

Capítulo 11

INFERTILIDADE

ARTHUR GONÇALVES DE SOUZA E SILVA¹
DÉBORAH LUIZA VILELA DE OLIVEIRA²
IZABELLA NOLASCO MALAGOLI RESENDE²
NADIR ALVES DE OLIVEIRA NETA³

1. Discente – Medicina na Universidade de Itaúna
2. Discente - Medicina na Universidade Federal de Ouro Preto
3. Discente – Medicina na Faculdade de Minas

Palavras Chave: Infertilidade; Mulher; Relações Sexuais.

INTRODUÇÃO

A infertilidade é um distúrbio comum e complexo que envolve condições psicológicas, médicas, econômicas e demográficas. Essa condição é definida como a incapacidade de engravidar após 12 meses de relações sexuais regulares e desprotegidas com o desejo de estabelecer uma gravidez. Além disso, cabe ressaltar que infertilidade é diferente de esterilidade, termos muitas vezes confundidos pelos indivíduos leigos bem como pelos profissionais de saúde (PRACTICE COMMITTEE OF AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, 2021).

A dificuldade para engravidar é um problema do casal, pode ser advindo de comorbidades masculinas ou femininas, bem como de problemas conjugais. Entretanto, neste capítulo abordaremos apenas sobre a infertilidade feminina. Devido aos múltiplos fatores que contribuem para a dificuldade de estabelecer uma gestação, o profissional da saúde deve realizar testes diagnósticos e uma boa propedêutica em prol de identificar as prováveis causas e conduzi-las da melhor maneira possível (PRACTICE COMMITTEE OF AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, 2021).

A procriação sempre foi uma preocupação humana, desde os primeiros registros da sociedade eram relatados problemas relacionados à fertilidade e nos últimos anos houve aumento substancial da demanda por serviços especializados em infertilidade, mesmo sem alteração da prevalência dessa comorbidade. Acredita-se que devido à entrada da geração "*baby boom*" na faixa etária reprodutiva durante um período de avanços tecnológicos altamente divulgados. Segundo as estatísticas da Organização Mundial de Saúde (OMS), 15% dos casais em idade fértil possuem infertilidade, sendo a feminina responsável por mais de 37% dos casos, o que justifica

a importância de se abordar esse tema (BHATTACHARYA *et al.*, 2009).

Fertilidade normal

A fertilidade natural corresponde à capacidade de engravidar em até 12 meses. A maioria das gestações ocorre nos primeiros seis ciclos menstruais, porém cerca de 30% das gestações ocorrem após os primeiros dois ciclos. A chance de sucesso para a gestação diminui à medida que os meses de tentativa se avançam, como exemplo, após 36 meses de tentativa existe uma taxa de apenas 50% de fecundidade (GNOTH *et al.*, 2012).

O período fértil tem duração de cerca de 6 dias, contando com os 5 dias que antecedem a ovulação e com o próprio dia em que ela ocorre. A maior chance de ser realizada a concepção é quando o casal tem relação sexual 2 dias antes ou no dia da ovulação (PRACTICE COMMITTEE OF AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, 2015).

Os métodos de menor custo e maior facilidade para estimar o dia mais provável da ovulação são o calendário menstrual, a alteração do muco cervical e a temperatura basal. O muco cervical antes da ovulação terá um aumento da filância e um menor espessamento. Além disso, também a temperatura basal sofrerá um aumento transitório logo após a ovulação. Por fim, existem alguns outros métodos disponíveis comercialmente para detecção da ovulação, como kits para medir o hormônio luteinizante (AYOOLA *et al.*, 2015).

Além disso, a gestação há mais chances de ocorrer em casais que possuem relação sexual com regularidade, a cada 2 a 3 dias na semana após o período menstrual. Sendo que o sêmen apresenta qualidade ideal quando há 2 a 3 dias de abstinência ejacatória (STANFORD & DUNSON, 2007).

Prevalência de infertilidade

A prevalência da infertilidade varia de acordo com alguns fatores, como a idade feminina, nuliparidade e acesso a serviços de saúde reprodutiva. O aumento da idade feminina acompanha o aumento das taxas de infertilidade, o que contribui para isso é a diminuição da reserva ovariana, bem como o aumento de doenças ginecológicas, infecções, dentre outras comorbidades. As mulheres nulíparas também têm maior chance de sofrerem com infertilidade independente da faixa etária. Ademais, a menor capacidade de acessar serviços de saúde reprodutiva aumentam as chances de infertilidade (WILLIS *et al.*, 2022).

De acordo com os dados da Pesquisa Nacional de Crescimento Familiar dos Estados Unidos, as nulíparas tiveram o dobro da prevalência de infertilidade quando comparadas com as multíparas. Além disso, segundo a análise de dados do Estudo Global de Carga de Doenças de 2016 relatou que as mulheres com idade entre 20-24 anos apresentaram cerca de 3% de taxa de infertilidade, sendo que as mulheres com idade entre 35-39 anos apresentaram cerca de 5,5% (WILLIS *et al.*, 2022).

Causas da infertilidade

A infertilidade feminina possui diversas causas, as quais apresentam diferentes prevalências. Os fatores mais comuns, responsáveis por 81% dos casos de dificuldade de engravidar são: distúrbios ovulatórios, endometriose, aderências pélvicas, obstruções tubárias, outras anormalidades tubárias e hiperprolactinemia (LEGENDRE *et al.*, 2014).

Os distúrbios ovulatórios são as causas mais frequentes da infertilidade, sendo responsável por 25% dos casos. A ausência de um ovócito saudável mensalmente para ocorrer a fertilização acontece na oligovulação ou anovulação,

que são as desordens ovulatórias responsáveis pela infertilidade feminina. O hipogonadismo hipogonadotrófico ou a anovulação crônica central que correspondem à desordem funcional do hipotálamo e do sistema nervoso central (SNC) são a principal causa de anovulação crônica e consequente infertilidade. Ademais, a idade da mulher também está relacionada com os distúrbios ovulatórios, pois ocorre uma diminuição progressiva na quantidade e qualidade de ovócitos com o passar dos anos, como exemplo, na puberdade a mulher possui cerca de 300 mil folículos saudáveis em contrapartida a partir dos 30 anos de idade esse número reduz consideravelmente contribuindo para a infertilidade. Fatores externos também aceleram a perda folicular, como tabagismo e exposição à radiação (LEGENDRE *et al.*, 2014).

Outra causa importante é a endometriose que leva a infertilidade a uma taxa de 15% dos casos. Não existem explicações claras dos mecanismos que a provocam e depende do estágio da doença. Existem teorias que justificam a infertilidade por endometriose, como aderências pélvicas, endometrioma levando ao dano tecidual e produção de algumas substâncias que prejudicam a ovulação, fertilização e nidação. Cerca de 30-50% das mulheres que têm endometriose apresentam também infertilidade (PRACTICE COMMITTEE OF AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, 2015).

Já as aderências pélvicas são responsáveis por 12% dos casos, assim como as anormalidades tubárias são responsáveis por 11% de infertilidade, pois dificultam o transporte normal dos gametas pelas trompas. A doença inflamatória pélvica (DIP) é a principal causa de infertilidade relacionada aos distúrbios tubários e é causada principalmente pela clamídia e gonorreia. As aderências advindas da endometriose também justificam as

anormalidades das trompas dificultando o transporte do óocito e do espermatozoide, além disso, outras aderências de cirurgias prévias podem também levar a mesma consequência. Ademais, tampões mucosos, detritos amorfos e o espasmo do óstio tubário podem obstruir as trompas dificultando a migração espermática. A obstrução das trompas também leva ao desenvolvimento de hidrossalpingites que reduzem o fluxo retrógrado do conteúdo tubário para a cavidade endometrial criando um ambiente hostil à nidação (PRACTICE COMMITTEE OF AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, 2015).

A hiperprolactinemia, por fim, leva à chance de 7% de desenvolver a infertilidade feminina. Os mecanismos ainda não são tão esclarecidos, mas acredita-se que há alteração nos níveis de hormônio folículo estimulante (FSH) e LH, influenciando o desenvolvimento e maturação folicular levando à anovulação e consequente infertilidade (PRACTICE COMMITTEE OF AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, 2015).

Avaliação da infertilidade - quem deve avaliar?

A recomendação é o médico da atenção primária encaminhar o paciente, ao qual seja necessário o tratamento da infertilidade, a um clínico geral interessado e experiente ou a um especialista como ginecologista e obstetra para realização de uma avaliação básica, com a própria experiência clínica, testes de infertilidade, tratamento ou encaminhamento ao endocrinologista reprodutivo (CEBALLO *et al.*, 2010).

Momento da avaliação da infertilidade

A avaliação da infertilidade é indicada para casais que procuram ajuda porque não conseguiram engravidar.

Segundo a **Tabela 11.1**, há três momentos para avaliação da infertilidade.

Tabela 11.1 Indicação da avaliação da infertilidade

1. Iniciar avaliação após 12 meses de relações sexuais desprotegidas e frequentes:
Mulheres com menos de 35 anos sem fatores de risco para infertilidade
2. Iniciar avaliação após seis meses de relações sexuais desprotegidas e frequentes:
Mulheres de 35 a 40 anos
3. Iniciar avaliação na apresentação, apesar de menos de seis meses de relações sexuais desprotegidas e frequentes:
Mulheres acima de 40 anos
Mulheres com oligomenorreia/amenorreia
Mulheres com histórico de quimioterapia, radioterapia ou endometriose em estágio avançado
Mulheres com doença uterina/tubária conhecida ou suspeita
Mulheres cujo parceiro masculino tem histórico de cirurgia na virilha ou testicular, caxumba em adultos, impotência ou outra disfunção sexual, quimioterapia e/ou radioterapia ou histórico de subfertilidade com outro parceiro

Fonte: Adaptado de Younis *et al.*, 2020.

Avaliação da infertilidade - história e exame físico

A partir da **Tabela 11.2**, é possível a realização da avaliação da infertilidade.

Tabela 11.2 Tabela de Avaliação da História da Infertilidade e do Exame Físico

Principais perguntas durante a anamnese	Principais avaliações ao exame físico
Duração da infertilidade e resultados de qualquer avaliação e tratamento anterior	Peso, índice de massa corporal (IMC), pressão arterial e pulso
Histórico menstrual (idade da menarca, duração e características do ciclo, início/gravidade da dismenorreia)	Aumento da tireóide e presença de quaisquer nódulos ou sensibilidade
História da gravidez (gravidez, paridade, resultado da gravidez e complicações associadas)	Características da mama e avaliação de secreções
Métodos anteriores de contracepção	Sinais de excesso de androgênio
Frequência do coito e disfunção sexual	Anormalidade vaginal ou cervical, secreção ou corrimento
Cirurgia anterior (procedimentos, indicações e resultados), hospitalizações anteriores, doenças ou lesões graves, doença inflamatória pélvica ou exposição a infecções sexualmente transmissíveis	Sensibilidade pélvica ou abdominal, aumento de órgãos ou massas
Doença da tireoide, galactorreia, hirsutismo, dor pélvica ou abdominal e dispareunia	Tamanho, forma, posição e mobilidade do útero
Exame citopatológico anterior anormal e qualquer tratamento subsequente	Massas anexiais ou sensibilidade
Medicamentos atuais e alergias	Massas de fundo de saco, sensibilidade ou nodularidade
História familiar de defeitos congênitos, atraso no desenvolvimento, menopausa precoce ou problemas reprodutivos	_____
Ocupação e exposição a riscos ambientais conhecidos	_____
Uso de tabaco, álcool e drogas recreativas ou ilícitas	_____

Fonte: Adaptado de Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2015.

Testes diagnósticos

Os fatores de risco observados na história do casal podem indicar a necessidade de testes adicionais após a avaliação inicial de infertilidade, assim além da história e do exame físico, a avaliação diagnóstica inicial consiste em testes diagnósticos. A triagem laboratorial pré-concepcional também pode ser realizada neste momento para que esses resultados possam ser usados para aconselhamento diagnóstico e terapêutico (JOHNSON *et al.*, 2006).

Análise do sêmen

Um dos testes diagnósticos que podem ser feitos é a análise do sêmen do parceiro masculino de um casal infértil. A amostra de sêmen consiste em microscopia para concentração, contagem, motilidade e morfologia de espermatozoides, detritos e aglutinação, contagem de leucócitos e células germinativas imaturas. Essa deve ser coletada após dois a sete dias de abstinência e deve ser enviada ao laboratório em até uma hora após a coleta. Se a análise do sêmen for anormal, o médico deve revisar os detalhes da coleta e transporte da amostra com o paciente, repetir o teste devido à acentuada variabilidade inerente das análises do sêmen, como anormalidades nas concentrações, morfologia e motilidade dos espermatozoides. Ademais, considerar o encaminhamento a um urologista ou outro especialista em reprodução masculina (CHRISTOPHER *et al.*, 2017).

Avaliação da função ovulatória

Outro teste importante é a avaliação da função ovulatória, uma vez que é uma causa comum de infertilidade. Mulheres que têm menstruação regular aproximadamente a cada 28 dias com sintomas de melhora antes desse período, como sensibilidade nas mamas, inchaço e fadiga são mais prováveis de ovular. Em mulheres que

não descrevem seus ciclos como tal, deve ser realizada avaliação laboratorial da ovulação. A ovulação é mais facilmente documentada por um nível sérico de progesterona na fase lútea intermediária, que deve ser obtido aproximadamente uma semana antes da menstruação esperada. Para um ciclo típico de 28 dias, o teste seria obtido no dia 21 (DANCET *et al.*, 2014).

Um nível de progesterona > 3 ng/mL é evidência de ovulação recente. Se < 3 ng/mL ou os ciclos forem altamente irregulares, a paciente é avaliada quanto às causas da anovulação. A avaliação mínima inclui prolactina sérica, hormônio estimulante da tireoide (TSH), FSH e avaliação da síndrome dos ovários policísticos (SOP). Uma alternativa é fazer com que o paciente use um kit de previsão de ovulação urinária de venda livre. Esses kits detectam o hormônio luteinizante (LH) e são altamente eficazes para prever o momento do pico de LH que indica de forma confiável a ovulação. Os kits domésticos têm uma taxa de falsos positivos e falsos negativos de 5 a 10%. Portanto, a confirmação sérica pode ser útil em pacientes incapazes de detectar um pico urinário de LH. Além desse, há outros métodos de determinação da ovulação, como ultrassons diários para acompanhar o desenvolvimento e o desaparecimento de um folículo, que é o método mais preciso para documentar a ovulação. E também a biópsia endometrial para documentar alterações secretórias no endométrio, entretanto, essas possuem alto valor de custo e são invasivas para avaliação diagnóstica de rotina da ovulação (SOPHIE, 2020).

Avaliação da reserva ovariana

A reserva ovariana é testada com níveis de FSH e estradiol no dia 3 e um nível de hormônio anti-mülleriano (HMA). Outros testes, como o de provocação com citrato de clomifeno (CCCT) e a contagem de folículos antrais, também podem ser utilizados. A premissa desses

testes é que mulheres com boa reserva ovariana têm produção suficiente de hormônios ovarianos a partir de pequenos folículos no início do ciclo menstrual para manter o nível de FSH baixo. Em contraposição, as mulheres com um valor reduzido de folículos e oócitos têm produção insuficiente de hormônios ovarianos para fornecer inibição normal da secreção hipofisária de FSH, de modo que o FSH aumenta no início do ciclo (ABDALLA *et al.*, 2004).

Por fim, meta-análises de estudos não randomizados concluíram que o FSH do dia 3 do ciclo basal e o CCCT têm desempenho semelhante para prever a capacidade de alcançar uma gravidez clínica em mulheres submetidas a tratamento de infertilidade. Com qualquer um dos testes, um resultado menor que 10 miliunidades internacionais/mL sugere reserva ovariana adequada, mas um resultado de FSH >15 miliunidades internacionais/mL representa diminuição da reserva ovariana e que o tratamento envolvendo os oócitos da própria mulher não é um tratamento viável. Já os níveis entre 10 a 15 miliunidades internacionais/mL é considerado limítrofe (HENDRIKS *et al.*, 2006).

O HAM é da família TGF-beta e é expresso pelos pool de folículo, que são as reservas ovarianas, pré-antrais e antrais precoces. O nível de HMA reflete o tamanho dos folículos primordiais e pode ser o melhor marcador bioquímico da função ovariana em uma série de situações clínicas. Em mulheres adultas, os níveis de HAM diminuem gradualmente à medida que o pool de folículos primordiais diminui com a idade (DEWAILLY D *et al.*, 2014; SEIFER *et al.*, 2011).

O nível de HAM é um indicador precoce, confiável e direto do declínio da função ovariana. Em pacientes que planejam fertilização in vitro, o nível de HMA se correlaciona com o número de oócitos recuperados após a estimulação e é o melhor biomarcador para prever a resposta ovariana deficiente e excessiva. Ademais, ao

contrário do FSH do dia 3, o HMA pode ser medido a qualquer momento durante o ciclo menstrual e geralmente demonstra variabilidade interciclo e intraciclo mínima, uma vez que o crescimento de pequenos folículos pré-antrais que o expressam é contínuo, não cíclico (TONER & SEIFER, 2013).

A interpretação dos níveis de HMA depende de ensaios laboratoriais e não há padrão internacional. Uma revisão sugeriu que HAM < 0,5 ng/mL prediz reserva ovariana reduzida com menos de três folículos em um ciclo de fertilização in vitro. HAM < 1,0 ng/mL prediz reserva ovariana basal com probabilidade de ovos limitados na recuperação. HAM > 1,0 ng/mL, mas < 3,5 ng/mL sugere uma boa resposta à estimulação. HAM > 3,5 ng/mL prediz uma resposta vigorosa à estimulação ovariana e deve-se tomar cuidado para evitar a síndrome de hiperestimulação ovariana (STEINER *et al.*, 2017).

Avaliação da cavidade uterina

Modalidades para avaliar a cavidade uterina incluem sono-histerografia com infusão salina, ultrassonografia tridimensional, histerossalpingografia (HSG) e histeroscopia. As anormalidades encontradas na HSG geralmente requerem avaliação adicional por outras modalidades de imagem (sonografia tridimensional, histerossonografia ou ressonância magnética), histeroscopia ou laparoscopia e encaminhamento a um endocrinologista reprodutivo. A histeroscopia é o método definitivo para avaliação das anormalidades da cavidade endometrial e também oferece a oportunidade de tratamento no momento do diagnóstico quando realizada em centro cirúrgico. As limitações da histeroscopia incluem a falta de informações sobre o miométrio, trompas de falópio e estruturas anexiais. No entanto, quando a histeroscopia é realizada com laparoscopia, a cavidade endometrial e as estruturas pélvicas podem ser avaliadas simultaneamente,

eliminando assim a necessidade de um estudo separado das trompas de falópio. Se a cavidade endometrial for avaliada por outra modalidade, o uso rotineiro da histeroscopia pode não ser necessário. Em um estudo multicêntrico com 750 mulheres com infertilidade e uma ultrassonografia transvaginal normal da cavidade uterina, não houve diferenças nas taxas de nascidos vivos entre as mulheres designadas para histeroscopia de rotina antes da fertilização in vitro e as mulheres que foram diretamente para a fertilização in vitro sem histeroscopia (SMIT *et al.*, 2016).

Avaliação da permeabilidade das trompas de falópio

A avaliação da permeabilidade das trompas de falópio é realizada com HSG como o teste de primeira linha. A ultrassonografia histerossalpingo com contraste é uma alternativa e a escolha do teste é determinada pela disponibilidade. Quando o diagnóstico é duvidoso, testes mais invasivos podem ser usados para confirmar o diagnóstico e oferecer uma oportunidade para intervenção terapêutica concomitante, como laparoscopia com cromotubação e canulação tubária seletiva fluoroscópica/histeroscópica (LUTTJEBOER *et al.*, 2007).

A HSG é o padrão de tratamento para procurar oclusão tubária em todos os pacientes, exceto se a laparoscopia for planejada. Na HSG, meios de contraste solúveis em água ou lipídios são usados para preencher o útero e as trompas de Falópio, que são então fotografadas usando fluoroscopia. O HSG também fornece informações sobre a cavidade uterina, assim mulheres com anormalidades no exame devem ser encaminhadas a um endocrinologista reprodutivo para discutir as opções de tratamento (PAPAI-ONNOU *et al.*, 2004).

A ultrassonografia histerossalpingo com contraste usa ultrassom para visualizar o útero,

as trompas e os anexos antes e depois da injeção transcervical de meio de contraste ecogênico (contraste em microbolhas ou solução salina agitada). É um método seguro, bem tolerado, rápido e fácil de obter informações sobre o estado tubário, a cavidade uterina, os ovários e o miométrio usando o ultrassom convencional. Em uma revisão sistemática de 2014 de estudos que compararam ultrassonografia histerossalpingo com contraste com HSG para diagnóstico de oclusão tubária em mulheres subférteis, ambos os testes tiveram alta acurácia diagnóstica em comparação com laparoscopia (padrão de referência), sem diferença significativa entre eles (SAUNDERS *et al.*, 2011).

Testes de utilidade clínica limitadas

Teste pós coito

O teste pós-coito é um exame que auxilia na investigação da fertilidade conjugal. O objetivo desse exame é avaliar a interação do muco cervical com os espermatozoides. Esse é realizado entre 4 a 12 horas após a relação sexual, com o auxílio de um espécule vaginal, o muco cervical é coletado. Entretanto, tem baixo potencial diagnóstico e valor preditivo devido à falta de consenso sobre um resultado de teste normal e anormal e à baixa reprodutibilidade inter e intra-observador. Além disso, as intervenções destinadas a melhorar a infertilidade do fator cervical não foram eficazes (PRACTICE COMMITTEE OF AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, 2015).

Biópsia endometrial

A Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva não recomenda o uso deste teste, a menos que haja forte suspeita de patologia endometrial. Historicamente, a biópsia endometrial tem sido realizada para documentar um endométrio secretor, que é uma evidência indireta de que ocorreu a ovulação e para avaliar se a

maturidade do endométrio secretor está em fase, ou seja, consistente com data do ciclo menstrual ou fora de fase, isto é, defeito da fase lútea. É um teste invasivo, de alto custo, desconfortável e ineficaz para avaliação da receptividade endometrial. (PRACTICE COMMITTEE OF AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, 2015).

Além disso, em um estudo de 619 mulheres com ciclos menstruais regulares, uma biópsia fora de fase por mais de dois dias foi mais comum em mulheres férteis do que em mulheres inférteis. Assim, parece que a datação histológica não discrimina casais férteis de inférteis. Como o tratamento do defeito da fase lútea não melhora o resultado da gravidez em mulheres inférteis, a avaliação da fase lútea por datação histológica do endométrio não é recomendada (MURRAY *et al.*, 2004).

Registros de temperatura corporal basal

Os gráficos de temperatura corporal basal são o método mais barato para detectar a ovulação, embora a interpretação dos gráficos apresenta ampla variação interobservador. A progesterona liberada pelo corpo lúteo no momento da ovulação tem efeitos potentes no hipotálamo, um dos quais é aumentar a temperatura corporal. Como resultado, o monitoramento diário da temperatura pode ser usado para documentar a produção de progesterona e, portanto, a ovulação. Em um ciclo normal, o aumento da temperatura começa um ou dois dias após o pico de LH e persiste por pelo menos 10 dias. Assim, as mudanças de temperatura são suficientes para identificar retrospectivamente a ovulação, mas ocorrem tarde demais para serem úteis no momento da relação sexual (MURRAY *et al.*, 2004).

Culturas de Mycoplasma

Há poucas evidências na literatura sobre o papel desses organismos na infertilidade feminina. Assim, há obtenção de culturas rotineiras de *Ureaplasma urealyticum* e *Mycoplasma hominis* não é recomendada (KALLEN & ARICI, 2003).

Teste de anticorpos

Testes de rotina para anticorpos antifosfolípidos, antiespermáticos, antinucleares e antitireoidianos não são suportados pelos dados existentes. Embora tenha sido estabelecida uma associação entre anticorpos antifosfolípidos e perda gestacional recorrente, os outros fatores autoimunes permanecem sob investigação como marcadores de falha no tratamento de fertilidade (KALLEN & ARICI, 2003).

Cariótipo

É recomendado o cariótipo de mulheres com insuficiência ovariana prematura ou história familiar de insuficiência ovariana precoce (antes dos 40 anos) e de ambos os parceiros se houver perdas gestacionais recorrentes. Na maioria das outras circunstâncias, o cariótipo não é indicado como parte da avaliação inicial devido à baixa incidência de anormalidades em mulheres com infertilidade inexplicável, endometriose ou infertilidade por fator tubário. O cariótipo pode ser útil em pacientes com essas condições que falharam nas abordagens iniciais de tratamento e planejam se submeter à fertilização *in vitro*, embora a relação custo-efetividade da triagem universal do cariótipo antes da fertilização *in vitro* não tenha sido estabelecida (PAPANIKOLAOU *et al.*, 2005).

Tratamento

O tratamento da infertilidade, uma vez identificado o fator causal, visa corrigir as etiologias reversíveis ou superar os fatores irreversíveis. Ele abrange desde mudanças simples no estilo de vida, como cessação do tabagismo ou aumento na frequência do coito, até tratamentos mais complexos e invasivos como cirurgias reparadoras e fertilização em vitro. A escolha do método mais adequado deve levar em consideração a opinião do paciente, a eficácia, o custo financeiro, a segurança e os possíveis riscos da terapia (DANCET *et al.*, 2014).

As contraindicações ao tratamento de fertilidade feminina envolvem restrições físicas a gravidez, a cirurgia ou droga utilizada para aumentar a fertilidade. Restringir o tratamento da infertilidade por outras questões, como dúvidas sobre a capacidade dos futuros pais em criar adequadamente o filho, o estado civil do casal ou mesmo a orientação sexual dos genitores é eticamente controverso e não deve ser usado como negativa ao tratamento (DONDORP *et al.*, 2010).

As terapias mais utilizadas para tratar a principal causa de infertilidade feminina, representada pelos distúrbios ovulatórios, utilizam métodos farmacêuticos, cirúrgicos ou mudanças no estilo de vida para induzir o organismo à ovulação. A escolha do método deve levar em consideração a patologia de base da paciente, as opções incluem: citrato de clomifeno, terapia gonadotrófica, metformina ou outros fármacos estabilizadores de insulina, agonistas da dopamina, além da redução ou aumento do peso, e técnicas de reprodução assistida (DONDORP *et al.*, 2010).

Dentre os métodos citados acima, o clomifeno tem sido o mais utilizado para aumentar a fertilidade em mulheres com disfunção ovulatória nas últimas décadas. Ele funciona como um

modulador seletivo do receptor de estrogênio (SERM), o que significa que possui efeitos agonistas e antagonistas de estrogênio que aumentam a liberação de gonadotrofinas, hormônios que estimulam a ovulação. O citrato de clomifeno é eficaz para induzir a ovulação e melhorar a fertilidade em mulheres oligo ovulatórias da classe 2 da OMS (disfunção ovulatória normogonadotrófica normo estrogênica). No entanto, esse medicamento é geralmente ineficaz em pacientes da classe 1 (hipogonadismo hipogonadotrófico) e classe 3 (hipogonadismo hipergonadotrófico) da OMS. Isso ocorre porque essas condições são causadas por problemas hormonais mais graves, que não podem ser tratados apenas com um modulador seletivo do receptor de estrogênio (LEGRO *et al.*, 2014).

O manejo da subfertilidade em mulheres com endometriose envolve a identificação e abordagem de causas reversíveis de infertilidade, seguidas pela aplicação sequencial de várias terapias. A primeira etapa do tratamento é a ressecção cirúrgica da endometriose, que é geralmente realizada por meio de laparoscopia. A cirurgia tem como objetivo remover todos os focos de endometriose e melhorar a função ovariana e a taxa de concepção. Após a cirurgia, a ovulação é induzida e a inseminação intrauterina é realizada. Se essa abordagem não for bem-sucedida, as tecnologias de reprodução assistida, como a fertilização in vitro (FIV), são consideradas (LEGRO *et al.*, 2014).

Entretanto, em casos de múltiplos fatores de infertilidade, como componente significativo do fator masculino, diminuição da reserva ovariana e fatores pélvicos, a abordagem conservadora pode não ser eficaz. Nesses casos, a fertilização in vitro é geralmente a primeira opção de tratamento. Além disso, em pacientes com endometriose em estágio avançado, a fertilização in vi-

tro pode ser a opção mais indicada, pois apresenta uma taxa de sucesso maior (LEGRO *et al.*, 2014).

Já para pacientes que apresentam infertilidade devido a obstrução bilateral tubária, o tratamento de primeira escolha é a fertilização in vitro. Para pacientes jovens que apresentam obstrução tubária bilateral proximal ou distal, que não possuem os meios ou não querem reali-

zar a fertilização in vitro, a reconstrução cirúrgica pode ser ofertada. Essa terapia tem a vantagem de não necessitar de tratamento adicional para futuras tentativas de concepção se for bem sucedida. Já para mulheres portadoras de doenças tubárias graves, como hidrossalpinge bilateral e aderências muito extensas, a FIV é a abordagem inicial mais utilizada devido a cirurgia tubária ter baixa taxa de sucesso (FARHI *et al.*, 2007).

REFERÊNCIAS

- ABDALLA, H. *et al.* An elevated basal FSH reflects a quantitative rather than qualitative decline of the ovarian reserve. *Human Reproduction Update*, v.4, p. 893, 2004.
- AYOOLA A.B. *et al.* A Feasibility Study of Women's Confidence and Comfort in Use of a Kit to Monitor Ovulation. *J Midwifery Womens Health*.v.1, p. 60, 2015.
- BHATTACHARYA, S. *et al.* The epidemiology of infertility in the North East of Scotland. *Human Reproduction Update*, v.12, p.24, 2009.
- CEBALLO, R. *et al.* Perceptions of women's infertility: what do physicians see? *Fertility and Sterility*, v.4, p. 1066, 2010.
- CHRISTOPHER, L.R. *et al.* The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities. *Human Reproduction Update*. v.6, p.660-680, 2017.
- DANCET, E.A. *et al.* "Patient-centered fertility treatment": what is required? *Fertility and Sterility*, v.101, p.924, 2014.
- DEWAILLY, D. *et al.* The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Human Reproduction Update*. v. 3, p. 370, 2014.
- DONDORP, W. *et al.* Lifestyle-related factors and access to medically assisted reproduction, *Human Reproduction*. v.25, p. 578–583,2010
- FARHI, J. *et al.* Role of treatment with ovarian stimulation and intrauterine insemination in women with unilateral tubal occlusion diagnosed by hysterosalpingography. *Fertility and Sterility*, v.2, p.396-400, 2007
- GNOTH, C. *et al.* Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Human Reproduction Update*, v.9, p.1959-1966, 2012.
- HENDRIKS, D.J. *et al.* The clomiphene citrate challenge test for the prediction of poor ovarian response and non-pregnancy in patients undergoing in vitro fertilization: a systematic review. *Fertility and Sterility*,. v.4, p.807, 2006.
- JOHNSON, K. *et al.* Recommendations to improve preconception health and health care--United States. A report of the CDC/ATSDR Preconception Care Work Group and the Select Panel on Preconception Care. *MMWR Recomm Rep*. v.55, p.1, 2006.
- KALLEN, C.B. & ARICI, A. Immune testing infertility practice: truth or deception? *Curr Opin Obstet Gynecol*. v.3, p.225, 2003.
- LEGENDRE, G. *et al.* Relationship between ovarian cysts and infertility: what surgery and when? *Fertil Steril*. v.101, p.608-614, 2014.
- LEGRO, R.S. *et al.* Reproductive Medicine Network. *New England Journal of Medicine*, v.2, p.119-129, 2014.
- LUTTJEBOER, F. *et al.* Tubal flushing for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. v.3, p.1, 2007.
- MURRAY, M.J. *et al.* A critical analysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women. *Fertility and Sterility*, v.5, p. 1333, 2004.
- PAPAIIOANNOU, S. *et al.* Bourdrez P, Varma R, Afnan M, Mol BW, Coomarasamy A. Tubal evaluation in the investigation of subfertility: a structured comparison of tests. *BJOG*. v.12, p.1313, 2004.
- PAPANIKOLAOU, E.G. *et al.* Is chromosome analysis mandatory in the initial investigation of normovulatory women seeking infertility treatment? *Human Reproduction*, v.10, p. 2899, 2005.
- PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion. *Fertility and Sterility*, v.5, p.1255-1266, 2021.
- PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertility and Sterility*, v.3, p. 103, 2015.
- SAUNDERS, R.D. *et al.* Current methods of tubal patency assessment. *Fertility and Sterility*, v. 7, p.2171, 2011.
- SEIFER, D.B. *et al.* Age-specific serum anti-Müllerian hormone values for 17,120 women presenting to fertility centers within the United States. *Fertility and Sterility*, v.2, p.747, 2011.
- SMIT, J.G. *et al.* Hysteroscopy before in-vitro fertilisation (inSIGHT): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*.v.387, p. 2622, 2016.
- SOPHIE, M.E. *et al.* The Evaluation and Management of Functional Hypothalamic Amenorrhea. *Journal of*

Clinical Research in Pediatric Endocrinology, v.12, p. 12-18, 2020.

STANFORD, J.B. & DUNSON, D.B. Effects of sexual intercourse patterns in time to pregnancy studies. American Journal of Epidemiology, v.9, p. 1088-1095, 2007.

STEINER, A.Z. *et al.* Association Between Biomarkers of Ovarian Reserve and Infertility Among Older Women of Reproductive Age. JAMA. v.14, p.137,2017.

TONER, J.P. & SEIFER, D.B. Why we may abandon basal follicle-stimulating hormone testing: a sea change in

determining ovarian reserve using antimüllerian hormone. Fertility and Sterility, v.7, p. 1825-1830,2013.

WILLIS, M.D. *et al.* Association Between Neighborhood Disadvantage and Fertility Among Pregnancy Planners in the US. JAMA Netw Open. v.6, p. 1-28, 2022.

YOUNIS, J.S. *et al.* Does an association exist between menstrual cycle length within the normal range and ovarian reserve biomarkers during the reproductive years? A systematic review and meta-analysis. Human Reproduction Update, v. 26, p.904, 2020.