas de gravidez. A diminuição da frequência do coito com a idade é devida, em parte, ao funcionamento sexual diminuído, disfunção erétil relacionada à idade⁷, no entanto, a disfunção sexual em si não afeta as células germinativas e seu impacto na infertilidade pode ser superado pela tecnologia de reprodução assistida⁷. A falha no controle da frequência do coito pode apresentar um fator de confusão significativo ao avaliar o tempo de gravidez e as taxas de gravidez em parceiras de homens mais velhos.

Os homens mais velhos geralmente podem ter certeza de que qualquer risco excessivo de doenças em seus filhos relacionado à idade paterna é muito pequeno, mas não zero. O aumento da idade paterna está associado a mudanças na integridade do DNA do esperma, mutações pontuais, comprimento dos telômeros, taxa de mutação de novo, estrutura cromossômica, apoptose e fatores epigenéticos. Em contraste com a oogênese, que é limitada a 23 divisões celulares do zigoto ao óvulo maduro, a espermatogênese continua ao longo da vida do homem.

A idade paterna avançada está associada a um aumento em novas mutações autossômicas dominantes, como acondroplasia; Síndromes de Apert,

Waardenburg, Crouzon, Pfeiffer e Marfan, que podem resultar em anomalias congênitas na progênie. Embora o aumento coletivo no risco de descendência com doença autossômica dominante aumente exponencialmente com o avanço da idade paterna, o risco real de qualquer doença específica é pequeno devido à raridade de doenças hereditárias autossômicas dominantes. Um autor calculou a frequência geral de filhos com doença autossômica dominante de pais de várias idades⁸. A frequência estimada de qualquer doença autossômica dominante devido a uma nova mutação na prole de pais com 40 anos de idade ou mais foi de 0,3 a 0,5%. Este risco é semelhante em magnitude ao risco de síndrome de Down em filhos de mães com idade entre 35 e 40 anos, mas foi baseado em várias suposições para as quais os dados são escassos. Não há nenhum método disponível para rastrear novas doenças autossômicas dominantes esporádicas, a análise do cariótipo fetal avalia o número e a estrutura geral dos cromossomos e não se espera que detecte defeitos em um único gene. A ultrassonografia pré-natal pode detectar algumas anormalidades sugestivas dessa doença, mas não há dados sobre a eficácia dessa abordagem. Da mesma forma, embora a análise de microarranjos de DNA fetal forneça uma análise mais detalhada para microdeleções e duplicações, não foi observado que tais distúrbios por si só aumentassem na prole concebida por pais de idade paterna avançada.

As mutações espontâneas da linha germinativa em genes ligados ao X também podem ser mais comuns com o avanço da idade paterna⁹. Essas mutações seriam transmitidas de filhas portadoras para netos afetados e, portanto, foram chamadas de efeito avô. Exemplos de tais doenças incluem hemofilia A e distrofia muscular de Duchenne.

A maior parte das evidências sugere que o risco de aneuploidia autossômica fetal aumenta com o aumento da idade paterna, mas o grau de aumento não é tão grande quanto o observado com o aumento da idade materna⁹. Em um estudo, de DNA, de 200 famílias, cada uma com uma única criança com trissomia do cromossomo 21, aproximadamente 5% das trissomias eram de origem paterna. Em um estudo subsequente, de embriões concebidos com oócitos de doadores, e, portanto, controlando parcialmente a idade materna e a fertilidade, os embriões de homens com idade maiores que 50 anos tinham mais espermatozoides com DNA danificado, taxas mais altas de falha no desenvolvimento de blastocisto e taxas de aneuploidia mais altas em comparação com a idade dos homens com menos de 39 anos ou homens com idades entre 40 e 49 anos.

Embora os estudos sugiram que o avanço da idade paterna pode impactar os resultados da gravidez, os impactos parecem ser pequenos e, portanto, não devem afetar as decisões da maioria dos casais de prosseguir com a gravidez ou terapia de fertilidade. Os riscos associados à idade paterna avançada garantem o mesmo nível de aconselhamento pré-concepção e

discussão que é oferecido para a idade materna avançada. As pacientes com gestações afetadas por idade paterna avançada devem ser submetidas a exames de rotina para aneuploidia. Para casais que usam tecnologia de reprodução assistida (fertilização *in vitro* e injeção intracitoplasmática de espermatozoide) para conceber, estudos sugerem a necessidade de realizar a triagem genética pré-implantação (PGS). Portanto, estudos concluem que, geralmente, não se usa o avanço da idade masculina como uma indicação específica para PGS porque a maioria das aneuploidias é derivada da mãe. Além disso, embora haja uma correlação entre a idade masculina e os defeitos de um único gene, o diagnóstico genético pré-implantação (PGD) só é útil para alvos genéticos conhecidos e, portanto, não é realizado para redução de risco em homens com idade paterna avançada¹⁰. Além disso, estudos informam que, aos pacientes que o cariótipo tradicional da banda G ou o teste de *microarray* não podem identificar distúrbios autossômicos dominantes ou recessivos, não há teste genético para identificar distúrbios do espectro do autismo no período pré-natal.

Embora as mulheres mais velhas experimentem um aumento nas perdas trissômicas e euplóides em grande parte devido ao declínio na qualidade do oócito, a associação entre o avanço da idade paterna e o risco de aborto é menos clara. A idade paterna avançada parece estar associada a um aumento modesto no risco de aborto espontâneo, mas esse risco é muito menor do que o observado com a idade materna avançada e parece ocorrer em uma idade mais avançada do que nas mulheres, mais de 40 anos em homens versus mais de idade 30 nas mulheres, mas não há um limite de idade após o qual os homens não possam ter filhos. Essas conclusões, no entanto, são baseadas em pequenos estudos de vários projetos e, portanto, devem ser interpretadas com cautela. Embora os estudos sugiram que o avanço da idade paterna está associado a vários resultados relativos ao desenvolvimento da prole, a magnitude geral do risco parece variar de pequeno a insignificante.

Dados os riscos relativamente baixos associados ao aumento da idade masculina, estudos não recomendam que os homens saudáveis armazenem esperma para uso futuro, a fim de reduzir o risco de complicações potenciais em seus filhos. O uso de espermatozoides congelados e descongelados não é isento de riscos potenciais, e o uso desse esperma requer algum nível de tecnologia de reprodução assistida e gera aumento de custo^{9,10}. Além disso, as amostras de esperma congeladas são provavelmente menos eficientes em alcançar a gravidez em comparação com as amostras recém-ejaculadas. Dado o perfil geral de risco-benefício, os estudos não recomendam que os homens congelem amostras de esperma, mesmo quando se aproximam dos 40 ou 50 anos.

4. DISCUSSÃO

Os estudos relataram consistentemente que o aumento da idade masculina está associado a um aumento do tempo até a gravidez e à diminuição das taxas de gravidez¹¹. No entanto, apenas alguns estudos examinaram esses resultados ajustados para a idade feminina. Um grande estudo de base populacional conduzido no Reino Unido usou pesquisas autorreferidas de 8.559 gestações para determinar o efeito da idade no tempo até a gravidez. Depois de ajustar para a idade feminina, a concepção durante um período de 12 meses foi mais de 30% menos provável para homens com mais de 40 anos de idade em comparação com homens com menos de 30 anos de idade. Uma pesquisa de autorrelato de 1976 mulheres britânicas que controlou vários fatores de confusão em potencial (por exemplo, idade feminina, frequência do coito) encontrou um aumento de cinco vezes no tempo até a gravidez em homens com 45 anos de idade ou mais, em comparação com homens com menos de 25 anos. Os homens com 45 anos ou mais também tiveram 4,6 e 12,5 vezes mais chances de engravidar maior que um e dois anos, respectivamente. Esses aumentos no tempo até a gravidez foram semelhantes, mesmo restringindo a análise a homens que estavam engravidando com mulheres com menos de 25 anos de idade. Um estudo francês examinou 901 ciclos de inseminação intrauterina e descobriu que a idade do marido era o fator mais significativo que contribuía para a diminuição da probabilidade de gravidez¹². Após seis ciclos, a taxa de gravidez de parceiras de homens de 35 anos ou mais era a metade da de homens com menos de 35 anos (25 contra 51,7%).

Não há diretrizes padronizadas para análise de sêmen com base apenas na idade masculina e, embora uma análise de sêmen normal seja geralmente considerada um substituto para a fertilidade masculina, os parâmetros de espermatozoides padrão não se correlacionam perfeitamente com a fertilização de oócitos e gravidez. Embora estudos anteriores tenham relatado dados conflitantes sobre o impacto do aumento da idade nos parâmetros de análise do sêmen, os estudos foram limitados porque incluíram principalmente homens que estavam sendo avaliados em clínicas de infertilidade. Em uma metanálise de 90 estudos incluindo quase 94.000 homens que levaram a indicação para avaliação em consideração (infertilidade versus doador voluntário), o aumento da idade masculina impactou negativamente o volume do sêmen, concentração de esperma, contagem total de esperma, motilidade espermática, motilidade progressiva, morfologia normal, e a porcentagem de células não fragmentadas (ou seja, aumento na fragmentação de DNA foi relatado)^{6,12}. Embora a concentração de espermatozoides não tenha sido alterada com o aumento da idade, esse achado foi provavelmente resultado do declínio no volume do sêmen que deixou a concentração inalterada. Os maiores declínios foram relatados nos parâmetros de motilidade progressiva e DNA não fragmentado. A

American Urological Association declara que uma investigação de infertilidade, incluindo análise de sêmen, deve ser iniciada para casais que não conceberam após 12 meses de relação sexual desprotegida ou em pacientes com fatores de risco de infertilidade adicionais¹³.

O impacto da idade na função sexual e na frequência do coito foi ilustrado em um estudo com 1290 homens inscritos no *Massachusetts Male Aging Study* (MMAS). A probabilidade de ter disfunção erétil completa aumentou três vezes (de 5 para 15%) entre as idades de 40 e 70 e a probabilidade de disfunção erétil moderada aumentou duas vezes (de 17 para 34%). A análise de dados secundários dessa mesma coorte observou que os homens se engajaram em atividades sexuais em média 6,5 vezes por mês antes dos 40 anos, essa frequência diminuiu menos de uma vez por mês após os 40 anos, uma a duas vezes por mês após os 50 anos e outra uma a duas vezes por mês após os 60 anos¹⁴.

Um estudo estimou que o esperma de um homem de 70 anos sofreu aproximadamente 1300 divisões mitóticas (assumindo a puberdade aos 15 anos)^{2,14}. Como as células germinativas do homem adulto passaram por mais replicações mitóticas do que as células germinativas da mulher adulta, há uma chance maior de erro. As possíveis causas adicionais de erro genético incluem atividade reduzida de enzimas antioxidantes no plasma seminal e espermatozoides, tornando os espermatozoides mais vulneráveis a mudanças mutacionais, e espermátides e espermatozoides imaturos e maduros de homens mais velhos não têm um sistema de reparo de DNA. As aberrações cromossômicas, mas não a aneuploidia, também parecem ser mais comuns em homens com idade acima de 45 a 59 anos.

Estudos diretos de gametas paternos também sugeriram um aumento na aneuploidia dos cromossomos sexuais com o avanço da idade paterna, o que poderia levar a aneuploidias dos cromossomos sexuais na prole. No entanto, os dados são conflitantes. Enquanto um estudo de caso-controle observou um risco maior de 47 XXY (síndrome de Klinefelter) e 47 XYY com o avanço da idade paterna, uma revisão diferente de homens com a síndrome de Klinefelter não relatou associação com o avanço da idade paterna¹⁵. Embora um pequeno aumento no risco de aneuploidia não possa ser definitivamente excluído, não há evidências suficientes para determinar um nível de corte específico para o rastreamento de aneuploidia fetal na progênie de homens mais velhos.

Vários estudos relataram um aumento em algumas anomalias congênitas, como defeitos do tubo neural, defeitos cardíacos e defeitos de membros, e doenças como tumor de Wilms, associadas à idade paterna avançada e sugeridas mutações podem ser a causa¹⁶. Como exemplo, um estudo de coorte retrospectivo de base populacional, incluindo mais de cinco milhões de nascimentos, observado que 1,5% tinham um defeito de nascença quando estratificados

pela idade paterna, os *odds ratios* ajustados para qualquer defeito de nascença entre bebês nascidos de pais com idades entre 30 a 35, 40 a 44, 45 a 49 e mais de 50 anos em comparação com pais com idades entre 25 a 29 anos foram 1,04, 1,08, 1,08 e 1,15, respectivamente. Esses dados sugerem que bebês nascidos de pais mais velhos têm risco ligeiramente aumentado de defeitos de nascença; no entanto, a associação é fraca; portanto, a idade paterna provavelmente não desempenha mais do que um pequeno papel na etiologia dos defeitos congênitos^{15,16}.

Estudos que tentam avaliar o impacto da idade paterna avançada no risco de aborto não relataram nenhuma associação entre a idade paterna e o risco de aborto. O aumento do risco de aborto espontâneo apenas para mulheres menores de 25 anos cujo parceiro tinha 35 anos ou mais, e aumento do risco de aborto espontâneo com idade paterna avançada. No entanto, esses estudos foram confundidos em algum grau com a idade materna. Na tentativa de distinguir os respectivos componentes maternos e paternos do risco de aborto espontâneo, estudos têm sido realizados em gestações de doadoras de oócitos, que controlam a idade do oócito, a qualidade do oócito e a receptividade endometrial. No entanto, os resultados dos estudos de doação de oócitos também são conflitantes. Dois estudos de doadores de oócitos não relataram associação entre a idade masculina e a taxa de nascidos vivos, enquanto outro observou uma associação entre o avanço da idade paterna e o aborto espontâneo. Um terceiro estudo (o maior, desenho retrospectivo) não relatou nenhuma associação significativa entre a idade masculina e a taxa de fertilização, o desenvolvimento do embrião durante o estágio de clivagem, a taxa de implantação ou a taxa de gravidez^{5,16}. No entanto, a idade masculina acima de 50 anos foi associada a menos nascidos vivos, sugerindo que a idade masculina avançada afetou o desenvolvimento embrionário tardio, mas não precoce.

Não há efeito consensual da idade paterna avançada sobre o risco de restrição do crescimento fetal, parto prematuro, natimorto ou resultado adverso do nascimento, embora estudos maiores sugiram um impacto negativo para o nascimento prematuro. Por exemplo, em um estudo de coorte de mais de 40 milhões de nascidos vivos nos Estados Unidos de 2007 e 2016 que controlou a idade materna, bebês nascidos de pais com 45 anos ou mais tinham probabilidade 14% maior de nascimento prematuro independentemente da idade gestacional. Em um estudo de coorte retrospectivo, incluindo mais de 750.000 nascimentos em Missouri de 1989 a 2005, que avaliou o risco por grupos de idade, a idade paterna maior que 45 anos foi associada com aumento do risco de baixo peso ao nascer, nascimento prematuro e nascimento muito prematuro¹⁷.

Um estudo de coorte nacional de mais de 944.000 nascimentos da Dinamarca também analisou o risco por coorte de idade e relatou que o risco relativo de

natimortos era mais alto para pais com mais de 40 anos, com um aumento de risco de aproximadamente 50%. Em contraste, uma revisão retrospectiva de mais de 830.000 nascimentos em Ohio (Estados Unidos) não relatou nenhum risco aumentado de parto prematuro ou restrição de crescimento após o controle da idade materna e outros fatores de confusão. Estudos revisaram que o risco absoluto de natimorto em uma gravidez de fertilização *in vitro* é de aproximadamente 0,6%¹⁸. Portanto, embora o avanço da idade paterna possa impactar os resultados do nascimento, como o natimorto, acredita-se que o risco geral seja pequeno.

Há informações limitadas sobre a relação entre a capacidade neurocognitiva da idade paterna avançada na prole e o conflito de dados disponíveis, o que torna o aconselhamento de pacientes um desafio. Em um estudo com mais de 33.000 crianças do Projeto Perinatal Colaborativo dos Estados Unidos, a idade paterna avançada foi associada a efeitos negativos modestos na função neurocognitiva, conforme avaliado pelas escalas *Bayley* (exceto o escore *Bayley Motor*), Escala de Inteligência Stanford Binet, Bloco Graham-Ernhart Teste de classificação, Escala de inteligência Wechsler para crianças e Teste de desempenho de ampla faixa. No mesmo estudo, a idade materna avançada foi geralmente associada a melhores escores nesses testes. É importante notar que esses testes foram administrados a crianças com idades de 8 meses, 4 anos e 7 anos. Em contraste, um estudo de base populacional com mais de 565.000 irmãos suecos cujo QI foi medido durante os exames de recrutamento (idades de 17 a 20), a idade paterna avançada não afetou o QI da prole, mas a idade materna avançada foi associada a uma ligeira piora do QI¹⁹.

Vários estudos relataram um risco aumentado de esquizofrenia em crianças concebidas por pais em idade paterna avançada²⁰. A idade paterna mais velha também foi associada a uma idade mais jovem de início dos sintomas em crianças afetadas. O risco parece ser transcultural. O mecanismo causal é hipotetizado para envolver erros mutacionais durante a espermatogênese. No entanto, a incidência geral de esquizofrenia é baixa, cerca de 1,5 por 10.000 pessoas. Portanto, mesmo em famílias com histórico familiar de transtorno psiquiátrico, o risco geral aumentado devido à idade paterna avançada é insignificante. Em um estudo, o risco relativo de esquizofrenia em filhos de pais mais velhos em comparação com aqueles com menos de 25 anos aumentou em cada grupo de cinco anos, atingindo 2,02 (IC 95% 1,17-3,51) e 2,96 (IC 95% 1,60-5,47) na prole de homens com idades entre 45 a 49 e maior que 50 anos, respectivamente²⁰. A incidência real de esquizofrenia na prole aos 21 anos de acordo com a idade dos pais no nascimento foi: idade menos de 25 anos (2,5 por 1000), 25 a 29 (3,5 por 1000), 30 a 34 (3,7 por 1000), 35 a 39 (4,4 por 1000), 40 a 44 (4,6 por 1000), 45 a 49 (5,0 por 1000) e maiores de 50 anos (11,4 por 1000). Para comparação, a incidência de base da esquizofrenia varia de 10,2 a 22,0 por 100.000

peças por ano. Em outra série, a razão de risco geral para cada aumento de 10 anos na idade paterna foi de 1,47 (IC de 95% 1,23-1,76).

Uma associação pequena, mas estatisticamente significativa, entre o avanço da idade paterna e o risco de transtorno do espectro do autismo (TEA) também foi observada²¹. Como exemplo, uma metanálise de dose-resposta de 27 estudos observacionais relatou que um aumento de 10 anos na idade paterna resultou em um aumento de 21% no risco de autismo na criança. Um estudo com mais de 14.000 pacientes holandeses relatou que, em comparação com pais com menos de 20 anos, homens com mais de 40 anos que têm filhos tinham 3,3 vezes mais probabilidade de ter um filho afetado com TEA. Outro estudo em Israel, que extraiu dados de mais de 130.000 casais, relatou que, em comparação com pais com menos de 30 anos, os homens com mais de 40 anos tinham 5,75 vezes mais probabilidade de ter um filho com TEA²¹. Isso pode estar relacionado a mutações espontâneas de novo ou alterações na impressão genética. Embora não seja provado como um fator de risco independente para o autismo, a idade paterna justifica o exame em grandes coortes de nascimentos com base na população que examinam cuidadosamente os potenciais fatores de confusão. Até que dados prospectivos estejam disponíveis, estudos demonstraram que aconselhar os pacientes deve ser feito, visto que a incidência de autismo é de 1 a 2 por 1000, e o risco absoluto aumentado relacionado à idade paterna avançada não deve desencorajar um casal de prosseguir com esforços de reprodução ou tratamentos de fertilidade.

O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade embora tenha havido uma atenção crescente às possíveis ligações entre a idade dos pais e o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) ou TEA, as evidências de um estudo com 10.000 crianças finlandesas sugerem que há uma diminuição da incidência com o aumento da idade materna, mas essa idade paterna não desempenha nenhum papel significativo.

Existem dados limitados sobre os impactos da idade paterna no desenvolvimento psicológico dos filhos. Embora haja evidências de que a idade paterna avançada está associada a taxas mais altas de transtorno bipolar, esse efeito só foi observado em novos pais com mais de 55 anos, em comparação com novos pais em seus 20 anos. Curiosamente, um exame do Estudo Longitudinal de Wisconsin sugeriu que o aumento da idade paterna estava associado a uma menor chance de algum dia ser casado e a uma maior probabilidade de não ter filhos na prole, o significado clínico desses achados não é conhecido.

O aumento do risco de câncer na descendência de homens em idade paterna avançada é insignificante, aumentando de uma taxa de 1 em 25.000 para a população em geral para 1 em 21.930 para filhos de homens maior que 40 anos^{2,21}. Isso equivale a um impacto de um caso adicional para cada 220.000 pessoas, o que é de pouca preocupação clínica. Da

mesma forma, um estudo de base populacional que avaliou 4,3 milhões de crianças (até 14 anos de idade) e seus pais observaram a idade paterna foi associado a um aumento estatisticamente significativo do risco de leucemia e câncer do sistema nervoso central, ambos relatados anteriormente, mas o risco absoluto era pequeno²².

Estudos demonstraram que parece que crianças nascidas de homens com idade maiores que 40 anos têm um risco aumentado de morte antes dos 5 anos de idade, principalmente devido ao risco aumentado de anomalias congênitas. Em um estudo de coorte nacional dinamarquês de mais de 1,5 milhão de nascidos vivos, crianças nascidas de homens com 45 anos ou mais tinham um risco de morte aumentado em mais de 50% aos 5 anos em comparação com crianças nascidas de homens com 30 a 34 anos²³, o estudo controlou para idade materna, paridade, níveis de educação materna e paterna e ano de nascimento.

5. CONCLUSÃO

Não existe uma definição baseada em evidências de idade paterna avançada. Enquanto alguns estudos usam um limite de idade específico no momento da concepção, outros tratam a idade como uma variável contínua ou agrupam os pacientes por faixas etárias. Portanto, em estudos que usam um limite de idade discreto, idade maior que 40 anos é uma escolha comum. Os nascimentos atribuídos a homens com 35 anos ou mais estão aumentando e vários são os fatores que afetam a fertilidade masculina, dos quais a idade é uma parte. Além das mudanças biológicas básicas associadas ao aumento da idade, o aumento da idade também permite maior duração da exposição à doença, estresse (fisiológico e psicológico), escolhas negativas de estilo de vida (por exemplo, tabagismo) e mudanças genéticas.

Estudos relataram consistentemente que o aumento da idade masculina está associado a um aumento do tempo até a gravidez e à diminuição das taxas de gravidez. O efeito da idade do homem é mais bem avaliado estudando o resultado da gravidez em casais que usam a doação de ovócitos, permitindo assim que a idade do homem seja a variável dependente. No entanto, esses estudos são frequentemente confundidos pelo uso de injeção intracitoplasmática de espermatozoide e relataram resultados discordantes. O aumento da idade paterna está associado a mudanças na integridade do DNA do esperma, mutações pontuais, comprimento dos telômeros, taxa de mutação de novo, estrutura cromossômica, apoptose e fatores epigenéticos, com um aumento resultante nas mutações autossômicas dominantes. Embora o aumento coletivo no risco de descendência com doença autossômica dominante aumente exponencialmente com o avanço da idade paterna, o risco real de qualquer doença específica é pequeno devido à raridade de doenças hereditárias autossômicas dominantes.

A melhor estimativa de risco de doença autossômica dominante na progênie é menor que

0,5%. A maior parte das evidências sugere que o risco de aneuploidia autossômica fetal aumenta com o aumento da idade paterna, mas o grau de aumento não é tão grande quanto o observado com o aumento da idade materna. Embora os estudos sugiram que o avanço da idade paterna pode impactar os resultados da gravidez, os impactos parecem ser pequenos e, portanto, não devem afetar as decisões da maioria dos casais de prosseguir com a gravidez ou terapia de fertilidade.

A idade paterna avançada parece estar associada a um pequeno aumento no risco de aborto espontâneo e outros resultados ruins de parto, mas esse risco é muito menor do que o observado com a idade materna avançada. Embora os estudos sugiram que o avanço da idade paterna está associado a vários resultados relativos ao desenvolvimento da prole, a magnitude geral do risco parece variar de pequeno a insignificante. Dado o perfil geral e os riscos e benefícios, os estudos não recomendam que os homens congelem amostras de esperma, mesmo quando se aproximam dos 40 ou 50 anos.

6. REFERÊNCIAS

- [1] Toriello HV, Meck JM, Professional Practice and Guidelines Committee. Statement on guidance for genetic counseling in advanced paternal age. *Genet Med.* 2008; 10:457.
- [2] Ramasamy R, Chiba K, Butler P, Lamb DJ. Male biological clock: a critical analysis of advanced paternal age. *Fertil Steril.* 2015; 103:1402.
- [3] Crosnoe LE, Kim ED. Impact of age on male fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2013; 25:181.
- [4] Khandwala YS, Zhang CA, Lu Y, Eisenberg ML. The age of fathers in the USA is rising: an analysis of 168 867 480 births from 1972 to 2015. *Hum Reprod.* 2017; 32:2110.
- [5] Frattarelli JL, Miller KA, Miller BT, et al. Male age negatively impacts embryo development and reproductive outcome in donor oocyte assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril.* 2008; 90:97.
- [6] Johnson SL, Dunleavy J, Gemmell NJ, Nakagawa S. Consistent age-dependent declines in human semen quality: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2015; 19:22.
- [7] Rosen RC, Wing R, Schneider S, Gendrano N 3rd. Epidemiology of erectile dysfunction: the role of medical comorbidities and lifestyle factors. *Urol Clin North Am.* 2005; 32:403.
- [8] Friedman JM. Genetic disease in the offspring of older fathers. *Obstet Gynecol.* 1981; 57:745.
- [9] Whitcomb BW, Turzanski-Fortner R, Richter KS, et al. Contribution of male age to outcomes in assisted reproductive technologies. *Fertil Steril.* 2011; 95:147.
- [10] Sartorius GA, Nieschlag E. Paternal age and reproduction. *Hum Reprod Update.* 2010; 16:65.
- [11] de La Rochebrochard E, de Mouzon J, Thépot F, et al. Fathers over 40 and increased failure to conceive: the lessons of in vitro fertilization in France. *Fertil Steril.* 2006; 85:1420.
- [12] Mathieu C, Ecochard R, Bied V, et al. Cumulative conception rate following intrauterine artificial insemination with husband's spermatozoa: influence of husband's age. *Hum Reprod.* 1995; 10:1090.
- [13] Curley JP, Mashoodh R, Champagne FA. Epigenetics and the origins of paternal effects. *Horm Behav.* 2011; 59:306.
- [14] Araujo AB, Mohr BA, McKinlay JB. Changes in sexual function in middle-aged and older men: longitudinal data from the Massachusetts Male Aging Study. *J Am Geriatr Soc.* 2004; 52:1502.
- [15] Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet.* 2004; 364:273.
- [16] Urhoj SK, Mortensen LH, Nybo Andersen AM. Advanced Paternal Age and Risk of Musculoskeletal Congenital Anomalies in Offspring. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2015; 104:273.
- [17] Alio AP, Salihu HM, McIntosh C, et al. The effect of paternal age on fetal birth outcomes. *Am J Mens Health.* 2012; 6:427.
- [18] Fieder M, Huber S. Paternal age predicts offspring chances of marriage and reproduction. *Am J Hum Biol.* 2015; 27:339.
- [19] Yip BH, Pawitan Y, Czene K. Parental age and risk of childhood cancers: a population-based cohort study from Sweden. *Int J Epidemiol.* 2006; 35:1495.
- [20] Malaspina D, Harlap S, Fennig S, et al. Advancing paternal age and the risk of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2001; 58:361.
- [21] Reichenberg A, Gross R, Weiser M, et al. Advancing paternal age and autism. *Arch Gen Psychiatry.* 2006; 63:1026.
- [22] Hemminki K, Kyyrönen P. Parental age and risk of sporadic and familial cancer in offspring: implications for germ cell mutagenesis. *Epidemiology* 1999; 10:747.
- [23] Urhoj SK, Jespersen LN, Nissen M, et al. Advanced paternal age and mortality of offspring under 5 years of age: a register-based cohort study. *Hum Reprod.* 2014; 29:343.