

SÉRIE ORIENTAÇÕES
E RECOMENDAÇÕES
FEBRASGO

Nº 2 • 2023



MANEJO INICIAL DA PACIENTE INFÉRTIL PELO GINECOLOGISTA

Manejo inicial da paciente infértil pelo ginecologista. -- São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), 2023. (Série, Orientações e Recomendações FEBRASGO, no.2).
iv, 76p.

1. Infertilidade 2. Prevenção primária 3. Reprodução assistida

ISBN 978-65-87832-10-4

WP 570



Todo o conteúdo desta série está licenciado sob uma Licença Creative Commons.

Imagem da capa: Milena_Bo/Shutterstock.com



DIRETORIA DA FEBRASGO 2020 / 2023

Agnaldo Lopes da Silva Filho

Presidente

Sérgio Podgaec

Diretor Administrativo

César Eduardo Fernandes

Diretor Científico

Olímpio B. de Moraes Filho

Diretor Financeiro

Maria Celeste Osório Wender

*Diretora de Defesa e Valorização
Profissional*

Marta Franco Finotti

Vice-Presidente

Região Centro-Oeste

Carlos Augusto Pires C. Lino

Vice-Presidente

Região Nordeste

Ricardo de Almeida Quinteiros

Vice-Presidente

Região Norte

Marcelo Zugaib

Vice-Presidente

Região Sudeste

Jan Pawel Andrade Pachnicki

Vice-Presidente

Região Sul



COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA EM REPRODUÇÃO ASSISTIDA

Presidente

Rui Alberto Ferriani

Vice-Presidente

Pedro Augusto Araujo Monteleone

Secretário

Leopoldo de Oliveira Tso

Membros

Claudio Barros Leal Ribeiro
David Barreira Gomes Sobrinho
Edson Borges Junior
Eduardo Pandolfi Passos
João Antonio Dias Junior
Karina de Sá Adami Goncalves Brandao
Mariangela Badalotti
Marta Curado Carvalho Franco Finotti
Natalia Ivet Zavattiero Tierno
Paula Andrea de Albuquerque Salles
Navarro
Paulo Gallo de Sá
Rívia Mara Lamaita

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1

ABORDAGEM DA MULHER COM DESEJO DE GRAVIDEZ EM CONSULTÓRIO GERAL DE GINECOLOGIA: O QUE É PRECISO INFORMAR, ALCANCE E LIMITAÇÕES DA REPRODUÇÃO ASSISTIDA	
RUI ALBERTO FERRIANI, PAULA ANDREA NAVARRO	1

CAPÍTULO 2

FATORES ASSOCIADOS À INFERTILIDADE: COMO PREVENIR	
MAÍRA CRISTINA RIBEIRO ANDRADE, RUI ALBERTO FERRIANI, PAULA ANDREA NAVARRO	16

CAPÍTULO 3

INFERTILIDADE MASCULINA: ABORDAGEM DO GINECOLOGISTA	
EDSON BORGES JUNIOR, DANIELA PAES DE ALMEIDA FERREIRA BRAGA	33

CAPÍTULO 4

PRINCIPAIS CAUSAS DA INFERTILIDADE FEMININA	
RÍVIA MARA LAMAITA	53

CAPÍTULO 5

PREVALÊNCIA E IMPACTO DA INFERTILIDADE: DADOS DE FERTILIDADE ATUAIS	
KARINA DE SÁ ADAMI GONÇALVES BRANDÃO	67

Como citar:

Manejo inicial da paciente infértil pelo ginecologista. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2023. 76p. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, n.2).

CAPÍTULO 1

ABORDAGEM DA MULHER COM DESEJO DE GRAVIDEZ EM CONSULTÓRIO GERAL DE GINECOLOGIA: O QUE É PRECISO INFORMAR, ALCANCE E LIMITAÇÕES DA REPRODUÇÃO ASSISTIDA

Rui Alberto Ferriani¹

Paula Andrea Navarro¹

1. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Como citar:

Ferriani RA, Navarro PA. Abordagem da mulher com desejo de gravidez em consultório geral de ginecologia: o que é preciso informar, alcance e limitações da reprodução assistida. São Paulo: Federação Brasileira de Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2023. Cap. 1. (Série Orientações e Recomendações FEBRASCO - Manejo inicial da paciente infértil pelo ginecologista).

RESUMO

A infertilidade conjugal é entidade que acomete de 10% a 15% das mulheres em idade reprodutiva. Devido a essa alta frequência de acometimento, cabe ao ginecologista geral a abordagem dos diferentes aspectos reprodutivos, sejam eles ligados à concepção ou à anticoncepção. Por isso, no atendimento primário de ginecologia, feito em Unidades Básicas de Saúde ou em consultórios gerais, é preciso ter em mente os diversos aspectos do ciclo reprodutivo e orientar a paciente sobre a época certa para engravidar, como prevenir a infertilidade, como otimizar o tratamento e como abordá-lo inicialmente. Conhecimentos gerais de reprodução assistida são necessários, a fim de saber até que momento a paciente pode permanecer em atendimento geral e qual o momento de encaminhamento a centros especializados. É importante também falar sobre o alcance e as limitações dessas técnicas, de forma que o ginecologista clínico possa identificar e fazer o correto encaminhamento da paciente para um fertilista, quando necessário, e vários mitos e erros de entendimento possam ser desfeitos.

Descritores

Infertilidade; Prevenção primária; Técnicas de reprodução assistida; Atenção primária à Saúde

Um hábito bastante saudável para as mulheres, a consulta ginecológica de rotina, estabelecida inicialmente como um programa de prevenção do câncer do colo uterino com coleta de citologia oncológica, tornou-se instrumento valioso de orientação e educação médica. Ao frequentar um serviço de atendimento primário ou consultório geral de ginecologia, a mulher pode ter informações valiosas sobre sua saúde e métodos de prevenção. Para toda paciente que procura um atendimento rotineiro, cabe ao ginecologista sempre focar aspectos preventivos e educativos, que incluem:

- Orientações sobre hábitos de vida;
- Realização de exames preventivos;
- Orientação sobre prevenção de doenças sexualmente transmissíveis;
- Orientações sobre reprodução:
 - Métodos e medidas anticonceptivas;
 - Futuro conceutivo.

Todos esses aspectos sempre foram enfatizados nas consultas ginecológicas gerais, mas hoje se tem dado bastante destaque aos aspectos reprodutivos, classicamente com foco em anticoncepção. No entanto, deve-se sempre perguntar sobre planos de gestações futuras, pois esse momento constitui uma excelente oportunidade de orientar sobre a época mais adequada de engravidar ou de se informar sobre preservação de fertilidade e potenciais riscos de infertilidade com o avançar da idade, sem alarme, mas proporcionando conhecimento para decisões adequadas. Além disso, os cuidados pré-concepcionais podem melhorar a saúde da mãe e do recém-nascido, e pode-se orientar quanto à otimização da fertilidade natural.⁽¹⁾ Os aspectos preventivos da infertilidade devem também ser abordados em uma consulta ginecológica geral. É importante também falar sobre os alcanços e as limitações das técnicas reprodutivas, como abordaremos a seguir neste capítulo, tendo em vista que as informações muitas vezes podem ser alarmantes ou mesmo extremamente otimistas, o que pode causar falsas expectativas quanto aos tratamentos disponíveis.

Na ausência de gravidez após exposição adequada, cabe uma avaliação inicial, que pode e deve ser feita sempre em consultório geral ou em serviços de atenção primária.⁽²⁻⁴⁾ No quadro 1, consta quando iniciar a investigação básica. Nesses

locais de atendimento, é possível fazer uma avaliação básica do casal, com anamnese, exame físico e propedêutica mínima, que inclui a história médica, social e reprodutiva do casal, a história obstétrica, ginecológica, sexual e ovulatória, e a história familiar de ambos os parceiros. A propedêutica mínima e essencial apresenta uma série de exames e investigações secundárias, que não estão indicados em abordagens iniciais e devem ser feitos apenas em casos específicos, com suspeitas clínicas ou imagens alteradas, como os procedimentos cirúrgicos histeroscopia e laparoscopia (Quadro 1).

Quadro 1. Avaliação inicial na ausência de gravidez

<p>Quando iniciar a propedêutica de infertilidade conjugal</p> <p>Iniciar avaliação após: 12 meses em mulheres < 35 anos de idade 6 meses em mulheres de > 35 anos Mulheres > 40 anos, uma avaliação e tratamento mais imediatos são recomendados Avaliação mínima e essencial em casais com infertilidade conjugal</p> <p>História/exame físico Ultrassonografia transvaginal Espermograma Permeabilidade tubária (histerossalpingografia ou histerossonografia) Avaliações indicadas apenas em situações específicas, e não na abordagem geral de rotina do casal infértil</p> <p>Laparoscopia/histeroscopia Testes masculinos (fragmentação de DNA) Teste pós-coital Pesquisa de trombofilias Testes imunológicos Cariótipo Biópsia endometrial Dosagens hormonais (LH, FSH, PRL, E2, progesterona, androgênios) Temperatura basal Inibina B Ressonância magnética</p>
--

LH: hormônio luteinizante; FSH: hormônio folículo-estimulante; PRL: prolactina; E2: estradiol
Fonte: Adaptado de Penzias A, Azziz R, Bendikson K, Cedars M, Falcone T, Hansen K, et al.; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2021;116(5):1255–65.⁽³⁾

No quadro 2, pode-se observar a condição ligada à infertilidade e as opções terapêuticas disponíveis, estando em negrito os tratamentos que podem ser feitos em consultório. Há bastante espaço para a atuação do ginecologista geral em relação a problemas de concepção. Entretanto, frisamos que cabe ao ginecologista, além de fazer a abordagem inicial, saber o momento de encaminhamento adequado ao especialista em reprodução humana, a fim de diminuir os danos de eventuais retardos de início de procedimentos terapêuticos, assim como de abordagens cirúrgicas inadequadas que possam resultar em danos à reserva ovariana (Quadro 3).

Quadro 2. Condições clínicas associadas a infertilidade e possíveis formas de tratamento (em negrito, os tratamentos que podem ser feitos em locais de atendimento geral – consultório ou atenção primária)

CONDIÇÃO	TRATAMENTO
Infertilidade feminina	
Anovulação	Indução de ovulação/CP
Fator tubário	FIV/ICSI
Endometriose	CP/IUI (se trompas boas), FIV/ICSI
Fator masculino	
Subfertilidade	IUI
Fator masculino grave	FIV/ICSI
Infertilidade masculina/feminina	
ISCA	CP, IUI, FIV/ICSI

CP: coito programado; FIV: fertilização *in vitro*; IUI: inseminação intraútero; ICSI: injeção intracitoplasmática de espermatozoide; ISCA: infertilidade sem causa aparente

Fonte: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Fertility problems: assessment and treatment. NICE Clinical guideline [CG156]. [Published: 20 February 2013, Last updated: 06 September 2017]. [cited 2023 Mar 14]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156> ⁽⁴⁾

Quadro 3. Papel do ginecologista geral na abordagem reprodutiva de mulheres em idade fértil

O que é possível e deve ser feito no consultório

- Conversar sobre concepção e preservação da fertilidade
- Atentar para a idade do casal e hábitos de vida
- Prevenir infertilidade
- Cuidados pré-concepcionais
- Otimizar a fertilidade natural
- Propedêutica básica do casal
- Induzir ovulação, incluindo relações programadas e eventualmente IUI
- Encaminhar ao especialista no momento certo

Razões para encaminhar ao especialista

- Idade avançada da mulher
- Obstrução tubária
- Alterações seminais importantes
- Testes de reserva ovariana alterados
- Falência de resposta à conduta expectante
- Infertilidade confirmada sem sucesso com tratamento clínico
- Endometriose

O que não deve ser feito em consultório

- Cirurgia sem um bom planejamento terapêutico
- Deixar de ser conservador com ovários caso indique cirurgia
- Indução de ovulação mais que 3 a 6 ciclos
- Reter a paciente em casos de baixa chance de gravidez espontânea
 - Tempo prolongado de tentativa
 - Idade avançada
 - Fator desfavorável – Endometriose – Masculino

IUI: inseminação intraútero

Fonte: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Fertility problems: assessment and treatment. NICE Clinical guideline [CG156]. [Published: 20 February 2013, Last updated: 06 September 2017]. [cited 2023 Mar 14]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156> ⁽⁴⁾

INFERTILIDADE SEM CAUSA APARENTE

Cerca de 30%-40% dos casais inférteis são considerados afetados por “infertilidade sem causa aparente” (ISCA). Esse diagnóstico é feito quando não há anormalidades dos sistemas reprodutivos feminino e/ou masculino claramente identificadas. A ISCA é inevitavelmente um diagnóstico por exclusão, após investigação “padrão”. O Comitê Internacional para Tecnologias de Reprodução Assistida por Monitoramento (ICMART)⁽⁵⁾ definiu a ISCA como “infertilidade em casais com função ovariana aparentemente normal, sem alterações de trompas de Falópio, útero e colo do útero, com coito adequado e com frequência regular, e função testicular aparentemente normal, com anatomia geniturinária masculina e ejaculação normais. Evidentemente, esse diagnóstico depende das metodologias diagnósticas utilizadas, e não é infrequente a ocorrência de casos inicialmente rotulados de ISCA, que, ao serem submetidos a laparoscopia, apresentam endometriose mínima, não diagnosticada previamente por métodos de imagem.

Assim, são bastante frequentes no consultório de ginecologia geral situações de ISCA. O que o ginecologista pode fazer nesses casos?

Casais com ISCA são aconselhados a ter relações sexuais a cada 2-3 dias pelo menos na primeira metade do ciclo, e, se houver sinal de muco cervical, informar que esse é o período mais fértil. Um dos pontos mais controversos é sobre o uso de indutores de ovulação, em geral, o citrato de clomifeno, para mulheres ovulatórias, prática muito comum em consultório que não encontra sustentação científica. Os principais consensos sobre ISCA^(6,7) (*American Society for Reproductive Medicine [ASRM]* e *European Society of Human Reproduction and Embryology [ESHRE]*) estabelecem que o uso de citrato de clomifeno, seguido de coito programado, não é recomendado como conduta expectante em casais com ISCA. Não havendo gravidez, recomenda-se conduta mais ativa (inseminação intraútero [IUI] ou fertilização *in vitro*/injeção intracitoplasmática de espermatozoide [FIV/ICSI], a depender do acesso ao tratamento e da idade da mulher). Sobre a conduta nesses casos, as recomendações dos dois consensos são:

- IUI em ciclos naturais não é recomendada, em comparação com tratamento expectante;
- IUI combinada com estimulação ovariana é recomendada, em comparação com conduta expectante;
- Clomifeno com coito programado não é mais efetivo que conduta expectante;

- Coito programado com letrozol não é superior a coito programado com clomifeno;
 - As taxas de gravidez são similares com indução com gonadotrofina ou agentes orais, havendo mais gestação gemelar com gonadotrofina e mais alto custo;
 - O uso de gonadotrofinas requer cuidado e monitorização mais atenta, a fim de evitar gestação múltipla;
 - Clomifeno com IUI é superior a conduta expectante ou IUI com ciclo natural.
- Dessa forma, qual a recomendação prática em casais com ISCA?
- IUI com estimulação ovariana como primeira linha de tratamento.
 - Quanto a indução de ovulação, a opção mais barata e que envolve menos riscos e cuidados de monitorização seria a indução com clomifeno.
 - O uso de letrozol em mulheres aparentemente ovulatórias não tem comprovação de superioridade ao uso de clomifeno, embora em mulheres com síndrome dos ovários policísticos (SOP) as evidências sugiram letrozol como primeira linha, embora seja ainda medicação *off label*.
 - As chances de sucesso após IUI são maiores em casos de mulheres mais jovens, menos tempo de infertilidade, sem fator masculino e sem endometriose.

TÉCNICAS DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA (TRAS) – O QUE É PRECISO SABER PARA ORIENTAÇÃO EM CONSULTÓRIO

As TRAs são usadas quando as intervenções clínicas e/ou cirúrgicas, destinadas à obtenção de gestação em casais inférteis, não são capazes de promover a gestação por si só. Nos dias atuais, cada vez menos procedimentos cirúrgicos são utilizados, tendo em vista os bons resultados das TRAs, além do maior conhecimento e maior disponibilidade. As TRAs podem ser consideradas de baixa complexidade e podem ser feitas em consultório geral. Elas incluem:

- indução de ovulação com coito natural e programado;
- indução de ovulação e inseminação intrauterina – IUI (nesse caso é preciso apoio laboratorial para o preparo seminal).

As TRAs de alta complexidade necessitam obrigatoriamente de um serviço especializado de reprodução assistida e incluem:

- Fertilização *in vitro* clássica;
- Injeção intracitoplasmática de espermatozoide.

Com essas técnicas, é possível a recuperação da autoestima do casal, já que as chances de sucesso são bastante razoáveis na maioria dos casos. É importante saber que há riscos que envolvem as gestações múltiplas e a síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO), riscos esses hoje bastante controláveis com abordagens mais conservadoras. Também devem ser considerados o acesso ao tratamento, os custos financeiros e o desgaste psicológico do casal.

TÉCNICAS DE BAIXA COMPLEXIDADE – INDUÇÃO DE OVULAÇÃO NA IUI/COITO PROGRAMADO

Essas técnicas pressupõem a fertilização *in vivo*, ou seja, aquela ocorrida dentro das trompas. Para sua realização, são requisitos ter a presença de pelo menos uma trompa pérvia, capacidade de ovulação natural ou induzida e sêmen adequado. Quando se analisam os resultados de pacientes submetidas a IUI, podem-se encontrar taxas de sucesso por ciclo de 7% a 14%-15%, a depender fortemente da indicação. A fim de orientar sobre tentar ou não uma TRA de baixa complexidade, é importante saber que as melhores taxas de sucesso acontecem em casos de mulheres mais jovens, com períodos de exposição à concepção sem sucesso não muito longos e ausência de endometriose grave e condições seminais favoráveis. Quanto às condições seminais, há diversos parâmetros que podem ser utilizados como valores de corte, como:

- Mais de 3 a 5 milhões de espermatozoides móveis recuperados após teste de capacitação e mais de 4% de morfologia normal;
- Concentração total de espermatozoides móveis (CTEP) analisada no espermograma convencional (calculado pelo volume x concentração de espermatozoides/mL x [%] de progressivos) ≥ 3 milhões.

OBJETIVOS DA ESTIMULAÇÃO OVARIANA

Objetiva-se o crescimento de 1-2 folículos dominantes.⁽⁸⁾ O efeito colateral mais prevalente é a gestação múltipla, decorrente do excesso de recrutamento folicular. Certamente, ter mais folículos ovulatórios aumenta as chances de gravidez, mas também aumenta as chances de gestação múltipla, por isso o mais sensato é não ter mais que dois folículos pré-ovulatórios em pacientes mais jovens e ter no máximo três em pacientes com idade mais avançada. Folículos com diâmetro ≥ 14 mm são considerados de alto risco de ovular, portanto o procedimento deve ser suspenso (ou convertido em FIV) se houver número $\geq 3-4$ de folículos ≥ 14 mm no dia do gatilho ovulatório ou no dia da IUI.

PROTOCOLOS PARA ESTIMULAÇÃO OVARIANA PARA BAIXA COMPLEXIDADE

As opções com custo mais baixo e de maior facilidade de uso, com menos risco de resposta ovulatória excessiva, incluem o citrato de clomifeno 100 mg/dia (ou letrozol 5 mg/dia para pacientes com quadro de SOP,^(8,9) embora seu uso seja *off label* no Brasil) durante cinco dias, com início entre o terceiro e o quinto dia do ciclo menstrual. O esquema com gonadotrofinas apresenta maior custo e maior chance de recrutamento folicular excessivo, e requer obrigatoriamente uma monitorização adequada. Pode ser utilizado hormônio foliculo-estimulante (FSH) ou menotropina (gonadotrofina menopáusicas humana – hMG) diariamente (de 37,5 a 75 UI/dia), com início no segundo ou terceiro dia do ciclo menstrual ou em dias alternados. Pode ser utilizado também o esquema combinado, para casos mais resistentes, com citrato de clomifeno 50-100 mg/dia (ou letrozol 2,5 a 5 mg/dia) durante cinco dias, com início no segundo ou terceiro dia do ciclo menstrual, e FSH/hMG (50-75 UI) no segundo e quarto dia do uso do citrato de clomifeno e diariamente a partir da suspensão do clomifeno (sexto dia).

ESCOLHA DE ESQUEMA

Depende de condições financeiras e experiência em tentativas anteriores, após exposição de custos e chances. A ASRM e da ESHRE recomendam como primeira linha o clomifeno com IUI. Na escolha entre letrozol e clomifeno, há evidências de que o letrozol leva à taxa de gravidez mais elevada em mulheres com SOP,⁽⁹⁾ mas não em mulheres com ISCA. Vale lembrar que o custo do letrozol é mais elevado do que o do clomifeno.

MONITORIZAÇÃO

A monitorização com ultrassonografia (US) é a ideal, pois controla o número de folículos recrutados e o tamanho do crescimento. A fim de facilitar, pode ser usada associada a testes urinários de ovulação, que podem predizer com boa confiabilidade o pico de hormônio luteinizante (LH). A US deve ser iniciada no sétimo dia da estimulação ovariana ou 3-4 dias após ter parado o clomifeno e os retornos a cada 1-3 dias, a depender do crescimento folicular.

GATILHO OVULATÓRIO

O uso de gonadotrofina coriônica humana (hCG) é opcional, e evidências não definitivas não mostram superioridade em termos de chances de gravidez. Entretanto, seu uso facilita a programação da IUI ou do coito programado, já que se estima que a ovulação ocorra em cerca de 40 horas após a injeção. Independentemente do esquema de indução utilizado, uso do hCG (5.000 UI, se urinário, ou 250 mcg, se recombinante) pode ser realizado a partir da identificação de um folículo $\geq 16-19$ mm, preferencialmente 17-18 mm, a critério clínico. O horário entre IUI e HCG pode ser de 0 a 40 horas, sendo o melhor tempo entre 24 e 40 horas (evidência moderada). Casais com relações regulares (2-3 vezes/semana) não necessitam de orientação adicional. Caso tenham baixa frequência de atividade sexual, deve-se orientar a utilização de hCG e a realização de atividade sexual nas próximas 36 horas.

FASE LÚTEA

Deve ser mantido repouso por 10 a 15 minutos (evidência moderada) após a IUI. Não há posições sexuais mais adequadas para serem recomendadas. Embora as evidências científicas não sejam fortes,⁽¹⁰⁾ recomenda-se utilizar suporte de fase lútea, que pode ser feito com progesterona micronizada 200 mg/dia via vaginal ou didrogesterona 10 mg/dia via oral até a semana 7-10 de idade gestacional.

TÉCNICAS DE ALTA COMPLEXIDADE – FIV/ICSI

Tem como princípio básico promover o encontro entre os gametas masculino e feminino (fertilização) no laboratório, promovendo a formação do embrião *in vi-*

tro e sua posterior cultura até o dia da transferência. A FIV apresenta as seguintes etapas: a indução da ovulação, a aspiração dos folículos sob sedação, a FIV ou ICSI propriamente dita em laboratório e a transferência dos embriões obtidos para a cavidade uterina. Na maioria das vezes, todo o procedimento ocorre no mesmo ciclo ovulatório, mas em alguns casos selecionados (risco de hiperestimulação ovariana, análise genética dos embriões, má sincronia endometrial) os embriões podem ser congelados e transferidos em ciclos subsequentes. Os principais riscos relacionados à FIV/ICSI incluem a SHO⁽¹¹⁾ (principalmente em pacientes jovens e com alto número de folículos antrais), o pequeno risco anestésico para a realização da aspiração folicular, as potenciais complicações provenientes da punção ovariana para aspiração folicular e a multiparidade, esta última considerada o efeito adverso mais frequente. Essas complicações têm sido minimizadas com a identificação correta e medidas preventivas em pacientes de risco de SHO e com a diminuição do número de embriões transferidos, com benefícios claros que superam eventuais riscos, de forma que as TRAs podem ser consideradas hoje em dia como procedimentos seguros, embora sejam procedimentos invasivos.

RESULTADOS

Existem diferentes formas de avaliação dos resultados da FIV. No entanto, o conceito “bebê em casa” é o mais confiável, já que há intercorrências gestacionais que diminuem as chances de nascidos vivos. A taxa de sucesso tem um valor médio de 25% a 40% por ciclo com transferência embrionária.⁽¹²⁾ Os principais fatores que interferem nas chances de sucesso da FIV são a idade materna e o número de óvulos produzidos. As chances caem sensivelmente após 38-40 anos e são mínimas após os 42-43 anos de idade. Quanto mais óvulos forem produzidos, maiores as chances cumulativas, já que o excedente de embriões produzidos pode ser congelado e transferido em ciclos subsequentes. Pergunta frequente das pacientes é sobre qual o número de óvulos que elas produzirão após estimulação ovariana. Isso é bem variável conforme a idade e a reserva individual de cada mulher, variando de zero a 30-40 por aspiração, mas com média de 8-10 óvulos em pacientes em torno de 35-37 anos.⁽¹²⁾ Se houver produção de 2-3 blastocistos de boa qualidade e geneticamente normais, as chances de gravidez podem chegar a cerca de 70%-90%, a depender da idade. Entretanto, esse número é alcançado em menor porcentagem das pacientes. Estima-se que, para obter esse número de blastocistos, sejam necessários cerca de 8-12 óvulos em pacientes mais jovens e de 15-20 óvulos em pacientes em idade mais avançada.⁽¹²⁾ Diante desses dados, é importante frisar que, embora haja

chances de sucesso razoáveis, as TRAs têm limitações inerentes ao processo reprodutivo fisiológico e com elas se otimizam as chances, mas não se revertem situações decorrentes da idade ou da baixa reserva ovariana. Essas limitações precisam ficar claras às pacientes, para não criar falsas expectativas.

Assim, são inúmeras as variáveis que contribuem para as taxas de sucesso ou insucesso após a realização de FIV. Em geral, as mulheres com os melhores prognósticos para obter nascidos-vivos pós-FIV são aquelas com idade inferior a 35 anos, que usam embriões frescos (não previamente congelados), obtidos por meio da inseminação dos seus próprios óvulos, e que apresentam embriões de boa qualidade a serem transferidos.

INDICAÇÕES

As TRAs de alta complexidade surgiram inicialmente em 1978 com a clássica indicação de fator tubário de infertilidade. Desde então, as indicações só vêm aumentando, incluindo os casos refratários a tratamentos de baixa complexidade, endometriose e fatores masculinos. Alguns avanços foram marcantes, como o advento da ICSI, que possibilitou a indicação em casos de parceiros com raríssimos espermatozoides, que podem ser obtidos não apenas por masturbação, mas também por punções epididimárias ou testiculares, ampliando, assim, a indicação para numerosos fatores masculinos de infertilidade. A melhora das técnicas de congelamento (sêmen, óvulos ou embriões) contribuiu sensivelmente para um aumento de indicações. Por fim, a possibilidade de fazer biópsias embrionárias pré-implantação ampliou o espectro de indicações.

A partir do desenvolvimento das técnicas, as demandas da sociedade cresceram, como os casos de doações de gametas, a possibilidade de engravidar com útero de substituição, a possibilidade de criopreservar os gametas em casos de doenças ou os tratamentos de riscos para as gônadas, em indicações ditas sociais de adiamento da maternidade e possibilidades de escolha embrionária, selecionando casos de risco de doenças genéticas. Com a ICSI, os procedimentos de fertilização em casos de sorodiscordância em doenças virais dos cônjuges tornaram-se mais seguros. As demandas sociais aliadas a essas tecnologias disponíveis possibilitou o surgimento de novos modelos familiares não convencionais (Quadro 4).

Quadro 4. Indicações ampliadas de TRA de alta complexidade, além das indicações clássicas de infertilidade

- Congelamento de óvulos, sêmen e embriões sem data limite de uso:
 - Indicações por razões oncológicas
 - Indicações por razões não oncológicas (cistos, endometriomas etc.)
 - Indicação social – pacientes com desejo de postergar a maternidade
- Doações de óvulos, sêmen e embriões, com o surgimento de novas composições familiares:
 - Famílias lésbicas, gays, produções independentes, gestação em transgêneros
 - Gestações tardias
- Útero de substituição em casos de impossibilidade de gestação em útero próprio
- Casais sorodiscordantes (HIV, hepatites B e C)
- Diagnóstico genético do embrião pré-implantacional para doenças monogênicas familiares (fibrose cística, hemofílias, distrofia miotônica, câncer, doenças autoimunes etc.) ou casos de risco de doenças cromossômicas (síndrome de Down)
- Tipagem HLA para produção de gêmeos que podem se beneficiar da terapia com células-tronco (anemia de Fanconi, leucodistrofias etc.)

TRA: técnicas de reprodução assistida; HIV: vírus da imunodeficiência humana; HLA: antígeno leucocitário humano

CUIDADOS DAS GESTAÇÕES PÓS-TRA

A suplementação da fase lútea, por meio de progestogênios, tem efeitos benéficos claros sobre o sucesso das TRAs.⁽¹³⁾ Por isso, é praxe essa suplementação se iniciar antes da transferência embrionária, persistindo, em geral, até 8-12 semanas gestacionais, o que significa que a paciente iniciará o pré-natal em uso dessa reposição. Embora haja diversos esquemas propostos, a maioria utiliza apenas progesterônio em ciclos a fresco e estrogênios e progesterônio em ciclos após descongelamento de embriões. Em geral, pode ser utilizada a progesterona natural micronizada 200 mg via vaginal, três vezes ao dia, ou gel de progesterona via vaginal ou mesmo di-drogesterona 10 mg, três vezes ao dia.

Embora a maioria das gestações pós-TRA tenha bom prognóstico, estudos mostram que elas podem estar associadas a maior risco de complicações obstétricas e perinatais, em comparação com gestações concebidas espontaneamente.⁽¹⁴⁾ Considera-se que o risco é diretamente proporcional ao número de embriões transferidos, portanto gestações múltiplas são um fator de risco independente que suporta a implementação em larga escala de protocolos de transferência de embriões únicos. Por outro lado, há estudos que relatam mais complicações obstétricas e perinatais mesmo em gestações únicas obtidas após TRA, e não é possível estabelecer se fatores parentais ou procedimentais são os determinantes causais.⁽¹⁴⁾

Mais recentemente, têm surgido evidências de que alguns protocolos artificiais de preparo de transferência de embriões congelados, em que não há formação de corpo lúteo natural, estão associados a risco significativamente maior de distúr-

bios hipertensivos de gravidez, pré-eclâmpsia, hemorragia pós-parto e cesariana.⁽¹⁵⁾ Esses fatos alertam os obstetras para que encarem as gestações pós-TRA como de risco, e realizem pré-natal mais cuidadoso.

CRIANÇAS NASCIDAS APÓS TRA

Além da maior morbidade obstétrica em gestações ocorridas após TRA, sabe-se que o risco para a criança que nasce é maior, acreditando-se estar relacionado à prematuridade e à restrição do crescimento.⁽¹⁶⁾ Estudos também relataram alterações epigenéticas no DNA de descendentes concebidos por meio de TRA. Além disso, acredita-se que essas crianças tenham risco maior de malformações congênitas, embora alguns desses riscos possam estar relacionados à infertilidade subjacente, e não ao tratamento *per se*. Como resultado, pode-se esperar que haja risco maior para a saúde a longo prazo de crianças concebidas por meio de TRA, mas as evidências sobre a saúde a longo prazo dessas crianças são tranquilizadoras. Mesmo assim, reconhece-se que muitos dos estudos nessa área apresentam limitações. O baixo número de participantes é uma das principais limitações, o que inviabiliza análises de subgrupos para diversos tipos de TRAs ou diversos tipos de infertilidade. Além disso, os estudos geralmente são limitados por curtos períodos de acompanhamento, devido à dificuldade e aos custos envolvidos em projetos de estudos longitudinais. Além disso, as rápidas mudanças ao longo do tempo nas TRAs limitam a generalização e a importância dos achados de longo prazo. Há carência de estudos bem desenhados que investiguem os resultados de saúde a longo prazo de filhos concebidos por meio de TRAs e as potenciais influências de vários aspectos do procedimento de TRAs, bem como de estudos dos potenciais mecanismos epigenéticos subjacentes.

REFERÊNCIAS

1. American Society for Reproductive Medicine, American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Gynecologic Practice. Prepregnancy counseling: committee Opinion No. 762. *Fertil Steril*. 2019;111(1):32–42.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Practice Committee of the Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Electronic address: asrm@asrm.org. Optimizing natural fertility: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2022;117(1):53–63.

- 3.** Penzias A, Azziz R, Bendikson K, Cedars M, Falcone T, Hansen K, et al.; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2021;116(5):1255–65.
- 4.** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Fertility problems: assessment and treatment. NICE Clinical guideline [CG156]. [Published: 20 February 2013, Last updated: 06 September 2017]. [cited 2023 Mar 14]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156>
- 5.** Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Hum Reprod*. 2017;32(9):1786–801.
- 6.** European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Unexplained infertility: Infertility Guideline 2022. Unexplained Infertility Guideline Group; 2022.
- 7.** Penzias A, Bendikson K, Falcone T, Hansen K, Hill M, Jindal S, et al.; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *Fertil Steril*. 2020;113(2):305–22.
- 8.** Cantineau AE, Rutten AG, Cohlen BJ. Agents for ovarian stimulation for intrauterine insemination (IUI) in ovulatory women with infertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Nov 5;11(11):CD005356.
- 9.** Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al.; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018;110(3):364–79.
- 10.** Salang L, Teixeira DM, Solà I, Sothornwit J, Martins WP, Bofill Rodriguez M, Lumbiganon P. Luteal phase support for women trying to conceive by intrauterine insemination or sexual intercourse. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Aug 24;8(8):CD012396.
- 11.** Pfeifer S, Butts S, Dumesic D, Fossum G, Gracia C, La Barbera A, et al.; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address:

ASRM@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertil Steril*. 2016;106(7):1634–47.

12. Drakopoulos P, Blockeel C, Stoop D, Camus M, de Vos M, Tournaye H, et al. Conventional ovarian stimulation and single embryo transfer for IVF/ICSI. How many oocytes do we need to maximize cumulative live birth rates after utilization of all fresh and frozen embryos? *Hum Reprod*. 2016;31(2):370–6.

13. Ovarian Stimulation TE, Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, et al.; The Eshre Guideline Group on Ovarian Stimulation. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI†. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(2):hoaa009.

14. Banica AM, Popescu SD, Vladareanu S. Obstetric and perinatal complications associated with assisted reproductive techniques - review. *Maedica (Buchar)*. 2021;16(3):493–8.

15. Busnelli A, Schirripa I, Fedele F, Bulfoni A, Levi-Setti PE. Obstetric and perinatal outcomes following programmed compared to natural frozen-thawed embryo transfer cycles: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2022;37(7):1619–41.

16. Hart RJ, Wijs LA. The longer-term effects of IVF on offspring from childhood to adolescence. *Front Reprod Health*. 2022;4(4):1045762.

CAPÍTULO 2

FATORES ASSOCIADOS À INFERTILIDADE: COMO PREVENIR

Maira Cristina Ribeiro Andrade¹

Rui Alberto Ferriani¹

Paula Andrea Navarro¹

1. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Como citar:

Andrade MC, Ferriani RA, Navarro PA. Fatores associados à infertilidade: como prevenir. São Paulo: Federação Brasileira de Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2023. Cap. 2. (Série Orientações e Recomendações FEBRASCO - Manejo inicial da paciente infértil pelo ginecologista)

RESUMO

O desejo de ter um filho, para uma significativa parcela da população, pode se tornar uma jornada longa e desgastante, visto que muitos casais enfrentam dificuldade na concepção. Apesar dos avanços no tratamento para casais inférteis nas últimas décadas, uma parcela considerável, mesmo que tenha acesso a terapias de reprodução assistida, não terá sucesso no tratamento. Anormalidades genéticas, agentes infecciosos ou ambientais, estilo de vida ou mesmo fatores desconhecidos podem justificar a infertilidade, sendo alguns preveníveis e outros não. Dessa forma, o conhecimento e a orientação acerca de ações preventivas de infertilidade são ferramentas essenciais para diminuir a incidência dessa condição tão impactante na qualidade de vida dos casais. Esse é o enfoque principal desta recomendação.

Descritores

Infertilidade; Prevenção primária; Planejamento familiar

INTRODUÇÃO

A infertilidade é uma doença definida como incapacidade de obter uma gravidez bem-sucedida após 12 meses ou mais de relações sexuais regulares e desprotegidas,

e a investigação e intervenções apresentam indicações individualizadas em cada caso.⁽¹⁾

As barreiras financeiras limitam o acesso à informação, às medidas para prevenção da subfertilidade, ao diagnóstico e ao tratamento, e podem levar a subestimar seletivamente a frequência da infertilidade em determinados grupos populacionais.⁽²⁾

Anormalidades genéticas, agentes infecciosos ou ambientais, estilo de vida ou mesmo fatores desconhecidos podem justificar a infertilidade. Não é possível definir qual parcela de infertilidade poderia ser prevenida, porém acredita-se que seja uma parcela significativa.

A tendência atual de retardar a maternidade, assim como a adoção de piores hábitos de vida, vem contribuindo para uma maior incidência de casais com dificuldade de engravidar. A conscientização sobre o impacto desses comportamentos é essencial para agir na prevenção, tendo em vista que o acesso às tecnologias de reprodução assistida, assim como a sua efetividade, ainda é restrito. Por esse motivo, a seguir discutiremos mais sobre os fatores que podem impactar a fertilidade natural e como tentar prevenir a infertilidade.

IDADE

A proporção de primeiros filhos de mulheres com 30 anos ou mais aumentou mais de quatro vezes no período de 1975 (5%) a 2006 (24%).⁽³⁾ Essa tendência recente de adiar a idade da primeira gravidez para o final dos 30 ou início dos 40 anos aumenta a proporção de casais que não conseguirão ter uma gravidez por meio de métodos naturais ou mesmo com técnicas de reprodução assistida (TRAs) utilizando oócitos próprios. Quando se analisam os fatores para um prognóstico de sucesso reprodutivo, a idade é, sem dúvida, o mais impactante. Dessa forma, orientar as mulheres acerca do declínio da reserva ovariana associado ao avanço da idade e suas consequências é fundamental para que elas procurem realizar de forma consciente seu planejamento reprodutivo.

Embora haja esse declínio muito bem demonstrado na fertilidade feminina em função da idade, esse fenômeno tem sido pouco reconhecido pela população em geral. Há grande dificuldade de avaliar a queda de fecundidade feminina levando em conta apenas a idade e identificando possíveis vieses. Porém, dados antigos

de coortes de populações naturais (sem o uso de métodos contraceptivos) demonstram um pico de fecundidade próximo dos 20 anos e um declínio acentuado na mesma proporção após os 35 anos.⁽⁴⁾

O processo de envelhecimento limita a fertilidade humana. Apesar de a idade paterna também se relacionar à fertilidade,⁽⁵⁾ o maior impacto conhecido é causado pela idade materna. Há dificuldade em estudar unicamente o impacto da idade paterna em bons estudos clínicos randomizados, tendo em vista que a maior parte dos casais se relaciona em idades próximas e o impacto da idade materna é um importante viés nos resultados. A diminuição do número de folículos,⁽⁶⁾ coincidindo com a diminuição da qualidade do oócito,^(7,8) justifica as mudanças graduais na regularidade do ciclo menstrual e na fecundidade mensal. Os mecanismos por trás desse declínio estão longe de ser totalmente compreendidos, porém o impacto na fecundidade mensal é sentido mesmo antes de cessarem os ciclos menstruais na menopausa.⁽⁹⁾

Para cerca de 1% das mulheres, a janela de fertilidade fecha antes do esperado, como, por exemplo, pacientes com insuficiência ovariana prematura.⁽¹⁰⁾ Porém, não há dados disponíveis para prever essa ocorrência. Os testes de reserva ovariana disponíveis hoje em dia, como o hormônio antimülleriano (AMH) e a contagem de folículos antrais (CFA), não devem ser usados no sentido de aconselhamento reprodutivo para mulheres assintomáticas. Múltiplos estudos já demonstraram não haver relação entre o valor desses marcadores e a previsão do potencial reprodutivo em mulheres que não serão submetidas a TRAs, ou seja, o valor desses marcadores não pode ser usado para avaliar a fertilidade natural das pacientes.⁽¹¹⁾

Para casais que tentam uma gestação natural, quanto maior a idade e o tempo de tentativa, menor é a taxa de fecundidade mensal. Como exemplo, um casal com a mulher de 30 anos tentando engravidar há dois anos tem taxa de sucesso para gravidez natural de 4% ao mês. Já um casal com a mulher aos 40 anos tentando engravidar nos mesmos dois anos teria uma chance de gravidez mensal de apenas 1%.⁽¹²⁾ Dessa forma, a partir do momento do diagnóstico de infertilidade, após 12 meses de tentativa para mulheres abaixo de 35 anos ou após seis meses para mulheres acima dessa faixa etária, é essencial investigação e/ou encaminhamento para serviço ou profissional especializado.

Reconhecer o diagnóstico e encaminhar a paciente oportunamente é importante, pois a idade também impacta as chances de gravidez com o uso de técnicas de reprodução assistida. A chance de nascido vivo cumulativo ao final de um ciclo

de fertilização *in vitro* (FIV) chega a variar de cerca de 60% de sucesso em mulheres abaixo de 31 anos a apenas cerca de 5% em mulheres acima de 40 anos.⁽¹³⁾ O impacto deletério da idade ocorre diretamente na resposta ao estímulo ovariano controlado, com maior índice de má resposta e menor número de óvulos captados,⁽¹¹⁾ além de menor taxa de sucesso de gestação por embrião transferido.⁽¹⁴⁾ Além disso, com a idade, há significativo aumento da taxa de aneuploidias em embriões biopsiados.⁽¹⁵⁾ Entre outras, essa seria uma das maiores causas do maior índice de abortamentos relacionados a gestações naturais e pós-FIV.⁽¹⁶⁾

Diante do contexto apresentado, a preservação social da fertilidade, ou melhor, a criopreservação de oócitos, está se tornando cada vez mais difundida entre mulheres que desejam adiar a maternidade. Em momento planejado, geralmente com idade avançada, a paciente poderia optar pelo tratamento de FIV com seus próprios óvulos criopreservados mais jovens, o que aumentaria as chances de sucesso, em comparação ao tratamento com óvulos mais velhos. Todavia, é essencial entender que a criopreservação de oócitos não é uma garantia para a constituição de prole futura e que o processo apresentará taxas de sucesso dependentes da idade em que a mulher realizou o procedimento e do número de óvulos criopreservados: quanto maior a idade do congelamento, maior a quantidade de óvulos necessários para uma chance razoável de sucesso de ter filho.⁽¹⁷⁾

Dessa forma, a melhor maneira de evitar infertilidade relacionada com a idade seria não retardar a maternidade. Porém, em contextos sociais em que essa não é uma possibilidade, estimular as mulheres a tentarem engravidar mais jovens e informar adequadamente sobre o processo de criopreservação de oócitos é importante. Para eventuais casais que apresentem quadros de infertilidade já estabelecidos, a investigação e o encaminhamento para serviços especializados não devem ser retardados.

OBESIDADE

Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) sugerem que, em 2016, cerca de 40% das mulheres do mundo apresentavam sobrepeso e cerca de 15%, obesidade. Em 2021, o índice de obesidade mundial havia triplicado em relação a 1975. Além de uma série de doenças metabólicas,⁽¹⁸⁾ a obesidade feminina e a masculina têm impacto direto na fertilidade do casal e no aumento de morbidade obstétrica.^(19,20) Apesar da pandemia global, o sobrepeso e a obesidade podem e devem ser evitados.

A obesidade associa-se a maior incidência de disfunção ovulatória e potencial piora da qualidade oocitária, impactando diretamente a fertilidade natural;⁽²¹⁾ a piores desfechos após TRAs, com menores taxas de implantação embrionária e nascidos vivos após o primeiro ciclo de tratamento;⁽²²⁾ a maior risco anestésico e de complicações de procedimentos de captação de óvulos;⁽²³⁾ a maiores taxas de abortamentos em gestações espontâneas;^(24,25) e a maior risco de morbidades obstétricas potencialmente fatais para o binômio materno-fetal.^(26,27)

Ainda há muito para ser compreendido sobre os mecanismos pelos quais a obesidade pode afetar a fertilidade feminina. E entre os principais mecanismos, estariam os desbalanços hormonais, que podem interferir diretamente na alça de retrocontrole hipotálamo-hipófise-gonadal, afetando o processo ovulatório. Um exemplo disso é a grande associação da obesidade com a síndrome dos ovários policísticos.⁽¹⁹⁾ Porém, mesmo mulheres obesas ovulatórias também vivenciam a infertilidade com maior frequência.⁽²⁸⁾ Outros mecanismos, como a pior qualidade oocitária e endometrial, podem estar envolvidos.⁽²⁹⁾

É importante destacar que a obesidade masculina também se relaciona diretamente, na maioria dos trabalhos, com pior qualidade seminal em homens com subfertilidade.⁽²⁸⁻³⁰⁾ A conversão periférica do tecido adiposo de androgênios em estrogênios pode impactar diretamente a espermatogênese, além de outros possíveis mecanismos, como disfunção sexual e estresse oxidativo.⁽³¹⁻³³⁾

Os especialistas em cuidados reprodutivos são, portanto, confrontados com o desafio de tratar a infertilidade no cenário cada vez mais comum da obesidade.

Muitos estudos vêm sendo realizados para avaliar os efeitos das intervenções destinadas à perda ponderal nos resultados de fertilidade natural e das TRAs. Uma revisão sistemática de 2017 objetivou avaliar a efetividade de intervenções para a perda de peso, em pacientes com sobrepeso e obesidade, nos desfechos reprodutivos, sendo incluídos 40 estudos.⁽³⁴⁾ As dietas com baixas calorias e as intervenções com exercícios tiveram mais probabilidade de resultar em concepção natural (razão de risco [RR]: 1,59, intervalo de confiança [IC] de 95%: 1,01, 2,50). As intervenções resultaram em perda de peso, melhora da ovulação e diminuição da irregularidade menstrual, sem interferir significativamente nas taxas de aborto e gestação após FIV.⁽³⁵⁾ Dados de outra metanálise publicada em 2017⁽³⁶⁾ foram concordantes com os anteriores, reforçando que as intervenções no estilo de vida mostraram benefícios para a perda de peso e o aumento da taxa natural de gravidez, sem interferir nos resultados das TRAs.

A perda de peso, no entanto, leva tempo, e o benefício potencial da perda de peso deve ser ponderado contra o risco de declínio da reserva ovariana associado ao avanço da idade de mulher. O impacto nos resultados do tratamento de infertilidade relacionado à idade ainda é maior do que o impacto relacionado ao maior índice de massa corporal (IMC).⁽²²⁾ Sendo assim, a melhor abordagem é prevenir a obesidade ou estabelecer o tratamento precocemente, antes que se instalem problemas relacionados à fertilidade.

Dessa forma, o tratamento e o combate à obesidade devem ser cada vez mais difundidos, disponibilizados e de fácil acesso à população. Há necessidade de informações sobre como manter hábitos alimentares saudáveis e prática frequente de atividades físicas. Segundo a recomendação mais recente da OMS, a prevenção da obesidade estaria centrada em: A) limitar a ingestão de energia de gorduras totais e açúcares; B) aumentar o consumo de frutas e vegetais, bem como de leguminosas, grãos integrais e nozes; C) praticar atividade física regularmente (60 minutos por dia para crianças e 150 minutos semanais para adultos).⁽¹⁸⁾

Para a sociedade, é necessária a implementação de políticas públicas, baseadas em evidências, que facilitem a disponibilidade e o acesso a atividade física regular e alimentação saudável, especialmente à parcela economicamente vulnerável. A obesidade é reconhecida como problema de saúde grave, por isso algumas ações já vêm sendo criadas pelo governo federal para minimizar a sua incidência na população, como o Guia Alimentar para a População Brasileira, em 2014,⁽³⁶⁾ mas ainda se carecem de políticas econômicas que possibilitem o acesso financeiro a opções mais saudáveis.

Em nível individual, em muitos casos, apenas mudanças de estilo de vida não serão suficientes para promover perda ponderal substancial, logo, o encaminhamento para serviço especializado, com possibilidade de intervenções cirúrgicas e/ou medicamentosas, pode potencializar a eficiência. Como exemplo de prescrição de medicações, recentemente foi aprovado pela Agência de Vigilância Sanitária (Anvisa) o uso do medicamento semaglutida para tratamento de sobrepeso e obesidade, que pode contribuir com perda ponderal substancial e em menor tempo quando combinado com mudanças de estilo de vida.⁽³⁷⁾

TABAGISMO

O percentual de adultos fumantes no Brasil vem apresentando expressiva queda nas últimas décadas, em parte devido às ações desenvolvidas pela Política Nacional de

Controle do Tabaco. Em 1989, 34,8% da população acima de 18 anos era fumante, e dados mais recentes apontam que o percentual total de adultos fumantes em 2019 era 12,6%.⁽³⁸⁾ Porém, um dado preocupante é o aumento do percentual de tabagismo entre jovens de 13-17 anos entre os anos de 2015-2019. Tendências de uso de cigarro eletrônico atuais possivelmente destacarão ainda mais essa realidade. Políticas recentes para a redução do tabagismo centram majoritariamente em disseminar os efeitos deletérios para a saúde global relacionados ao tabagismo. Porém, pouco se fala sobre os efeitos reprodutivos deletérios que estariam associados ao fumo, e uma parcela significativa da população, principalmente de mulheres, desconhece esse importante impacto.⁽³⁹⁾

O tabagismo vem sendo associado à infertilidade recorrentemente na literatura. Há grande dificuldade logística e de *design* em estudos prospectivos relacionando o tabagismo à infertilidade, logo, encontraremos majoritariamente estudos observacionais retrospectivos. Apesar do pequeno tamanho de efeito, revisões sistemáticas relacionam diretamente o tabagismo feminino e masculino à diminuição da fecundidade natural e ao sucesso de TRAs. É importante destacar o papel do tabagismo passivo feminino, que é quase tão nocivo quando o ativo.^(35,40,41)

Há possivelmente vários mecanismos pelos quais o tabagismo pode comprometer o potencial reprodutivo feminino, como: A) incidência aumentada de anovulações e encurtamento do ciclo menstrual;⁽⁴²⁾ B) maior índice de menopausa precoce, sugerindo que fumar pode acelerar a depleção folicular ovariana;^(43,44) C) alta toxicidade de substâncias presentes no cigarro, que já foram encontradas em ovários e líquidos foliculares, e que podem promover distúrbios na multiplicação celular e gametogênese;⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾ D) aumento na taxa de abortamento espontâneo em mulheres tabagistas, após concepção natural e após TRAs;^(48,49) E) piores desfechos obstétricos e neonatais.⁽⁵⁰⁾

A associação direta de tabagismo com infertilidade masculina ainda não foi demonstrada. Porém, trabalhos prévios indicam menor qualidade seminal em homens tabagistas, em comparação com homens não tabagistas, mesmo que os parâmetros seminais geralmente ainda estejam dentro dos limites de normalidade.^(51,52)

É essencial que os profissionais de saúde forneçam orientações sobre os riscos do tabagismo. Essa prática deve ser rotineira em todas as consultas médicas, com o foco em prevenção de danos provocados pelo tabaco. Estudos prévios em pacientes inférteis ou em pré-natal inicial demonstraram boa aderência em cessar o tabagismo após boa e adequada orientação médica.^(53,54) Isso demonstra que in-

formações sobre o impacto do tabagismo e o potencial benéfico da suspensão se relacionam diretamente com a diminuição da incidência de tabagismo. Trabalhos anteriores já demonstraram reversão de taxa de fecundidade diminuída um ano após a cessação do tabagismo.^(40,55,56)

Os médicos podem facilitar a cessação do tabagismo, fornecendo educação, monitoramento e suporte individualizado consistente. Além de orientações, estímulo e suporte, grande parte dos fumantes necessitará de seguimento especializado. Existem, hoje em dia, algumas medicações que vêm sendo utilizadas com o intuito de dar suporte para cessar o tabagismo, como adesivos de nicotina e bupropiona. As indicações e seguimento adequados são essenciais, tendo em vista se tratar de medicações específicas e com possíveis efeitos colaterais.

Em nível populacional, políticas públicas voltadas para difundir informações sobre o dano causado pelo tabagismo, assim como possibilitar o acesso a atendimento multidisciplinar para cessar o tabagismo, são essenciais. Para os profissionais interessados em capacitação e em promover o acesso a esses serviços, há uma série de recursos *on-line* que orientam quanto à cessação do tabagismo.

DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS

As doenças tubárias são frequentes causas de infertilidade.^(57,58) Dentre várias etiologias que podem levar à obstrução tubária, destacam-se diferentes causas, como salpingite, aderências pélvicas, endometriose, entre outras. *Chlamydia trachomatis*, Gonococo e tuberculose genital são possíveis causas infecciosas preveníveis. Há dificuldade em provar qual parcela das doenças tubárias seria secundária a infecções, principalmente com relação a infecções sexualmente transmissíveis (ISTs), pois grande parte dessas infecções é assintomática. Nos EUA, há mais de 20 anos, já se indica pesquisa de clamídia de rotina para uma parcela mais jovem da população.^(59,60) Infelizmente, no Brasil, em nível de assistência pública, ainda não conseguimos oferecer esse exame de rotina.

Segundo alguns estudos, cerca de 20% das mulheres com infecção por clamídia do trato genital inferior desenvolverão doença inflamatória pélvica, aproximadamente 4% desenvolverão dor pélvica crônica, 3% desenvolverão infertilidade e 2% terão resultados adversos da gravidez.⁽⁶¹⁾ No entanto, essas estimativas são baseadas em evidências relativamente fracas. A pesquisa sobre a ligação entre C.

trachomatis e os aspectos masculinos da infertilidade tem sido muito mais limitada. Estudos já demonstraram que o tratamento precoce com esquema de antibioticoterapia conseguiria diminuir a seqüela reprodutiva ocasionada pela *Clamydia*.⁽⁶²⁾

Dessa forma, há diferentes níveis de estratégias a serem priorizadas como políticas de prevenção. Estratégias de prevenção primárias incluiriam políticas de saúde e atendimento individual voltados para disseminar informações sobre fatores de risco de ISTs e também para reforçar o uso de preservativos masculinos e femininos. Como estratégia secundária, podem-se incluir investimentos em programas de triagem para detecção precoce e prevenção de sequelas de longo prazo. A infecção por clamídia é altamente prevalente e geralmente assintomática, contribui para uma morbidade significativa, pode ser diagnosticada com segurança e é tratável. As estratégias atuais para controlar a *C. trachomatis* ainda dependem, em grande parte, da triagem clínica de pacientes sintomáticos, são centradas em prevenção terciária e não têm sido bem-sucedidas, uma vez que a maior parte dos diagnósticos ocorre quando o dano já está instalado.

OBSERVAÇÕES GERAIS

Quanto mais somos capazes de identificar hábitos de vida potencialmente danosos, que podem promover consequências negativas para a fertilidade feminina e masculina, mais podemos realmente começar a prevenir a infertilidade em vez de tratá-la. Uma série de comportamentos também vem sendo estudada nos últimos anos para tentar provar uma associação forte com infertilidade, porém até o momento ainda não há estudos fortes que demonstrem essa associação direta. É o caso do consumo de cafeína, hábitos alimentares não associados à perda ponderal, consumo de álcool e concentração de vitamina D.

RECOMENDAÇÕES

1. Existem causas evitáveis de infertilidade que devem ser orientadas para as pacientes ao longo da vida, inclusive em consultas ginecológicas de rotina, desde a adolescência.
2. Orientar as pacientes em consultas ginecológicas de rotina sobre o planejamento reprodutivo.

3. Orientar sobre o processo natural de queda de fertilidade feminina relacionado com o avanço da idade da mulher, principalmente após os 35 anos, mas eventualmente em idades mais jovens.
4. As mulheres devem ser informadas de que o risco de perda espontânea da gravidez e anormalidades cromossômicas aumenta com a idade, assim como de que o resultado das TRAs utilizando oócitos próprios piora, de modo expressivo, especialmente após os 40 anos.
5. Orientar mulheres que desejam retardar a maternidade sobre a possibilidade de criopreservação de oócitos e encaminhá-las para aconselhamento especializado, caso haja interesse, ressaltando que o sucesso reprodutivo depende da idade em que os oócitos foram criopreservados, assim como do número de oócitos, sem garantia de nascidos vivos futuramente.
6. Orientar as mulheres de que os testes de avaliação da reserva ovariana, especificamente a dosagem de AMH sérico e a CFA pela ultrassonografia transvaginal, não servem para prever a fertilidade natural da mulher.
7. Não realizar testes de reserva ovariana de rotina para orientar mulheres quanto ao seu planejamento reprodutivo fora do contexto das TRAs.
8. Informar que a idade paterna, principalmente após os 45 a 50 anos, possivelmente também está associada a piores desfechos reprodutivos.
9. Informar a população sobre os potenciais efeitos reprodutivos danosos associados à obesidade feminina e masculina.
10. Agir na prevenção do sobrepeso e obesidade, em todas as fases da vida da mulher, é a melhor estratégia para diminuir seu potencial impacto deletério reprodutivo. São necessárias mais políticas públicas para o combate ao sobrepeso e à obesidade.
11. Reconhecer casos que necessitem de tratamento multidisciplinar especializado para a perda de peso e encaminhar o mais breve possível.
12. Os benefícios de adiar a gravidez natural ou as TRAs, visando alcançar a perda de peso desejável, devem ser colocados na balança, ponderando-se também o risco de declínio da fertilidade com o avanço da idade da mulher.

13. A maioria dos estudos publicados demonstra um potencial impacto positivo das intervenções sobre o estilo de vida – sobretudo dieta hipocalórica associada a atividade física –, a perda de peso e o aumento da taxa natural de gravidez, sem interferir nas taxas de aborto e nos resultados das TRAs.
14. Difundir informações sobre o impacto reprodutivo negativo associado ao tabagismo feminino e masculino.
15. Instalar políticas públicas visando prevenir e cessar o tabagismo.
16. Orientar sobre o potencial impacto deletério das ISTs sobre a fertilidade humana, salientar que o exame ginecológico de rotina não detecta expressiva parcela dessas infecções, especialmente se assintomáticas, e promover medidas de prevenção, com destaque para o uso dos preservativos femininos e masculinos.
17. Promover a prevenção, a detecção precoce e o tratamento de infecções (como clamídia).
18. Detectar casais com infertilidade precocemente e encaminhá-los para orientações e tratamento especializado assim que indicado.

REFERÊNCIAS

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2020;113(3):533–5.
2. Peterson MM. Assisted reproductive technologies and equity of access issues. *J Med Ethics.* 2005;31(5):280–5.
3. Ventura SJ. Trends and variations in first births to older women, United States, 1970–86. *Vital Health Stat 21.* 1989;(47):1–27.
4. O'Connor KA, Holman DJ, Wood JW. Declining fecundity and ovarian ageing in natural fertility populations. *Maturitas.* 1998;30(2):127–36.
5. Schlegel PN, Sigman M, Collura B, De Jonge CJ, Eisenberg ML, Lamb DJ, et al. Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ASRM Guideline Part I. *J Urol.* 2021;205(1):36–43.

- 6.** Hansen KR, Knowlton NS, Thyer AC, Charleston JS, Soules MR, Klein NA. A new model of reproductive aging: the decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause. *Hum Reprod.* 2008;23(3):699–708.
- 7.** Battaglia DE, Goodwin P, Klein NA, Soules MR. Influence of maternal age on meiotic spindle assembly in oocytes from naturally cycling women. *Hum Reprod.* 1996;11(10):2217–22.
- 8.** Capalbo A, Hoffmann ER, Cimadomo D, Ubaldi FM, Rienzi L. Human female meiosis revised: new insights into the mechanisms of chromosome segregation and aneuploidies from advanced genomics and time-lapse imaging. *Hum Reprod Update.* 2017;23(6):706–22.
- 9.** Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev.* 2009;30(5):465–93.
- 10.** Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, et al.; European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2016;31(5):926–37.
- 11.** Penzias A, Azziz R, Bendikson K, Falcone T, Hansen K, Hill M, et al.; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2020;114(6):1151–7.
- 12.** Sozou PD, Hartshorne GM. Time to pregnancy: a computational method for using the duration of non-conception for predicting conception. *PLoS One.* 2012;7(10):e46544.
- 13.** Zhu Q, Chen Q, Wang L, Lu X, Lyu Q, Wang Y, et al. Live birth rates in the first complete IVF cycle among 20 687 women using a freeze-all strategy. *Hum Reprod.* 2018;33(5):924–9.
- 14.** Garrido N, Bellver J, Remohí J, Simón C, Pellicer A. Cumulative live-birth rates per total number of embryos needed to reach newborn in consecutive in vitro fertilization (IVF) cycles: a new approach to measuring the likelihood of IVF success. *Fertil Steril.* 2011;96(1):40–6.

- 15.** Franasiak JM, Forman EJ, Hong KH, Werner MD, Upham KM, Treff NR, et al. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophoctoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertil Steril*. 2014;101(3):656–663.e1.
- 16.** Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, Middeldorp S, et al.; ESHRE Guideline Group on RPL. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*. 2018 ;2018(2):hoy004.
- 17.** Goldman RH, Racowsky C, Farland LV, Munné S, Ribustello L, Fox JH. Predicting the likelihood of live birth for elective oocyte cryopreservation: a counseling tool for physicians and patients. *Hum Reprod*. 2017;32(4):853–9.
- 18.** World Health Organization (WHO). Obesity and overweight. Geneva: WHO; 2021. [cited 2023 Feb 9]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- 19.** Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril*. 2017;107(4):840–7.
- 20.** Craig JR, Jenkins TG, Carrell DT, Hotaling JM. Obesity, male infertility, and the sperm epigenome. *Fertil Steril*. 2017;107(4):848–59.
- 21.** Rogers J, Mitchell GW Jr. The relation of obesity to menstrual disturbances. *N Engl J Med*. 1952;247(2):53–5.
- 22.** Goldman RH, Farland LV, Thomas AM, Zera CA, Ginsburg ES. The combined impact of maternal age and body mass index on cumulative live birth following in vitro fertilization. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(6):617.e1–13.
- 23.** Romanski PA, Farland LV, Tsen LC, Ginsburg ES, Lewis EI. Effect of class III and class IV obesity on oocyte retrieval complications and outcomes. *Fertil Steril*. 2019;111(2):294–301.e1.
- 24.** Boots C, Stephenson MD. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. *Semin Reprod Med*. 2011;29(6):507–13.
- 25.** Zhou Y, Li H, Zhang Y, Zhang L, Liu J, Liu J. Association of Maternal Obesity in Early Pregnancy with Adverse Pregnancy Outcomes: A Chinese Prospective Cohort Analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2019;27(6):1030–6.

- 26.** Oteng-Ntim E, Mononen S, Sawicki O, Seed PT, Bick D, Poston L. Interpregnancy weight change and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018;8(6):e018778.
- 27.** Kim SS, Zhu Y, Grantz KL, Hinkle SN, Chen Z, Wallace ME, et al. Obstetric and Neonatal Risks Among Obese Women Without Chronic Disease. *Obstet Gynecol*. 2016;128(1):104–12.
- 28.** Hammiche F, Laven JS, Twigt JM, Boellaard WP, Steegers EA, Steegers-Theunissen RP. Body mass index and central adiposity are associated with sperm quality in men of subfertile couples. *Hum Reprod*. 2012;27(8):2365–72.
- 29.** Sermondade N, Faure C, Fezeu L, Shayeb AG, Bonde JP, Jensen TK, et al. BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013;19(3):221–31.
- 30.** Bieniek JM, Kashanian JA, Deibert CM, Grober ED, Lo KC, Brannigan RE, et al. Influence of increasing body mass index on semen and reproductive hormonal parameters in a multi-institutional cohort of subfertile men. *Fertil Steril*. 2016;106(5):1070–5.
- 31.** Chavarro JE, Toth TL, Wright DL, Meeker JD, Hauser R. Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity, and serum reproductive hormone levels among men attending an infertility clinic. *Fertil Steril*. 2010;93(7):2222–31.
- 32.** Jensen TK, Andersson AM, Jørgensen N, Andersen AG, Carlsen E, Petersen JH, et al. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril*. 2004;82(4):863–70.
- 33.** MacDonald AA, Herbison GP, Showell M, Farquhar CM. The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010;16(3):293–311.
- 34.** Best D, Avenell A, Bhattacharya S. How effective are weight-loss interventions for improving fertility in women and men who are overweight or obese? A systematic review and meta-analysis of the evidence. *Hum Reprod Update*. 2017;23(6):681–705.
- 35.** Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia alimentar para a população brasileira. 2nd ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2014.

- 36.** Christou GA, Katsiki N, Blundell J, Fruhbeck G, Kiortsis DN. Semaglutide as a promising antiobesity drug. *Obes Rev.* 2019;20(6):805–15.
- 37.** Instituto Nacional do Câncer (INCA). Prevalência do tabagismo. Rio de Janeiro: INCA; 2022. [citado 2023 Fev 9]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/observatorio-da-politica-nacional-de-controle-do-tabaco/dados-e-numeros-do-tabagismo/prevalencia-do-tabagismo>.
- 38.** Roth LK, Taylor HS. Risks of smoking to reproductive health: assessment of women's knowledge. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(5):934–9.
- 39.** Lan L, Harrison CL, Misso M, Hill B, Teede HJ, Mol BW, et al. Systematic review and meta-analysis of the impact of preconception lifestyle interventions on fertility, obstetric, fetal, anthropometric and metabolic outcomes in men and women. *Hum Reprod.* 2017;32(9):1925–40.
- 40.** Augood C, Duckitt K, Templeton AA. Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 1998;13(6):1532–9.
- 41.** Hughes EG, Brennan BG. Does cigarette smoking impair natural or assisted fecundity? *Fertil Steril.* 1996;66(5):679–89.
- 42.** Hull MG, North K, Taylor H, Farrow A, Ford WC; The Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood Study Team. Delayed conception and active and passive smoking. *Fertil Steril.* 2000;74(4):725–33.
- 43.** Windham GC, Elkin EP, Swan SH, Waller KO, Fenster L. Cigarette smoking and effects on menstrual function. *Obstet Gynecol.* 1999;93(1):59–65.
- 44.** Kinney A, Kline J, Levin B. Alcohol, caffeine and smoking in relation to age at menopause. *Maturitas.* 2006;54(1):27–38.
- 45.** McKinlay SM, Bifano NL, McKinlay JB. Smoking and age at menopause in women. *Ann Intern Med.* 1985;103(3):350–6.
- 46.** Zenzes MT, Reed TE, Wang P, Klein J. Cotinine, a major metabolite of nicotine, is detectable in follicular fluids of passive smokers in in vitro fertilization therapy. *Fertil Steril.* 1996;66(4):614–9.
- 47.** Weathersbee PS. Nicotine and its influence on the female reproductive system. *J Reprod Med.* 1980;25(5):243–50.

- 48.** Cooper AR, Moley KH. Maternal tobacco use and its preimplantation effects on fertility: more reasons to stop smoking. *Semin Reprod Med.* 2008;26(2):204–12.
- 49.** Winter E, Wang J, Davies MJ, Norman R. Early pregnancy loss following assisted reproductive technology treatment. *Hum Reprod.* 2002;17(12):3220–3.
- 50.** Ness RB, Grisso JA, Hirschinger N, Markovic N, Shaw LM, Day NL, et al. Cocaine and tobacco use and the risk of spontaneous abortion. *N Engl J Med.* 1999;340(5):333–9.
- 51.** Castles A, Adams EK, Melvin CL, Kelsch C, Boulton ML. Effects of smoking during pregnancy. Five meta-analyses. *Am J Prev Med.* 1999;16(3):208–15.
- 52.** Pasqualotto FF, Umezu FM, Salvador M, Borges E Jr, Sobreiro BP, Pasqualotto EB. Effect of cigarette smoking on antioxidant levels and presence of leukocytospermia in infertile men: a prospective study. *Fertil Steril.* 2008;90(2):278–83.
- 53.** Said TM, Ranga G, Agarwal A. Relationship between semen quality and tobacco chewing in men undergoing infertility evaluation. *Fertil Steril.* 2005;84(3):649–53.
- 54.** Hughes EG, Lamont DA, Beecroft ML, Wilson DM, Brennan BG, Rice SC. Randomized trial of a “stage-of-change” oriented smoking cessation intervention in infertile and pregnant women. *Fertil Steril.* 2000;74(3):498–503.
- 55.** Klesges LM, Johnson KC, Ward KD, Barnard M. Smoking cessation in pregnant women. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2001;28(2):269–82.
- 56.** Howe G, Westhoff C, Vessey M, Yeates D. Effects of age, cigarette smoking, and other factors on fertility: findings in a large prospective study. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985;290(6483):1697–700.
- 57.** Curtis KM, Savitz DA, Ar buckle TE. Effects of cigarette smoking, caffeine consumption, and alcohol intake on fecundability. *Am J Epidemiol.* 1997;146(1):32–41.
- 58.** Mårdh PA. Tubal factor infertility, with special regard to chlamydial salpingitis. *Curr Opin Infect Dis.* 2004;17(1):49–52.
- 59.** Torre A, Pouly JL, Wainer B. [Anatomic evaluation of the female of the infertile couple]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2010;39(8 Suppl 2):S34–44.

- 60.** Howell MR, Quinn TC, Gaydos CA. Screening for *Chlamydia trachomatis* in asymptomatic women attending family planning clinics. A cost-effectiveness analysis of three strategies. *Ann Intern Med.* 1998;128(4):277–84.
- 61.** Paavonen J, Eggert-Kruse W. *Chlamydia trachomatis*: impact on human reproduction. *Hum Reprod Update.* 1999;5(5):433–47.
- 62.** Scholes D, Stergachis A, Heidrich FE, Andrilla H, Holmes KK, Stamm WE. Prevention of pelvic inflammatory disease by screening for cervical chlamydial infection. *N Engl J Med.* 1996;334(21):1362–6.

CAPÍTULO 3

INFERTILIDADE MASCULINA: ABORDAGEM DO GINECOLOGISTA

Edson Borges Junior¹

Daniela Paes de Almeida Ferreira Braga¹

1. Fertility Medical Group, São Paulo, SP, Brasil.

Como citar:

Borges Junior E, Braga DP. Infertilidade masculina: abordagem do ginecologista. São Paulo: Federação Brasileira de Associações de Ginecologia e Obstetria (FEBRASGO); 2023. Cap. 3. (Série Orientações e Recomendações FEBRASCO - Manejo inicial da paciente infértil pelo ginecologista).

RESUMO

A infertilidade é uma condição que afeta um grande número de pessoas em todo o mundo. Homens e mulheres têm a mesma probabilidade de contribuir para a infertilidade do casal. Apesar de muitos esforços científicos, a infertilidade masculina é diagnosticada principalmente pela análise seminal. Porém, a análise seminal por si só é limitada, pois examina apenas as propriedades gerais do sêmen. Um diagnóstico de infertilidade masculina deve incluir uma avaliação mais minuciosa dos componentes internos do espermatozoide, fatores endócrinos e genéticos, entre outros. O ginecologista geralmente é o primeiro médico a lidar com a infertilidade do casal e é importante que ele compreenda os diversos elementos que envolvem a infertilidade masculina e forneça caminhos para terapias baseadas no tratamento direto dos homens ou de reprodução assistida, quando possível, e, quando oportuno, encaminhe para avaliação urológica.

Descritores

Infertilidade masculina; Análise do sêmen; Espermatozoide; Técnicas de reprodução assistida

A infertilidade é uma doença caracterizada pela incapacidade de estabelecer uma gravidez clínica após 12 meses de relações sexuais regulares e desprotegidas ou pela diminuição da capacidade de reprodução individual ou com o parceiro.⁽¹⁾ Tem sido estimado que um a cada sete casais apresenta dificuldade em conceber.⁽²⁾ Apesar de ser impossível determinar a prevalência exata de infertilidade masculina na população geral, principalmente por causa de variações nas definições usadas em diferentes estudos, tem sido descrito que o fator masculino representa por volta de 50% das causas de infertilidade.⁽³⁾

Nos últimos anos, foi demonstrado que fatores paternos influenciam na regulação epigenética da fertilização e do desenvolvimento embrionário,⁽⁴⁾ tornando obsoleto o conceito enganado de que a contribuição masculina para a fertilização depende apenas da entrega de um genoma haploide. Até então, a influência dos fatores paternos nos resultados da reprodução havia sido negligenciada, e a patogênese do fator de infertilidade masculina, em muitos casos, é ainda desconhecida.^(5,6) Ademais, embora vários testes diagnósticos estejam disponíveis, sua interpretação é imprecisa e muitas vezes subjetiva.⁽⁷⁾

Portanto, uma completa anamnese que destaque questões médicas e de estilo de vida importantes justifica uma investigação profunda para obter o diagnóstico específico e a etiologia da infertilidade masculina.

A investigação diagnóstica da infertilidade masculina percorreu um longo caminho desde a análise seminal até uma abordagem abrangente. É importante observar que homens com parâmetros seminais normais, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), merecem diagnósticos adicionais. Isso ocorre porque a análise do sêmen não fornece informações sobre o estado do conteúdo interno do espermatozoide, o que pode ser causa de infertilidade sem causa aparente. Por exemplo, estudos relatam que até 40% dos homens de casais com abortamentos recorrentes apresentavam concentração e motilidade espermática normais, mas apresentavam aneuploidia espermática.⁽⁸⁾ Ainda que exista controvérsia a respeito da importância do dano do DNA espermático no tratamento de infertilidade, há inúmeros exemplos de casos em que a análise seminal é normal, mas os componentes dos espermatozoides são anormais.⁽⁹⁾

A investigação deve incluir um histórico clínico detalhado, exame físico, avaliação endócrina, testes genéticos, estudos da função espermática e, obviamente, análise seminal completa.⁽¹⁰⁾

CAUSAS DA INFERTILIDADE MASCULINA

As condições que levam à infertilidade masculina podem ser amplamente classificadas como congênitas, adquiridas e idiopáticas.⁽¹¹⁾

Causas congênitas:

- Anorquia;
- Ausência congênita bilateral dos vasos deferentes;
- Criptorquidismo;
- Microdeleções do cromossomo Y;
- Anormalidades cromossômicas ou genéticas;
- Endocrinopatia genética;
- Obstrução congênita.

Fatores adquiridos:

- Varicocele;
- Trauma testicular;
- Torção testicular;
- Tumores de células germinativas;
- Hipogonadismo hipogonadotrófico adquirido;
- Infecções urogenitais recorrentes (prostatite, prostatovesiculite);
- Condições pós-inflamatórias;
- Obstrução do trato urogenital;
- Fatores exógenos (por exemplo, quimioterapia, medicamentos, radiação, calor);
- Doenças sistêmicas;
- Anticorpos antiespermatozoide;
- Cirurgias que podem comprometer a vascularização do testículo;

- Disfunção sexual (disfunção erétil ou ejaculatória).

Fatores de risco idiopáticos:

- Tabagismo;
- Ingestão de bebida alcoólica;
- Uso de drogas recreacionais;
- Obesidade;
- Estresse psicológico;
- Idade paterna avançada;
- Fatores dietéticos;
- Exposição ambiental ou ocupacional a toxinas.

Entre os fatores adquiridos, a varicocele é a causa mais comum e corrigível de infertilidade em homens, com prevalência de 40%.^(12,13) Cerca de 30%-50% dos casos de infertilidade masculina são idiopáticos, sem causa discernível ou infertilidade feminina associada.^(14,15) O estresse oxidativo afeta cerca de 37 milhões de homens com infertilidade masculina idiopática.⁽¹⁶⁾ A exposição ambiental ou ocupacional a produtos químicos tóxicos⁽¹⁷⁾ e maus hábitos de vida⁽¹⁸⁻²¹⁾ são potenciais fatores de risco para a infertilidade masculina.

AVALIAÇÃO

As condições médicas no homem podem ser causadoras da infertilidade (como hipogonadismo hipogonadotrófico ou criptorquidismo bilateral) ou associadas à infertilidade (tumor de testículo em homem com análise seminal normal). A justificativa para avaliar o homem e a extensão dessa avaliação dependem dos objetivos da avaliação. A Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM) e a Associação Americana de Urologia (AUA)^(22,23) sugerem que a investigação da infertilidade masculina deve identificar: (i) condições que podem ser corrigidas; (ii) condições irreversíveis para as quais será necessário o uso de técnicas de reprodução assistida (TRAs); (iii) condições irreversíveis para as quais o sêmen do parceiro masculino não estará disponível ou apropriado e pode exigir o uso de sêmen de doador ou adoção; (iv) condições médicas graves que podem estar causando ou estar presentes na

infertilidade masculina e que podem afetar a saúde do homem e exigir tratamento médico; e (v) causas genéticas de infertilidade masculina que podem afetar o sucesso do tratamento ou a saúde da prole se TRAs forem utilizadas. A ASRM e a Associação Europeia de Urologia (EAU) recomendam uma avaliação inicial, que consiste em um histórico reprodutivo e pelo menos uma análise seminal,^(12,23) embora a AUA preconize duas análises seminais.⁽²²⁾ Caso sejam observados achados anormais na avaliação inicial, recomenda-se o encaminhamento a um especialista em reprodução para uma avaliação completa, que inclua um exame físico e um histórico médico completo.

HISTÓRICO REPRODUTIVO

Em relação ao histórico reprodutivo, os pontos importantes a serem questionados são:

- Histórico de infertilidade: duração, gestação prévia e desfecho, histórico da parceira;
- Histórico sexual: libido, disfunção erétil, disfunção ejaculatória, frequência de relações sexuais;
- Histórico médico: criptorquidismo, início da puberdade, anosmia, histórico de torção ou trauma testicular, diabetes, condições neurológicas, infecções, doença renal, câncer;
- Histórico cirúrgico: orquidopexia, cirurgia retroperitoneal ou pélvica, herniorrafia, vasectomia, cirurgia prostática;
- Exposições a gonadotoxinas: medicamentos (moduladores endócrinos, anti-hipertensivos, antibióticos, antipsicóticos), fatores ambientais (pesticidas, metais pesados), quimioterapia ou radioterapia, estilo de vida (obesidade, tabagismo, *vaping*, drogas recreativas, esteroides anabolizantes);
- Histórico familiar: infertilidade, fibrose cística, deficiência do receptor androgênico.

ANÁLISE SEMINAL

A análise seminal é a principal ferramenta para avaliar a fertilidade do homem. Os padrões da OMS para avaliar a qualidade do sêmen são referência de valores

“normais”, uma vez que são derivados de uma população de homens férteis.⁽²⁴⁾ Ainda que a análise seminal realizada de acordo com as diretrizes da OMS seja padrão-ouro para a investigação da infertilidade masculina, tornou-se evidente que, enquanto a análise seminal é capaz de discernir homens inférteis que necessitem de intervenção cirúrgica (por exemplo, azoospermia) daqueles que podem conceber naturalmente, os valores de referência da OMS para concentração, motilidade e morfologia nem sempre discriminam entre homens férteis e inférteis.^(25,26)

Como consequência, tem sido notado um foco crescente no desenvolvimento de testes de diagnóstico das funções bioquímicas e moleculares do espermatozoide, os quais incluem a medição de estresse oxidativo⁽²⁷⁾ e a fragmentação do DNA espermático.⁽²⁸⁾

EXAME FÍSICO

O exame físico é uma parte fundamental da avaliação da infertilidade masculina. O exame deve procurar evidências de doenças sexualmente transmissíveis, condições dos testículos (presença, tamanho e consistência), epidídimos (aumento de volume pode indicar obstrução distal, enquanto hipoplasia com vaso não palpável unilateral ou bilateral pode indicar agenésia dos ductos deferentes) e presença de hérnias. Os cordões espermáticos devem ser avaliados na posição supina e na posição em pé, permitindo a detecção de varicocele. As varicoceles são classificadas por tamanho: o grau 1 é palpável apenas pela manobra de Valsalva, o grau 2 é palpável sem manobra de Valsalva, e o grau 3 é visível em repouso.^(10,11)

A próstata deve ser avaliada quanto ao tamanho e à consistência. Um cisto na linha média ou vesículas seminais proeminentes pode indicar obstrução do duto.⁽¹¹⁾ Além disso, a distribuição e a densidade de pelos axilares, pubianos e barba devem ser avaliadas. Testículos, pênis e próstata pequenos, pelos pubianos e axilares escassos e braços e pernas desproporcionalmente longos são sugestivos da síndrome de Klinefelter. Musculatura masculina reduzida, ginecomastia e voz persistentemente aguda são sugestivas de hipogonadismo antes da puberdade.⁽¹⁰⁾

PERFIL ENDÓCRINO

A ASRM⁽²³⁾ e a EAU⁽²²⁾ não recomendam testes endócrinos como uma investigação primária para infertilidade. A ASRM sugere testes endócrinos em homens com

parâmetros seminais anormais (particularmente quando a concentração for $< 10 \times 10^6/\text{mL}$), função sexual prejudicada ou achados clínicos que sugiram uma endocrinopatia específica.

A avaliação hormonal básica recomendada deve incluir a dosagem sérica do hormônio folículo-estimulante (FSH) e a testosterona total. Se a concentração total de testosterona for baixa, recomenda-se uma avaliação endócrina mais completa, incluindo a repetição da testosterona total e a inclusão do ensaio de hormônio luteinizante (LH), para diferenciar o hipogonadismo primário do secundário. A análise de prolactina também é recomendada nesses casos.^(22,23)

Não há consenso a respeito do valor de corte para as concentrações de testosterona. O ASRM adota o valor inferior a 300 ng/dL e a EAU recomenda 230 ng/dL como limite para o diagnóstico de hipogonadismo.^(29,30) A medição isolada da concentração de testosterona total pode ser insuficiente nos casos em que a globulina lidadora de hormônios sexuais (SHBG) estiver aumentada. Nesses casos, recomenda-se a dosagem de testosterona livre.

Embora o papel da prolactina na fertilidade feminina esteja bem estabelecido, seu papel na infertilidade masculina não é claro, porém a hiperprolactinemia grave pode estar associada a concentrações totais de testosterona mais baixas, afetando, assim, a espermatogênese e a função sexual masculina.⁽³¹⁾

O FSH é negativamente associado à espermatogênese, portanto o aumento sérico desse hormônio é observado em casos de defeitos de espermatogênese com ausência ou diminuição de espermatogônias.⁽³²⁾ No entanto, em alguns casos de parada de espermatogênese em nível de espermatócito ou espermátide, as concentrações de FSH, LH e testosterona podem ser normais, o que limita o valor preditivo da avaliação endócrina em homens com azoospermia não obstrutiva.⁽¹¹⁾ De fato, o valor preditivo da dosagem sérica de FSH para o sucesso da recuperação cirúrgica de espermatozoides é conflitante,^(33,34) portanto o FSH não pode ser usado para prever resultados de recuperação cirúrgica de espermatozoides.⁽³⁵⁾

TESTES GENÉTICOS

Os testes genéticos são cada vez mais importantes no manejo e aconselhamento dos homens inférteis. Anormalidades genéticas relacionadas à infertilidade masculina afetam cerca de 15% dos homens com infertilidade.⁽³⁶⁾ Uma análise de 9.766

homens inférteis com oligospermia ou azoospermia revelou incidência de anormalidades cromossômicas de 5,8%.⁽³⁷⁾

Uma revisão sistemática e avaliação da validade clínica dos genes da infertilidade masculina revelou 78 genes ligados a 92 fenótipos de infertilidade masculina.⁽³⁸⁾ Mutações genéticas em embriões podem levar a repetidas falhas em injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), abortamento recorrente ou transmissão de defeitos genéticos paternos. Portanto, a identificação de defeitos genéticos é crucial para o diagnóstico e o aconselhamento adequados anteriormente à ICSI.⁽³⁹⁾

A transmissão vertical de defeitos genéticos pode ser prevenida por meio de testes genéticos pré-implantação (PGT) e da transferência de embriões geneticamente saudáveis. Testes genéticos também são importantes para prever o sucesso na recuperação cirúrgica de espermatozoides.⁽³⁹⁾

A frequência de anomalias genéticas parece estar relacionada com o grau de disfunção espermática, e foi observado que a azoospermia não obstrutiva está associada a maior prevalência de anormalidades cromossômicas.^(40,41)

O limite preciso de concentração de espermatozoides para o início dos testes genéticos em homens inférteis permanece controverso. A EAU preconiza que testes genéticos devem ser realizados em pacientes azoospermicos ou naqueles com concentração espermática $< 10 \times 10^6/\text{mL}$. As diretrizes da EAU também recomendam a avaliação do cariótipo se houver histórico familiar de abortamento espontâneo, malformações congênitas ou retardo mental, independentemente da concentração de espermatozoides.⁽¹²⁾

O diagnóstico genético por cariótipo detecta defeitos cromossômicos numéricos ou defeitos estruturais. As anomalias cariotípicas são o tipo mais comum de defeito genético, com prevalência de 12%-15% na azoospermia, 5% na oligozoospermia grave e menos de 1% no sêmen normal.⁽⁴²⁻⁴⁴⁾

O defeito no cariótipo mais comum é a síndrome de Klinefelter (também conhecido como 47,XXY), seguido de translocações, inversões e deleções. A síndrome de Klinefelter tem apresentação clínica variando de um fenótipo normal a características clínicas de hipogonadismo (por altos níveis de gonadotrofinas e testículos diminuídos).⁽⁴⁵⁾ Da mesma forma, a presença de células germinativas ou espermatogênese é altamente variável entre homens com síndrome de Klinefelter. As taxas de

sucesso com extração cirúrgica de espermatozoides dependem da idade do homem e podem ir até 50% em homens mais jovens.^(33,34)

Homens com anormalidades estruturais do ducto deferente (ausência unilateral ou bilateral) devem ser testados para mutações do gene *CFTR*, as quais podem levar à fibrose cística. A fibrose cística é a doença autossômica recessiva mais comum na população caucasiana,⁽⁴⁶⁾ e dois terços dos homens com ausência dos ductos deferentes têm mutação do *CFTR*.^(47,48)

Microdeleções do cromossomo Y são comuns na azoospermia não obstrutiva,⁽⁴⁹⁾ estão ausentes em homens com parâmetros espermáticos normais e são raras em homens com concentração de espermatozoides $> 5 \times 10^6/\text{mL}$. As recomendações atuais são de que o teste de microdeleção do cromossomo Y deve ser indicado para homens inférteis azoospermicos ou oligozoospermicos com concentração espermática $< 5 \times 10^6/\text{mL}$.⁽⁵⁰⁾ Embora espermatozoides possam ser recuperados dos testículos de homens com microdeleções do cromossomo Y, dependendo do tipo de deleção, o prognóstico pode ser muito ruim. É importante ressaltar que as microdeleções do cromossomo Y podem ser transmitidas aos filhos do sexo masculino, portanto o aconselhamento de casais é recomendado

IMAGEM

A completa avaliação do homem infértil pode envolver exames de imagem em algumas circunstâncias. A ultrassonografia escrotal é uma modalidade de imagem preferida devido a sua natureza não invasiva, segurança e baixo custo. Fornece detalhes sobre tamanho, volume e ecogenicidade, fluxo sanguíneo, presença de varicocele e anatomia dos epidídimos.⁽⁵¹⁾

Em pacientes com suspeita de hipogonadismo, a ressonância magnética craniana pode diagnosticar uma patologia hipofisária (mais comumente prolactinoma) como causa subjacente de hiperprolactinemia e hipogonadismo.⁽⁵²⁾

A vasografia é um exame de imagem invasivo utilizado para diagnosticar patência ou delinear obstrução do ducto deferente ou ducto ejaculatório e geralmente é realizada como parte da cirurgia reconstrutiva definitiva.⁽⁵³⁾

Em muitos casos, o exame físico por si só permite o diagnóstico, mas exames de imagem podem ser usados para casos inconclusivos ou no intraoperatório durante a microcirurgia reconstrutiva.

BIÓPSIA TESTICULAR

Biópsias testiculares em homens inférteis não são rotineiramente recomendadas, mas a biópsia para recuperação cirúrgica de espermatozoides pode ser enviada para exame histopatológico para avaliar a capacidade espermatogênica do testículo.⁽¹⁰⁾

MANEJO DA INFERTILIDADE MASCULINA

O tratamento da infertilidade masculina pode ser dividido em tratamentos invasivos e não invasivos.

TRATAMENTOS NÃO INVASIVOS

Entre os tratamentos não invasivos, as modificações no estilo de vida, como perder peso,⁽⁵⁴⁾ realizar exercícios físicos⁽⁵⁵⁾ e parar de fumar,⁽¹⁸⁾ podem melhorar parâmetros seminais e devem ser recomendados, sobretudo porque podem melhorar a saúde geral do homem. Isso é particularmente relevante, dado o aumento nas evidências de que a infertilidade masculina esteja correlacionada com doenças oncológicas, cardiovasculares, metabólicas e autoimunes.⁽⁵⁶⁾

Devido à correlação entre altos níveis de espécies reativas de oxigênio (EROS) e pior qualidade seminal e à correlação entre aumento no índice de fragmentação do DNA do espermatozoide e piores resultados de TRAs, diversos estudos têm investigado o impacto da terapia antioxidante empírica na infertilidade masculina.⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾

O uso de gonadotrofinas no hipogonadismo secundário é um tratamento já bem estabelecido.⁽⁶⁰⁾ A terapia de estimulação hormonal em homens com hipogonadismo primário ou homens com gônadas normais é mais controverso.⁽⁶¹⁾ Moduladores seletivos de receptores de estrogênio, gonadotrofinas e inibidores de aromatase são comumente usados para otimizar os parâmetros seminais em homens inférteis e como adjuvante para melhorar as taxas de recuperação cirúrgica de espermatozoides em homens com azoospermia não obstrutiva.⁽⁶²⁾

Porém, o uso de qualquer uma dessas terapias para insuficiência testicular pré-ICSI ou extração de espermatozoide testicular (TESE) recuperação de espermatozoides testiculares é controverso,⁽⁶³⁾ não sendo apoiado pelas diretrizes atuais.⁽⁶³⁾ Os perfis de segurança desses medicamentos *off label* não foram

estabelecidos em homens. Além disso, não há consenso atual sobre a medicação ideal e existe uma ambiguidade considerável quanto aos efeitos percebidos na fertilidade. Além disso, as terapias antiestrogênicas têm riscos associados, como aumento da doença tromboembólica, ginecomastia com efeitos prejudiciais na função sexual masculina (desejo sexual e função erétil)^(64,65) e efeitos adversos de longo prazo na densidade mineral óssea.⁽⁶⁶⁾

TRATAMENTOS INVASIVOS

RECUPERAÇÃO CIRÚRGICA DE ESPERMATOZOIDES

A recuperação bem-sucedida de espermatozoides é possível em praticamente 100% dos pacientes com azoospermia obstrutiva e em 50% dos pacientes com azoospermia não obstrutiva, usando técnicas que capturam espermatozoides diretamente dos epidídimos e dos testículos, respectivamente. Entre as técnicas que capturam espermatozoides diretamente dos epidídimos, estão a aspiração percutânea de espermatozoides do epidídimo (PESA) e a aspiração microcirúrgica de espermatozoides do epidídimo (MESA); e entre as técnicas que capturam espermatozoides diretamente dos testículos, estão a aspiração de espermatozoides testiculares (TESA), a TESE e a extração de espermatozoide testicular por microdissecção (micro-TESE).⁽⁶⁷⁾

Apesar de a taxa de fertilização ser maior com espermatozoides epididimários, taxas clínicas semelhantes de gravidez e implantação são obtidas com espermatozoides testiculares ou epididimários, independentemente de a azoospermia ser obstrutiva ou não.⁽⁶⁸⁾ Além disso, há evidências de que o sucesso do primeiro procedimento de TESA prediz os resultados de tentativas adicionais em pacientes com azoospermia não obstrutiva.⁽⁶⁹⁾

TRATAMENTO DA VARICOCELE

Varicoceles são veias anormalmente dilatadas e tortuosas no plexo pampiniforme que drenam o sangue dos testículos. O mecanismo pelo qual a varicocele afeta a função testicular é provavelmente multifatorial, mas a teoria mais comumente aceita sugere que a estase de sangue venoso no plexo pampiniforme leve ao aumento da temperatura testicular.⁽⁷⁰⁾ Existem teorias adicionais de como uma varicocele pode afetar negativamente a fertilidade, incluindo refluxo de metabólitos para o testículo e aumento das EROs, criando danos ao DNA do espermatozoide e desregulação hormonal.⁽⁷¹⁾

As indicações de abordagem cirúrgica para varicocele têm sido uma questão controversa. Em homens com varicocele clínica e análise seminal anormal, o reparo da varicocele pode melhorar significativamente os parâmetros seminais.^(12,72,73) As diretrizes atuais não recomendam varicocelectomia em homens inférteis com análise seminal normal ou em homens com varicocele subclínica. No entanto, o reparo da varicocele é recomendado para homens inférteis que tenham varicocele clínica, parâmetros seminais anormais e infertilidade sem causa aparente com uma parceira com perfil endócrino normal e boa reserva ovariana.⁽¹²⁾

TRATAMENTOS DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA

O uso das TRAs melhorou substancialmente a capacidade de casais com infertilidade ter filhos biológicos. Para a inseminação intrauterina, os espermatozoides progressivamente móveis são separados do sêmen e inseminados diretamente na cavidade uterina durante o período de ovulação. Em casos de infertilidade masculina mais grave, pode-se usar a fertilização *in vitro* (FIV) convencional ou ICSI.

A capacidade da ICSI de alcançar taxas mais altas de fertilização e gravidez, independentemente das características do sêmen, e o fato de permitir a injeção de espermatozoides recuperados cirurgicamente tornaram a ICSI o procedimento de micromanipulação mais poderoso até agora para tratar a infertilidade masculina. No entanto, nenhum padrão universal para seleção de pacientes foi definido para a ICSI. O consenso geral é de que a ICSI pode ser adotada quando uma amostra de sêmen extremamente ruim é observada ou após falha na fertilização usando FIV clássica.

Para espermatozoides ejaculados, quando a concentração inicial é $< 5 \times 10^6$ /mL, a probabilidade de fertilização com FIV padrão é significativamente reduzida,⁽⁷⁴⁾ portanto esses casais devem ser considerados para a ICSI. No entanto, a fertilização de ovócitos maduros pode ainda não ocorrer na presença de espermatozoides normais.⁽⁷⁵⁾

Espermatozoides altamente móveis são mais capazes de fertilizar um ovócito e resultar em nascimento viável.⁽⁷⁶⁾ Atualmente, as técnicas de seleção de espermatozoides incluem técnicas convencionais, como centrifugação de gradiente de densidade, e técnicas avançadas, como ICSIs fisiológicas,⁽⁷⁷⁾ seleção de células ativadas por magnetismo (MACS),⁽⁷⁸⁾ avaliação de organelas de espermatozoides móveis (MSOME),^(79,80) microgotas⁽⁸¹⁾ e microfluídica.⁽⁷⁶⁾

A infertilidade é um problema de saúde global que afeta grande parte da população. Em metade desses casos, o fator masculino é responsável pelo problema; apesar disso, a infertilidade deve ser vista como um problema que afeta os casais, não como uma falha individual da mulher ou do homem em gerar um bebê. Historicamente, quando um casal não conseguia conceber, a mulher carregava o estigma da infertilidade; sobretudo com o desenvolvimento da TRAs, a carga de tratamento para infertilidade masculina e sem causa aparente recaiu principalmente sobre as mulheres. Os ginecologistas são frequentemente os profissionais de saúde a realizar a avaliação inicial do casal infértil. Como tal, é crucial que eles permaneçam atualizados sobre as principais condições que causam infertilidade masculina, bem como sobre ferramentas de diagnóstico atuais e opções de tratamento. O ginecologista deve estar apto a compreender os diversos elementos que envolvem a infertilidade masculina e fornecer caminhos para o tratamento da infertilidade masculina, o que pode permitir tratamentos menos invasivos e até mesmo a concepção natural e, quando não for possível, indicar o melhor tratamento invasivo, incluindo estratégias convencionais e TRAs, ou encaminhar ao urologista, se oportuno.

REFERÊNCIAS

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Hum Reprod.* 2017;32(9):1786–801.
2. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems*. London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists; 2013.
3. Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015;13(1):37.
4. Castillo J, Jodar M, Oliva R. The contribution of human sperm proteins to the development and epigenome of the preimplantation embryo. *Hum Reprod Update.* 2018;24(5):535–55.
5. Punab M, Poolamets O, Paju P, Vihljajev V, Pomm K, Ladva R, et al. Causes of male infertility: a 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts. *Hum Reprod.* 2017;32(1):18–31.

6. Tournaye H, Krausz C, Oates RD. Novel concepts in the aetiology of male reproductive impairment. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(7):544–53.
7. Esteves SC. Are specialized sperm function tests clinically useful in planning assisted reproductive technology? *Int Braz J Urol.* 2020;46(1):116–23.
8. Ramasamy R, Scovell JM, Kovac JR, Cook PJ, Lamb DJ, Lipshultz LI. Fluorescence in situ hybridization detects increased sperm aneuploidy in men with recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2015;103(4):906–909.e1.
9. Esquerré-Lamare C, Walschaerts M, Chansel Debordeaux L, Moreau J, Bretelle F, Isus F, et al. Sperm aneuploidy and DNA fragmentation in unexplained recurrent pregnancy loss: a multicenter case-control study. *Basic Clin Androl.* 2018;28:4.
10. Ghuman N, Ramalingam M. Male infertility. *Obstetrics, Gynaecol Reprod Med.* 2018;28(1):7–14.
11. Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, Cho CL, Henkel R, Vij S, et al. Male infertility. *Lancet.* 2021;397(10271):319–33.
12. Salonia A, Bettocchi C, Boeri L, Capogrosso P, Carvalho J, Cilesiz NC, et al.; EAU Working Group on Male Sexual and Reproductive Health. European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health-2021 Update: Male Sexual Dysfunction. *Eur Urol.* 2021;80(3):333–57.
13. Damsgaard J, Joensen UN, Carlsen E, Erenpreiss J, Blomberg Jensen M, Matulevicius V, et al. Varicocele Is Associated with Impaired Semen Quality and Reproductive Hormone Levels: A Study of 7035 Healthy Young Men from Six European Countries. *Eur Urol.* 2016;70(6):1019–29.
14. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, et al.; European Association of Urology Working Group on Male Infertility. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. *Eur Urol.* 2012;62(2):324–32.
15. Chehab M, Madala A, Trussell JC. On-label and off-label drugs used in the treatment of male infertility. *Fertil Steril.* 2015;103(3):595–604.
16. Agarwal A, Parekh N, Panner Selvam MK, Henkel R, Shah R, Homa ST, et al. Male Oxidative Stress Infertility (MOSI): Proposed Terminology and Clinical Practice

Guidelines for Management of Idiopathic Male Infertility. *World J Mens Health*. 2019;37(3):296–312.

17. Ma Y, He X, Qi K, Wang T, Qi Y, Cui L, et al. Effects of environmental contaminants on fertility and reproductive health. *J Environ Sci (China)*. 2019;77:210–7.

18. Sharma R, Harlev A, Agarwal A, Esteves SC. Cigarette Smoking and Semen Quality: A New Meta-analysis Examining the Effect of the 2010 World Health Organization Laboratory Methods for the Examination of Human Semen. *Eur Urol*. 2016;70(4):635–45.

19. Ricci E, Al Beitawi S, Cipriani S, Candiani M, Chiaffarino F, Viganò P, et al. Semen quality and alcohol intake: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2017;34(1):38–47.

20. Gundersen TD, Jørgensen N, Andersson AM, Bang AK, Nordkap L, Skakkebaek NE, et al. Association between use of marijuana and male reproductive hormones and semen quality: a study among 1,215 healthy young men. *Am J Epidemiol*. 2015;182(6):473–81.

21. Nargund VH. Effects of psychological stress on male fertility. *Nat Rev Urol*. 2015;12(7):373–82.

22. American Urological Association (AUA). The optimal evaluation of the infertile male: AUA best practice statement. Washington (DC): AUA; 2011.

23. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015;103(3):e18–25.

24. World Health Organization. (WHO) laboratory manual for the examination and processing of human semen. Geneva: WHO; 2021.

25. Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Brazil CK, Nakajima ST, Coutifaris C, et al.; National Cooperative Reproductive Medicine Network. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1388–93.

26. Boeri L, Belladelli F, Capogrosso P, Cazzaniga W, Candela L, Pozzi E, et al. Normal sperm parameters per se do not reliably account for fertility: A case-control study in the real-life setting. *Andrologia*. 2021;53(1):e13861.

- 27.** Dutta S, Majzoub A, Agarwal A. Oxidative stress and sperm function: A systematic review on evaluation and management. *Arab J Urol.* 2019;17(2):87–97.
- 28.** Simon L, Emery B, Carrell DT. Sperm DNA Fragmentation: consequences for Reproduction. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1166:87–105.
- 29.** Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(5):507–14.
- 30.** Hackett G, Kirby M, Edwards D, Jones TH, Wylie K, Ossei-Gerning N, et al. British Society for Sexual Medicine Guidelines on Adult Testosterone Deficiency, With Statements for UK Practice. *J Sex Med.* 2017;14(12):1504–23.
- 31.** Lotti F, Corona G, Maseroli E, Rossi M, Silverii A, Degl’innocenti S, et al. Clinical implications of measuring prolactin levels in males of infertile couples. *Andrology.* 2013;1(5):764–71.
- 32.** Martin-du-Pan RC, Bischof P. Increased follicle stimulating hormone in infertile men. Is increased plasma FSH always due to damaged germinal epithelium? *Hum Reprod.* 1995;10(8):1940–5.
- 33.** Yang Q, Huang YP, Wang HX, Hu K, Wang YX, Huang YR, et al. Follicle-stimulating hormone as a predictor for sperm retrieval rate in patients with nonobstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl.* 2015;17(2):281–4.
- 34.** Corona G, Minhas S, Giwercman A, Bettocchi C, Dinkelman-Smit M, Dohle G, et al. Sperm recovery and ICSI outcomes in men with non-obstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019;25(6):733–57.
- 35.** Bernie AM, Ramasamy R, Schlegel PN. Predictive factors of successful microdissection testicular sperm extraction. *Basic Clin Androl.* 2013;23(1):5.
- 36.** Krausz C, Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. *Nat Rev Urol.* 2018;15(6):369–84.
- 37.** Johnson MD. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. *Fertil Steril.* 1998;70(3):397–411.

- 38.** Oud MS, Volozonoka L, Smits RM, Vissers LE, Ramos L, Veltman JA. A systematic review and standardized clinical validity assessment of male infertility genes. *Hum Reprod.* 2019;34(5):932–41.
- 39.** Cariati F, D’Argenio V, Tomaiuolo R. The evolving role of genetic tests in reproductive medicine. *J Transl Med.* 2019;17(1):267.
- 40.** Clementini E, Palka C, Iezzi I, Stuppia L, Guanciali-Franchi P, Tiboni GM. Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques. *Hum Reprod.* 2005;20(2):437–42.
- 41.** Vincent MC, Daudin M, De MP, Massat G, Mieuisset R, Pontonnier F, et al. Cytogenetic investigations of infertile men with low sperm counts: a 25-year experience. *J Androl.* 2002;23(1):18–22.
- 42.** Kumar R, Bhat A, Bamezai RN, Shamsi MB, Kumar R, Gupta NP, et al. Necessity of nuclear and mitochondrial genome analysis prior to assisted reproductive techniques/ intracytoplasmic sperm injection. *Indian J Biochem Biophys.* 2007;44(6):437–42.
- 43.** Van Assche E, Bonduelle M, Tournaye H, Joris H, Verheyen G, Devroey P, et al. Cytogenetics of infertile men. *Hum Reprod.* 1996;11 Suppl 4:1–24.
- 44.** Ravel C, Berthaut I, Bresson JL, Siffroi JP; Genetics Commission of the French Federation of CECOS. Prevalence of chromosomal abnormalities in phenotypically normal and fertile adult males: large-scale survey of over 10,000 sperm donor karyotypes. *Hum Reprod.* 2006;21(6):1484–9.
- 45.** Groth KA, Skakkebaek A, Høst C, Gravholt CH, Bojesen A. Clinical review: klinefelter syndrome—a clinical update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(1):20–30.
- 46.** De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr.* 2020;109(5):893–9.
- 47.** Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science.* 1989;245(4922):1073–80.
- 48.** Anguiano A, Oates RD, Amos JA, Dean M, Gerrard B, Stewart C, et al. Congenital bilateral absence of the vas deferens. A primarily genital form of cystic fibrosis. *JAMA.* 1992;267(13):1794–7.

- 49.** Krausz C, Degl'Innocenti S. Y chromosome and male infertility: update, 2006. *Front Biosci.* 2006;11(1):3049–61.
- 50.** Pryor JL, Kent-First M, Muallem A, Van Bergen AH, Nolten WE, Meisner L, et al. Microdeletions in the Y chromosome of infertile men. *N Engl J Med.* 1997;336(8):534–9.
- 51.** Kühn AL, Scortegagna E, Nowitzki KM, Kim YH. Ultrasonography of the scrotum in adults. *Ultrasonography.* 2016;35(3):180–97.
- 52.** Chanson P, Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of Prolactinomas: the old and the new. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(2):101290.
- 53.** Jurewicz M, Gilbert BR. Imaging and angiography in male factor infertility. *Fertil Steril.* 2016;105(6):1432–42.
- 54.** Håkonsen LB, Thulstrup AM, Aggerholm AS, Olsen J, Bonde JP, Andersen CY, et al. Does weight loss improve semen quality and reproductive hormones? Results from a cohort of severely obese men. *Reprod Health.* 2011;8(1):24.
- 55.** Ibañez-Perez J, Santos-Zorroza B, Lopez-Lopez E, Matorras R, Garcia-Orad A. An update on the implication of physical activity on semen quality: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;299(4):901–21.
- 56.** Choy JT, Eisenberg ML. Male infertility as a window to health. *Fertil Steril.* 2018;110(5):810–4.
- 57.** Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Yazdani A, Stankiewicz MT, Jordan V, Showell MG. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;3(3):CD007411.
- 58.** Bisht S, Faiq M, Tolahunase M, Dada R. Oxidative stress and male infertility. *Nat Rev Urol.* 2017;14(8):470–85.
- 59.** Minhas S, Bettocchi C, Boeri L, Capogrosso P, Carvalho J, Cilesiz NC, et al.; EAU Working Group on Male Sexual and Reproductive Health. European Association of Urology Guidelines on Male Sexual and Reproductive Health: 2021 Update on Male Infertility. *Eur Urol.* 2021;80(5):603–20.
- 60.** Corona G, Goulis DG, Huhtaniemi I, Zitzmann M, Toppari J, Forti G, et al. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and

monitoring of functional hypogonadism in males: Endorsing organization: European Society of Endocrinology. *Andrology*. 2020;8(5):970–87.

61. Tharakan T, Salonia A, Corona G, Dhillon W, Minhas S, Jayasena C. The Role of Hormone Stimulation in Men With Nonobstructive Azoospermia Undergoing Surgical Sperm Retrieval. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(12):dgaa556.

62. Sharma A, Minhas S, Dhillon WS, Jayasena CN. Male infertility due to testicular disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(2):e442–59.

63. Ko EY, Siddiqi K, Brannigan RE, Sabanegh ES Jr. Empirical medical therapy for idiopathic male infertility: a survey of the American Urological Association. *J Urol*. 2012;187(3):973–8.

64. Finkelstein JS, Lee H, Burnett-Bowie SA, Pallais JC, Yu EW, Borges LF, et al. Gonadal steroids and body composition, strength, and sexual function in men. *N Engl J Med*. 2013;369(11):1011–22.

65. Sartorius GA, Ly LP, Handelsman DJ. Male sexual function can be maintained without aromatization: randomized placebo-controlled trial of dihydrotestosterone (DHT) in healthy, older men for 24 months. *J Sex Med*. 2014;11(10):2562–70.

66. Vanderschueren D, Laurent MR, Claessens F, Gielen E, Lagerquist MK, Vandendput L, et al. Sex steroid actions in male bone. *Endocr Rev*. 2014;35(6):906–60.

67. Van Peperstraten A, Proctor ML, Johnson NP, Philipson G. Techniques for surgical retrieval of sperm prior to intra-cytoplasmic sperm injection (ICSI) for azoospermia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr;2008(2):CD002807.

68. Semião-Francisco L, Braga DP, Figueira RC, Madaschi C, Pasqualotto FF, Iaconelli A Jr, et al. Assisted reproductive technology outcomes in azoospermic men: 10 years of experience with surgical sperm retrieval. *Aging Male*. 2010;13(1):44–50.

69. Borges E Jr, Braga DP, Bonetti TC, Pasqualotto FF, Iaconelli A Jr. Predictive factors of repeat sperm aspiration success. *Urology*. 2010;75(1):87–91.

70. Durairajanayagam D, Agarwal A, Ong C. Causes, effects and molecular mechanisms of testicular heat stress. *Reprod Biomed Online*. 2015;30(1):14–27.

71. Cho CL, Esteves SC, Agarwal A. Novel insights into the pathophysiology of varicocele and its association with reactive oxygen species and sperm DNA fragmentation. *Asian J Androl*. 2016;18(2):186–93.

- 72.** Baazeem A, Belzile E, Ciampi A, Dohle G, Jarvi K, Salonia A, et al. Varicocele and male factor infertility treatment: a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair. *Eur Urol.* 2011;60(4):796–808.
- 73.** Esteves SC, Miyaoka R, Roque M, Agarwal A. Outcome of varicocele repair in men with nonobstructive azoospermia: systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl.* 2016;18(2):246–53.
- 74.** Yovich JL, Stanger JD. The limitations of in vitro fertilization from males with severe oligospermia and abnormal sperm morphology. *J In Vitro Fert Embryo Transf.* 1984;1(3):172–9.
- 75.** Chia CM, Sathananthan H, Ng SC, Law HY, Edirisinghe WR. Ultrastructural investigation of failed in vitro fertilisation in idiopathic subfertility. *Proceedings 18th Singapore-Malaysia Congress of Medicine.* Singapore: Academy of Medicine; 1984.
- 76.** Knowlton SM, Sadasivam M, Tasoglu S. Microfluidics for sperm research. *Trends Biotechnol.* 2015;33(4):221–9.
- 77.** Beck-Fruchter R, Shalev E, Weiss A. Clinical benefit using sperm hyaluronic acid binding technique in ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2016;32(3):286–98.
- 78.** Said TM, Grunewald S, Paasch U, Glander HJ, Baumann T, Kriegel C, et al. Advantage of combining magnetic cell separation with sperm preparation techniques. *Reprod Biomed Online.* 2005;10(6):740–6.
- 79.** Bartoov B, Berkovitz A, Eltes F, Kogosovsky A, Yagoda A, Lederman H, et al. Pregnancy rates are higher with intracytoplasmic morphologically selected sperm injection than with conventional intracytoplasmic injection. *Fertil Steril.* 2003;80(6):1413–9.
- 80.** Berkovitz A, Eltes F, Lederman H, Peer S, Ellenbogen A, Feldberg B, Bartoov B. How to improve IVF-ICSI outcome by sperm selection. *Reprod Biomed Online.* 2006;12(5):634–8.
- 81.** Lopez-Garcia MD, Monson RL, Haubert K, Wheeler MB, Beebe DJ. Sperm motion in a microfluidic fertilization device. *Biomed Microdevices.* 2008;10(5):709–18.

CAPÍTULO 4

PRINCIPAIS CAUSAS DA INFERTILIDADE FEMININA

Rívia Mara Lamaita¹

1. Departamento de Ginecologia e Obstetria, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Como citar:

Lamaita RM. Principais causas da infertilidade feminina. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria (FEBRASGO); 2023. Cap. 4. (Série Orientações e Recomendações FEBRASCO - Manejo inicial da paciente infértil pelo ginecologista).

RESUMO

A infertilidade deve ser considerada como um processo de doença e, como tal, deve ser investigada e tratada. É uma condição que não afeta apenas a vida do casal, mas os serviços de saúde em geral. A Organização Mundial da Saúde (OMS) realizou um grande estudo multinacional para determinar a distribuição por gênero e as etiologias da infertilidade. Em 37% dos casais inférteis, a causa foi a infertilidade feminina. Diante de história conhecida de amenorreia, oligomenorreia, doença inflamatória pélvica ou se a mulher estiver acima de 35 anos de idade, torna-se prudente o início imediato da propeidética direcionada. Segundo a OMS, as alterações tubárias são consideradas causas importantes de infertilidade, sendo os fatores identificáveis mais comuns e devendo ser especificamente excluídas. Incluem obstruções e aderências pélvicas, que podem ter sido causadas por infecções, endometriose ou cirurgias prévias; fatores uterinos de natureza congênita, representados pelas malformações müllerianas como útero septado, útero unicorno, agenesia uterina ou de natureza benigna como miomas ou adenomiose; fatores ovarianos, que levam a distúrbios ovulatórios como a síndrome dos ovários policísticos e insuficiência ovariana precoce; quimioterapia ou radioterapia prévia e/ou cirurgias ovarianas; presença de endometriomas; distúrbios do sistema endócrino, causando desequilíbrios dos hormônios reprodutivos como a hiperprolactinemia, distúrbios da tireoide e obesidade.

Descritores

Infertilidade feminina; Anovulação; Alterações tubárias; Endometriose; Malformações uterinas; Miomas

As Nações Unidas definem saúde reprodutiva como “um estado de completo bem-estar físico, mental e social, e não apenas a ausência de doença ou enfermidade em todas as instâncias relativas ao sistema reprodutivo, suas funções e processos”. Portanto, a infertilidade deve ser considerada como um processo de doença e, como tal, deve ser investigada e tratada. É uma condição que não afeta apenas a vida do casal, mas os serviços de saúde em geral. A Organização Mundial da Saúde (OMS) realizou um grande estudo multinacional para determinar a distribuição por gênero e as etiologias da infertilidade. Em 37% dos casais inférteis, a causa foi a infertilidade feminina.⁽¹⁾

Os protocolos de propedêutica básica em infertilidade vêm experimentando mudanças e adaptações. Isso é devido ao aumento no número de casais inférteis diante dos avanços dos métodos diagnósticos e das técnicas de reprodução assistida, mas também para conceder orientações clínicas adequadas e, assim, gerar resultados mais eficientes.⁽²⁾

Abreviar a propedêutica básica de forma racional, individualizada e investigativa tornou-se, sem dúvida, o primeiro grande passo em direção ao sucesso proposto. A pesquisa deve ser feita com base em evidências determinadas, visando a tratamentos adequados num centro primário, secundário ou terciário. Assim, diante de história conhecida de amenorreia, oligomenorreia, doença inflamatória pélvica (DIP) ou se a mulher estiver acima de 35 anos de idade, torna-se prudente o início imediato da propedêutica direcionada.^(2,3)

Segundo a OMS, os fatores identificáveis mais comuns de infertilidade feminina são os seguintes (Quadro 1):⁽¹⁾

- Alterações tubárias: são consideradas causas importantes de infertilidade e devem ser especificamente excluídas. Incluem obstruções e aderências pélvicas, que podem ter sido causadas por infecções, endometriose ou cirurgias prévias;
- Fatores uterinos de natureza congênita, representados pelas malformações müllerianas como útero septado, útero unicorno e agenesia uterina, ou de natureza benigna como miomas ou adenomiose;
- Fatores ovarianos que levam a distúrbios ovulatórios como a síndrome dos ovários policísticos (SOP), insuficiência ovariana precoce, quimioterapia ou radioterapia prévia e/ou cirurgias ovarianas, bem como a presença de endometriomas;

- Distúrbios do sistema endócrino causando desequilíbrios dos hormônios reprodutivos como hiperprolactinemia, distúrbios da tireoide e obesidade.

Quadro 1. Prevalência dos fatores mais comuns de infertilidade feminina segundo a OMS

Distúrbios ovulatórios	25%
Endometriose	15%
Aderências pélvicas	12%
Obstrução tubária	11%
Outras anormalidades tubárias/uterinas	11%
Hiperprolactinemia	7%

Fonte: World Health Organization (WHO). Manual for standardized investigation and diagnostic of the infertile couple. 2nd ed. London: Cambridge University Press; 2000.⁽¹⁾

Uma grande variedade de indivíduos, incluindo casais homoafetivos femininos, mulheres em idade avançada (acima de 40 anos), indivíduos que não estão em relações sexuais ou que desejam uma produção independente e aqueles com certas condições médicas, como casais sorodiscordantes para HIV e sobreviventes de câncer, pode também necessitar de ajuda especializada em tratamentos de infertilidade.^(3,4)

FATORES QUE IMPACTAM A FERTILIDADE FEMININA

Algumas mudanças nos hábitos de vida têm contribuído para as mulheres apresentarem, em algum momento de suas vidas, dificuldades em conceber, com destaque para os fatores a seguir.⁽⁵⁾

IDADE DA MULHER

Do ponto de vista fisiológico, a década compreendida entre os 20 e os 30 anos de idade representa o melhor momento para a mulher reproduzir. Para mulheres entre 35 e 39 anos, a chance de conceber espontaneamente passa a ser a metade daquela para as mulheres entre 19 e 26 anos. A idade da mulher isolada tem um efeito marcante em sua fertilidade. É considerado um fator determinante de predição de sucesso em quaisquer tratamentos propostos. Os fatores causais de infertilidade mudam de acordo com a idade da paciente. Assim, um mesmo fator tem prevalência mais alta ou mais baixa em relação a determinada faixa etária.⁽⁶⁾

A mulher experimenta uma queda gradual da fertilidade já aos 25 anos de idade, acentuando-se marcadamente após os 35 anos e, principalmente, aos 37

anos, devido à não renovação do número de folículos primordiais, bem como à perda da maioria deles, além do declínio na qualidade oocitária devido ao processo de envelhecimento. Além de uma queda numérica e da qualidade dos folículos, acrescenta-se uma maior exposição a outras causas de infertilidade, entre as quais a DIP, endometriose e miomas, doenças que impactam a fertilidade feminina, bem como mudanças endócrinas e menor receptividade endometrial, já confirmada por estudos histológicos endometriais em diversos animais e mesmo em humanos. Esse cenário do aumento de doenças orgânicas e menos folículos funcionais ocorre justamente quando as mulheres em idade avançada buscam ter filhos. Paralelamente, há mais chances de abortamento. Mesmo com concepção natural, a taxa de abortamento é praticamente o dobro daquela da população geral no grupo com idade maior que 35 anos, e isso se acentua após os 40 anos de idade.^(5,6)

Por tudo isso é que os investigadores preconizam o pronto início da prope-dêutica após seis meses de coito desprotegido, caso a mulher tenha 35 anos ou mais.⁽²⁻⁶⁾

AUMENTO DA PREVALÊNCIA DAS DIPS

A partir da liberação sexual, observou-se aumento da incidência das doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) e, em relação à infertilidade, chamam a atenção aquelas sabidamente lesivas às trompas, por ser a maioria insidiosa, pouco sintomática ou assintomática, sobretudo nas mulheres. No grupo de mulheres com gonorreia cervical não tratada, 10% a 17% desenvolverão salpingite e 20% se tornarão inférteis após o primeiro episódio; e, caso haja novos episódios, esse número será expressivamente aumentado. Segundo um clássico estudo, as taxas de infertilidade em relação ao número de episódios de DIP são de 11%, 23% e 54% após um, dois ou três episódios, respectivamente. Nos países desenvolvidos, a *Chlamydia trachomatis* é o agente responsável por mais da metade dos casos de dano tubário e pélvico.^(3,4,7)

A história e os achados de DIP são mais frequentes nas faixas etárias maiores, devido ao longo tempo de exposição à possível doença, embora a gravidade das lesões seja semelhante, independentemente da faixa etária.^(2,3)

HÁBITOS DE VIDA

Estudos observacionais e subjetivos relatam danos tubários primários maiores em mulheres com história de vários parceiros sexuais, com início de vida sexual precoce, usuárias de DIU e de drogas, e tabagistas.⁽⁵⁾

Tornam-se relevantes os efeitos negativos de certos hábitos sobre a redução da fertilidade feminina, entre eles o consumo de mais de quatro doses de bebidas alcoólicas por semana e o consumo diário de cafeína superior a 250 mg/dia. No entanto, não há evidências consistentes da associação entre o consumo de cafeína e problemas de fertilidade; e as evidências sobre o impacto do consumo de álcool na fertilidade feminina são inconsistentes.⁽⁵⁾

O tabagismo tem sido associado a fatores tubário (diminuição da motilidade ciliar) e cervical (diminuição da quantidade de muco, com aumento do nível de toxinas) e a aumento da frequência de gestação ectópica, além de suposta associação com uma rápida depleção de oócitos de alta qualidade da reserva ovariana. A nicotina atua sobre o oócito, influenciando seus fatores de crescimento, reduzindo a fertilização, a clivagem e a implantação, além de elevar o risco de abortamentos.⁽⁵⁾

O uso de drogas ilícitas também tem ação negativa sobre a fertilidade. A maconha altera o ciclo menstrual, e os narcóticos, a cocaína e os barbitúricos têm efeito sobre o sistema nervoso central, podendo levar à hiperprolactinemia e a distúrbios na esfera sexual.^(3,5)

O índice de massa corporal (IMC – $>30 \text{ kg/m}^2$ ou $<18,5 \text{ kg/m}^2$) reflete-se na redução da fertilidade feminina, mesmo após se ajustarem outros fatores, como irregularidades menstruais. O IMC de 30 ou mais é um fator de risco independente para abortamentos espontâneos. Aumento do risco de abortamentos tem sido reportado em mulheres moderadamente obesas (IMC entre 25-27,9 kg/m^2), com SOP e submetidas à indução de ovulação. Mulheres com IMC abaixo de 19 e que têm ciclos irregulares ou não menstruam devem ser aconselhadas a aumentar o peso, visando melhorar as chances de concepção.⁽⁸⁾

Algumas ocupações envolvem exposições a danos e podem reduzir a fertilidade feminina. Há comprovações de que anti-inflamatórios não esteroides inibem a ovulação. Drogas anti-inflamatórias e imunossupressivas utilizadas para doenças reumáticas podem afetar a concepção. Pacientes que fazem uso de hormônios tireoidianos, antidepressivos, tranquilizantes ou medicações para asma têm alto risco de infertilidade de causa ovulatória. Tratamentos quimioterápicos com drogas citotóxicas podem induzir a falência ovariana em graus diferentes.⁽⁵⁾

FATOR OVULATÓRIO

Os distúrbios ovulatórios representam uma importante causa na dificuldade em conceber, com incidência variando entre 25% e 40% em alguns estudos epidemio-

lógicos. Comumente cursam com distúrbios menstruais como oligomenorreia ou amenorreia, que podem também ocorrer de forma mais sutil. A OMS subdividiu os distúrbios ovulatórios em quatro classes (Tabela 2).⁽⁹⁾

Quadro 2. Classificação dos distúrbios ovulatórios segundo a OMS

Anovulação hipogonadotrófica hipogonadal (amenorreia hipotalâmica)
Anovulação normoestrogênica normogonadotrófica (síndrome dos ovários policísticos – SOP)
Anovulação hipoestrogênica hipergonadotrófica (insuficiência ovariana prematura)
Anovulação hiperprolactinêmica (adenoma hipofisário)

Fonte: Walker MH, Tobler KJ. Female Infertility. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c2023. [Last Updated: December 19, 2022].⁽⁹⁾

As causas mais frequentes incluem a SOP, obesidade, ganho ou perda importante de peso, exercícios físicos extenuantes, disfunção tireoidiana e hiperprolactinemia.^(2,4)

Muitas vezes apenas a história menstrual é o necessário para a sua avaliação. Na maioria das mulheres ovulatórias, os ciclos menstruais são regulares, ocorrendo entre 21 e 35 dias, com características normais de fluxo e sintomas pré-menstruais. Pacientes com sangramento anormal, oligomenorreia ou amenorreia geralmente não requerem testes específicos para diagnosticar a anovulação.^(2,4)

- Anovulação hipogonadotrófica hipogonadal, amenorreia hipotalâmica ou amenorreia hipotalâmica funcional (HAF): está associada a distúrbios alimentares e exercícios excessivos, o que resulta em diminuição da secreção hipotalâmica de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH). A diminuição da ingestão calórica, a perda de peso associada ou o exercício excessivo levam ao aumento do cortisol, que causa supressão do GnRH. A pulsatilidade diminuída ou ausente do GnRH, por sua vez, resulta em diminuição na liberação de gonadotrofinas, hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH) pela hipófise anterior. Essas duas deficiências resultam em crescimento folicular anormal, anovulação e baixos níveis de estrogênio. O FSH e o LH terão níveis variando de normal a baixo, mas a relação hormonal se assemelhará à de uma mulher pré-púbere, com FSH mais alto que o LH.^(1,4,9)
- Anovulação normoestrogênica normogonadotrófica, cujo representante mais comum é a SOP. A SOP representa 80% a 85% de todas as pacientes anovulatórias e afeta 8% de todas as mulheres em idade reprodutiva. Pode ser diagnosticada usando os critérios de Rotterdam, que requerem pelo menos dois dos três critérios a seguir, na ausência de outras causas patológicas: oli-

govulação/anovulação; sinais clínicos de hiperandrogenismo e/ou elevações sorológicas de andrógenos; achados ultrassonográficos compatíveis com ovários policísticos. Acredita-se que a infertilidade causada pela SOP esteja associada a uma disfunção no desenvolvimento de um folículo maduro, levando à anovulação. O FSH e o estrogênio estarão dentro dos limites laboratoriais normais. O LH pode estar normal ou elevado. A fisiopatologia por trás da SOP e da infertilidade não é bem compreendida. Acredita-se que a pulsatilidade anormal do GnRH seja uma possível causa subjacente. Correlacionando a alta de folículos em estágios iniciais de desenvolvimento e os ovários de aparência policística, está a elevação do hormônio antimülleriano.^(10,11)

- Anovulação hipoestrogênica hipergonadotrófica é a categoria de insuficiência ovariana prematura e resistência ovariana associada à idade feminina, já mencionada anteriormente. A insuficiência ovariana primária (IOP) é definida como hipogonadismo hipergonadotrófico antes dos 40 anos de idade. Essa condição é caracterizada pela falta de foliculogênese, diminuição do estrogênio, perda de oócitos e infertilidade.^(9,12) A causa mais comum de IOP é a síndrome de Turner, monossomia dos cromossomos sexuais levando a um cariótipo 45X. Falha em qualquer dos genes ligados ao X ou na integridade estrutural do cromossomo X também pode levar à IOP.^(9,12)

Outras causas genéticas que podem levar à IOP incluem as disgenesias gonadais XY, comumente chamadas de síndrome de Swyer, cujos indivíduos XY apresentam genitália externa de aparência feminina e estruturas müllerianas (útero e trompas de falópio), mas gônadas disgênicas e não funcionais, além de falta de desenvolvimento puberal espontâneo, ausência de desenvolvimento mamário, amenorreia primária e infertilidade.⁽¹²⁾

Cerca de 1% a 2% das mulheres são afetadas por IOP, uma condição fenotípica e etiológicamente heterogênea caracterizada por amenorreia primária ou secundária, infertilidade, diminuição da produção de estrogênio, gonadotrofinas elevadas (FSH e LH) e risco aumentado de osteoporose e doenças cardiovasculares. “IOP” é um termo cada vez mais usado e adotado para abranger condições semelhantes de diagnóstico, incluindo hipogonadismo hipergonadotrófico, falência ovariana prematura e disgenesia ovariana. A IOP relaciona-se etiológicamente a problemas intrínsecos dentro do próprio ovário, que podem incluir causas iatrogênicas, como cirurgia ou radiação, ou interrupção de genes que afetam principalmente a função ovariana. Em uma apresentação mais grave, encontram-se ovários em fitas devido à depleção de células germinativas. Outras causas de IOP incluem segrega-

ção cromossômica anormal, deficiência no reparo do DNA, síntese ou sinalização hormonal insuficiente, defeitos nas vias que afetam a foliculogênese e maturação do oócito e/ou ovulação.⁽¹²⁾

- Anovulação hiperprolactinêmica (adenoma hipofisário): a OMS reconhece a hiperprolactinemia como uma das principais causas de infertilidade feminina. Entretanto, a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM) publicou recentemente diretrizes orientando que a investigação inicial não precisa incluir a dosagem desse hormônio. A prolactina causa supressão da secreção hipotalâmica de GnRH, levando a níveis baixos de LH, resultando em um quadro de anovulação, oligomenorreia correspondente ou amenorreia. Valores séricos de prolactina de 20 a 50 ng/mL causam liberação insuficiente de progesterona do corpo lúteo, o que encurta a fase lútea. Embora controversa, a hiperprolactinemia é descrita como coparticipante dos defeitos da fase lútea, levando à infertilidade. Valores de prolactina de 50 a 100 ng/mL causam amenorreia ou oligomenorreia, devido ao *feedback* anormal no eixo hipotálamo-hipófise-ovariano. Uma concentração superior a 100 ng/mL está associada a hipogonadismo evidente e amenorreia, e, mais comumente, a adenomas hipofisários.^(1,4,9)

FATORES UTERINO, TUBÁRIO E PERITONEAL

As condições que distorcem a cavidade uterina podem ser congênitas (por exemplo, útero septado) ou adquiridas (por exemplo, miomas e sinequias), mas todas podem resultar em falha de implantação, que se manifesta por perda recorrente de gravidez ou infertilidade.^(3,4,7)

Os fatores peritoneais, como a endometriose e aderências pélvicas e anexiais, podem contribuir para a infertilidade. O histórico e o exame físico podem levantar suspeitas de alterações, mas raramente são suficientes para o diagnóstico. Devem ser considerados em pacientes com diagnóstico de infertilidade sem causa aparente (ISCA).^(3,4)

As anomalias uterinas, anatômicas ou funcionais, são causas incomuns de infertilidade e, mesmo assim, devem ser excluídas. Os métodos utilizados para avaliação uterina são:^(13,14)

- Ultrassonografia e outras modalidades como o ultrassom 3D;
- Ressonância magnética (RM);

- Histerossalpingografia (HSG).

Esses métodos definem o tamanho e os contornos da cavidade uterina e podem revelar anomalias como útero unicorno, septado ou bicorno, bem como miomas submucosos, pólipos ou sinequias. A HSG tem pouca sensibilidade (50%) e valor preditivo positivo de 30% para o diagnóstico de pólipos ou miomas submucosos, além de não ser capaz de diferenciar o útero bicorno do septado, sendo necessária avaliação complementar com ultrassom 3D ou RM. A histeroscopia é considerado o padrão-ouro para o diagnóstico e o tratamento das patologias intrauterinas. É o mais invasivo e o de maior custo, sendo normalmente reservado nas avaliações complementares e em pacientes com HSG ou histerossonografia alteradas.^(13,14)

- Malformações uterinas congênitas: resultam da fusão incompleta dos ductos müllerianos, estando presentes em 4% das mulheres férteis. Os achados mais comuns são útero septado, útero bicorno e útero arqueado, e resultam de uma duplicação parcial da cavidade uterina. Útero unicorno e útero didelfo (considerado uma duplicação completa) são menos frequentes. Podem estar associadas a perdas gestacionais recorrentes, trabalho de parto prematuro, apresentação fetal anormal e infertilidade. A malformação mais comum, o útero septado, está associada ao pior resultado reprodutivo, com perdas gestacionais de mais de 60%, e as taxas de sobrevivência fetal relatadas são tão baixas quanto 6% a 28%.^(9,13,14)
- Miomas uterinos afetam 20% a 50% das mulheres em idade reprodutiva. Miomas submucosos ou intramurais podem afetar adversamente a fertilidade, tanto na concepção natural quanto na fertilização *in vitro*.^(7,9,15)

Os mecanismos pelos quais os leiomiomas contribuem para um mau desfecho na fertilidade feminina podem se relacionar aos seguintes fatores: aumento ou deformidade da cavidade uterina, obstrução das tubas uterinas em sua porção proximal, contratilidade uterina aumentada ou desordenada, distorção ou ruptura do endométrio e, conseqüentemente, da implantação, inflamação endometrial e secreção anormal de substâncias vasoativas. Estudos retrospectivos e de caso-controle mostraram que miomas submucosos e intramurais que se projetam para a cavidade endometrial estão associados a taxas menores de gravidez e implantação, estando indicada sua remoção cirúrgica. No entanto, não há evidências suficientes para determinar se o tamanho, o número ou a localização de um mioma específico (excluindo miomas submucosos ou miomas intramurais que afetam o contorno da cavidade

endometrial) estão associados a uma probabilidade reduzida de engravidar ou a um risco aumentado de aborto precoce.^(7,15)

- Sinequias intrauterinas: aderências que podem obliterar parcial ou completamente a cavidade uterina. A prevalência dessa condição em mulheres inférteis é de cerca de 1,5%, resultando em distúrbios menstruais como hipomenorreia ou amenorreia e infertilidade. Geralmente estão associadas a remoção tardia do tecido placentário ou curetagens repetidas após abortos espontâneos, quadros responsáveis por até 40% do desenvolvimento de sinequias.⁽⁷⁾
- Doença inflamatória pélvica (DIP): em 25% a 35% das mulheres que se submetem a uma avaliação de infertilidade e apresentam envolvimento tuboperitoneal, a DIP é a causa mais frequente. Em países desenvolvidos, a DIP é causada principalmente pela infecção por *Chlamydia trachomatis*, que é transmitida sexualmente. A infecção muitas vezes é assintomática, logo, não é possível a suspeita pelo histórico clínico.^(7,16,17)

A história anterior de DIP é suficiente para a pesquisa imediata de supostos danos, que são mais frequentes em mulheres com idade mais avançada e com história de mais de cinco parceiros sexuais, sendo a oclusão tubária distal com hidrosalpinge o achado tubário alterado mais comum. No entanto, em mais da metade das pacientes com danos tubários e peritoneais, não se detectam antecedentes suspeitos. Da mesma forma, as pacientes com história anterior de apendicectomia e cirurgia pélvica ou abdominal, principalmente se houve peritonite, avaliza imediata pesquisa da permeabilidade tubária e do estado da cavidade pélvica. Há aumentada incidência de gravidez ectópica nesses casos. Nas pacientes com sequelas de infecção pélvica que concebem, o risco de gravidez ectópica está aumentado em 5 a 10 vezes. Dessa forma, a opção pelo tratamento cirúrgico do fator tubário deverá levar em consideração a idade da paciente, a análise do fator masculino por meio do espermograma e o grau de dano tubário, tendo pouca resolutividade em comparação com as técnicas de reprodução assistida. A apendicite não complicada, isto é, sem rotura, não está associada a danos tubários, enquanto a perfurada implica risco três a cinco vezes mais alto de surgimento do fator peritoneal.^(7,16,17)

- Endometriose: afeta 5% a 15% das mulheres em idade reprodutiva e pode causar dor e infertilidade, embora 20% a 25% das mulheres afetadas sejam assintomáticas. A relação entre endometriose e dificuldade em conceber permanece indefinida, mas certamente envolve um mecanismo multifatorial

que inclui fatores imunológicos, genéticos e ambientais, com dominância do fator mecânico nos estágios avançados da doença. Muitas possibilidades têm sido investigadas, incluindo foliculogênese alterada, disfunção ovulatória, redução da esteroidogênese nas células da granulosa, fagocitose espermática, fertilização prejudicada, toxicidade contra o desenvolvimento embrionário inicial, implantação defeituosa e alterações no próprio oócito.⁽¹⁸⁾

FATOR CERVICAL

Anormalidades na produção do muco cervical ou na interação do muco com os espermatozoides raramente são reconhecidas como causas isoladas ou principais de infertilidade conjugal. O teste pós-coito é considerado o método tradicional para avaliar o fator cervical. Consiste em obter uma amostra do muco no período pré-ovulatório e verificar microscopicamente a presença de espermatozoides móveis logo após a ocorrência da relação sexual. Por ser um teste subjetivo, de pouca reprodutibilidade e inconveniente para a paciente, por não prever a incapacidade de conceber e por não alterar a conduta clínica a ser seguida, não é recomendado como prática clínica. Pode ser considerado apenas como uma forma de avaliar a presença de espermatozoides no muco cervical quando não é possível a análise seminal padrão.^(3,4)

RECOMENDAÇÕES

- A infertilidade é um diagnóstico devastador e deve ser considerada como um processo de doença por todos os membros da equipe de saúde.
- A melhor maneira para aprimorar a abordagem e melhorar os estressores físicos, emocionais, sociais e interpessoais da infertilidade para a paciente seria concluir uma investigação imediata e completa de ambos os parceiros.
- Doenças congênitas e adquiridas do útero podem levar à infertilidade e à perda gestacional.
- A endometriose é uma doença muito complexa e com grande impacto no manejo da infertilidade.
- Apesar da alta prevalência de endometriose, os mecanismos exatos de sua correlação com mecanismos que levam a dificuldades em conceber ainda não são compreendidos.

- Miomas submucosos ou intramurais que distorcem a cavidade uterina podem afetar adversamente a capacidade reprodutiva.
- Para os distúrbios ovulatórios, muitas vezes apenas a história menstrual é o necessário para a sua avaliação e as causas mais frequentes incluem a SOP, obesidade, ganho ou perda importante de peso, exercícios físicos extenuantes, disfunção tireoidiana e hiperprolactinemia.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Manual for standardized investigation and diagnostic of the infertile couple. 2nd ed. London: Cambridge University Press; 2000.
2. Infertility Workup for the Women's Health Specialist. Infertility Workup for the Women's Health Specialist: ACOG Committee Opinion, Number 781. *Obstet Gynecol.* 2019;133(6):e377–84.
3. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Fertility: Evidence Update March 2015: A summary of selected new evidence relevant to NICE clinical guideline 156 'Assessment and treatment for people with fertility problems' (2013). London: NICE; 2015.
4. Penzias A, Azziz R, Bendikson K, Cedars M, Falcone T, Hansen K, et al.; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2021;116(5):1255–65.
5. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Practice Committee of the Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Electronic address: asrm@asrm.org. Optimizing natural fertility: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2022;117(1):53–63.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic PracticePractice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. *Obstet Gynecol.* 2014;123(3):719–21.

- 7.** Abrao MS, Muzii L, Marana R. Anatomical causes of female infertility and their management. *Int J Gynaecol Obstet.* 2013;123 Suppl 2:S18–24.
- 8.** Penzias A, Azziz R, Bendikson K, Falcone T, Hansen K, Hill M, et al.; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2021;116(5):1266–85.
- 9.** Walker MH, Tobler KJ. Female Infertility. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c2023. [Last Updated: December 19, 2022]
- 10.** Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al.; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018;33(9):1602–18.
- 11.** Neven AC, Laven J, Teede HJ, Boyle JA. A summary on polycystic ovary syndrome: diagnostic criteria, prevalence, clinical manifestations, and management according to the latest international guidelines. *Semin Reprod Med.* 2018;36(1):5–12.
- 12.** Yatsenko SA, Rajkovic A. Genetics of human female infertility. *Biol Reprod.* 2019;101(3):549–66.
- 13.** Zafarani F, Ahmadi F, Shahrzad G. Hysterosalpingography in the assessment of congenital cervical anomalies. *Int J Fertil Steril.* 2017;11(2):71–8.
- 14.** Pfeifer S, Butts S, Dumesic D, Gracia C, Vernon M, Fossum G, et al.; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Uterine septum: a guideline. *Fertil Steril.* 2016;106(3):530–40.
- 15.** Penzias A, Bendikson K, Butts S, Coutifaris C, Falcone T, Fossum G, et al.; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline. *Fertil Steril.* 2017;108(3):416–25.
- 16.** Wilkes S, Murdoch A, Steen N, Wilsdon J, Rubin G. Open Access Tubal aSessment for the initial management of infertility in general practice (the OATS trial): a pragmatic cluster randomised controlled trial. *Br J Gen Pract.* 2009;59(562):329–35.

17. Gada D for Standards and Practice Committee. Assessment of tubal patency .International Federation of Fertility Societies . Global Standards of Infertility Care Standard 7. Recommendations for Practice. [Date of first release 11th July 2011. Date of review October 2015].

18. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al.; ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis. Hum Reprod Open. 2022;2022(2):hoac009.

CAPÍTULO 5

PREVALÊNCIA E IMPACTO DA INFERTILIDADE: DADOS DE FERTILIDADE ATUAIS

Karina de Sá Adami Gonçalves Brandão¹

1. Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil.

Como citar:

Brandão KS. Prevalência e impacto da infertilidade: dados de fertilidade atuais. São Paulo: Federação Brasileira de Associações de Ginecologia e Obstetria (FEBRASGO); 2023. Cap. 5. (Série Orientações e Recomendações FEBRASCO - Manejo inicial da paciente infértil pelo ginecologista)

RESUMO

A visão epidemiológica da infertilidade conjugal no mundo e no Brasil pode auxiliar os ginecologistas e obstetras a perceberem a dimensão deste problema de saúde. A compreensão dos conceitos mais atuais sobre a fertilidade e seus limitantes, o reconhecimento precoce das patologias frequentes em saúde da mulher que podem contribuir para a infertilidade, a percepção dos principais fatores prognósticos como tempo de insucessos para gestar espontaneamente e a idade feminina podem levar à prevenção da infertilidade conjugal e dos impactos negativos na saúde mental das mulheres que sofrem com essa condição.

Descritores

Infertilidade; Prevalência; Prognóstico

INTRODUÇÃO

Atualmente, a fertilidade vem sendo assistida de forma mais ampliada, e a atenção em saúde volta-se para a preservação da fertilidade, a prevenção da infertilidade e a otimização de resultados reprodutivos em cenários naturais e nas técnicas de reprodução assistida (TRAs).⁽¹⁾ Visando estruturar serviços e planejar um atendimento mais equânime, acessível às pessoas que desejam reproduzir, é necessário compreender os contextos da própria infertilidade. Caracterizá-la epidemiologicamente

e avaliar seus impactos coletivos e individuais pode nortear melhor ações prioritárias e investimentos que deverão ser empreendidos, nos serviços públicos e privados, atendendo aos direitos sexuais e reprodutivos propostos constitucionalmente, em sua universalidade.⁽²⁻⁴⁾

A Organização Mundial de Saúde (OMS) reconhece que a infertilidade é uma condição de saúde que traz sofrimento variado a quem enfrenta dificuldades em procriar, devendo ser incluída como pauta de políticas públicas em todos os países, uma vez que a redução da fertilidade vem ocorrendo em países desenvolvidos e naqueles pouco desenvolvidos. Entre aqueles com piores indicadores nos resultados reprodutivos, onde patologias associadas ao risco de infertilidade e limites de acesso às tecnologias disponíveis são mais prevalentes, torna-se relevante trazer uma discussão à tona sobre os custos benefícios agregados ao investimento em reprodução humana assistida, pois, em longo prazo, a manutenção da população ativa e produtiva de um país dependerá das taxas de fecundidade (número de filhos) de sua população.^(3,5)

É dito que a infertilidade pode ser enfrentada por homens e mulheres, em proporções entre 30%-40% de causas individuais e do casal, com doenças identificáveis que afetam o sistema reprodutivo. Cerca de 15% a 20% permanecem como causas desconhecidas, caracterizando a infertilidade sem causa aparente (ISCA). A dificuldade em alcançar gestação espontânea ao longo de 12 meses de tentativas, sem o uso de métodos contraceptivos, em um mesmo contexto conjugal, com relações sexuais frequentes, distribuídas em média de duas a três vezes por semana,^(2,3) caracteriza o conceito de infertilidade conjugal.⁽⁶⁾ A infertilidade conjugal se faz presente em todos os continentes e países, apresentando graus variados de informações disponíveis e mapeamento das causas relacionadas à redução da fertilidade.⁽³⁾

Estima-se que cerca de 186 milhões de pessoas estejam nessa condição, com prevalência em torno de 10% a 15%, na maioria dos países, chegando até a 18% a 20% em alguns países em desenvolvimento. Observa-se ao longo do tempo uma queda na fertilidade global e um aumento progressivo e gradual da infertilidade entre mulheres e homens, em especial neste último grupo,^(2,7,8) talvez pela menor inserção de atendimentos ao homem nos serviços de saúde, não permitindo que haja maior identificação de fatores reversíveis como varicoceles, endocrinopatias e infecções sexualmente transmissíveis entre homens sexualmente ativos.

Existem diferenças entre as diversas formas de financiamento das pesquisas e terapêuticas para a infertilidade conjugal, atreladas ao funcionamento dos sistemas

de saúde vigentes e da macropolítica de cada país. Numa casuística obtida em 10 países, acerca do suporte econômico direcionado ao atendimento da infertilidade, encontrou-se que existem variadas formas de viabilizar os custos, não havendo critérios de priorização claramente definidos, ainda que pareça haver um eixo comum maior voltado à assistência feminina e notada carência de cobertura do diagnóstico e tratamento da infertilidade, assim como do desenvolvimento em TRA.⁽⁸⁾

Entre os Objetivos de Desenvolvimento do Milênio propostos pela Organização das Nações Unidas (ONU) em 2000, estão ações que envolvem atingir a Meta 3.7 até 2030. Essa meta prevê assegurar o acesso universal aos serviços de saúde sexual e reprodutiva, incluindo o planejamento familiar, informação e educação, bem como a integração da saúde reprodutiva em estratégias e programas nacionais.⁽⁹⁾ O Ministério da Saúde do Brasil, em seu Relatório Nacional de acompanhamento, publicado em 2016, assumiu em seu bojo o compromisso de introduzir a reprodução humana assistida no SUS, em acordo com a Política Nacional de Direitos Sexuais e Direitos Reprodutivos, esta última datada de 2005.⁽¹⁰⁾ Na prática, há lacunas em nosso meio de serviços públicos equipados e disponíveis ao atendimento, em todos os níveis de investigação e complexidade, necessários para uma melhor cobertura e efetividade das demandas reprodutivas.⁽¹¹⁾ Em contrapartida, o Brasil destaca-se no panorama mundial dentre aqueles que mais utilizam TRAs de alta complexidade na América Latina, ainda que o pico de fertilidade da América Latina venha caindo, conforme a tendência mundial.⁽¹²⁾

A *Red Latinoamericana de Reproducción Asistida* (REDLARA) vem monitorando os dados relacionados ao trabalho dos laboratórios de fertilização *in vitro* (FIV) cadastrados em toda a América Latina e elaborando um relatório anual com o extrato da atuação dos serviços afiliados. Esse relatório é publicado periodicamente e, em sua última versão datada de 2019, nota-se a crescente realização de FIV e criopreservação de oócitos, assim como um aumento na proporção de mulheres inférteis acima de 35 anos assistidas.⁽¹³⁾

Diante do fato de as mulheres estarem protelando o projeto parental, a busca de suporte reprodutivo oportuno precisa ser estimulada. atendimentos sistematizados na preconcepção, similares à proposta lançada pelo Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia (*American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG*) em 2018, devem ser implementados, assim como deve-se incorporar uma estratégia simples e direta, perguntando a todas as mulheres atendidas em uma consulta ginecológica quando desejam engravidar. Esse alerta vem se consolidando numa abordagem intitulada Aconselhamento Reprodutivo, com objetivos voltados ao chamamento para a gravidez em idade oportuna de maior fertilidade e melhores

resultados obstétricos e perinatais, assim como ao direcionamento mais precoce daquelas desejosas de medidas de preservação da fertilidade e promoção de acesso precoce à investigação da capacidade reprodutiva.⁽⁶⁾ Recomenda-se que mulheres com mais de 35 anos, assim como pessoas com história médica apresentando fatores de risco para perda da capacidade reprodutiva, a exemplo de tratamentos oncológicos, doenças autoimunes e genéticas, avaliem sua capacidade reprodutiva. Quanto à infertilidade conjugal, o início das investigações tem sido antecipado a depender da idade da mulher e do homem e de cofatores de infertilidade (Figura 1). Sugere-se investigar quadros de subfertilidade quando tentativas de gestar sem sucesso ocorram há seis meses, por existirem fatores de risco ou cofatores potenciais de infertilidade como miomas, endometriose e autoimunidade,⁽¹⁴⁾ assim como em mulheres acima de 35 anos e homens acima de 50 anos, que devem ser convidados a buscar auxílio especializado para iniciar de forma mais antecipada as investigações e terapêuticas cabíveis.^(2,14)



Figura 1. Idade feminina, perfil clínico e o tempo decorrido de tentativas sem êxito em conceber espontaneamente indicado para iniciar a investigação da fertilidade

CARACTERIZAÇÃO DO CASAL INFÉRTIL

Para considerar o diagnóstico sindrômico de infertilidade e com isso dar uniformidade aos critérios de elegibilidade, adotar estratégias reprodutivas e desenvolver pesquisas clínicas na área de atuação, adota-se o período de um ano de tentativas frustradas, sem gestar espontaneamente. Entretanto, durante as consultas de aconselhamento reprodutivo, são comuns relatos de ritmo sexual insuficiente para uma boa cobertura e chances efetivas de gestar. Sabe-se que em média, para um casal

jovem, saudável, sem comorbidades clínicas limitantes, em especial mulheres abaixo de 35 anos e homens abaixo de 50 anos,^(14,15) a chance de gestar gira em torno de 22% a 25% ao mês, com média estimada de 85% de êxito em gestar após um ano de tentativas.⁽¹⁶⁾ Portanto, caberia um ajuste no ritmo sexual, em que as relações sexuais fossem livres, sem condicionantes ou mitos, permitindo maior número de intercursos sexuais semanais, assim como uma sexualidade plena, “não mecanizada”, o que interferiria na dinâmica afetiva e no próprio desempenho sexual. Essa abordagem otimiza a fertilidade natural, permitindo a adoção de conduta expectante, nos casos em que não haja fatores de risco, cofatores de infertilidade ou idade feminina acima de 40 anos.⁽¹⁷⁾ Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em 2022, a média de gestações entre mulheres de 40 a 44 anos aumentou aproximadamente 17%, muitas possivelmente com apoio de TRAs.⁽¹⁸⁾

Ainda que haja espaço para conduta expectante e reajustes nas rotinas sexuais dos casais, a investigação da infertilidade conjugal tem sido realizada mais precocemente em alguns perfis. Em mulheres acima de 35 anos ou portadoras de cofatores de infertilidade, recomenda-se iniciar a realização dos exames básicos como avaliação da reserva ovariana e caracterização dos ciclos ovulatórios, assim como espermograma do parceiro, que, se estiver normal, nos autoriza a avançar para a investigação anatômica do útero e das trompas.^(14,19)

Diante do diagnóstico de infertilidade e das elucidações etiológicas, outros investimentos poderão ser adotados para proporcionar melhores chances de sucesso aos casais. O autocuidado com as mudanças de estilo de vida deve ser estimulado com a adoção de medidas saudáveis.^(18,19) Dietas ricas em verduras e frutas, além de oleaginosas, com efeito antioxidante reconhecido, assim como a restrição do consumo de carboidratos e proteínas em excesso, são efetivas.^(18,19) Outros hábitos salutareos como praticar atividade física regularmente, que contribui para a perda de peso e o equilíbrio metabólico, e reduzir o consumo de café e o uso de cigarros encontram respaldo na literatura.^(18,19) Outras medidas atreladas à medicina alternativa, a despeito do bem-estar promovido, carecem ainda de evidências para sua adoção rotineira visando ao incremento da fertilidade.⁽²⁰⁾

AUMENTO DA INCIDÊNCIA DE INFERTILIDADE

Com o aumento das taxas de obesidade na população em geral, somado ao fato de atualmente as mulheres estarem protelando seu projeto parental,⁽²¹⁾ as situações

de saúde como a anovulação crônica⁽²²⁾ e as ginecopatias associadas à subfertilidade, como endometriose e miomas,⁽⁶⁾ passaram a ser cada vez mais frequentes e diagnosticadas. Chamam a atenção também as doenças autoimunes, cuja manifestação pode encontrar foco em órgãos-alvo como glândulas endócrinas, como a tireoide, adrenal, pâncreas e ovários. Os fenômenos de autoimunidade podem contribuir para a redução da reserva ovariana,⁽²³⁾ assim com lesões endometrióticas que destruam seu parênquima.⁽²⁴⁾ Cabe ressaltar que infecções sexualmente transmissíveis continuam bastante incidentes em nosso meio, muitas vezes perpetuadas por falta de atendimento ao casal, com tratamento efetivo das parcerias. Germes como clamídia, micoplasma, ureaplasma e gonococos estão presentes, juntamente com *Treponema pallidum* e hepatites virais, não se devendo esquecer do vírus da imunodeficiência adquirida, que confere condições de sorodiscordância no planejamento reprodutivo.⁽²⁵⁾ Surto e pandemias também contribuem para que as famílias retardem seus planos de gestar, como ocorreu durante o surto de *Zika virus* e a pandemia da COVID-19,^(26,27) gerando transtornos de ansiedade e episódios depressivos em muitos casais. Diante desses contextos, a infertilidade passa a ser uma realidade mais incidente, conforme ilustrado anteriormente.

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS E PSICOLÓGICAS DA MULHER INFÉRTIL

As características mais significativas das mulheres inférteis e determinantes de infertilidade são idade maior que 35 anos, índice de massa corpórea anormal e uso de cigarros.⁽²⁸⁾ Em revisão sistemática e metanálise recente, com seleção qualitativa e de heterogeneidade, apresentando análise de subgrupo, incluindo 124 estudos envolvendo 556 mulheres, verificou-se que fumantes tinham quase duas vezes mais chances de terem infertilidade, assim como mulheres inférteis apresentavam mais chance de terem estresse psíquico e depressão.⁽²⁸⁾ Ainda que essa revisão não estabeleça claramente pontos de corte parametrizados, ela faz associações significativas para essas condições categóricas de saúde.

Estudos recentes vêm demonstrando preocupação em quantificar o impacto psicoemocional enfrentado pelas mulheres inférteis. Sabe-se que a trajetória percorrida pelos casais inférteis é estressante, desde os limites enfrentados para acessar os profissionais até a disponibilidade dos exames especializados, seguidos pelas etapas do tratamento reprodutivo.⁽²⁹⁾ Esse estudo de corte transversal buscou ilustrar a frequência de transtornos mentais entre homens e mulheres inférteis e suas margens de sofrimento psíquico.

Compreende-se que a dinâmica sexual também possa estar afetada em contextos de infertilidade conjugal, o que acaba gerando um círculo vicioso no qual as chances naturais ficam ainda mais reduzidas. Em um pequeno estudo comparativo, pessoas inférteis apresentam desajustes e redução do ritmo de intercursos sexuais significativamente maiores, em comparação com pessoas férteis, apenas pela infertilidade em si, mesmo entre as diferentes causas etiológicas da infertilidade, tais como síndrome dos ovários policísticos, fator masculino e endometriose.⁽³⁰⁾ Outro ponto relevante identificado em um estudo caso-controle entre mulheres inférteis foi a razão de chance de ter cinco vezes mais distúrbios sexuais quando o tempo de infertilidade conjugal foi maior que oito anos.⁽³¹⁾ Um inquérito populacional na Etiópia investigou domínios pessoais e socioafetivos de mulheres com mais de 35 anos, sem filhos, que coabitavam com parceiros fixos, demonstrando estresse qualificado entre aquelas com infertilidade conjugal entre quatro e seis anos.⁽³²⁾

O convívio com sucessivas cobranças e frustrações, somado ao desgaste e limite de acesso diagnóstico e terapêutico, permeia os transtornos psicoemocionais envolvidos na condição de infertilidade conjugal, podendo promover um cenário de vulnerabilidades socioafetivas. Fenômenos de violência íntima contra a mulher tem sido relatados, e um estudo incluindo trabalhos oriundos de países de baixo e médio poder socioeconômico demonstrou, numa revisão sistematizada da literatura, que mulheres inférteis sofrem formas variadas de violência, estimando que ocorra em 36% dos casos e destacando quatro categorias: 24,6% de violência psicológica, 11,9% de violência física, 8,7% de violência sexual e 2,6% de coerção econômica.⁽³³⁾

REFERÊNCIAS

1. United Nations. World Population Prospects 2017 - Data Booklet. 2017. [cited 2023 Mar 14]. Available from: : https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/files/documents/2020/Jan/un_2017_world_population_prospects-2017_revision_databooklet.pdf.
2. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. Clin Biochem. 2018;62:2-10.
3. World Health Organization (WHO). Infertility. 2020. Geneva:WHO; 202. [cited 2023 Mar 14]. Available from : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>.

4. de Araujo JPM, de Araujo CHM. Biodireito e legislação na reprodução assistida. *Med (Ribeirao Preto Online)*. 2018;51(3):217-35.
5. Alkema L, Raftery AE, Gerland P, Clark SJ, Pelletier F, Buettner T, et al. Probabilistic Projections of the Total Fertility Rate for All Countries. *Demography*. 2011;48(3):815-39.
6. Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum Reprod*. 2005;20(5):1144-7.
7. Sun H, Gong TT, Jiang YT, Zhang S, Zhao YH, Wu QJ. Global, regional, and national prevalence and disability-adjusted life-years for infertility in 195 countries and territories, 1990-2017: results from a global burden of disease study, 2017. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(23):10952-91.
8. Zhang X, Guan Q, Yu Q, Xiao W, Chen Z, Dong C, et al. Estimating the effects of policies on infertility prevalence worldwide. *BMC Public Health*. 2022;22(1):1378.
9. Xavier AK, Rosato CM. Mulheres e direitos: saúde sexual e reprodutiva a partir das Conferências da ONU. *Rev Ártemis*. 2016;21(1):116-30.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Acompanhamento RNDE. Desenvolvimento do milênio. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2016.
11. Machin R, Mendosa D, Augusto MHO, Monteleone PAA. Assisted reproductive technologies in Brazil: Characterization of centers and profiles from patients treated. *J Bras Reprod Assist*. 2020;24(3):235-40.
12. Shapiro D, Hinde A. Laggards in the global fertility transition. *Vienna Yearb Popul Res*. 2020;18:123-40.
13. Zegers-Hochschild F, Crosby JA, Musri C, Souza MDCB, Martinez AG, Silva AA, Mojarra JM, Masoli D, Posada N, Reproduction LANOA. Assisted reproductive technologies in Latin America: the Latin American Registry, 2019. *JBRA Assist Reprod*. 2022 Nov 9;26(4):637-58.
14. Penzias A, Azziz R, Bendikson K, Cedars M, Falcone T, Hansen K, et al. Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2021;116(5):1255-65.
15. Jimbo M, Kunisaki J, Ghaed M, Yu V, Flores HA, Hotaling JM. Fertility in the aging male: a systematic review. *Fertil Steril*. 2022;118(6):1022-34.

16. Marshburn PB. Counseling and diagnostic evaluation for the infertile couple. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015;42(1):1-14.
17. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Practice Committee of the Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Electronic address: asrm@asrm.org. Optimizing natural fertility: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2022;117(1):53-63.
18. Galão AO, Laura A, Wegner B, Alberto C, Delano C, Cabeleira DD, et al. Promoção e proteção da saúde da mulher. Porto Alegre; 2023.
19. Garcia AB, Lopes A, Filho S, Celeste M, Wender O, Fernandes CE, et al. Propedêutica básica da infertilidade conjugal. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2018. v. 46.
20. Sönmez S, Öztürk M, Sönmez F, Eraydın E, Özer MC, Ünal MS, et al. Prevalence and predictors of the usage of complementary alternative medicine among infertile patients. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50(6).
21. Steiner AZ, Jukic AMZ. Impact of female age and nulligravidity on fecundity in an older reproductive age cohort. *Fertil Steril.* 2016;105(6):1584-8.e1.
22. Penzias A, Azziz R, Bendikson K, Falcone T, Hansen K, Hill M, et al. Obesity and reproduction: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2021;116(5):1266-85.
23. Pfeifer S, Butts S, Dumesic D, Fossum G, Giudice L, Gracia C, et al. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: A committee opinion. *Fertil Steril.* 2015;103(3):e9-e17.
24. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, King K, Kvaskoff M, Nap A, Petersen K, Saridogan E, Tomassetti C, van Hanegem N, Vulliamoz N, Vermeulen N; ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open.* 2022 Feb 26;2022(2):hoac009.
25. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis – IST. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2022.

- 26.** Carvalho BR, Adami KD, Gonçalves-Ferri WA, Samama M, Ferriani RA, Marcolin AC. COVID-19: uncertainties from conception to birth. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2021;43(1):54-60.
- 27.** Carvalho BR, Taitson PF, Brandão KS, Ferriani RA, Nakagawa HM, Silva AA, et al. Reproductive planning in times of zika: Getting pregnant or delaying plans? The opinion of the Brazilian society of assisted reproduction committee – A basis for a bioethical discussion. *J Bras Reprod Assist.* 2016;20(3):159-64.
- 28.** Nik Hazlina NH, Norhayati MN, Shaiful Bahari I, Nik Muhammad Arif NA. Worldwide prevalence, risk factors and psychological impact of infertility among women: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2022;12(3):e057132.
- 29.** Zhang L, Shao H, Huo M, Chen J, Tao M, Liu Z. Prevalence and associated risk factors for anxiety and depression in infertile couples of ART treatment: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry.* 2022;22(1):1-9.
- 30.** Ashrafi M, Jahangiri N, Jahanian Sadatmahalleh S, Mirzaei N, Gharagozloo Hesari N, Rostami F, et al. Does prevalence of sexual dysfunction differ among the most common causes of infertility? A cross-sectional study. *BMC Womens Health.* 2022;22(1):140.
- 31.** Dong M, Xu X, Li Y, Wang Y, Jin Z, Tan J. Impact of infertility duration on female sexual health. *Reprod Biol Endocrinol.* 2021;19(1):157.
- 32.** Teklemicheal AG, Kassa EM, Weldetensaye EK. Prevalence and correlates of infertility related psychological stress in women with infertility: a cross-sectional hospital based survey. *BMC Psychol.* 2022;10(1):91.
- 33.** Wang Y, Fu Y, Ghazi P, Gao Q, Tian T, Kong F, et al. Prevalence of intimate partner violence against infertile women in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2022;10(6):e820-30.

Aqui pela Saúde dela!

Compromisso da Organon
com as mulheres no Brasil
e ao redor do mundo.



Copyright © 2023 Organon Group of Companies. All rights reserved. Produto(s) distribuído(s) por Organon Farmacêutica Ltda. Todos os direitos reservados. BR-NON-110283 PRODUZIDO EM MARÇO/2023 VÁLIDO POR 2 ANOS.

Material exclusivo para profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos.

0800 00 00 149
contate@organon.com

 **ORGANON**

febrasgo

Federação Brasileira das
Associações de Ginecologia e Obstetrícia

PATROCINADOR



ISBN: 978-65-87832-10-4



9 786587 832104