

Capítulo 6

INFERTILIDADE

BARBARA FEITOSA LEITE¹
ANA CLARA CASTRO FERNANDES¹
MIRELLA MAPURUNGA BENEVIDES¹
TICIANA MAGALHÃES BENEVIDES LIMA²

1. *Discente – Centro Universitário Christus.*
2. *Médica Ginecologista e Obstetra.*

Palavras Chave: Infertilidade; Fertilização in vitro; Saúde da mulher.

INTRODUÇÃO

A infertilidade é definida pela incapacidade de conceber uma gravidez clínica após 12 meses de relações sexuais regulares e desprotegidas. Aproximadamente 85% dos casais inférteis têm uma causa identificável e os outros 15% dos casais inférteis apresentam infertilidade inexplicável. O estilo de vida e fatores ambientais, como tabagismo e obesidade, podem afetar negativamente a fertilidade e precisam ser levadas em consideração quando são relatadas dificuldades no início da gravidez (CARSON & KALLEN 2021).

Os três principais fatores que influenciam na possibilidade espontânea de concepção são o tempo de não concepção indesejada, a idade da parceira e a infertilidade relacionada com a doença. A probabilidade de engravidar espontaneamente diminui com o tempo de tentativa de concepção. O declínio da fertilidade nas mulheres começa por volta dos 25-30 anos de idade e a idade média do último nascimento é de 40-41 anos na maioria das populações estudadas que apresentam fertilidade natural (VANDER BORGHT & WYNS, 2018).

Epidemiologia

A fertilidade, a infertilidade e, mais precisamente, as taxas de fertilidade, tem determinado o aumento ou declínio da população. As regiões do mundo se diferenciam de forma vasta nas suas pendências populacionais, com taxas altas de fertilidade em países subdesenvolvidos, ao passo que com taxas de envelhecimento e de fertilidade muito baixas em países desenvolvidos (VANDER BORGHT & WYNS, 2018).

A diversidade fenotípica da patologia também é um fator que deve ser levado em consideração e que carece do reconhecimento profissional acerca dos diferentes sinais e sintomas

que mudam de acordo com a idade e funções biológicas. Por conseguinte, serão abordadas as formas e diferenças clínicas no sexo feminino e masculino.

Mulheres: Para uma mulher conceber, o sistema de produção dos óvulos deve estar atuando em níveis ideais e os seus hormônios devem estar estáveis. Nesse âmbito, a infertilidade emerge, em suma, relacionada com problemas ovarianos, como a Síndrome do Ovário Policístico (SOP) ou nas tubas uterinas, como a endometriose, comum entre mulheres jovens, além de idade materna avançada e laqueaduras tubárias anteriores, por exemplo (MUSTAFA *et al.*, 2019).

Homens: A infertilidade no homem, em sua maioria, está relacionada com a baixa qualidade do sêmen, podendo ser causada pelo baixo nível de espermatozoides, distúrbios endócrinos ou malformações testiculares. O sexo masculino contribui para 50% dos casos em geral (MUSTAFA *et al.*, 2019).

Os dados epidemiológicos atuais insinuam que entre 800 casais, duzentos e oitenta e quatro (35,5%) manifestam infertilidade voltada ao sexo masculino, 342 (42,8%) apresentam infertilidade voltada para o sexo feminino. Cento e quarenta e sete (18,4%) dos casais apresentam infertilidade relacionada ao sexo masculino e feminino e, em 27 (3,4%) a causa da infertilidade era desconhecida. As evidências constatadas na infertilidade feminina (342) foram; anovulação (178, 52,05%), fator tubário (142, 41,52%), fator uterino (7, 2,05%) e outro/combinado (7, 2,05%) (ELHUSSEIN *et al.*, 2019).

Azoospermia (75, 26,41%), oligozoospermia (45, 15,85%), astenozoospermia (51, 17,96%), teratospermia (15, 5,28%) e patologia mista (101, 35,56%) foram as causas da infertilidade masculina (n = 284) (ELHUSSEIN *et al.*, 2019).

Fisiopatologia

As causas de infertilidade são diversas e incluem patologias anatômicas, comportamentais, endócrinas e genéticas. A respeito das condições femininas temos: distúrbios ovulatórios, doenças anatômicas dos órgãos pélvicos e má qualidade dos ovócitos são causas relevantes. No que se refere às condições masculinas temos: a quantidade ou função anormal do espermatozoide como fatores importantes (MCLAREN, 2012).

Análise de fatores femininos

A ovulação é um fator imprescindível para a reprodução. A primeira parte do ciclo menstrual é a fase folicular, quando as gonadotrofinas hipofisárias, o hormônio folículo estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH), impulsionam o desenvolvimento de um folículo ovariano maduro, o qual realiza um processo de feedback com estruturas do hipotálamo e hipófise gerando um pico de LH que induz a ovulação. A segunda parte do ciclo é a fase lútea, a qual o folículo ovariano, agora corpo lúteo vai produzir hormônios como estrógeno e principalmente progesterona para sustentar uma gravidez potencial. Dessa forma, se a implantação não ocorre, o corpo lúteo regride, os níveis hormonais diminuem, o que causa um sangramento de privação e depois um novo ciclo se inicia (MCLAREN, 2012).

Alguns fatores que podem alterar os mecanismos fisiológicos da ovulação, o que pode causar oligoovulação ou anovulação e as principais causas são: SOP, doenças da tireoide, hipogonadismo hipotalâmico, hiperprolactinemia e doença adrenal (MCLAREN, 2012).

Diagnóstico

O diagnóstico de infertilidade do casal deve ser realizado a partir de uma investigação minuciosa. Existem várias condições de saúde que podem alterar a fertilidade feminina e masculina, confirmando a necessidade dessa investigação com o intuito de identificar os fatores causais e determinar um diagnóstico adequado (AGARWAL *et al.*, 2021).

A busca, por ajuda do profissional ginecologista, deve ocorrer após 12 meses de relações sexuais regulares sem uso de métodos contraceptivos, ou antes, quando houver fatores de risco para subfertilidade masculina e/ou feminina como (LIAO *et al.*, 2021; CARSON & KALLEN, 2021):

- idade da mulher > 35 anos, que não concebem há seis meses.
- mulheres > de 40 anos.
- relatos anteriores de oligo/amenorreia.
- doença peritoneal, tubária e/ou uterina já conhecida ou suspeita.
- suspeita ou diagnóstico prévio de endometriose em estágio III e IV.
- suspeita ou diagnóstico de subfertilidade no homem.

Como ocorre a investigação da infertilidade?

O casal que está apto a gestar, deve considerar a possibilidade de fatores indutores de infertilidade. Dentre vários, especialmente aqueles que devido serem mais frequentes, têm uma importância maior para a investigação. A partir disso, sabe-se que alterações tubárias podem comprometer a sua permeabilidade, ciclos menstruais irregulares associados a anovulação

e fatores masculinos são considerados relevantes e, especialmente, relatados na literatura (NCC- WCH, 2013).

Portanto, para que essa investigação aconteça condições preliminares mínimas são exigidas como: realização da anamnese do casal, exame físico da mulher, avaliação da ovulação, avaliação da cavidade uterina, reserva ovariana funcional e avaliação dos fatores masculinos (LIAO *et al.*, 2021).

Análise da ovulação

As características do ciclo menstrual incluindo duração, volume do fluxo, período e regularidade do ciclo é de fundamental importância. É considerado um ciclo menstrual regular os que apresentam um período de 24 a 38 dias, com duração de 4 a 8 dias e fluxo normal. A avaliação dos padrões menstruais regulares deve ocorrer a partir da dosagem da progesterona cerca de 7 dias antes da data provável da próxima menstruação, em mulheres com ciclo menstrual normal e regular (CARSON & KALLEN, 2021). A partir disso, quando existir suspeita de anovulação deve – se solicitar a dosagem do hormônio estimulante da tireoide (TSH) e prolactina e, associado, se houver suspeita de síndrome do ovário policístico (SOP), uma vez que é considerada a causa mais comum de anovulação nas mulheres (SIRMANS & PATE, 2013), dosar testosterona livre e total; dehidroepiandrosterona (DHEA); 17 – hidroxiprogesterona; FSH, LH e estradiol; e ultrassonografia transvaginal (USTV) (ASRM, 2015).

Análise da cavidade uterina

Doenças relacionadas à cavidade uterina como pólipos/miomas endometriais ou sinéquias uterinas são encontradas nas mulheres que buscam tratamentos para infertilidade. Portanto, a avaliação é considerada um passo importante na investigação dessas mulheres, uma

vez que a cavidade uterina e o endométrio, tecido que a reveste internamente, são imprescindíveis para que a implantação do embrião aconteça (BOSTEELS *et al.*, 2018).

Os exames como ultrassonografia, idealmente pela via transvaginal, conseguem revelar anormalidades no endométrio e cavidade uterina. Podendo, essa avaliação ser ampliada através da histerossalpingografia permitindo avaliar a presença de infecções sexualmente transmissíveis, endometriose, aderências tubárias e hidrossalpinge. É possível, ainda, lançar mão da histeroscopia diagnóstica, considerada o procedimento padrão – ouro para a avaliação da cavidade uterina, pois é possível avaliar diretamente e, além disso, realizar tratamento da patologia intrauterina identificada (CARUGNO *et al.*, 2021).

Endometriose

Realizar a investigação de endometriose nas mulheres com infertilidade é fundamental, pois essa doença possui uma prevalência de até 50% nessas mulheres (RANGI *et al.*, 2023). A endometriose é uma doença inflamatória crônica caracterizada pela presença de tecido endometrial fora do útero que acomete, geralmente, a pelve, ovários e tubas uterinas (JOHNSON *et al.*, 2017). Além disso, pode impactar negativamente a fertilidade através de alguns processos como distorção anatômica do aparelho reprodutivo, prejuízo na reserva ovariana e má qualidade do oócito e embrião. (RANGI *et al.*, 2023). Portanto, deve-se realizar uma investigação apropriada dessa doença, utilizando ultrassom transvaginal e ressonância magnética para identificar a endometriose ovariana e profunda. No entanto, o diagnóstico absoluto da endometriose é através da cirurgia especialmente pela laparoscopia (SAUNDERS & HORNE, 2021).

Análise da reserva ovariana funcional

A avaliação da reserva ovariana funcional deve ocorrer por testes como hormônio anti-mulleriano (AMH), FSH, estradiol e contagem de folículos antrais através da USTV.

Avaliação dos fatores masculinos

A avaliação do fator masculino é possível através, por exemplo, da análise do sêmen pelo espermograma, que é considerado a avaliação inicial essencial na investigação do casal com subfertilidade. Onde, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) os parâmetros de referência são (WHO, 2010):

- volume: $\geq 1,5\text{mL}$;
- pH: $\geq 7,2$;
- concentração espermática (no. de espermatozoides/mL): > 15 milhões;
- Total de 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).

A recomendação é que ocorram duas análises do sêmen, onde se a primeira amostra for anormal o ideal que haja uma confirmação após a repetição de uma nova análise do sêmen no período de 3 meses. No entanto, quando a primeira amostra tem uma importante alteração seminal como azoospermia ou oligozoospermia severa, a repetição do teste é fortemente recomendada (GATIMEL *et al.*, 2017). A dosagem hormonal deve ser indicada para os casos de azoospermia ou pacientes masculinos inférteis e assintomáticos, com a dosagem de FSH, LH e testosterona (LIAO *et al.*, 2021).

Tratamento

O tratamento para a infertilidade comumente ocorre através de abordagens consideradas de baixa ou alta complexidade.

Para as abordagens de baixa complexidade, existem as opções que são: coito programado que é a programação de quando a relação sexual deverá acontecer entre o casal, dentro do período fértil da mulher, a inseminação intrauterina (IIU) que corresponde a injeção do sêmen na cavidade uterina, após uma seleção dos espermatozoides, ocorrendo a fertilização no organismo da mulher (STATEMA-LOHMEIJER *et al.*, 2023), e a indução de ovulação que se refere à utilização de fármacos para induzir a ovulação como o citrato de clomifeno que atua seletivamente no receptor de estrogênio inibindo o efeito de feedback negativo do estradiol e, com isso, leva ao aumento da secreção do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRh) hipotalâmico, consequentemente estimulando a produção hipofisária de FSH e do LH, o que induz o crescimento do folículo ovariano (MEJIA *et al.*, 2019). Outro medicamento utilizado é o letrozol com ação de inibir a aromatase, enzima capaz de catalisar a conversão de andrógenos em estradiol, reduzindo os níveis séricos de estrogênio, o que bloqueia o feedback negativo no hipotálamo e na hipófise haverá aumento na produção do FSH e LH estimulando o crescimento do folículo ovariano (DAHLBERG *et al.*, 2023, ASRM Practice Committee, 2020). É importante salientar que a utilização dessas medicações indutoras de ovulação deve ser acompanhada por ultrassonografia (USG) seriadas, uma vez que pode levar a gestações múltiplas em casos de excessivo desenvolvimento dos folículos.

Considerando as abordagens de alta complexidade, a principal é a fertilização *in vitro* (FIV) onde é ofertada uma variedade de protocolos para tratamento como cultura de blastocistos, transferência de embriões únicos, criopreservação e testes genéticos pré – implantacionais (PGT – A) (VENTURELLA *et al*, 2017). Uma abordagem individualizada (considerando características únicas do casal) é de fundamental importância para os médicos especialistas em reprodução assistida com o objetivo de melhorar a eficácia (número de crianças nascidas por intenção de tratamento) e eficiência (tempo,

abandono e riscos associados a cada tratamento) (VAIARELLI *et al.*, 2020).

A mulher que é submetida à FIV passa por um processo que segue algumas etapas como: estímulo hormonal para crescimento folicular adequado, captação dos óvulos, fertilização ou injeção intracitoplasmática (ICSI) com a junção do óvulo e o espermatozóide, e, por fim, ocorre a transferência do embrião na cavidade uterina. A FIV pode ocorrer dentro do mesmo ciclo ou não, e caso não é lançado mão do método de congelamento do embrião para transferência em outro ciclo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

AGARWAL, A. *et al.* Male infertility. *Lancet*. 2021 Jan 23;397(10271):319-333.

ASRM Practice Committee - Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Optimal evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015; 103(6):44-50.

ASRM Practice Committee - Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *Fertil Steril*. 2020 Feb;113(2):305- 322.

BOSTEELS, J. *et al.* Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Dec 5;12(12):CD009461.

CARSON, A.S. & KALLEN A.N. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA*. 2021 Jul 6;326(1):65-76. doi: 10.1001/jama.2021.4788.

CARUGNO, J. *et al.* International Consensus Statement for recommended terminology describing hysteroscopic procedures. *Facts Views Vis Obgyn*. 2021 Dec;13(4):287-294.

DAHLBERG, E.S. *et al.* Letrozole in fertility treatment. *Ugeskr Laeger*. 2023 Oct 9;185(41):V05230315.

ELHUSSEIN, O.G. *et al.* Epidemiology of infertility and characteristics of infertile couples requesting assisted reproduction in a low-resource setting in Africa, Sudan. *Fertility research and practice*, v. 5, p. 1-5, 2019.

GATIMEL, N. *et al.* Sperm morphology: assessment, pathophysiology, clinical relevance, and state of the art in 2017. *Andrology*. 2017;5(5):845-62.

JOHNSON, N.P. *et al.* World Endometriosis Society Sao Paulo Consortium. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod*. 2017 Feb;32(2):315-324.

LIAO, A. *et al.* Ginecologia e obstetrícia Febrasgo para o médico residente. 2. Ed., ver e ampl – Barueri – SP: Manole, 2021.

MCLAREN, J.F. Infertility evaluation. *Obstetrics and Gynecology Clinics*, v. 39, n. 4, p. 453-463, 2012.

MEJIA, R.B. *et al.* A randomized controlled trial of combination letrozole and clomiphene citrate or letrozole alone for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2019 Mar;111(3):571-578.e1.

MUSTAFA, M. *et al.* Male and female infertility: causes, and management. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*, v. 18, n. 9, p. 27-32, 2019.

NCC- WCH - 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.

RANGI, S. *et al.* Fertility Preservation in Women with Endometriosis. *J Clin Med*. 2023 Jun 28;12(13):4331.

SAUNDERS, P.T.K. & HORNE, A.W. Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. *Cell*. 2021 May 27;184(11):2807-2824.

STATEMA-LOHMEIJER, C.H. *et al.* A short versus a long time interval between semen collection and intrauterine insemination: a randomized controlled clinical trial. *Hum Reprod*. 2023 May 2;38(5):811-819.

SIRMANS, S.M. & PATE, K.A. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol*. 2013 Dec 18;6:1-13. doi: 10.2147/CLEP.S37559.

VAIARELLI, A. *et al.* DuoStim - a reproducible strategy to obtain more oocytes and competent embryos in a short time-frame aimed at fertility preservation and IVF purposes. A systematic review. Ups J Med Sci. 2020 May; 125(2):121-130.

VANDER BORGHT, M. & WYNS, C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. Clinical biochemistry, v. 62, p. 2-10, 2018.

VENTURELLA, R. *et al.* A modern approach to the management of candidates for assisted reproductive technology procedures. Minerva ginecologica, v. 70, n. 1, p. 69-83, 2017.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO laboratory manual for the examination and progressing of human semen. 5th ed. Geneva: WHO, 2010.