

Capítulo 11

INFERTILIDADE

ANA CLARA DOS SANTOS MATOS¹

PATRICK ROMANZINI PEDREIRA¹

TAINÁ EVANGELISTA DINIZ MORAIS¹

NATÁLIA MOURÃO DE PINHO TAVARES²

1. Discente – Faculdade de Medicina da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM) - Campus Diamantina

2. Docente - Faculdade de Medicina da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM) - Campus Diamantina.

Palavras Chave: Doença infertilidade; Infertilidade Feminina; Infertilidade Masculina.

INTRODUÇÃO

A infertilidade é conceituada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um problema de saúde pública de grande relevância, com importantes impactos individuais, familiares e sociais (BOIVIN *et al.*, 2007; WHO, 1991). Nos últimos anos, devido ao envelhecimento populacional e a uma maior inserção da mulher no mercado de trabalho, observa-se uma tendência crescente em postergar a maternidade (LAMAITA *et al.*, 2018), e com isso aumentou-se consideravelmente a procura por tratamentos com o objetivo de ampliar a fecundabilidade dos cônjuges.

A definição mais aceita de infertilidade é a falha no estabelecimento de gestação após 12 meses de relações sexuais regulares sem o uso de métodos contraceptivos (ZEGERS-HOCHSCHILD *et al.*, 2017). A infertilidade também pode ser caracterizada como conjugal, feminina e masculina, além da possível distinção entre primária, quando não há histórico de gravidez prévia, e secundária, quando há gestação anterior clinicamente comprovada (WHO, 2000). O emprego do termo subfertilidade é controverso na literatura, enquanto alguns autores sugerem que ele deva ser utilizado como sinônimo de infertilidade (VANDER BORGHT & WYNS, 2018), outros preconizam que seja reservado para os casos cujo quadro seja reversível (LAMAITA *et al.*, 2018), ou ainda, como uma forma genérica de descrever qualquer redução da fertilidade (GNOTH *et al.*, 2005).

Outros conceitos relevantes são os de fecundidade e fecundabilidade. Fecundidade é definida como a capacidade de alcançar gestação a termo em um ciclo menstrual (PREFEITURA DE BELO HORIZONTE, 2022; ZEGERS-HOCHSCHILD *et al.*, 2017). Já a fecundabilidade é caracterizada como a probabilidade de atingir uma gestação em um único ciclo menstrual, em

mujer que não está em uso de métodos contraceptivos e que pratica relações sexuais regulares (ZEGERS-HOCHSCHILD *et al.*, 2017).

Os aspectos epidemiológicos da infertilidade carecem de estudos robustos que possibilitem determinar com precisão sua incidência e prevalência, especialmente em relação à realidade brasileira, para a qual os dados são ainda mais escassos. A estimativa de que a infertilidade esteja presente em cerca de 15% a 20% dos casais é a mais frequente na literatura nacional (PREFEITURA DE BELO HORIZONTE, 2022; LAMAITA *et al.*, 2018). No panorama internacional, esse número se encontra na faixa de 8% a 12% dos casais em idade reprodutiva, sendo a infertilidade secundária a forma mais comum (VANDER BORGHT & WYNS, 2018).

Etiologia

As taxas de fertilidade são afetadas por vários fatores: idade, condições agudas ou crônicas, toxinas ambientais, exposições ocupacionais, questões gerais de estilo de vida, doenças infecciosas, condições genéticas e distúrbios reprodutivos específicos (CUNNINGHAM, 2017).

As causas de infertilidade podem ser divididas em femininas e masculinas. No entanto, enfatiza-se que a abordagem deve sempre levar em conta o casal (FEBRASGO 2021). Estima-se que 35% das causas estejam ligadas ao fator feminino, 30% ao fator masculino, 20% relacionadas a ambos os parceiros e 15% dos casos permanecem sem diagnóstico etiológico, apesar de instituída toda a propedêutica (FEBRASGO, 2021).

Em uma revisão integrativa sobre as causas de infertilidade na população brasileira, publicada recentemente, a endometriose foi constatada como a causa feminina mais prevalente, enquanto a azoospermia foi a mais identificada em

homens. As demais etiologias de maior frequência descritas foram o fator tubário, a síndrome dos ovários policísticos, disfunções endócrinas/ovulatórias e a idade avançada, para a infertilidade feminina. Já para a infertilidade masculina foram incluídas: as alterações seminais (azoospermia, oligospermia, astenozoospermia, teratozoospermia), a varicocele, infertilidade após vasectomia e condições anatômicas (MARANHÃO *et al.*, 2021).

Fatores femininos que afetam a fertilidade

Entre os fatores femininos, pode-se listar tubário (35%), ovulatório (35%), incluindo diminuição da reserva ovariana, endometriose (20%), uterino (1%) e múltiplas causas ocorrendo em aproximadamente 9% das pacientes (FEBRASGO, 2021).

Uma causa comum de infertilidade por fator feminino é a disfunção ovulatória. As mulheres afetadas por oligoovulação ou anovulação têm dificuldade em engravidar porque um óvulo não está disponível todos os meses para fertilização.

A causa mais frequente de anovulação é a síndrome dos ovários policísticos (SOP) (CUNNINGHAM, 2017). A SOP é uma desordem caracterizada por hiperandrogenismo, disfunção ovulatória e ovários policísticos (ACOG, 2018).

A disfunção ovulatória também pode ocorrer como resultado de qualquer distúrbio no eixo hipotálamo-hipofisário (CUNNINGHAM, 2017). Um exemplo importante de distúrbio nesse eixo é a insuficiência ovariana prematura, condição caracterizada por hipogonadismo hipergonadotrófico em mulheres com menos de 40 anos de idade (ZEGERS-HOCHSCHILD *et al.*, 2017). Certos medicamentos também estão associados à disfunção ovulatória, incluindo antidepressivos, antipsicóticos, corticosteroides e agentes quimioterápicos (CUNNINGHAM, 2017).

Anormalidades tubárias são observadas em 30-40% das pacientes com subfertilidade feminina (EXALTO & EMANUEL, 2019). A obstrução das trompas de Falópio e as aderências pélvicas impedirão o transporte necessário do óvulo e do esperma para a fertilização e implantação. A doença inflamatória pélvica (DIP) é a principal causa de obstrução tubária. A gonorreia e a clamídia são causas evitáveis e tratáveis de DIP (CUNNINGHAM, 2017).

A endometriose, uma síndrome que afeta principalmente os tecidos pélvicos, incluindo os ovários, as tubas uterinas e o peritônio de mulheres em idade reprodutiva, é outra causa importante de infertilidade. A condição provém de uma inflamação crônica dependente do estrogênio que se inicia quando o tecido endometrial viaja de forma retrógrada para a cavidade abdominal inferior (BULUN *et al.*, 2019).

Outras condições que podem afetar a anatomia tubária/pélvica são síndrome de Asherman, gravidez ectópica anterior, doença inflamatória intestinal, tuberculose pélvica e apendicite. Pacientes com leiomioma uterino ou anomalias uterinas podem ter dificuldade com a implantação normal (CUNNINGHAM, 2017).

Fatores masculinos que afetam a fertilidade

A infertilidade masculina pode ser causada por uma ampla gama de condições. A disfunção testicular é a causa mais frequente de espermatogênese perturbada. A disfunção testicular pode ser subdividida em insuficiência testicular congênita, adquirida ou idiopática.

A insuficiência congênita pode se manifestar como anorquia, disgenesia testicular e criptorquidia (VANDER BORGHT & WYNS, 2018).

A insuficiência testicular adquirida pode resultar de trauma, torção testicular, orquite, fatores exógenos (por exemplo, medicamentos), fa-

tores endógenos (por exemplo, doenças sistêmicas, varicocele) ou cirurgia que pode danificar a anatomia vascular testicular (VANDER BORGHT & WYNS, 2018).

Outras causas de infertilidade masculina incluem a deficiência pós-testicular, devido a disfunção ejaculatória ou obstrução à entrega de espermatozoides. A obstrução pode estar localizada no epidídimos, ducto deferente ou ducto ejaculatório e pode ser adquirida ou congênita (VANDER BORGHT & WYNS, 2018).

Os médicos também devem investigar as condições que afetam a entrega bem-sucedida de esperma, como problemas de disfunção sexual, doença/trauma na medula espinhal, doença autonômica, ejaculação retrógrada, hipospádia ou anormalidades anatômicas congênitas (CUNNINGHAM, 2017).

Devemos lembrar que em 30-40% dos casos de infertilidade masculina, nenhuma causa é identificada (infertilidade masculina idiopática) (KATZ *et al.*, 2017).

Fatores de ambos os sexos que afetam a fertilidade

A idade é um dos fatores mais significativos associados à infertilidade. A fecundidade demonstrou diminuir à medida que as mulheres envelhecem. Não só o número de ovócitos diminui ao longo dos anos reprodutivos, como os ovócitos restantes são de qualidade inferior, o que leva a um aumento da incidência de anomalias cromossômicas e abortos espontâneos (CUNNINGHAM, 2017).

A idade também afeta a capacidade de reprodução do homem: o aumento da idade está associado a uma diminuição na qualidade, quantidade, motilidade e morfologia do esperma (CUNNINGHAM, 2017).

Uma causa importante de infertilidade é a hiperprolactinemia. A prolactina inibe a secreção

de gonadotrofina levando à anovulação em mulheres. Nos homens, a hiperprolactinemia causa baixos níveis séricos de testosterona, infertilidade e disfunção sexual (VANDER BORGHT & WYNS, 2018).

Os agentes infecciosos têm diferentes modos de comprometimento da fertilidade. Nos homens, podem causar danos nos órgãos, danos nas células através de mediadores da inflamação, criar uma obstrução ou ligar-se aos espermatozoides. Nas mulheres, podem causar doença inflamatória pélvica e obstrução tubária. O agente infeccioso mais comum que causa infertilidade é a *Chlamydia trachomatis* (VANDER BORGHT & WYNS, 2018).

Uma série de doenças crônicas como diabetes instável, doença celíaca não controlada, insuficiência de vitamina D, condições autoimunes ativas e hipotireoidismo subclínico também aparecem estar associado a uma chance reduzida de concepção (VANDER BORGHT & WYNS, 2018).

A obesidade é um importante fator que interfere na fertilidade. As mulheres que estão acima do peso são menos propensas a ovular e conceber espontaneamente, mesmo após cuidados com a infertilidade. Após a concepção, elas também têm um risco aumentado de aborto espontâneo e estão predispostas a um resultado adverso da gravidez (VANDER BORGHT & WYNS, 2018).

O tabagismo tem um efeito bem conhecido sobre a fertilidade em homens e mulheres. Para uma mulher fumante, cada estágio da função reprodutiva (foliculogênese, esteroidogênese, transporte embrionário, receptividade endometrial, etc) são prejudicados, pois a fumaça contém metais pesados, hidrocarbonetos policíclicos, nitrosaminas e aminas aromáticas. Nos homens, fumar afeta negativamente a produção, motilidade e morfologia dos espermatozoides e está associado a um risco aumentado de danos

no DNA (VANDER BORGHT & WYNS, 2018).

Diagnóstico

A coleta da história de ambos os parceiros é de extrema importância para o seguimento da investigação da infertilidade. Aspectos como idade, tempo e frequência de relações sexuais desprotegidas, uso de medicamentos, álcool e drogas devem ser levados em consideração para o diagnóstico (THURSTON *et al.*, 2019).

Avaliação feminina

Em relação à investigação feminina, é importante levantar, ainda na anamnese, a história ginecológica da paciente, abordando questões sobre o ciclo menstrual, métodos contraceptivos já utilizados, comorbidades (obesidade, hirsutismo, diabetes, patologias autoimunes, outras) e cirurgias anteriores, principalmente pélvica (SZAMATOWICZ 2020; PREFEITURA DE BELO HORIZONTE, 2022). No exame físico, o exame pélvico deve ser realizado em todas as pacientes, com inspeção da genitália interna e externa, à procura de alterações inflamatórias, vulvovaginites, sinais de virilização, hímen íntegro ou presença de sinais de DIP (LAMAITA *et al.*, 2018).

Existem alguns exames complementares recomendados que consideram as principais causas e fatores da infertilidade conjugal.

Fator tubário

A histerossalpingografia é um exame utilizado para avaliar a permeabilidade tubária e é considerado um teste sensível, confiável e não invasivo (PREFEITURA DE BELO HORIZONTE, 2022). Consiste na injeção de contraste radiopaco através do cérvix, permitindo a visualização de oclusão tubária distal e proximal, adesões peritubárias e salpingite ístmica nodosa

(ACOG, 2019). Deve ser realizada na fase folicular do ciclo menstrual (6º a 11º dia do ciclo) (LAMAITA *et al.*, 2018)

Outro exame capaz de verificar alterações tubárias é a videolaparoscopia, indicada quando a histerossalpingografia acusa alguma alteração importante, história de cirurgia pélvica anterior, infertilidade sem causa aparente, suspeita clínica de endometriose e avaliação para reversão de salpingotripsia. Os achados da videolaparoscopia são classificados como normal, oclusão unilateral tubária ou oclusão tubária bilateral, proximal ou distal, e aderências (LAMAITA *et al.*, 2018).

Fator ovulatório

A reserva ovariana representa o número de óocitos disponíveis para uma potencial ovulação. Os resultados dos testes devem levar em consideração a idade da paciente (ACOG 2019).

A dosagem do hormônio folículo estimulante (FSH) deve ser realizada nos dias 2 a 5 do ciclo. Valores maiores que 10 UI/L sugerem uma menor resposta ao estímulo ovariano (ACOG, 2019). A relação entre o FSH e o hormônio luteinizante (LH) também é importante para o diagnóstico etiológico da disfunção, levando-se em consideração que:

- FSH e LH baixos, associados a baixos valores de estradiol (menor que 40 pg/mL), podem indicar hipogonadismo hipogonadotrófico;
- Relação aumentada, maior que 2 (LH aumentado e FSH baixo), pode-se suspeitar de SOP;
- FSH e LH persistentemente elevados, associados à diminuição do estradiol sérico, podem indicar hipogonadismo hipergonadotrófico em mulheres abaixo dos 40 anos, indicando, possivelmente, falência prematura ovariana (LAMAITA *et al.*, 2018).

Outro marcador de reserva ovariana é o hormônio anti-mülleriano, produzido pelas células da granulosa do folículo antral (ACOG, 2019). Valores inferiores ou iguais a 1,0 ng/mL de HAM são altamente preditivos de baixa reserva ovariana e, consequentemente, de menor resposta à estimulação ovariana (PREFEITURA DE BELO HORIZONTE. 2022). Pode ser colhido durante qualquer fase do ciclo, já que seu nível permanece praticamente constante (ACOG, 2019).

A contagem de folículos antrais, feita por ultrassonografia, se correlaciona bem com a dosagem de HAM, devendo ser realizada na fase follicular do ciclo e leva em consideração a quantidade de folículos entre 2-10 mm (THURSTON *et al.*, 2019). A baixa contagem de folículos antrais é definida quando existem menos de 5 a 7 unidades e está associada a baixa resposta ovariana (ACOG, 2019).

Fator cervical

Dentro desse fator, estão compreendidas as más formações, lesões neoplásicas ou benignas, infecções e alterações anatômicas (LAMAITA *et al.*, 2018). O teste pós coito tem como finalidade analisar a receptividade do muco cervical e a habilidade em permitir a sobrevivência e a migração dos espermatozoides em seu conteúdo (PREFEITURA DE BELO HORIZONTE, 2022).]

Fator uterino

Prejudicam a fertilidade tanto ao interferir no transporte do óvulo por obstrução do óstio tubário quanto prejudicando os processos de implantação (PREFEITURA DE BELO HORIZONTE, 2022).

A histerossalpingografia com infusão de solução salina pode ser utilizada para visualização de pólipos, adesões intrauterinas ou malformações anatômicas (CUNNINGHAM, 2017).

A histeroscopia não é utilizada como método inicial de avaliação, porém permite a confirmação de alterações encontradas em outros exames (LAMAITA *et al.*, 2018).

A videolaparoscopia e a ressonância magnética também não são exames realizados rotineiramente, devido ao alto custo e por serem mais invasivos. Entretanto, contribuem para a confirmação de más-formações uterinas e a localização de miomas uterinos (LAMAITA *et al.*, 2018).

Avaliação masculina

A infertilidade masculina pode ser causada por anormalidades anatômicas ou genéticas, doenças sistêmicas ou neurológicas, infecções, traumas, anticorpos contra o esperma e outras (KATZ *et al.*, 2017).

A avaliação masculina começa com a coleta da história do paciente, focando-se na história sexual e reprodutiva, cirurgias prévias, estilo de vida, história familiar, idade, infecções sexualmente transmissíveis e comorbidades prévias (KATZ *et al.*, 2017).

O espermograma é o principal exame utilizado para averiguar infertilidade masculina. Consiste na avaliação de pH, concentração espermática, volume, total de espermatozoides no ejaculado, motilidade progressiva, vitalidade, leucócitos e morfologia ou formas anormais (CUNNINGHAM, 2017). Os parâmetros de referência segundo a Organização Mundial da Saúde são: (PREFEITURA DE BELO HORIZONTE, 2022)

- Volume: 1,5 mL;
- pH: 7,2;
- Concentração espermática (número de espermatozoides/mL): > 15 milhões;
- Total espermatozoides no ejaculado: > 40 milhões;
- Motilidade progressiva (A + B): 32%;
- Vitalidade: 58%;

- Leucócitos: < 1 milhão/mL;
- Morfologia ou formas normais: > 4% (critério estrito de Kruger).

Qualquer anormalidade encontrada no espermograma deve ser avaliada em um segundo exame. Se o resultado continuar insatisfatório, o paciente deve ser encaminhado para um urologista ou profissional especializado em reprodução masculina para nova investigação (CUNNINGHAM, 2017).

Tratamento

O manejo terapêutico da infertilidade é direcionado pelo fator etiológico definido na investigação propedêutica. A abordagem inicial compreende a orientação do casal quanto ao seguintes fatores: tabagismo e consumo de álcool, ambos associados à alterações na função reprodutiva masculina e feminina (CASTRO *et al.*, 2021; WESSELINK *et al.*, 2019); uso de drogas ilícitas, relacionado na literatura à impactos negativos na fertilidade, principalmente masculina (FRONCZAK *et al.*, 2012); e Índice de Massa Corporal (IMC), sendo associado à maior probabilidade de concepção a presença de IMC menor que 30 kg/m² no casal, e de IMC maior que 19 kg/m² na mulher (THURSTON *et al.*, 2019). Outro ponto essencial a ser abordado é a prática de relações sexuais regulares, preferencialmente um ou dois dias antes e após a ovulação.

O acompanhamento da infertilidade sem causa aparente deve ser iniciado com abordagem conservadora e medidas de maior complexidade podem ser progressivamente instituídas. As mudanças de estilo de vida previamente mencionadas (cessação do tabagismo, redução do consumo de álcool, adequação do peso corporal) estão indicadas em todos os casos. A conduta inicial de manejo expectante pode ser adotada em mulheres com idade inferior a 32 anos, porém deve ser evitada acima dos 37 anos, uma

vez que a depleção folicular e consequente redução da fertilidade se tornam uma preocupação importante (HORNSTEIN & GIBBONS, 2020). A combinação de inseminação intrauterina (IIU) com indução da ovulação pelo citrato de clomifeno (CC) apresenta boa eficácia, além de possuir como vantagens a administração de medicação por via oral e menor necessidade de monitoramento (FARQUHAR *et al.*, 2018). A substituição do CC por gonadotrofina é relatada na literatura como método de maior efetividade, apresentando, porém, maior risco de gestação múltipla, além de custo mais elevado (DIAMOND *et al.*, 2015). A fertilização in-vitro (FIV) é o procedimento com melhor taxa de sucesso, contudo devem ser analisados o risco de gestação múltipla e o custo, ambos consideravelmente maiores que os métodos anteriormente citados, sendo essa terapêutica recomendada para casos em que as demais medidas não foram eficazes e em mulheres com idade mais avançada (GOLDMAN *et al.*, 2014).

A melhor conduta nos casos de infertilidade por fator cervical é a utilização de IIU com uso concomitante de indutores da ovulação, seguida pela FIV em caso de falha terapêutica (KUOHUNG & HORNSTEIN, 2018). A resolução cirúrgica também deve ser considerada na presença de sinéquias, pólipos, miomas e estenoses iatrogênicas ou adquiridas (FEBRASGO, 1997).

Em relação ao tratamento do parceiro, em casos de hipogonadismo hipogonadotrófico, secundário à hiperprolactinemia, o primeiro passo é normalizar a prolactina. Se essa tentativa não corrigir o nível de testosterona anaem seis meses, o tratamento com gonadotrofina é indicado. O uso de FSH e/ou hCG pode ser feito em hipofisectomizados, portadores de hipogonadismo e em pacientes com oligo/oligoastenozoospermia ou azoospermia com níveis de FSH e LH baixos (FEBRASGO, 1997).

Já quando o defeito é hipotalâmico, o manejo pode ser realizado com o uso de GnRH (KATZ *et al.*, 2017). A varicocele, capaz de induzir alterações na morfologia espermática e etiologia importante em casos de infertilidade masculina (FEBRASGO, 1997) pode ser corrigida cirurgicamente (KATZ *et al.*, 2017).

Mulheres portadoras de endometriose podem apresentar obstrução anatômica das tubas e, para tratamento, é recomendada a remoção cirúrgica dos endometriomas. Casos de endometriose com lesões mínimas e leves não possuem consenso na literatura quanto ao manejo. Em situações de malformações anatômicas, como a presença de septo ou útero didelfo, o tratamento pode ser expectante, endoscópico ou laparotômico, dependendo da indicação médica (FEBRASGO, 1997).

Em pacientes com doença tubária, a cirurgia de reconstrução pode ser realizada se a obstrução for leve. Em casos mais graves, a FIV in vitro pode ser indicada (THURSTON *et al.*, 2019).

Em pacientes com problemas ovulatórios, dois medicamentos orais são usados para indução da ovulação: o citrato de clomifeno e o letrozol (CARSON & KALLEN, 2021).

O citrato de clomifeno é um modificador seletivo do receptor de estrogênio que bloqueia o efeito de feedback negativo do estradiol circulante e causa um aumento do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) hipotalâmico, a frequência de pulso e produção hipofisária de FSH e hormônio luteinizante (LH), promovendo o crescimento folicular ovariano (CARSON & KALLEN, 2021).

O letrozol bloqueia a aromatase, reduzindo as concentrações séricas de estradiol e estimulando as gonadotrofinas hipofisárias (CARSON & KALLEN, 2021).

Tanto o citrato de clomifeno quanto os inibidores de aromatase têm uma taxa de gravidez múltipla de mais ou menos 10%, a maioria das quais são gestações gemelares (CARSON & KALLEN, 2021).

É imprescindível a monitorização ultrassonográfica nos ciclos induzidos com citrato de clomifeno, pois só assim se poderá avaliar a resposta folicular, o aspecto e a espessura endometrial a fim de buscar os melhores resultados e, tão importante quanto, diminuir o risco de gestação múltipla (FEBRASGO, 2021).

Aproximadamente 75% das gestações após indução ocorrem nos primeiros três ciclos de tratamento. Por esse motivo, espera-se atingir a gestação em três a seis ciclos que a ovulação ocorra, não sendo recomendado insistir nessa terapia após esse período (FEBRASGO, 2021).

Esses agentes orais são menos úteis em mulheres com hipogonadismo hipogonadotrófico, que podem apresentar resposta limitada ou inexistente às gonadotrofinas hipofisárias endógenas. Nesses pacientes, o uso de administração pulsátil de GnRH restaura a estimulação fisiológica de FSH e LH endógenos com o objetivo de induzir a maturação folicular e a ovulação. A frequência dos pulsos é ajustada para imitar a variação fisiológica na variabilidade do pulso de GnRH (CARSON & KALLEN, 2021).

O tratamento com GnRH pulsátil resulta em taxas de gravidez de 93% a 100% após até 6 meses e é bem tolerado sem casos relatados de síndrome de hiperestimulação ovariana grave. Como alternativa, as gonadotrofinas exógenas podem ser usadas para estimular diretamente os folículos ovarianos (CARSON & KALLEN, 2021).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACOG - AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS *et al.* Polycystic ovary syndrome. Practice bulletin no. 108. *Obstet Gynecol*, v. 114, p. 936-949, 2009.
- BOIVIN, J. *et al.* International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Human Reproduction*, [s. l.], v. 22, ed. 6, p. 1506-1512, 21 mar. 2007.
- BULUN, S.E. *et al.* Endometriosis. *Endocrine reviews*, [s. l.], v. 4, ed. 40, p. 1048-1079, 1 ago. 2019.
- CARSON, S.A & KALLEN, A.N. Diagnosis and management of infertility: a review. *Jama*, v. 326, n. 1, p. 65-76, 2021.
- CASTRO, A.L. *et al.* Infertilidade e hábitos de vida. *Pro-moção e Proteção da Saúde da Mulher - ATM*, [s. l.], 2021.
- CUNNINGHAM, J. Infertility: A primer for primary care providers. *JAAPA*, vol 30, p. 19-25, 2017.
- DIAMOND, M.P. *et al.* Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility. *The New England Journal of Medicine*, [s. l.], 2015.
- EXALTO, N. & EMANUEL, M.H. Clinical aspects of HyFoSy as tubal patency test in subfertility workup. *Bio-Med Research International*, v. 2019, 2019.
- FARQUHAR, C.M. *et al.* Intrauterine insemination with ovarian stimulation versus expectant management for unexplained infertility (TUI): a pragmatic, open-label, randomised, controlled, two-centre trial. *Lancet*, [s. l.], 2018.
- FEBRASGO - FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS SOCIEDADES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. Comissão Nacional Especializada de Reprodução Humana. Infertilidade conjugal: Manual de orientação. LOPES, J. R. C.; DONADIO, N. (ed.). [S. l.: s. n.], 1997.
- FEBRASGO - FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS SOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. Indução de ovulação. São Paulo: FEBRASGO; 2021 (Protocolo FEBRASGO-Ginecologia, n. 83/Comissão Nacional Especializada em Reprodução Humana).
- FRONCZAK, C. M. *et al.* The Insults of Illicit Drug Use on Male Fertility. *Journal of Andrology*, [s. l.], v. 33, ed. 4, p. 515-528, 2013.
- GNOTH, C. *et al.* Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Human Reproduction*, [s. l.], v. 20, ed. 5, p. 1144-1147, 2005.
- GOLDMAN, M.B *et al.* A randomized clinical trial to determine optimal infertility treatment in older couples: the Forty and Over Treatment Trial (FORT-T). *Fertility and Sterility*, v. 101, n. 6, p. 1574-1581, 2014
- HORNSTEIN, M.D. & GIBBONS, W.E. Unexplained infertility. *UpToDate*, Waltham, MA., v. 3, n. 22, p. 17, 2020.
- KATZ, D.J. *et al.* Male infertility-the other side of the equation. *Australian family physician*, v. 46, n. 9, p. 641-646, 2017.
- KUOHUNG, W. & HORNSTEIN, M. D. Treatments for female infertility. *Treatments for female infertility*. [S. l.], 2018. Disponível em: <<https://medilib.ir/uptodate/show/5448>>. Acesso em: 15 jul. 2022.
- LAMAITA, R.M *et al.* Propedêutica básica da infertilidade conjugal. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo); (Protocolo Febrasgo – Ginecologia, nº 46/Comissão Nacional Especializada em Reprodução Humana), 2018.
- MARANHÃO, K. S *et al.* Factors related to infertility in Brazil and their relationship with success rates after assisted reproduction treatment: an integrative review. *JBRA Assist Reprod*, [s. l.], v. 1, ed. 25, p. 136-149, 2021.
- PREFEITURA DE BELO HORIZONTE. Diretoria de Assistência à Saúde. Protocolo Infertilidade Conjugal. [S. l.: s. n.], 2022. Disponível em: <<https://prefeitura.pbh.gov.br/sites/default/files/estrutura-de-governo/saude/2022/protocolo-de-infertilidade-conjugal.pdf>> Acesso em: 15 jul. 2022.
- SZAMATOWICZ, M. & SZAMATOWICZ, J. Proven and unproven methods for diagnosis and treatment of infertility. *Advances in Medical Sciences*, vol 65, p. 93-96, 2020.
- THURSTON, L. *et al.* Investigation and management of subfertility. *Journal of clinical pathology*, v. 72, n. 9, p. 579-587, 2019.
- VANDER BORGHT, M. & WYNS, C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical biochemistry*, v. 62, p. 2-10, 2018.
- WESSELINK, A. K. *et al.* Prospective study of cigarette smoking and fecundability. *Human Reproduction*, [s. l.], v. 34, ed. 3, p. 558-567, 2019.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Programme of Maternal and Child Health and Family Planning Unit. Infertility : a tabulation of available data on prevalence of primary and secondary infertility. World Health Organization, [s. l.], 1 jan. 1991. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/59769>>. Acesso em: 15 jul. 2022.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION (Cambridge University Press). Sexual and Reproductive Health and Research. WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Male. [S. l.: s. n.], 2000.

ZEGERS-HOCHSCHILD, F. *et al.* The international glossary on infertility and fertility care. Human reproduction, v. 32, n. 9, p. 1786-1801, 2017.