

## Capítulo 11

# INFERTILIDADE

CAROLINA BITTENCOURT ANTUNES<sup>1</sup>  
LETÍCIA REZENDE DUARTE<sup>1</sup>

*1. Discente – Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - MG*

**Palavras Chave:** Infertilidade; Infertilidade feminina; Infertilidade masculina

## INTRODUÇÃO

A fertilidade é a capacidade de conceber uma gravidez clínica diagnosticada. Os principais fatores que influenciam na concepção espontânea são idades dos parceiros, infertilidade relacionada a alguma doença, tempo de não concepção, características não fisiológicas do sêmen tanto por tempo (idade) quanto pela genética do homem e distúrbios endócrinos (VANDER & WYNS, 2018).

### Infertilidade, Subfertilidade e Esterilidade

A infertilidade é caracterizada pela incapacidade de estabelecer uma gravidez após 12 meses de atividades sexuais regulares e sem proteção. Ela é subdividida em primária e secundária. A infertilidade primária é aquela que nunca houve diagnóstico clínico de gravidez, a secundária é aquela em que não é capaz de engravidar, mas, já teve um diagnóstico prévio de gravidez clínica anteriormente. As subdivisões são características tanto masculinas quanto femininas (WHO, 2004; VANDER & WYNS, 2018).

A subfertilidade é um termo semelhante ao da infertilidade pois é definido como qualquer grau ou forma de redução da fertilidade em casais que não tiveram sucesso na concepção. Entretanto, como há inúmeros estigmas na sociedade sobre o termo “infertilidade” é interessante a utilização do termo subfertilidade com os casais pois, gera uma maior tranquilização (WHO, 2004; VANDER & WYNS, 2018). A esterilidade é caracterizada pelo estado de infertilidade permanente enquanto a infertilidade é em um período de tempo estabelecido. (WHO, 2004; VANDER & WYNS, 2018).

A infertilidade inexplicada é definida como a não ocorrência de uma gravidez após 12 meses de relações sexuais desprotegidas sem uma

causa identificada (WHO, 2004; VANDER & WYNS, 2018).

### Epidemiologia

A infertilidade impacta diretamente na saúde, tanto física, quanto psicológica, dos indivíduos e suas famílias, sendo um dos fatores contribuintes para a morbidade reprodutiva. Grande parte dos casais consegue engravidar nos primeiros 3 a 6 meses de tentativa, e cerca de 75% dos casais têm sucesso após 6 meses de tentativa de concepção. Após o primeiro ano de tentativa, cerca de 85% dos casais terão logrado a gravidez. Após dois anos de tentativa de concepção, a chance de sucesso aumenta para cerca de 90% dos casais (REPRODUCTIVE HEALTH INDICATORS, 2006).

A infertilidade define-se, epidemiologicamente, como: “mulheres em idade reprodutiva (15-49 anos), com possibilidade de tornar-se grávidas (não grávidas, sexualmente ativas, sem uso de contraceptivos e não lactantes), as quais reportam insucesso em suas tentativas de engravidar, por dois anos ou mais” (REPRODUCTIVE HEALTH INDICATORS, 2006). Estima-se que 48 milhões de casais e 186 milhões de indivíduos convivem com a infertilidade, globalmente (OMS, 2020). No Brasil, estima-se que cerca de 8 milhões de indivíduos sejam inférteis (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA, 2019).

O Departamento de Assuntos Econômicos e Sociais da ONU apontou que houve uma queda de 3,2 nascimentos por mulher em 1990, para 2,5 em 2019. No que tange ao futuro, a expectativa é de uma contínua baixa de natalidade, podendo chegar a 2,2 nascimentos por mulher até 2050 (ONU, 2019).

Em países considerados desenvolvidos, as taxas de fertilidade têm diminuído decorrente de casamentos tardios, adiamento da gravidez e infertilidade primária (NACHTIGALL, 2006).

Com a crescente participação da mulher no mercado de trabalho, a tendência é o adiamento da geração do primeiro filho pelo casal. A evolução da idade, por sua vez, torna-se um fator que propicia a queda das taxas de fertilidade (FEBRASGO, 2019).

## **Etiologia**

As causas da infertilidade são estimadas em estarem relacionadas 35% a fatores femininos, 30% a fatores masculinos, 20% ao casal e 15% a etiologias não identificáveis (PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, 2015).

## **Etiologia Feminina**

Para ocorrer uma gravidez bem sucedida é necessária uma sequência de eventos completa, sendo essas, ovulação, captura do óvulo por uma das tubas uterinas, fertilização, transporte do óvulo fertilizado até o útero e implantação do óvulo na cavidade uterina. As obstruções tubárias compreendem 35% das causas de infertilidade feminina, as disfunções ovulatórias outros 35%, seguidas de endometriose com 20%, além de 10% idiopáticas (CARSON & KALLEN, 2021; ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS, 2005). A partir disso, descobrindo em qual dessas etapas está deficiente, podemos diagnosticar a causa da infertilidade, facilitando a conduta e o tratamento correto para a infertilidade (VANDER & WYNS, 2018).

Ademais, estima-se que a idade da parceira feminina seja de extrema relevância para estimar as chances de gravidez do casal. Comparativamente, a fertilidade de mulheres ao final dos 30 anos cai em aproximadamente 50%, em relação a mulheres na casa dos 20 anos (VANDER & WYNS 2018).

## **Disfunção Ovulatória**

Os ovários são as glândulas endócrinas do sistema reprodutor feminino. A principal disfunção ovariana que causa a infertilidade é a Insuficiência Ovariana Precoce (IOP) (CARSON & KALLEN, 2021; ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS, 2005). Esta, é conhecida como a menopausa precoce e é caracterizada por amenorreia de 4-6 meses antes dos 40 anos com duas dosagens de FSH altas e uma de estradiol baixa (KARIMOV *et al.*, 2011). As causas relacionadas com a IOP são, na maioria das vezes de origem idiopática, mas, podem estar associadas à genética como síndrome de Turner, translocação do cromossomo X, trissomia do cromossomo X, deleção do cromossomo X, causas ligadas aos genes autossômicos (HEWITT *et al.*, 2013).

## **Disfunção Tubária**

Distúrbios na trompa de falópio podem causar dificuldade ou até mesmo a incapacidade da mulher reproduzir. A tuba ovariana pode estar bloqueada ou danificada e as causas mais comuns para tal são Doença Inflamatória Pélvica provenientes de infecções sexualmente transmissíveis como clamídia, gonorreia ou outro agente infeccioso. E, cirurgia prévia de abdômen ou pelve, incluindo cirurgia de gestação ectópica (MAYO CLINIC, 2019).

## **Disfunção Uterina**

A disfunção uterina apresenta-se como uma das etiologias de infertilidade feminina especialmente em casos de infertilidade secundária. As principais causas de disfunção uterina que acometem a fertilidade são os miomas, pólipos endometriais, sinequias uterinas e adenomiose, que serão discutidas a seguir. O diagnóstico dessas disfunções pode ser realizado através de exames de imagem (tais como ultrassonografia

e histerossalpingografia), ou por meio de histeroscopia, que permite a visualização direta do interior uterino (ZHANG *et al.*, 2019). O tratamento dependerá da etiologia da disfunção uterina, e pode incluir cirurgia, medicamentos hormonais ou técnicas de reprodução assistida (NELSON & LAWLOR, 2016).

## Miomas

Miomas são tumores benignos que se desenvolvem a partir da musculatura lisa uterina, acometendo cerca de 70% das mulheres em idade reprodutiva (SOCIEDADE AMERICANA DE MEDICINA REPRODUTIVA, 2017). Podem gerar prejuízos tanto na concepção e implantação, quanto no desenvolvimento fetal. Isso, pois os miomas podem alterar o ambiente uterino e a vascularização da placenta, levando a uma diminuição na taxa de implantação embrionária e um aumento nas taxas de aborto espontâneo (LIU *et al.*, 2020).

O tamanho e localização dos miomas também são fatores que podem influenciar na infertilidade. Por exemplo, miomas submucosos, que crescem em direção à cavidade uterina, apresentam maior impacto na fertilidade em comparação aos miomas intramurais, que crescem no interior da parede muscular do útero, e os miomas subserosos, que crescem para fora do útero. Isso, pois os miomas podem impedir a passagem do óvulo e/ou do espermatozoide devido à compressão das trompas de Falópio ou alteração da anatomia do útero (OKOLO, 2017).

Em casos em que os miomas estão causando infertilidade, o tratamento por remoção cirúrgica pode ser a melhor recomendação. Entretanto, dependerá do tamanho, localização e sintomas apresentados, sendo relevante a recomendação profissional adequada. A miomectomia laparoscópica tende a ter maior eficácia na melhora das taxas de gravidez em mulheres com miomas submucosos (MARA *et al.*, 2020).

## Pólipos endometriais:

Os pólipos endometriais são crescimentos anormais do revestimento interno do útero e podem interferir na implantação embrionária (OYELESE & KASINGA, 2015). Os mecanismos pelos quais os pólipos endometriais podem culminar na infertilidade feminina ainda não são completamente esclarecidos, entretanto, podem incluir alterações na receptividade endometrial e na vascularização e fluxo sanguíneo uterino, principalmente (MEHTA *et al.*, 2014).

Estes pólipos podem ser associados tanto a uma redução do sucesso nas tentativas naturais de gravidez (DE ANGELIS *et al.*, 2019), quanto em casos de fertilização in vitro (FIV) (KAUSIUS *et al.*, 2018). Estudos recentes têm apontado que a remoção dos pólipos endometriais por histeroscopia pode melhorar as taxas de gravidez em mulheres com infertilidade idiopática (ZHANG *et al.*, 2021), do mesmo modo que retirá-los antes da realização da FIV, melhoram as taxas de implantação embrionária e gravidez clínica (KARACA *et al.*, 2016).

## Sinequias

As sinequias - ou aderências uterinas, também enquadradas como Síndrome de Asherman, são áreas de tecido cicatricial que se formam no interior do útero, muitas vezes como resultado de uma lesão ou trauma na região (SARAVELLOS *et al.*, 2011). Essas aderências podem causar problemas de fertilidade ao afetar a capacidade do útero de funcionar adequadamente durante a ovulação, a implantação do embrião e a gravidez (MUNRO *et al.*, 2019). Geralmente, esse processo cicatricial decorre após aborto ou curetagem uterina, e pode obstruir a cavidade uterina e dificultar a implantação do embrião (BRAUN *et al.*, 2019).

Os sintomas das sinequias uterinas incluem períodos menstruais irregulares, dor pélvica,



aborto espontâneo recorrente e infertilidade. Além da clínica, o diagnóstico dessas aderências é realizado através do exame de histerossalpingografia (HSG). As sinequias uterinas aparecem, neste exame, como áreas de preenchimento reduzido no útero (FERNANDEZ *et al.*, 2018).

O tratamento das sinequias uterinas pode incluir histeroscopia cirúrgica, que consiste na remoção das aderências uterinas através de um endoscópio. A FIV pode apresentar-se enquanto outra opção de tratamento, uma vez que a transferência de embriões diretamente para o útero pode ajudar a contornar as sinequias uterinas e aumentar as chances de gravidez (PABUCCU & GOMEL, 2011).

### Adenomiose

A adenomiose é uma condição em que o tecido endometrial cresce na camada muscular do útero, podendo causar dor e infertilidade (GORDTS *et al.*, 2018). Seus sintomas variam amplamente, e incluem dor pélvica e sangramento menstrual intenso e irregular (BULLETTI *et al.*, 2010).

A adenomiose afeta a função do útero de várias maneiras, incluindo a redução da espessura do endométrio, a interferência na migração do esperma, a alteração da contratilidade uterina e a redução da implantação embrionária. Além disso, a adenomiose pode levar a um ambiente inflamatório no útero, que pode afetar a qualidade do óvulo e do embrião (VERCELLINI *et al.*, 2016).

### Disfunção pélvica

As disfunções pélvicas são um grupo de condições que afetam a estrutura e a função da pelve feminina, incluindo a musculatura, ligamentos e nervos. Essas condições podem ter um papel importante na infertilidade feminina, afetando a ovulação, a fertilização e a implantação

do embrião. Um diagnóstico precoce e um tratamento adequado são fundamentais, a fim de melhorar as chances de concepção.

Algumas disfunções pélvicas comuns incluem endometriose, síndrome dos ovários policísticos (SOP), aderências pélvicas e disfunção do assoalho pélvico.

#### Endometriose

A endometriose é uma condição em que o tecido endometrial cresce externamente ao útero, provocando quadro de dor e podendo levar à infertilidade (DE MARQUI, 2014). A endometriose pode levar à formação de aderências pélvicas que podem interferir na mobilidade das trompas de Falópio e impedir a fertilização do óvulo. Estudos sugerem que a endometriose afeta cerca de 10% das mulheres em idade reprodutiva e pode levar à infertilidade em até 50% dos casos (BROSENS *et al.*, 2019).

#### Síndrome dos Ovários Policísticos

A SOP é outra disfunção pélvica que pode afetar a fertilidade feminina. Ela é caracterizada pela presença de cistos nos ovários e pode causar irregularidades menstruais, hiperandrogenismo e infertilidade. Mulheres com SOP têm uma taxa de infertilidade cerca de três vezes maior do que mulheres sem essa condição (ROTTERDAM ESHRE/ASRM-SPONSORED PCOS CONSENSUS WORKSHOP GROUP, 2004).

#### Aderências pélvicas

As aderências pélvicas podem ser causadas por cirurgias anteriores ou infecções pélvicas, e podem afetar a fertilidade feminina. Essas aderências podem interferir na mobilidade das trompas de Falópio e impedir a fertilização do óvulo. Mulheres com aderências pélvicas têm uma taxa de sucesso na FIV significativamente menor em comparação com mulheres sem essa condição (DECHAUD *et al.*, 2003).

### Disfunção do assoalho pélvico

A disfunção do assoalho pélvico, que pode ocorrer devido a trauma durante o parto ou enfraquecimento dos músculos pélvicos, também pode afetar a fertilidade feminina. O assoalho pélvico é responsável por sustentar o útero e os órgãos reprodutivos e, quando enfraquecido, pode causar prolapso uterino e outras complicações que podem interferir na fertilidade (ME-MON *et al.*, 2017).

### Etiologia masculina

Em até 50% dos casais inférteis, ao menos um fator masculino é apontado como parte das causas da falha de concepção pelo casal. A etiologia da infertilidade masculina pode ser decorrente de fatores congênitos, adquiridos ou idiossincráticos. Dessa forma, as alterações genéticas, comportamentais e ambientais; disfunções hormonais; malformações do sistema reprodutor masculino; doenças testiculares e do cordão espermático; entre outras causas oriundas de outros órgãos, que podem impactar negativamente na saúde reprodutiva do indivíduo. As Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST's) também estão atreladas à infertilidade masculina (Smith *et al.*, 1988). Já fatores como a obesidade ou diabetes, por exemplo, podem comprometer a subfertilidade masculina. Isso, pois, indivíduos com síndromes metabólicas podem vir a desenvolver hipogonadismo, fragmentação do DNA espermático e azoospermia não-obstrutiva (Boreri *et al.*, 2019).

As diferentes etiologias são enquadradas em fatores pré-testiculares, testiculares e pós-testiculares, que são classificados por meio de exames, como o espermograma - que realiza a análise do sêmen. Tendo isto em vista, algumas etiologias que podem justificar a infertilidade masculina são: Alterações genéticas; História familiar de *diabetes mellitus* (pode levar à ejaculação retrógrada ou à ausência da emissão seminal);

Varicocele (dilatação excessiva das veias do testículo); Torção testicular (pode resultar em isquemia testicular e consequente interrompimento da produção de espermatozoides); Criptorquidia (ausência do testículo na bolsa escrotal) unilateral ou bilateral; Infecções do trato genital masculino (podem levar à obstrução do trato reprodutivo); História prévia de trauma testicular; Pacientes tratados com quimioterapia ou radioterapia; Cirurgias vesicais, pélvicas, retroperitoneais e transuretrais; Orquite pós-caxumba pós-puberal; Febre, viremia ou bacteremia recente; Síndromes adreno-genitais; Hipogonadismo; ISTs (FEBRASGO, 1997).

### Fatores

#### Fatores Psicológicos

Os fatores psicológicos também podem ter uma influência significativa no desenvolvimento da infertilidade em homens e mulheres. A infertilidade pode ser uma experiência muito estressante e emocionalmente desafiadora para muitos casais. O diagnóstico de infertilidade pode levar a sentimentos de tristeza, raiva, frustração e culpa, que podem afetar a saúde mental e a qualidade de vida (EBBESSEN *et al.*, 2009).

Estudos têm mostrado que os fatores psicológicos podem afetar a fertilidade em homens e mulheres. O estresse, por exemplo, pode afetar a ovulação em mulheres e a produção de espermatozoides em homens. O estresse crônico também pode afetar a resposta do sistema imunológico, o que pode prejudicar a fertilidade (DOMAR *et al.*, 2011; POOK & KRAUSE, 2008).

Outros fatores psicológicos, como ansiedade e depressão, também podem afetar negativamente a fertilidade. A ansiedade pode levar a alterações hormonais e afetar a ovulação em mulheres, enquanto a depressão pode afetar o desejo sexual e o interesse pela reprodução (PASCH *et al.*, 2012).

Além disso, os fatores psicológicos também podem afetar o tratamento da infertilidade. O estresse emocional pode afetar a aderência ao tratamento e a resposta aos medicamentos. A ansiedade e a depressão também podem afetar a capacidade de tomar decisões e a adesão às terapias recomendadas (MATSUMOTO *et al.*, 2013).

### **Fatores Ambientais**

Os fatores ambientais são considerados um dos principais fatores que podem interferir na fertilidade masculina e feminina. Os seres humanos são expostos a diversas substâncias químicas e físicas presentes no ambiente, que podem afetar negativamente a saúde reprodutiva. Algumas dessas substâncias podem ser encontradas em alimentos, água, ar e produtos de uso diário, como produtos químicos domésticos, produtos de higiene pessoal e cosméticos (BUCK LOUIS, 2014).

Os efeitos dos fatores ambientais na infertilidade podem ser de curto ou longo prazo. As exposições de curto prazo podem ser causadas por substâncias químicas presentes no ambiente de trabalho, incluindo produtos químicos usados na agricultura, indústria química e em outros setores. Já as exposições de longo prazo podem ser causadas por substâncias químicas presentes em alimentos, água e produtos de uso diário (HANSEN *et al.*, 2008).

Vários estudos têm sugerido que a exposição a determinadas substâncias químicas pode afetar negativamente a fertilidade masculina e feminina. Os disruptores endócrinos, por exemplo, são substâncias químicas que podem interferir no sistema endócrino e afetar a produção de hormônios sexuais, o que pode levar a problemas de fertilidade. Essas substâncias podem ser encontradas em produtos químicos domésticos, plásticos, produtos de limpeza, pesticidas e

alimentos (UNITED NATIONS ENVIRONMENT PROGRAMME. STATE OF THE SCIENCE OF ENDOCRINE DISRUPTING CHEMICALS, 2012; HAUSER *et al.*, 2015).

Além dos disruptores endócrinos, outros fatores ambientais também podem interferir na fertilidade, como a exposição à radiação, a poluição do ar e da água, o tabagismo e o consumo de álcool e drogas ilícitas (PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, 2012).

É importante destacar que a exposição a esses fatores ambientais não afeta todas as pessoas da mesma forma, e alguns indivíduos podem ser mais suscetíveis a essas exposições do que outros. Por isso, é fundamental que os profissionais de saúde estejam atentos a esses fatores e questionem sobre possíveis exposições durante a avaliação da fertilidade.

### **Fatores Endócrinos**

O sistema endócrino é responsável pela produção e regulação dos hormônios em nosso corpo, e qualquer desequilíbrio nesse sistema pode afetar negativamente a fertilidade tanto em homens quanto em mulheres (CENA *et al.*, 2020).

Na mulher, um dos principais fatores endócrinos que pode interferir na fertilidade é a síndrome dos ovários policísticos (SOP). Outro fator endócrino relevante é a disfunção da tireoide. Tanto o hipotireoidismo quanto o hipertireoidismo podem afetar a fertilidade. O hipotireoidismo pode causar ciclos menstruais irregulares, amenorreia e até mesmo anovulação. Já o hipertireoidismo pode levar a ciclos menstruais curtos e irregulares, aumentando as chances de dificuldade em conceber (GAROLLA *et al.*, 2021).

Nos homens, a principal causa de infertilidade relacionada a fatores endócrinos é a disfunção testicular. A produção inadequada de hormônios sexuais masculinos, como a testosterona, pode afetar negativamente a qualidade e quantidade de espermatozoides produzidos. Além disso, desequilíbrios hormonais como a elevação do hormônio prolactina também podem interferir na produção de espermatozoides (SKAKKEBÆK *et al.*, 2021).

É importante ressaltar que outros fatores endócrinos também podem contribuir para a infertilidade, como a hiperprolactinemia, a deficiência de hormônios gonadotróficos e distúrbios da glândula adrenal. Além disso, condições como diabetes, obesidade e síndrome metabólica, que envolvem alterações hormonais, podem influenciar na fertilidade tanto em homens quanto em mulheres (CENA *et al.*, 2020).

A avaliação dos fatores endócrinos é fundamental na investigação da infertilidade. Para isso, exames laboratoriais específicos podem ser solicitados a fim de avaliar os níveis hormonais e identificar possíveis desequilíbrios (SKAKKEBÆK *et al.*, 2021).

## Abordagem

A possibilidade de escolha entre número de filhos, tempo para sua concepção e espaçamento entre eles compõem direitos humanos essenciais. A concretização desses direitos, por sua vez, é contraposta pela infertilidade. Por isso, a abordagem da infertilidade torna-se fundamental para garantir os direitos de indivíduos e casais de constituírem uma família (ZEGERS-HOCHSCHILD *et al.*, 2013).

O gerenciamento da infertilidade e cuidados de fertilidade perpassam uma série de populações, como casais hetero e homoafetivos, indivíduos inativos sexualmente e indivíduos com condições médicas específicas (como casais HIV-discordantes e pacientes que já realizaram

quimioterapia). Entretanto, é relevante ressaltar que as desigualdades de acesso aos serviços de saúde afetam diretamente populações de baixa renda, solteiros, analfabetos e desempregados, por exemplo, impedindo os cuidados adequados para a abordagem da infertilidade para essas e demais comunidades marginalizadas (INHORN *et al.*, 2015).

A atenção para a realidade social em torno do medo da infertilidade, que, decorrente da desinformação, leva indivíduos de ambos os sexos a evitarem o uso de contraceptivos. Isso é decorrente de pressões sociais para provação da fertilidade e alto valor cultural da gravidez em algumas comunidades (RUTSTEIN & SHAH, 2004). Portanto, a abordagem desses pacientes deve ir além das paredes do consultório, devendo-se ter intervenções educativas e de conscientização da população acerca do tema (WHO, 2020).

Outro fator que deve ser considerado na abordagem da infertilidade para além do âmbito clínico está na mitigação da desigualdade de gênero - já que as mulheres normalmente são vistas como as inférteis da relação. Dessa forma, podem vir a sofrer violência doméstica, divórcio, estresse emocional, ansiedade, depressão, estigma social e baixa autoestima. Cabe ressaltar, entretanto, que pacientes de ambos os sexos são afetados pela infertilidade. Por isso, é tão relevante trazer o assunto “infertilidade” à tona para a população, de forma educativa (WHO, 2020).

## Abordagem inicial:

Para se realizar a abordagem inicial da infertilidade, esta deve ser investigada em ambos os parceiros. É importante ter em vista que abordagem do casal infértil deve cumprir critérios individualizados e personalizados a cada casal, a se iniciar pela anamnese e um exame físico bem detalhado de cada cônjuge (PRACTICE



COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, 2017).

Na anamnese do casal, deve-se buscar informações a respeito do tempo em que estão tentando a gravidez sem sucesso, frequência coital, exames prévios e tratamentos já realizados. É relevante identificar se há queixa de infertilidade em relações prévias, avaliando se ex-parceiros tiveram descendentes ao constituir novas uniões; além de histórico familiar de outros membros com infertilidade. Por fim, deve-se questionar etilismo, tabagismo, índice de massa corpórea (IMC), histórico de diabetes e de hipertensão de cada um dos parceiros, pois tais fatores podem estar relacionados com a redução da taxa de fertilidade (PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, 2017).

### **Importância da História Clínica**

A história clínica é uma das principais ferramentas utilizadas por médicos para avaliar a saúde de seus pacientes. Quando se trata de pacientes inférteis, ela é ainda mais crucial, uma vez que pode fornecer informações importantes sobre a saúde reprodutiva do paciente e ajudar a identificar a causa da infertilidade (WHO, 2023).

Ao realizar uma consulta com um paciente infértil, o médico deve obter informações detalhadas sobre a história médica e reprodutiva do paciente. Isso inclui perguntas sobre a idade do paciente, a duração da infertilidade, a frequência e a regularidade das relações sexuais, bem como sobre a existência de problemas de saúde prévios ou doenças crônicas que possam estar relacionadas à infertilidade (PANDEY *et al.*, 2010).

Além disso, o médico também pode fazer perguntas sobre o estilo de vida do paciente, incluindo o consumo de álcool e tabaco, o uso de drogas, a dieta e o exercício físico. Essas informações podem ajudar a identificar fatores de risco que podem estar contribuindo para a infertilidade (WHO, 2023).

Outra parte importante da história clínica é a avaliação da história reprodutiva do paciente. O médico deve perguntar sobre a existência de gestações prévias, abortos espontâneos, partos prematuros ou nascimentos de bebês com anomalias congênitas. Essas informações podem ajudar a identificar possíveis causas de infertilidade, como problemas com a implantação do embrião ou anormalidades genéticas (AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, 2019).

A história clínica também pode ajudar o médico a determinar se o paciente tem algum problema de saúde subjacente que possa estar contribuindo para a infertilidade. Isso pode incluir problemas hormonais, como a síndrome do ovário policístico, ou problemas estruturais, como obstruções nas tubas uterinas ou nos ductos deferentes. (AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, 2019).

### **Diagnóstico**

A avaliação da história clínica do paciente é geralmente o primeiro passo no diagnóstico da infertilidade. Durante a anamnese, deve-se questionar ao paciente sobre a duração da infertilidade, a frequência e o momento das relações sexuais, e se há alguma condição médica pré-existente ou história de cirurgia pélvica (PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, 2012).

Os exames de sangue e imagem também são comumente usados para ajudar a diagnosticar a infertilidade. Os exames de sangue são úteis para a avaliação do perfil hormonal da paciente, incluindo os hormônios ovarianos. Dessa forma, auxiliam na identificação de possíveis distúrbios hormonais que possam estar afetando a fertilidade (AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, 2015). Enquanto aos exames de imagem, a ultrassonografia transvaginal pode ser usada para avaliar a anatomia e a morfologia dos órgãos reprodutivos, incluindo os ovários, útero e trompas de falópio. Essa técnica pode ajudar a detectar condições como cistos ovarianos, miomas uterinos, pólipos ou anormalidades uterinas (AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, 2017). A histerossalpingografia também é outro exame imagiológico, que permite a avaliação da permeabilidade das trompas e a anatomia do útero. Esse exame pode ajudar a detectar obstruções ou anormalidades nas trompas de falópio (PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, 2017).

Além destes, o espermograma pode ser utilizado para avaliar a saúde e qualidade do espermatozoide. Esse exame analisa características como contagem de espermatozoides, motilidade, morfologia e volume do ejaculado, e possibilita uma boa avaliação da capacidade reprodutiva do homem (WHO, 2010).

O diagnóstico da infertilidade envolve, então, uma avaliação completa da história clínica do paciente, exame físico, exames de sangue e imagem, e testes de fertilidade. É relevante que os pacientes que estão tendo dificuldades para engravidar consultem um médico especialista em fertilidade para ajudar a identificar possíveis causas subjacentes e opções de tratamento.

## Tratamento

O tratamento da infertilidade tanto feminina quanto masculina dependerá de sua etiologia. Alguns casos, inclusive, podem envolver o tratamento de ambos os parceiros (THONNEAU *et al.*, 1991).

De modo geral, os tratamentos para a infertilidade feminina vão incluir medicamentos para induzir a ovulação, cirurgia para corrigir problemas estruturais, ou tratamentos de reprodução assistida, como inseminação intrauterina (IIU) ou FIV (PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, 2018). Os tratamentos para a infertilidade masculina, por outro lado, podem incluir cirurgia para corrigir problemas estruturais ou tratamentos de reprodução assistida - no caso, a injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), que é eficaz para homens com azoospermia. Além disso, podem ser utilizados no tratamento, medicamentos para melhorar a qualidade do espermatozoide. (BRUGH & LIPSHULTZ, 2004; ESTEVES & AGARWAL, 2015)

## Inseminação intrauterina (IIU)

É também conhecida como inseminação artificial. Consiste na introdução de espermatozoides processados e concentrados, diretamente no interior uterino durante o período fértil da mulher, e é comumente associado a uma terapia de hiperestimulação ovulatória (THE ESHRE CAPRI WORKSHOP GROUP, 2009).

É um procedimento indicado em casos em que há impedimento de os espermatozoides alcançarem as trompas de Falópio, alterações cervicais que dificultam a passagem e em casos de alterações ovulatórias. Além disso, a IIU é, também, muito indicada para casos em que o parceiro apresenta baixa contagem de espermatozoides (THE ESHRE CAPRI WORKSHOP GROUP, 2009).

## **Fertilização In Vitro (FIV):**

A FIV é uma técnica de reprodução assistida que oferece esperança para casais que têm dificuldade em conceber um filho. É um procedimento complexo que envolve a união do óvulo e do espermatozoide em um ambiente controlado fora do corpo, em laboratório, para criar embriões que serão transferidos para o útero da mulher (PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, 2018).

A FIV é geralmente recomendada em casos de infertilidade causada por problemas como obstrução das tubas uterinas, baixa contagem ou qualidade do espermatozoide, endometriose ou problemas de ovulação. Também pode ser uma opção para mulheres mais velhas que apresentam diminuição da reserva ovariana (PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, 2018).

O processo de FIV envolve várias etapas principais. Primeiramente, a mulher passa por um tratamento hormonal para estimular a produção de vários óvulos em seus ovários. Em seguida, os óvulos são coletados por meio de um procedimento minimamente invasivo chamado punção folicular. Os espermatozoides, obtidos através da ejaculação ou por aspiração direta do epidídimo ou testículo, são preparados e selecionados para serem combinados com os óvulos em uma placa de cultura. A fecundação ocorre quando os espermatozoides penetram os óvulos (BRUGH & LIPSHULTZ, 2004; PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, 2018).

Os embriões resultantes são monitorados em laboratório durante alguns dias para avaliar seu desenvolvimento. Geralmente, um ou mais embriões de boa qualidade são selecionados

para a transferência para o útero da mulher. O número de embriões transferidos depende de vários fatores, como a idade da mulher e as características do embrião (BRUGH & LIPSHULTZ, 2004; PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, 2018).

Após a transferência, a mulher pode ser orientada a tomar medicamentos para auxiliar na implantação do embrião no útero. Duas semanas após a transferência, é realizado um teste de gravidez para verificar se ocorreu a implantação e o início de uma gestação (BRUGH & LIPSHULTZ, 2004; PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, 2018).

É importante ressaltar que o processo de FIV pode envolver desafios emocionais e financeiros significativos. As taxas de sucesso variam de acordo com vários fatores, como a idade da mulher, a qualidade dos óvulos e espermatozoides, e a experiência da clínica de fertilidade. Os casais devem discutir com seus médicos as expectativas e os riscos envolvidos no procedimento (DOODY, 2021).

Além disso, é fundamental que os casais recebam apoio emocional durante todo o processo, pois a FIV pode ser estressante e emocionalmente desafiadora (PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, 2018).

## **Injeção citoplasmática de Espermatozoides (ICSI):**

A ICSI é uma técnica avançada de reprodução assistida utilizada para tratar casos de infertilidade masculina severa ou quando outras técnicas de FIV não são eficazes (THONNEAU, 1991). Essa técnica consiste na introdução direta de um espermatozoide dentro do óvulo, com o objetivo de facilitar a fertilização (ESTEVES & AGARWAL, 2015).

A ICSI é geralmente recomendada em situações em que há baixa contagem de espermatozoides, baixa motilidade espermática, morfologia espermática anormal ou em casos de obstrução no ducto deferente. Também pode ser uma opção quando foram obtidos poucos ou nenhum espermatozoide através da ejaculação, sendo necessário realizar uma extração cirúrgica de espermatozoides do epidídimo ou testículo (THE ESHRE CAPRI WORKSHOP GROUP, 2009).

O procedimento da ICSI envolve algumas etapas fundamentais. Primeiramente, é realizada uma estimulação ovariana na mulher para promover o desenvolvimento de múltiplos óvulos. Em seguida, os óvulos são coletados por meio de uma punção folicular, um procedimento minimamente invasivo (BRUGH & LIPSHULTZ, 2004).

Em seguida, os espermatozoides são obtidos através da ejaculação, aspiração do epidídimo ou biópsia testicular, dependendo da situação específica do casal. Os espermatozoides são selecionados e preparados cuidadosamente para garantir a escolha dos melhores para a injeção (BRUGH & LIPSHULTZ, 2004).

Usando uma micropipeta, um único espermatozoide é selecionado e injetado diretamente no citoplasma do óvulo. Após a injeção, os óvulos são cultivados em laboratório, onde é possí-

vel monitorar o processo de fertilização e o desenvolvimento embrionário (BRUGH & LIPSHULTZ, 2004).

Após a transferência embrionária, a mulher pode ser orientada a tomar medicamentos para apoiar a implantação do embrião no útero. Um teste de gravidez é realizado aproximadamente duas semanas após a transferência para verificar se ocorreu a implantação e se a gestação se iniciou (BRUGH & LIPSHULTZ, 2004).

A ICSI tem sido uma técnica bem-sucedida no tratamento da infertilidade masculina, permitindo a fertilização e a obtenção de embriões mesmo em casos de baixa qualidade ou quantidade de espermatozoides. No entanto, é importante considerar que a ICSI não garante a gravidez e pode estar associada a riscos, como a possibilidade de danos aos óvulos ou embriões durante o processo de injeção (BRUGH & LIPSHULTZ, 2004).

É fundamental que o casal receba aconselhamento adequado por parte dos profissionais de saúde e esteja ciente dos riscos, benefícios e limitações da ICSI. Um acompanhamento médico especializado e um suporte emocional adequado durante todo o processo são essenciais para ajudar o casal a lidar com as questões relacionadas à infertilidade e aumentar suas chances de sucesso (PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, 2018).



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertility and Sterility*, v. 103, n. 6, p. e44-e50, 2015. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.03.019

AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. Disponível em: <[https://www.asrm.org/globalassets/asrm/asrm-content/news-and-publications/practice-guidelines/for-non-members/diagnostic\\_evaluation\\_of\\_the\\_infertile\\_female-a\\_committee\\_opini-on-noprint.pdf](https://www.asrm.org/globalassets/asrm/asrm-content/news-and-publications/practice-guidelines/for-non-members/diagnostic_evaluation_of_the_infertile_female-a_committee_opini-on-noprint.pdf)>. Acesso em 2 abr 2023.

BOERI, L. *et al.* Undiagnosed prediabetes is highly prevalent in primary infertile men - results from a cross-sectional study. *BJU International*, v. 123, p. 1070-77, 2019. doi: 10.1111/bju.14558.

BRAUN, T. *et al.* Clinical management of Asherman syndrome. *Journal of Experimental & Clinical Assisted Reproduction*, v. 16, n. 1, p. 1-8, 2019.

BROSENS, I. *et al.* Endometriosis in adolescents is a hidden, progressive and severe disease that deserves attention, not just compassion. *Human Reproduction*, 34(11), 2029-2032. doi: 10.1093/humrep/det243

BRUGH, V.M. & LIPSHULTZ, L.I. Male factor infertility: evaluation and management. *Medical Clinics of North America*, v.88, n. 2, p. 367-385, 2004. doi: 10.1016/S0025-7125(03)00150-0

BULLETTI, C. *et al.* Endometriosis and infertility. *Journal of assisted reproduction and genetics*, v. 27, n. 8, p. 441-447, 2010. doi: 10.1007/s10815-010-9436-1

CARSON, S.A. & KALLEN, A.N. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA*, v. 326, n. 1, p. 65-76, 6 jul. 2021. doi: 10.1001/jama.2021.4788

CENA, H. *et al.* Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility: A New Avenue for GLP-1 Receptor Agonists. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 105, n. 8, p. e2695-e2709, 22 de maio, 2020. doi: 10.1210/clinem/dgaa285.

DE ANGELIS, C. *et al.* Endometrial polyps and reproductive outcome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, v. 25, n. 5, p. 582-599, 2019.

DOMAR, A.D. *et al.* Impact of a group mind/body intervention on pregnancy rates in IVF patients. *Fertility and Sterility*, v. 95, n.7, p. 2269-2273, 2011. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.03.046

DOODY, K.J. Infertility Treatment Now and in the Future. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, v. 48, n. 4, p. 801-812, dez. 2021. doi: 10.1016/j.ogc.2021.07.005

EBBESSEN, S.M. *et al.* Stressful life events are associated with a poor in-vitro fertilization (IVF) outcome: a prospective study. *Human Reproduction*, v. 24, n. 9, p. 2173-2182, 2009. doi: 10.1093/humrep/dep185.

ESTEVEZ, S. C., & AGARWAL, A. Reproductive outcomes, including neonatal data, following sperm injection in men with obstructive and nonobstructive azoospermia: case series and systematic review. *Clinicalics*, v. 70, n .7, p. 921-937, 2015. doi: 10.6061/clinics/2013(Sup01)16.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (FEBRASGO). Pro-pedêutica básica da infertilidade conjugal. São Paulo: FEBRAS - GO, 2018 (Protocolo FEBRASGO - Ginecologia, no. 46/Comissão Nacional Especializada em Reprodução Humana).

FERNANDEZ, H. *et al.* Asherman's syndrome/uterine synechiae: An update. *International Journal of Women's Health*, v. 19, p. 597-603, 2018.

GAROLLA, A. *et al.* Practical Clinical and Diagnostic Pathway for the Investigation of the Infertile Couple. *Frontiers in Endocrinology*, v. 11, 19 jan. 2021. doi:10.3389/fendo.2020.591837

GORDTS, S. *et al.* Symptoms and classification of adenomyosis, with the place of hysteroscopy in diagnosis. *Fertility and Sterility*, v. 109, n. 3, p. 389-396, 2018. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.006.

HANSEN, C.A. *et al.* The effect of ambient air pollution during early pregnancy on fetal ultrasonic measurements during mid-pregnancy. *Environmental Health Perspectives*, v. 116, n. 3, p. 362-369, 2008. doi: 10.1289/ehp.10720.

HAUSER, R. *et al.* Male reproductive disorders, diseases, and costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 100, n. 4, p. 1267-1277, 2015. doi: 10.1210/jc.2014-4325

HEWITT, J.K. *et al.* Fertility in Turner syndrome. *Clinical Endocrinology (Oxf)*, v. 79, n. 5, p. 606-14, 2013. doi: 10.1111/cen.12288

INHORN, M.C. & PATRIZIO, P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Human Reproduction Update*, v. 21, n. 1, p. 411-26, 2015. doi: 10.1093/humupd/dmv016.

KARIMOV, C.B. *et al.* Increased frequency of fragile X-associated primary ovarian insufficiency in infertile women with evidence of impaired ovarian function. *Human Reproduction*, v. 26, n. 8, p. 2077-83, 2011. doi: 10.1093/humrep/der168.

MATSUMOTO, Y. *et al.* Association between anxiety and fertilization rate in in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*, v. 13, p. 90, 2013.

MAYO CLINIC. Female infertility - Symptoms and causes. Disponível em: <<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/female-infertility/symptoms-causes/syc-20354308>>. Acesso em: 17 mai. 2023.

NACHTIGALL, R.D. International disparities in access to infertility services. *Fertility and Sterility*, v. 85, n. 4, p. 871-5, 2006. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.08.066.

NELSON, S.M., & LAWLOR, D.A. Predicting pregnancy complications and outcomes in women with polycystic ovary syndrome: The need for a multidisciplinary approach. *Obstetric Medicine*, v. 9, n. 3, p. 133, 2016.

PABUCCU, R. & GOMEL, V. Perioperative Strategies to Prevent Reproductive Failure after Operative Hysteroscopy. *Obstetrics and Gynecology International*, article ID 809759 2011, vol. 2011.

PANDEY, S. *et al.* The impact of female obesity on the outcome of fertility treatment. *Journal of Human Reproductive Sciences*, v. 3, n. 2, p. 62-67, 2010. doi: 10.4103/0974-1208.69332

PASCH, L.A. *et al.* Psychological distress and in vitro fertilization outcome. *Fertility and Sterility*, v. 98, n. 2, p. 459-464, 2012. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.05.023.

POOK, M. & KRAUSE, W. Psychological factors in male infertility. *Andrologia*, v. 40, n. 2, p. 72-80, 2008.

PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertility and Sterility*, v. 98, n. 2, p. 302-307, 2012.

PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. Treatment of female infertility. *Fertility and Sterility*, v. 110, n. 4, p. 690-693, 2018.

PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertility and Sterility*, v. 103, n. 3, p. e44-e50, 2015.

PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. Effects of smoking on fertility and pregnancy: a committee opinion. *Fertility and Sterility*, v. 98, n. 6, p. 1400-1406, 2012.

ROTTERDAM ESHRE/ASRM-SPONSORED PCOS CONSENSUS WORKSHOP GROUP. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, v. 81, n. 1, p. 19-25, 2004. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.10.004.

ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, v. 67, n. 1, p. 145-145, 23 ago. 2005.

RUTSTEIN, S.O. & SHAH, I.H. *Infecundity infertility and childlessness in developing countries*. Geneva: World Health Organization 2004.

SKAKKEBÆK, N. E. *et al.* Environmental factors in declining human fertility. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 18, n. 3, p. 139-157, 15 dez. 2021. doi: 10.1038/s41574-021-00598-8.

SMITH, P.B. *et al.*, Predominante sexually transmitted diseases among different age and ethnic groups of indigent sexually active adolescents attending a family planning clinic, *Journal of Adolescent Health Care*, n. 9, n. 4, p. 291-295, 1988. doi: 10.1016/0197-0070(88)90252-5.

KARACA, T. *et al.*, "The impact of hysteroscopic polypectomy on IVF outcome in patients with a history of implantation failure or recurrent pregnancy loss," *Journal of assisted reproduction and genetics* vol. 33, no. 2, pp. 253-259, Feb. 2016.

THE ESHRE CAPRI WORKSHOP GROUP. Intrauterine Insemination. *Human Reproduction Update*, v. 1, n. 1, p. 1-13, 2009. doi: 10.1093/humupd/dmp003.

THONNEAU, P. *et al.* Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Human Reproduction*, v. 6, n. 6, p. 811-816, 1991. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a137433.

UNITED NATIONS ENVIRONMENT PROGRAMME. State of the science of endocrine disrupting chemicals - 2012. United Nations Environment Programme. Disponível em: <https://www.unep.org/resources/report/state-science-endocrine-disrupting-chemicals-2012-sum-mary-all-chapters>. Acesso em: 2 abr. 2023.

VANDER, M. & WYNS, C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical Biochemistry*, v. 62, p. 2-10, dez. 2018. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012.

WHO - World Health Organization. *Laboratory manual for the examination and processing of human semen* (5th ed.). Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2010.

WHO - World Health Organization. Infertility definitions and terminology. World Health Organization. 2004. Disponível em: <https://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/>. Acesso em: 2 abr. 2023.

WHO - World Health Organization. Infertility. 2020. Disponível em: <https://redlara.com/images/arquivo/Infertility.pdf>. Acesso em: 17 mai. 2023.

WHO - World Health Organization. Infertility. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>. Acesso em: 2 abr. 2023.

WHO - World Health Organization. *Reproductive Health Indicators: guidelines for their generation, interpretation and analysis for global monitoring*. 2006. Disponível em: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43185/924156315X\\_eng.pdf%3Bjsessionid=B3AFE3C919839FAB0AB3390A0B8AB2AD?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43185/924156315X_eng.pdf%3Bjsessionid=B3AFE3C919839FAB0AB3390A0B8AB2AD?sequence=1). Acesso em: 17 mai. 2023.

ZEGERS-HOCHSCHILD, F. *et al.* Human rights to in vitro fertilization. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, v. 123, n. 1, p. 86-89, 2013. doi:10.1016/j.ijgo.2013.07.001