

INFERTILIDADE CONJUGAL

Paula Andrea de Albuquerque Salles Navarro

Professora Doutora – Setor de Reprodução Humana - Departamento de Ginecologia e Obstetrícia - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP

Diretora do Laboratório de Reprodução Assistida do HC de Ribeirão Preto

Rui Alberto Ferriani

Professor Titular – Departamento de Ginecologia e Obstetrícia - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP

Chefe do Setor de Reprodução Humana do HC de Ribeirão Preto

Wellington de Paula Martins

Doutor em Ciências pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo

Médico Assistente do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto - Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Yuri Túlio Dantas Andrez Nobre

Doutor em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo

Médico Assistente da Disciplina de Urologia – Departamento de Cirurgia e Anatomia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP

INTRODUÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

Segundo a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM) a infertilidade é uma doença, definida pela incapacidade de se obter uma gestação bem sucedida após doze meses ou mais de intercurso sexual regular sem uso de métodos contraceptivos (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2008). A avaliação mais precoce do casal e o tratamento da infertilidade conjugal podem ser justificados com base na história clínica, achados físicos e diagnósticos pregressos de afecções passíveis de promoverem redução da fertilidade natural, como será abordado a seguir.

As recomendações relativas à avaliação básica do casal infértil vêm sofrendo modificações nos últimos anos, sobretudo com a utilização mais rotineira dos procedimentos de Reprodução Assistida (TRA) para o tratamento da infertilidade conjugal. Aquele clássico conceito de que todos os casais inférteis devem passar por toda uma

propedêutica básica vem cedendo lugar a uma abordagem racional, ou seja, baseada na individualização e análise da relação custo-benefício de se realizar cada intervenção propedêutica e de se postergar ou não o início das intervenções terapêuticas específicas. Neste sentido, abordaremos os principais aspectos relativos à propedêutica básica dos casais inférteis, considerando a relação custo-benefício, assim como os princípios do tratamento da infertilidade conjugal.

As consequências da infertilidade conjugal nem sempre são bem dimensionadas. Vários casais relutam em procurar uma ajuda médica, pois demoram a aceitar esse diagnóstico. O fato de ser um diagnóstico que tem uma conotação culturalmente desfavorável, misturada com sentimentos de vergonha, impotência, baixa autoestima, dificuldade de discutir abertamente o diagnóstico em ambiente social ou mesmo familiar, faz com que muitos casais posterguem a investigação e abandonem ou atrasem um tratamento. Cabe aos médicos dimensionar o real impacto que esse diagnóstico tem sobre determinado casal, estimulando-os a falarem sobre o assunto entre si ou mesmo procurarem um apoio psicológico, para melhor suportarem a investigação e o tratamento, quase sempre artificiais e que interferem em demasiado em sua intimidade.

A infertilidade conjugal acomete 7 a 15% dos casais (Thoma et al., 2013). Estas cifras classicamente conhecidas sofrem variações em função de diversos fatores. Todavia, não podemos deixar de mencionar que não é infreqüente a associação de causas de infertilidade, daí ter-se o cuidado de fazer uma propedêutica mínima do casal mesmo na presença de um fator causal já determinado.

A primeira abordagem do casal deve levar em conta, a fim de definir o roteiro semiótico, dois aspectos: o tempo de infertilidade e a idade da mulher. Na dependência desses fatores, a abordagem será mais ou menos intervencionista.

A questão da idade da mulher é a que tem merecido um maior cuidado, visto que muitas mulheres, em virtude de seu engajamento profissional, têm adiado a primeira gestação, e acabam encontrando dificuldades quando querem engravidar. Com o avançar dos anos, além da redução numérica acentuada, verifica-se um prejuízo na qualidade dos folículos disponíveis, culminando com redução da fertilidade natural e potencial piora dos resultados das TRA. Também é importante ressaltar que a gravidez em mulheres com idade avançada também se acompanha de risco elevado de algumas aneuploidias fetais, de maior frequência de abortamento em conseqüência, entre outros fatores, de conceptos gerados com cromossomopatias, na sua maior parte decorrentes de distúrbios da conclusão da meiose oocitária, além de aumento do risco de outras complicações obstétricas.

A ASRM pontua alguns aspectos epidemiológicos que são importantes fatores causais de infertilidade conjugal, e cuja abordagem preventiva pode ter um papel importante na redução dessa morbidade. O peso corporal deve estar em faixas aceitáveis, pois

desnutrição ou baixa gordura corporal, assim como a obesidade, são fatores que interferem na ovulação e sucesso gestacional. Além disto, a obesidade é um fator de risco independente para aborto espontâneo (Boots, Stephenson, 2011) Evitar o fumo, drogas ilícitas, doenças sexualmente transmissíveis (DST), com a prática do sexo seguro, e, se possível, iniciar a tentativa de engravidar em idade materna não avançada são todos fatores epidemiológicos importantes para a prevenção da infertilidade conjugal.

ROTEIRO SEMIOLÓGICO

Quando investigar (The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2012):

Um ano de intercurso sexual regular sem uso de métodos contraceptivos, ou antes, se:

- Idade feminina maior de 35 anos;
- Antecedentes de oligo/amenorréia;
- Doença peritoneal, tubária e/ou uterina conhecida ou suspeita;
- Suspeita ou diagnóstico prévio de endometriose estágios III e IV;
- Suspeita ou diagnóstico de subfertilidade masculina.

Na avaliação do casal infértil deve haver, preliminarmente, um cuidado quanto as potenciais orientações pré-concepcionais (Dunlop et al., 2007), incluindo os aspectos ligados à saúde em geral, que eventualmente poderiam prejudicar a futura gravidez e a saúde do binômio materno-fetal. Neste sentido, orienta-se diagnosticar/tratar neoplasias cervicais e mamárias, doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) e enfermidades outras, como, hipertensão arterial e diabetes mellitus. Ainda nesse grupo de cuidados incluem-se as sorologias a serem realizadas no casal com o objetivo de pesquisar sífilis, hepatite B e C, HIV I e II e HTLV I e II, que, segundo a resolução da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que normatiza o funcionamento de bancos de células e tecidos germinativos no nosso país, devem ser solicitadas a todos os casais que serão submetidos às TRA (ANVISA RDC 23; http://www.saude.mg.gov.br/atos_normativos/legislacao-sanitaria/estabelecimentos-de-saude/banco-de-leite-de-sangue-de-celulas-de-cordao-umbilical-e-outros-

orgaos/RESOLUCaO%20rdc%2023%20DE%2027%20DE%20MAIO%20DE%202011.pdf). Acrescentando-se no estudo da parceira a pesquisa de anticorpos para rubéola (com recomendação de vacinar aquelas mulheres não imunizadas) e toxoplasmose (com recomendação de medidas de prevenção para as mulheres com sorologia negativa). Solicitar tipo sanguíneo e coombs indireto para a mulheres Rh negativo.

PROPEDÊUTICA MÍNIMA (The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2012; National Institute for Health and Clinical Excellence, 2012).

Estando o casal apto à procriação, há que se considerar a existência de múltiplos fatores que, muitas vezes, participam de modo associado na etiopatogenia da infertilidade. Especial atenção é dada àquelas causas que, devido à sua frequência, têm maior importância na investigação. Em função disto, as alterações tuboperitoniais que comprometem a permeabilidade tubária, as irregularidades do ciclo menstrual que se acompanham de anovulação e aquelas situações relacionadas ao fator masculino, assumem maior relevância e são especialmente estudadas no roteiro básico. Testes que investigam outros fatores de frequência e importância controversas, como as causas imunológicas, cervicais, disfunções tireoidianas, insuficiência lútea devem ser estudados de modo específico em situações especiais.

Participavam da investigação mínima muitos exames que hoje, dentro da tendência de racionalização da propedêutica, não são considerados essenciais na rotina semiológica de todos os casais e estariam reservados a indicações precisas. Diante disto, entidades como a Sociedade Européia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE) consideram dispensáveis do uso rotineiro do teste pós-coito, dosagem de prolactina, dosagem de hormônios da tireóide, laparoscopia, sorologia para clamídia, micoplasma e outros mais.

Assim sendo, hoje a investigação preliminar mínima prevista seria:

- Anamnese do casal
- Exame físico minucioso da parceira e, quando necessário, exame físico do parceiro
- Avaliação seminal (espermograma)
- Avaliação da ovulação (essencialmente clínica e dosagem de progesterona cerca de uma semana antes da data esperada da próxima menstruação, para as mulheres com ciclos menstruais regulares)
- Avaliação da cavidade uterina e permeabilidade tubária (ultra-sonografia transvaginal e histerossalpingografia)

PROPEDÊUTICA BÁSICA DO FATOR FEMININO DE INFERTILIDADE (The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2012; National Institute for Health and Clinical Excellence, 2012).

1. PROPEDÊUTICA CLÍNICA

1.a. Anamnese: Aspectos relevantes que devem ser investigados:

- Duração da infertilidade: períodos mais longos, superiores a três anos, em geral estão associados a fatores mais graves e menores chances de ocorrência de gestação natural.
- Propedêutica e terapêutica já realizadas: caracterizar e detalhar os tratamentos prévios (nº de tentativas, tipos de induções, tipos de cirurgias, tipos e doses de medicações empregadas, etc). Insucesso em procedimentos prévios (inadequada resposta à indução da ovulação, falências repetidas de implantação embrionária pós-fertilização in vitro clássica ou micromanipulação - ICSI) geralmente está associado ao pior prognóstico do casal, e requer medidas mais intervencionistas.
- História Sexual: investigar a frequência das relações, o tempo de relação sem contracepção, o uso de lubrificantes, a presença de disfunções sexuais.
- Antecedentes pessoais:
- Hábitos de vida: o etilismo, o tabagismo e o uso de drogas ilícitas como a maconha e a cocaína podem interferir na fertilidade feminina.
- Cirurgias prévias: deve-se investigar a realização prévia de cirurgias que possam promover infertilidade, como: laqueadura tubárea bilateral, salpingectomia bilateral, abscessos anexiais, apendicites com abscessos, histerectomia total ou parcial, miomectomia, curetagem uterina cursando com oligo ou amenorréia e outras cirurgias que possam comprometer a integridade morfofuncional do trato genital.
- Antecedentes de DSTs e infecções recorrentes do trato urinário: caracterizar o tipo de infecção, os critérios diagnósticos empregados, a presença de tratamento prévio, a avaliação ou não de cura, anexites prévias.
- Atividade profissional
- Medicamentos: investigar o uso contínuo ou intermitente de medicações que possam promover anovulação crônica e/ou comprometer a oogênese.
- Patologias crônicas associadas
- Antecedentes ginecológicos e obstétricos
- Início e normalidade da puberdade
- Caracterização dos ciclos menstruais
- Gestação prévia, parto e puerpério: se presente: quando, se o pai é o atual parceiro, intercorrências ocorridas durante a gestação, o parto e o puerpério e possível correlação com a infertilidade secundária atual.

1.b. Exame Físico

- Exame físico geral: realizar exame físico minucioso, com atenção especial para peso, índice de massa corporal, palpação da tireóide, avaliar sinais de hiperandrogenismo, galactorréia, outros sinais que sugiram possíveis disfunções orgânicas.

- Exame ginecológico: avaliar a integridade morfo-funcional da genitália externa e interna.

2. PROPEDÊUTICA COMPLEMENTAR E PRINCÍPIOS DA TERAPÊUTICA

2.a. Exames Complementares

- Avaliação da ovulação

É fundamental realizar uma caracterização detalhada do ciclo menstrual, obtendo informações sobre o intervalo, a duração e a quantificação do fluxo menstrual. A maioria das mulheres ovulatórias apresentam ciclos regulares e previsíveis, ocorrendo a intervalos de 25 a 35 dias, com 3 a 8 dias de duração e com fluxo de 5 a 80 mL, acompanhados por um padrão consistente de sintomas pré-menstruais. Apesar da história de ciclos menstruais regulares ser altamente sugestiva da presença de ciclos ovulatórios, no último consenso da ASRM (The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2012) recomenda-se a realização de uma avaliação mais objetiva da presença da ovulação, por meio da realização da dosagem de progesterona cerca de sete dias antes do dia esperado da próxima menstruação. Uma concentração de progesterona maior do que 3 ng/mL fornece uma evidência confiável de ovulação recente. A dosagem seriada de progesterona, classicamente usada para avaliar qualidade de corpo lúteo, tem baixo valor preditivo, não sendo recomendada. Avaliação de temperatura basal, muco cervical, citologia ovulatória e dosagem de estradiol pouco acrescentam na investigação da ovulação, não sendo recomendadas estas avaliações.

- Dosagens hormonais

Na abordagem da infertilidade conjugal, as dosagens hormonais geralmente têm valor para elucidar algum diagnóstico diferencial de anovulação que mereça uma conduta mais específica, como a hiperprolactinemia, disfunção tireoidiana ou adrenal. Caso contrário, a maioria das causas de anovulação são decorrentes de disfunção central ou ovários policísticos, e o melhor tratamento é induzir a ovulação.

A dosagem de prolactina deve ser solicitada apenas na vigência de distúrbio ovulatório, galactorréia ou tumor hipofisário (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2012, pág. 100)

Nos casos de irregularidade menstrual, com conseqüente suspeita de anovulação crônica, solicitar dosagens séricas de hormônio folículo estimulante (FSH), prolactina (PRL) e TSH (The Rotterdam ESHRE/ARM- sponsored PCOS consensus workshop group 2004;

American Society for Reproductive Medicine, 2006). Atentar para coletas até o 5º dia do ciclo menstrual, preferencialmente até o 3º dia do ciclo.

Se houver suspeita clínica de hiperandrogenismo, solicitar também dehidroepiandrosterona sulfato, testosterona e 17-hidroxi-progesterona (The Rotterdam ESHRE/ARM- sponsored PCOS consensus workshop group, 2004). Para as pacientes em amenorréia, solicitar a coleta em qualquer dia. Se a paciente não estiver em amenorréia, solicitar as dosagens até o 5º dia do ciclo menstrual.

Em mulheres com amenorreia secundária, a dosagem de FSH e estradiol sérico pode auxiliar no diagnóstico diferencial entre a falência ovariana precoce (alto FSH e baixo estradiol), cuja mulher pode ser candidata à doação de oócitos, e a amenorreia hipotalâmica (FSH normal ou baixo e estradiol baixo), que pode requerer a estimulação da ovulação com gonadotrofinas exógenas para a indução da ovulação. Em mulheres inférteis anovulatórias, a falência em atingir a gestação após 3 a 6 ciclos de indução da ovulação bem sucedida, deve ser considerada uma indicação de se realizar uma avaliação diagnóstica adicional de outras causas de infertilidade, se a avaliação não tiver sido concluída, ou de se considerar outras alternativas para o tratamento da infertilidade.

Hipotireoidismo assintomático ocorre em aproximadamente 7% da população geral. Testes anormais de função tireoidiana têm sido reportados em aproximadamente 1,3 a 5,1% das mulheres inférteis (evidência nível 3). Desta forma, mulheres com infertilidade apresentam prevalência similar de distúrbios tireoidianos quando comparadas à população geral. Alguns importantes *guidelines* recomendam a avaliação da função tireoidiana como parte da propedêutica da infertilidade, inicialmente por meio da quantificação do hormônio tireoestimulante (TSH), apenas em mulheres com sintomas de doença tireoidiana (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2012, pág. 107). Todavia, é importante ressaltar que há estudos evidenciando um impacto negativo do hipotireoidismo subclínico e da presença de anticorpos antitireoidianos (AAT) mesmo em mulheres com eutireoidismo, tanto na fertilidade natural, como nos resultados dos procedimentos de reprodução assistida (Velkeniers et al., 2013). Uma meta-análise recentemente publicada evidenciou que a suplementação de hormônio tireoidiano em mulheres com AAT e/o hipotireoidismo subclínico submetidas à FIV/ICSI resulta em aumento significativo do número de partos e implantação embrionária, além de redução de abortamento (Velkeniers et al., 2013). Há necessidade de estudos randomizados e controlados bem delineados investigando o impacto da solicitação rotineira destes exames (ATT e TSH) na investigação da infertilidade conjugal, assim como analisando o impacto da suplementação de hormônio tireoidiano em mulheres com AAT e/ou hipotireoidismo subclínico nas taxas de nascidos vivos e abortamento após TRA, de modo que não há recomendação formal de solicitação destes exames na investigação da infertilidade conjugal.

➤ Avaliação da permeabilidade tubária (National Institute for Clinical Excellence 2004; 2012; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2012)

Estima-se que a doença tubária seja responsável por 14% das causas de subfertilidade feminina, sendo consequência de infecção, endometriose e/ou cirurgias prévias. Recomenda-se ser avaliada rotineiramente em casais inférteis após a avaliação da ovulação e do fator masculino. A histerossalpingografia (HSG), a cromotubagem pela laparoscopia e ultrassonografia com contraste são os métodos mais frequentemente utilizados para investigar as doenças tubárias.

A HSG permite avaliar a cavidade uterina, a permeabilidade tubária e o fator peritonal. Este exame pode documentar a oclusão tubária proximal ou distal e sugerir a ocorrência de salpingite ístmica nodosa, fimose fimbrial e adesões peritubárias. A sensibilidade e a especificidade da HSG, comparada a cromotubagem laparoscópica, segundo dados de uma metanálise recentemente publicada são 0,65 (IC 95% 0,50 a 0,78) e 0,83 (IC 95% 0,77 a 0,88) (Swart et al., 1995). Os valores preditivos positivo e negativo deste exame são, respectivamente, 38% e 94% (Coppus et al, 2007). Isto indica que a HSG não é um bom preditor de obstrução tubária, mas é um bom indicador de patência tubária.

Recomenda-se que a HSG seja solicitada como exame de rastreamento na investigação das patologias tubárias em pacientes sem comorbidades conhecidas (doença inflamatória pélvica, endometriose ou gestação ectópica), em virtude do exame ser menos invasivo e de menor custo. Se a HSG for anormal e caso haja necessidade de se proceder ao diagnóstico de certeza da presença ou não de doença tubária, a realização de laparoscopia confirmatória é recomendada (evidência nível 2b) (National Institute for Clinical Excellence, 2012). As pacientes que serão sabidamente submetidas a procedimentos de alta complexidade (FIV ou ICSI) poderão ser dispensadas de avaliação da permeabilidade tubária desde que o US pélvico não evidencie achados sugestivos de hidrossalpinge, uma vez que nestes casos há redução significativa das taxas de implantação embrionária (redução de aproximadamente 50% das taxas de implantação embrionária) e há recomendação de realização de salpingectomia via laparoscópica (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with the Society of Reproductive Surgeons, 2008).

Para as pacientes com histórico de doença inflamatória pélvica ou com quadro clínico sugestivo de endometriose ou outras anomalias tuboperitoneias, recomenda-se a realização da laparoscopia e cromotubagem, para avaliação da presença ou não de doenças tubárias. A laparoscopia deveria ser utilizada nestas situações tanto para fins diagnósticos como terapêuticos, permitindo, por exemplo, o tratamento cirúrgico da endometriose e a ressecção de hidrossalpinges.

➤ Avaliação de anormalidades uterinas

As anormalidades uterinas como as sinéquias, pólipos, leiomiomas submucosos e septo uterino são encontradas em 10 a 15% das mulheres que procuram tratamentos para a infertilidade (Wallach, 1972).

Recomenda-se que a Ultrassonografia transvaginal (UStv) seja utilizada como exame de rastreamento das patologias uterinas. A histerossonografia por meio da UStv com introdução de salina na cavidade uterina melhor define o tamanho e formato da cavidade uterina e apresenta elevado valor preditivo positivo (> 90%) e negativo para a detecção de patologias intrauterinas (pólipos, miomas submucosos e sínéquias). Desta forma, este exame pode ser utilizado na investigação destas anomalias uterinas.

A histeroscopia (HSC) é considerada o padrão ouro para avaliação da cavidade uterina (evidência nível 2b) (National Institute for Clinical Excellence, 2012). Por um lado, nos casos de ausência de sangramento uterino anormal e ultra-sonografia transvaginal sem anormalidades, a presença de achados histeroscópicos passíveis de comprometerem a fertilidade feminina natural e pós-tratamento é baixa. Por outro, a efetividade dos tratamentos cirúrgicos das anormalidades uterinas em melhorar as taxas de gestação não foi estabelecida. Desta forma, não se recomenda a realização de rotina de HSC diagnóstica em todas as pacientes como parte da propeidêutica básica inicial. A histeroscopia diagnóstica é procedimento ambulatorial e, em casos de forte suspeita de pólipos endometriais ou miomas submucosos, poderá ser optado pela realização direta de videohisteroscopia cirúrgica.

A HSG avalia o tamanho e formato da cavidade uterina e pode sugerir anomalias mullerianas (útero unicorno, septado, bicorno) ou adquiridas (pólipos, miomas submucosos e sínéquias). Todavia, a HSG apresenta baixa sensibilidade (50%) e valor preditivo positivo (30%) para o diagnóstico de pólipos endometriais e miomas submucosos em mulheres assintomáticas.

➤ Ultrassonografia transvaginal (UStv)

Comparada ao exame pélvico bimanual, a UStv permite uma avaliação mais acurada da anatomia pélvica. A UStv auxilia no diagnóstico de patologias uterinas (miomatose, pólipos endometriais), ovarianas (imagens sugestivas de endometriomas) e hidrossalpinges (imagens anecóicas tubulares em regiões anexiais) (evidência nível 2b-3). Este exame também auxilia no diagnóstico da Síndrome dos Ovários Policísticos, sendo que dos três critérios diagnósticos atualmente utilizados, um deles é o ecográfico (presença de pelo menos um ovário com volume maior ou igual 10 cm³ e/ou número médio de folículos antrais maior ou igual a 12) (The Rotterdam ESHRE/ARM- sponsored PCOS consensus workshop

group, 2014). Não é invasiva e apresenta relativo baixo custo, devendo ser solicitada de rotina na investigação inicial da infertilidade. Quando realizada na fase folicular tardia permite melhor visualização do endométrio e de pólipos/miomas submucosos. Quando realizada na fase folicular precoce permite a realização da contagem dos folículos antrais, utilizados na predição da resposta ovariana à estimulação hormonal.

➤ Avaliação de fatores peritoneais

Os fatores peritoneais, incluindo a endometriose e as aderências pélvicas podem causar ou contribuir para a infertilidade. A história clínica e/ou exame físico podem gerar suspeita deste diagnóstico. A investigação de fatores peritoneais pode ser considerada nos casos de infertilidade sem causa aparente.

A UStv pode evidenciar achados sugestivos de endometrioma. A laparoscopia permite a avaliação direta da anatomia pélvica e é considerada o padrão ouro para avaliação da permeabilidade tubária e fatores tuboperitoneais, sendo o único exame definitivo para o diagnóstico de endometriose (associado a diagnóstico histopatológico de lesão suspeita, nos casos de lesões atípicas). Considerando a relação custo-benefício, nas pacientes em que não se suspeita de comorbidades associadas (como doença inflamatória pélvica e endometriose) pode-se oferecer a HSG para avaliação da permeabilidade tubária. Para as pacientes que apresentarem suspeita de comorbidades associadas (sintomas ou fatores de risco para endometriose, doença inflamatória pélvica e aderências pós-cirúrgicas) ou HSG alterada, pode-se oferecer a realização de laparoscopia diagnóstica (que pode ser terapêutica em casos específicos). Em circunstâncias específicas, pode ser sugerida a realização de laparoscopia diagnóstica para mulheres jovens assintomáticas com um longo período de infertilidade (> 3 anos), sem fatores causais identificados, particularmente se o acesso às técnicas de reprodução assistida for limitado.

➤ Avaliação do potencial de resposta à estimulação ovariana

A reserva ovariana refere-se ao potencial reprodutivo da mulher baseado no número e qualidade dos oócitos remanescentes. Mulheres em idade reprodutiva com ciclos regulares cuja resposta à estimulação ovariana ou fecundidade são inferiores as das mulheres em idades comparáveis são descritas como portadoras de baixa reserva ovariana. Todavia, até o presente, não dispomos de marcadores passíveis de prever a reserva ovariana. Por outro lado, há alguns testes que são utilizados para avaliar o potencial de resposta à estimulação ovariana com gonadotrofinas, incluindo as dosagens de FSH e estradiol no terceiro dia, a contagem de folículos antrais pela UStv e as dosagens séricas de hormônio anti-mulleriano (AMH). Estes testes podem fornecer informações sobre o prognóstico de mulheres com aumento do risco de apresentar má resposta à estimulação

ovariana (ASRM, 2012), com destaque para: 1) Idade maior que 35 anos; 2) história familiar de menopausa precoce; 3) presença de um único ovário ou história de cirurgia ovariana prévia, quimioterapia ou radioterapia pélvica; 4) infertilidade sem causa aparente; 5) mulheres que apresentaram má resposta a estimulação ovariana com gonadotrofinas (geralmente definida como a presença de 2 ou 3 folículos ou ≤ 4 oócitos; (Broekmans et al., 2006); 6) mulheres que serão submetidas a TRA (Sharara et al., 1998). Estes exames, que erroneamente são ditos como destinados a avaliar a reserva ovariana, como dito anteriormente, não estabelecem o diagnóstico de reserva ovariana diminuída, mas auxiliam a prever a resposta à estimulação ovariana com gonadotrofinas exógenas e, em menor extensão, a probabilidade de ocorrer uma gestação bem sucedida com TRA (Broekmans et al., 2006; Ferraretti et al., 2011). Todavia, é importante destacar que pobres resultados em qualquer um destes testes não necessariamente implicam na impossibilidade de concepção.

Na tentativa de padronizar a definição de má resposta à estimulação ovariana, foi publicado o Consenso de Bologna (Ferraretti et al., 2011), em que, para este diagnóstico, são necessários dois dos três critérios abaixo descritos:

- Idade materna avançada (≥ 40 anos) ou qualquer outro fator de risco de má resposta à estimulação ovariana, (abaixo descritos);
- Presença de má resposta em um ciclo prévio de estimulação ovariana com gonadotrofinas usando o protocolo convencional, ou seja, pelo menos 150 UI por dia de FSH (caracterizada pelo cancelamento do ciclo ou pela obtenção de 3 ou menos oócitos);
- Presença de um exame anormal de predição de resposta à estimulação ovariana (CFA $< 5-7$ ou AMH $< 0.5 - 1.1$ ng/ml).

Por definição, a ocorrência de má resposta à estimulação ovariana pode ser comprovada apenas se a mulher tiver sido submetida a pelo menos um ciclo de estimulação ovariana. Todavia, mulheres com mais de 40 anos e com um teste de avaliação de resposta ovariana alterado apresentam elevada probabilidade de apresentarem má resposta, podendo ser classificadas como pacientes em que se espera a ocorrência da má resposta.

A ocorrência de dois episódios de má resposta à estimulação ovariana é suficiente para definir uma paciente como má respondedora, mesmo na ausência de idade avançada ou exames anormais de predição de má resposta.

Fatores de risco para má resposta à estimulação ovariana (Ferraretti et al., 2011):

- Condições genéticas: aberrações cromossômicas numéricas e estruturais, mutações ou variabilidade em genes específicos relacionados ao envelhecimento reprodutivo mutações (exemplos: Síndrome de Turner e permutações do *FMR1*);
- Infecção pélvica, evidenciada pela presença de dano tubário e/ou positividade para a clamídia;

- Endometriomas e cirurgia ovariana prévia;
- Quimioterapia prévia, especialmente uso de agentes alquilantes;
- Encurtamento ciclo menstrual.

- **FSH e estradiol no terceiro dia do ciclo**

Níveis elevados de FSH (10-20 IU/L), obtidos do segundo ao quinto dias do ciclo, estão associados com pobre resposta à estimulação ovariana e falha em conceber (Broekmans et al., 2006). Os ensaios padronizados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) demonstram elevada especificidade (83% a 100%) na predição da pobre resposta à estimulação ovariana (usualmente definida como < 2 a 3 folículos ou ≤ 4 oócitos captados) (Broekmans et al., 2006). Todavia, a sensibilidade para identificação de mulheres que apresentarão má resposta à estimulação ovariana varia bastante (10 a 80%) (Broekmans et al., 2006). A avaliação das concentrações séricas de estradiol não deve ser utilizada, isoladamente, para o rastreamento da redução da reserva ovariana. Este exame tem valor apenas para auxiliar na interpretação correta de “valores de FSH normais”. Quando a concentração sérica de FSH está normal, mas os níveis de estradiol estão elevados (> 60 a 80 pg/mL) na fase folicular precoce, há evidência limitada de uma associação com pobre resposta à estimulação ovariana, aumento das taxas de cancelamento e menores taxas de gestação (Evers et al., 1998).

- **Contagem de Folículos Antrais**

A contagem de folículos antrais (2-10 ou 3-8 mm de diâmetro médio, aferido nos dois maiores planos) corresponde a somatória dos folículos antrais de ambos os avários, realizada pela USv durante a fase folicular precoce do ciclo. Uma contagem de folículos antrais baixa (< 5–7) (Ferraretti et al., 2011) tem sido associada a pobre resposta à estimulação ovariana e menores taxas de gestação (Hendriks et al., 2005).

- **Nível sérico de hormônio anti-mulleriano (AMH)**

As concentrações séricas de hormônio anti-mulleriano, produzido pelas células da granulosa de pequenos folículos antrais, são independentes das gonadotrofinas e permanecem relativamente estáveis durante todo o ciclo menstrual (Tsepelidis et al., 2007). Desta forma, a avaliação dos níveis séricos de AMH pode ser realizada em qualquer dia do ciclo menstrual. Concentrações de AMH < 1 ng/mL tem sido associadas a pobre resposta à estimulação ovariana e menores taxas de gestação em ciclos de fertilização in vitro (Muttukrishna et al., 2002; van Rooij et al., 2002; Silberstein et al., 2006; Ebner et al., 2006).

➤ **Outros exames**

A biópsia de endométrio para datação histológica endometrial não é um método válido para a avaliação da função lútea ou para o diagnóstico de deficiência lútea.

O teste pós-coito também não é um método válido para a avaliação de fatores cervicais de infertilidade e não se recomenda a sua realização como parte da investigação da infertilidade conjugal.

A detecção de anticorpos anti-*Chlamydia trachomatis* tem sido associada à doença tubária. Todavia este teste tem limitada utilidade clínica e, comparado a laparoscopia, tem baixa sensibilidade (40-50%) e valor preditivo positivo (60%) e elevado valor preditivo negativo (80-90%). Não se recomenda o seu uso rotineiro na investigação da infertilidade conjugal.

PROPEDÊUTICA DO FATOR MASCULINO DE INFERTILIDADE (The Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association, 2004; Shefi, Turek, 2006; WHO Laboratory Manual for the Examination and processing of human semen. Fifth Edition. 2010; Cooper et al., 2010).

1. PROPEDÊUTICA CLÍNICA

Na propedêutica do homem infértil, a história clínica bem dirigida para os prováveis fatores de risco de infertilidade e o exame físico minucioso, são recursos valiosos no início do processo investigativo.

1.a. Anamnese

Elementos de maior relevância clínica, e que devem ser investigados:

- **Duração da infertilidade:** em geral, períodos longos de infertilidade podem estar mais associados a fatores masculinos e/ou femininos mais graves.
- **Paternidade progressa:** se ocorreu com a mesma ou com outra parceira. Embora não seja garantia de fertilidade, em geral há melhor prognóstico.
- **Anomalias congênitas:** nas criptorquidias uni ou bilaterais, geralmente ocorre uma redução na concentração de espermatozoides. Hipospádia e epispádia são condições que podem prejudicar emissão adequada do sêmen.
- **Exposição a fatores de risco:** radiação, quimioterápicos, calor, pesticidas e alguns medicamentos (cimetidina, nitrofurantoína, sulfasalazina) têm potencial para alterar a espermatogênese.
- **Antecedentes de doença febril prolongada:** a elevação da temperatura testicular pode influir na espermatogênese, manifestando-se cerca de três meses após o evento

febril. A orquite viral bilateral pós-parotidite, quando ocorre após a puberdade, pode resultar azoospermia.

- **Início e normalidade da puberdade:** tanto a puberdade precoce (antes dos nove anos de idade) quanto o retardo do desenvolvimento puberal podem resultar em alterações estruturais com potencial para modificar a fertilidade.
- **Hábitos:** o álcool em excesso produz alterações que podem reduzir a produção de espermatozoides. O fumo pode influir na motilidade do espermatozoide. Maconha e cocaína tem ação deletéria na espermatogênese.
- **Cirurgias progressas:** as inguinitomias podem causar obstrução iatrogênica dos deferentes. Cirurgia no colo vesical pode produzir ejaculação retrógrada. Simpatectomia lombar e linfadenectomia retroperitoneal podem afetar a emissão espermática.
- **Trauma:** antecedentes de trauma raquimedular podem comprometer a emissão e ejaculação, e o trauma escrotal pode resultar em atrofia testicular.
- **Torção de cordão espermático:** pode levar à atrofia do testículo.
- **Hábitos e história sexual:** alterações da libido, ejaculação precoce, frequência das relações, disfunção erétil, tempo sem método contraceptivo, masturbação e uso de lubrificantes são informações importantes na avaliação.
- **Antecedentes infecciosos:** infecções recorrentes do trato geniturinário e doenças sexualmente transmissíveis são relevantes na história do casal.
- **Outros fatores:** doenças sistêmicas podem interferir na fertilidade: diabetes melito, esclerose múltipla, cirrose hepática e insuficiência renal. Sintomas como infecções respiratórias agudas de repetição podem sugerir defeito ciliar (síndrome de Kartagener). Anosmia ou defeito na linha média da face sugerem a síndrome de Kallmann. Galactorréia, dor de cabeça e alteração do campo visual sugerem processo expansivo de hipófise com hiperprolactinemia.

1.b. Exame Físico

- O exame físico geral deve ser minucioso, uma vez que as doenças sistêmicas podem repercutir no trato reprodutor. O exame da genitália pode fornecer novos elementos diagnósticos, além de complementar os dados da anamnese.
- **Virilização do paciente:** a presença de caracteres sexuais primários e secundários do sexo masculino identifica ação androgênica adequada.
- **Testículos:** o volume testicular reflete a altura do epitélio seminífero, sendo que, caso ocorra redução no epitélio germinativo, os diâmetros testiculares estarão reduzidos. A consistência testicular também deve ser avaliada.
- **Epidídimos:** a palpação permite localizar defeitos na cabeça, corpo e cauda.

- **Ductos Deferentes:** Devem ser palpados em toda a extensão intra-escrotal e ser avaliada a homogeneidade do seu calibre e a simetria entre os dois ductos.
- **Escroto:** é particularmente importante no diagnóstico da mais freqüente alteração testicular com importância na fertilidade, a varicocele.
- **Pênis:** tamanho da haste, posição do meato uretral e presença de placas.
- **Toque retal:** Identificação de cistos ou dilatação das vesículas seminais.

2. PROPEDEÚTICA COMPLEMENTAR

2.a. Exames Complementares

- **Espermograma** (WHO Laboratory Manual for the Examination and processing of human semen. Fifth Edition. 2010; Cooper et al., 2010)

É o exame de rotina na pesquisa de todos os casos de infertilidade conjugal. O sêmen é colhido por masturbação, após período de abstinência sexual de dois a sete dias. Devido às variações fisiológicas, deve-se avaliar, no mínimo, duas amostras, coletadas, idealmente, num intervalo de três meses.

A padronização do espermograma deve seguir as normas vigentes (OMS, 2010), sendo considerados normais os parâmetros descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Valores de normalidade para análise seminal.

Variável	Valor de Referência	Intervalo de Confiança
Volume	1.5 ml	1.4 – 1.7
Concentração total	39 milhões por ejaculado	33 – 46 milhões por ejaculado
Concentração por mL	15 milhões por mL	12 – 16 milhões por mL
Vitalidade	58% de vivos	55 – 63 de vivos
Motilidade progressiva	32% de sptz progressivos	31 – 34 de sptz progressivos
Motilidade total	40% de sptz móveis	38 – 42 de sptz móveis
Morfologia normal	4.0%	3.0 – 4.0

Note: Cooper et al., 2010; WHO Laboratory Manual for the Examination and processing of human semen. Fifth Edition. 2010.

- **Espermocultura:**

Solicitar baseando-se no relato de DSTs, infecções do trato urinário ou presença de leucospermia. Segundo a resolução da ANVISA (RDC 33 e 23), deve ser realizado em casais que serão submetidos a FIV/ICSI.

- **Dosagens Hormonais:**

Solicitadas principalmente em casos de oligozoospermia, bloqueio da função sexual e clínica de endocrinopatia. LH, FSH, Testosterona, PRL (caso haja queixas de perda da libido, disfunção erétil), Estradiol (caso haja ginecomastia).

➤ **Provas Funcionais:**

Objetivam evidenciar a recuperação de formas ativas dos espermatozóides *in vitro*, que traduzem um prognóstico de fertilização *in vivo*. A principal é o Teste de capacitação espermática. Está indicada nos casos de oligo e/ou astenozoospermia, para definição da técnica de Reprodução Assistida a ser indicada (fertilização *in vitro* clássica, quando a quantidade de espermatozoides progressivos recuperados após o teste de capacitação é superior a 1-2 milhões ou injeção intra-citoplasmática de espermatozoide, quando a quantidade de espermatozoides progressivos recuperados após o teste de capacitação é inferior a 1-2 milhões).

➤ **Análise da integridade do DNA seminal**

A integridade do DNA pode ser analisada através de uma variedade de testes que avaliam o grau de fragmentação do DNA seminal. A maior ocorrência da fragmentação do DNA seminal parece se correlacionar com a dificuldade de obter a gestação tanto por via natural quanto através das técnicas de reprodução assistida. Em geral esses exames demonstraram alta sensibilidade e baixa especificidade.

Atualmente não há evidências suficientes na literatura para sustentar a utilização rotineira dos testes de integridade do DNA na avaliação da infertilidade masculina. Além disso, não existem terapias comprovadas para corrigir as anormalidades encontradas nos exames.

➤ **Biópsia Testicular:**

Indicada para diferenciar quadros de azoospermia obstrutiva dos casos de azoospermia por falência germinativa (não obstrutiva); tem valor preditivo para obtenção de espermatozóides para ICSI. Os achados histopatológicos mais frequentes são:

- a) espermatogênese normal;
- b) hipoespermatogênese: redução quantitativa da linhagem germinativa no túbulo, que resulta em oligo ou azoospermia;
- c) parada de maturação das células germinativas: em que existem apenas alguns estágios da meiose no epitélio germinativo, não se completando a formação até espermatozoide.
- d) aplasia germinativa (ou síndrome das células de Sertoli): aqui, não há epitélio germinativo e o túbulo é formado apenas por células de Sertoli.

e) hialinização testicular: substituição parcial ou total, do túbulo seminífero, por substância hialina. Neste caso, conforme o grau de comprometimento, encontrar-se á oligo ou azoospermia.

➤ **Exames de Imagem:**

- **Ultrassom escrotal** – A maioria das alterações escrotais podem ser identificadas durante o exame físico. Estas incluem a varicocele, agenesia ou hipoplasia dos ductos deferentes, alterações epididimárias e massas testiculares. O ultrassom auxilia nos casos em que exame físico é duvidoso, ou nos caso de suspeita de massas testiculares. Sua

A indicação de Doppler no diagnóstico da varicocele subclínica é controversa, já que estudos não demonstraram benefício no tratamento desses casos.

- **Ultrassom transretal:** indicado nos casos de hipospermia, e nos casos suspeitos de obstrução dos ductos ejaculatórios. Pode identificar vesículas seminais dilatadas ou hipoplásicas, dilatação dos ductos ejaculadores ou cistos prostáticos na linha média.

- **Deferentografia:** Atualmente em desuso. Pode auxiliar na confirmação de obstrução dos ductos deferentes.

➤ **Avaliação genética**

Pacientes com infertilidade masculina apresentam maior probabilidade do que a população em geral de apresentarem uma mutação ou anomalia cromossômica. Desta forma, cerca de 15% dos homens com azoospermia podem apresentar anormalidades no cariótipo, microdeleções do cromossomo Y, ou mutação no gene da fibrose cística (CFTR). Além de importante para a investigação da etiologia da infertilidade, a avaliação genética também avalia o risco de transmissão de anomalias genéticas para a prole em casos de fertilização assistida ou ICSI.

- **Cariótipo Banda G:**

As anormalidades cromossômicas ocorrem em até 6% dos homes inférteis, e sua prevalência aumenta quanto menor a contagem seminal.

Recomendada a realização de cariótipo com bandeamento G para:

- a) Homens com oligozoospermia grave (< 2 milhões de espermatozoides/mL) ou azoospermia;
- b) Casais com história de abortamento habitual;
- c) Casais com antecedentes de aberrações cromossômicas;
- d) Doadores de sêmen.

- Pesquisa de Microdeleções do cromossomo Y

Aproximadamente 13% dos homens com azoospermia não obstrutiva ou oligospermia grave apresentam microdeleções do cromossomo Y. Estas microdeleções responsáveis pela infertilidade são localizadas nas regiões AZF a, b, ou c do cromossomo Y e podem ser detectadas por meio da análise da reação em cadeia da polimerase (PCR).

A identificação das microdeleções tem significado prognóstico e ético, já que não há relatos de recuperação de espermatozóide através da TESE nos pacientes com microdeleções do AZF a e b, enquanto estes são obtidos em 80% dos casos das microdeleções do AZF c.

- Pesquisa das mutações do gene da Fibrose Cística (CFTR)

Recomenda-se esta pesquisa nas parceiras de homens com azoospermia obstrutiva por agenesia congênita dos ductos deferentes (CAVD). Caso a mulher apresente alguma mutação, deve-se proceder à pesquisa no parceiro masculino.

Deve-se lembrar que a falha na detecção de anormalidades no CFTR em homens com CAVD não afasta a presença de mutação.

PRINCÍPIOS DO TRATAMENTO

TRATAMENTO DO FATOR FEMININO E ENCAMINHAMENTO PARA SERVIÇOS TERCIÁRIOS DE ATENÇÃO À SAÚDE

Para os casos de fator ovulatório de infertilidade, sem detecção de fator canalicular ou masculino, proceder ao tratamento específico da etiologia da anovulação. Em pacientes com Síndrome dos Ovários Policísticos, além das orientações relacionadas às modificações de estilo de vida, a primeira droga de escolha para a indução da ovulação é o citrato de clomifeno (50 mg/dia por 5 dias consecutivos, iniciando o uso no terceiro ou quinto dias do ciclo menstrual) (The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2008). Apesar dos resultados de estudos clínicos sugerirem que a monitorização ultrassonográfica do ciclo não seja mandatória (Legro et al., 2007), sempre que possível é recomendada, com a finalidade de se monitorizar o desenvolvimento folicular e a resposta endometrial. Nos casos em que há desenvolvimento de um ou dois folículos com diâmetro \geq 18-20 mm, recomenda-se o coito diariamente ou em dias alternados. Não há evidência de que a administração de gonadotrofina coriônica humana aumente a chance de gestação (Kosmas et al., 2007). Nos casos de ausência de resposta ou de gestação à indução da ovulação com citrato de clomifeno, a segunda linha de tratamento consiste na indução da ovulação com gonadotrofinas, sendo mandatória a monitorização ecográfica do ciclo ou a realização de *drilling* ovariano por videolaparoscopia, que pode ser realizado nos casos em

que a videolaparoscopia foi indicada por outras causas. Não se recomenda indicar a videolaparoscopia exclusivamente com a finalidade de se realizar este procedimento. A indução da ovulação com citrato de clomifeno/ gonadotrofinas é altamente efetiva, gerando uma taxa cumulativa de gestação de aproximadamente 72% (Eijkemans et al., 2003). Quando há ausência de resposta ou de gestação após indução da ovulação com gonadotrofinas, a terceira linha de tratamento consiste da fertilização *in vitro*.

Os casos em que for identificado fator canalicular deverão ser encaminhados para serviços terciários de atenção à saúde para avaliação especializada e individualização em relação a indicação de intervenção cirúrgica e/ou fertilização *in vitro*.

TRATAMENTO DO FATOR MASCULINO E ENCAMINHAMENTO PARA SERVIÇOS TERCIÁRIOS DE ATENÇÃO À SAÚDE

Os casos em que for identificado fator masculino deverão ser encaminhados para serviços terciários de atenção à saúde para abordagem específica, variando de tratamento clínico, cirúrgico e/ou procedimento de reprodução assistida.

1. Tratamento Medicamentoso

O fator masculino está envolvido em metade dos casos de infertilidade. Assim, a identificação da patologia e o tratamento do fator masculino podem permitir aos casais recuperar a fertilidade e conceber através de relações naturais. O objetivo do tratamento específico da infertilidade masculina é diagnosticar as causas reversíveis de infertilidade, tratá-las com medicamentos apropriados para alcançar a melhoria da qualidade seminal e das taxas de gravidez.

Apesar dos avanços no diagnóstico e acompanhamento de homens inférteis, até 25% dos pacientes apresentam análises seminais anormais para o qual nenhuma etiologia pode ser identificada. Esta condição é definida como a infertilidade idiopática, e nesta situação tratamentos inespecíficos, baseadas em conceitos teóricos são geralmente aplicados. Uma variedade de terapias empíricas tem sido recomendada para o tratamento desses pacientes. No entanto, com poucas exceções, nenhuma destas terapias tem se demonstrado efetivas quando repetidas em estudos randomizados e controlados.

Quando a terapia farmacológica empírica vai ser utilizada, o tratamento deve durar pelo menos, 3 a 6 meses, para ser avaliada após um ciclo completo de 74 dias da espermatogênese. O casal infértil deve ser informado da resposta inconsistente da terapia e da baixa taxa de concepção quando comparada com os resultados da reprodução assistida. A falta de uma melhoria significativa nos parâmetros seminais ou a não obtenção da gravidez após pelo menos dois ciclos de tratamento, pode ser uma indicação para prosseguir com a reprodução assistida.

1.a. Tratamento Específico:

- Hipogonadismo Hipogonadotrófico

As causas mais comuns desta situação são a Síndrome de Kallmann, tumores da hipófise, e uso de anabolizantes. Corresponde a uma pequena parcela dos casos de infertilidade masculina, e pode ser classificada em congênita ou adquirida.

Na avaliação inicial além do estudo do perfil hormonal deve-se realizar uma ressonância magnética da hipófise para excluir a presença de um tumor.

Nos pacientes com Hipogonadismo adquirido, a espermatogênese normal pode ser restabelecida por meio do tratamento com Gonadotrofinas ou GnRH. A terapia com gonadotrofina coriônica humana (hCG), a qual tem atividade semelhante ao LH, é o tratamento mais comumente utilizado. (Shin, Honig, 2002.) Normalmente, administra-se 1500-3000 UI de hCG subcutânea três vezes por semana. No entanto, as causas congênitas frequentemente requerem a adição do hormônio folículo estimulante (FSH). Nestes casos, após cerca de 3 meses de tratamento com hCG, injeções intramusculares de FSH em doses de 37,5 a 75 UI são adicionadas três vezes por semana. (March, Isidori, 2002)

- Hiperprolactinemia

A Hiperprolactinemia é uma forma de Hipogonadismo causada por secreção excessiva prolactina. O excesso da prolactina inibe a secreção hipotalâmica de GnRH, levando a uma disfunção sexual e reprodutiva. Pode ser causada por um tumor hipofisário (microadenoma ou macroadenoma), hipotireoidismo, estresse, medicamentos tais como, antidepressivos tricíclicos e alguns anti-hipertensivos, além de causas idiopáticas. As causas mais comuns de hiperprolactinemia são os microadenomas (< 10mm) e macroadenomas (> 10mm)secretores de prolactina .

O nível de elevação da prolactina sugere o tipo de patologia presente. Níveis de prolactina superiores a 250 ng/ml sugerem os macroadenomas, entre 100 e 250 ng/ml os microadenomas, e entre 25 e 100 ng / ml uma compressão da haste hipofisária. (Burrows et al., 2002.)

Geralmente em pacientes com adenomas, as gonadotrofinas e os níveis de testosterona são suprimidos enquanto e os níveis de prolactina estão elevados.

A ressonância magnética da hipófise é realizada de rotina para descartar um tumor hipofisário.

O tratamento da hiperprolactinemia depende da causa. O controle do hipotireoidismo ou interrupção de alguns medicamentos podem regularizar os níveis séricos da prolactina. Embora a cirurgia e a radioterapia sejam indicadas no tratamento de pacientes com

adenomas secretores, a grande maioria dos pacientes com adenomas, ou hiperprolactinemia idiopática, não necessitam da cirurgia, sendo a terapia medicamentosa o tratamento inicial de escolha. Já nos pacientes com macroadenomas, geralmente a cirurgia é necessária.

A bromocriptina, um antagonista dopaminérgico, pode reduzir de forma significativa os níveis séricos de prolactina em homens oligospermicos com hiperprolactinemia e aumentar a contagem seminal a um nível que possa resultar em gestação. As doses variam entre 2,5 a 7,5 mg por dia distribuídas entre 2 a 4 tomadas diárias na tentativa de evitar efeitos secundários gastrointestinais.

A cabergolina é um agonista da dopamina de longa duração que é eficaz e bem tolerado em pacientes com hiperprolactinemia. A cabergolina é tão eficaz quanto a bromocriptina na redução dos níveis de prolactina e também na redução do tamanho tumoral. Além disso, tem a vantagem de menos efeitos adversos e requer doses menos freqüentes. A dose inicial é de 1,0 mg/semana, mas uma vez que a secreção de prolactina é devidamente controlada, a dose pode ser reduzida para 0,5 mg/semana, o que reduz ainda mais o custos de terapia.

A cirurgia transesfenoidal permanece uma opção, especialmente para pacientes com microadenomas, em que a terapia medicamentosa foi ineficaz. (Molitch, 1999)

- Infecções do trato urinário

A prevalência de leucospermia (> 1 milhão leucócitos/ ml semem) entre os pacientes de infertilidade masculina é de aproximadamente 10% -20%. Na microscopia, tanto leucócitos quanto as células germinais imaturas tem uma aparência semelhante e são denominados de "células redondas." Apesar de muitos laboratórios indevidamente identificarem todas as células redondas como leucócitos, estes dois tipos de células deveriam ser diferenciadas através de técnicas imunohistoquímicas.

A leucospermia está correlacionada com a produção espécies reativas de oxigênio (ROS), bem como com a redução da integridade do DNA seminal.

Os pacientes com leucospermia devem ser avaliados na tentativa de identificação de uma infecção ou inflamação do trato urinário e uma espermocultura deve ser realizada. Aproximadamente 80% das espermoculturas são negativas, tornando o significado da leucospermia um tema controverso.

Optamos por tratar os casos de leucospermia em que a cultura identifique um agente Gram negativo e as quinolomas são usadas por 2-3 semanas nesta situação.(Weidner et al., 1999)

Os objetivos do tratamento são reduzir ou erradicar os microorganismos nas secreções prostáticas e seminal, normalizar a leucospermia e melhorar os parâmetros

seminais. Embora terapêutica antibacteriana reduza os níveis dos marcadores inflamatórios, e erradique a infecção, não há estudos disponíveis sobre o assunto que demonstrem melhores taxas de gravidez com este tratamento .

- Desordens da Ejaculação

A disfunção ejaculatória deve ser suspeitada em qualquer paciente com hipospermia (<1,5 ml) ou anejaculação e deve ser distinguida da anorgasmia.

A ejaculação retrógrada pode ser definida como a emissão anormal do fluxo seminal para o interior da bexiga durante a ejaculação. Sua etiologia pode ser anatômica, neurogênica, farmacológica ou idiopática. Agentes farmacológicos implicados na ejaculação retrógrada incluem os neurolépticos, antidepressivos tricíclicos, alfa-bloqueadores utilizados no tratamento da hiperplasia prostática e anti-hipertensivos.

O diagnóstico da ejaculação retrógrada é feito através da análise da urina após masturbação. Embora os critérios exatos ainda não estejam definidos, a identificação de mais que 10 a 15 espermatozoides por campo no grande aumento, confirmam o quadro.

O tratamento medicamentoso geralmente é eficaz em pacientes sem alterações do colo vesical causadas por cirurgias, como a Ressecção Transuretral da próstata. Os agentes utilizados são os agonistas alfa-adrenérgicos, tais como sulfato de efedrina, pseudoefedrina, sendo a imipramina (25 mg) a opção de escolha. Estas drogas induzem a ejaculação através de um aumento na tônus simpático do esfíncter interno e canal deferente. (Schuster, Ohl, 2002)

A medicação deve ser administrada em ciclos programados para o período ovulatório da parceira, pois estes medicamentos são mais eficazes quando utilizados por curtos períodos, pelo menos 7 a 10 dias antes da ejaculação planejada. Quando utilizados continuamente pode-se desenvolver tolerância a medicação, não se obtendo a ejaculação. Caso não se observe nenhum efeito em 2 semanas de tratamento, considera-se a falha terapêutica.

Caso as medicações não consigam restaurar a ejaculação normal, os espermatozoides podem ser recuperados a partir da urina pós-ejaculatória para a reprodução assistida ou pode-se realizar técnicas invasivas para obtenção de espermatozoides como a PESA.

- Espécies reativas de oxigênio

Os espermatozoides produzem uma pequena quantidade de ROS, que é necessário para a função celular fisiológica normal, tais como, capacitação, hiperativação e fusão espermatozoide-ócito. Os níveis elevados de ROS são identificados como um marcador de infertilidade masculina, independentemente dos parâmetros seminiais (Agarwal et al. 2006.

5). Embora o organismo utilize uma série de mecanismos para minimizar as lesões induzidas pelos ROS, os antioxidantes do plasma seminal são a forma mais importante de proteção que o esperma tem contra esta agressão (Agarwal et al., 2005). Essas descobertas são a base para o uso de antioxidantes como suplementos orais para diminuir estresse oxidativo e melhorar a fertilidade. O plasma seminal contém dois tipos diferentes de antioxidantes para minimizar os danos induzidos pelos radicais livres: antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos. A proteção antioxidante compreendem três níveis de mecanismos de defesa: prevenção, interceptação e reparação.

Estudos recentes demonstraram um aumento dos níveis de ROS em 25% a 40%, no semen dos homens inférteis (de Lamirande, Gagnon, 1995; Padron, et al. 1997). Pacientes com infertilidade masculina idiopática geralmente apresentam maiores níveis seminais de ROS e propriedades antioxidantes mais baixas que os controles saudáveis. Vários ensaios clínicos tem demonstrado os efeitos benéficos dos antioxidantes em casos selecionados de infertilidade masculina (Vicari, Calogero, 2001), enquanto outros estudos não conseguiram reproduzir esses resultados (Rolf et al. 1999). A taxa de gravidez, o mais relevante parâmetro a ser estudado, foi relatada em poucos desses estudos. Além disso, a maioria dos estudos analisam múltiplas combinações antioxidantes, com diferentes doses e durações. Agarwal et al (2004), em uma extensa revisão da literatura, concluíram que os estudos em sua maioria tem baixa qualidade científica por não serem placebo-controlado, nem duplo-cego. Sem estudos com esse criterioso desenho, a eficácia da suplementação com antioxidantes em pacientes inférteis permanece inconclusiva.

1.b. Tratamento Inespecífico

Atualmente não há consenso sobre o tratamento medicamentoso dos pacientes com oligospermia idiopática. Embora o papel da terapia hormonal para homens com anormalidades específicas esteja bem definida, a literatura permanece inconclusiva e controversa para uso empírico destas medicações para os pacientes com infertilidade idiopática. O tratamento empírico tem sido utilizado apesar da falta de grandes estudos randomizados e controlados. (Ko et al., 2012).

Esse fato é muito importante já que mais de 25 % dos homens inférteis apresentam alterações idiopáticas na análise seminal. (Cocuzza, Agarwal, 2007). Na ausência de uma terapêutica medicamentosa bem definida ou de anormalidades anatômicas cirurgicamente corrigíveis estes homens são muitas vezes tratados com terapias medicamentosas empíricas ou técnicas de reprodução assistida, incluindo a inseminação intra-uterina, a fertilização in vitro e a injeção intracitoplasmática de espermatozóides (Schiff et al., 2007).

Outro fato importante é que o FDA americano (Food and Drug Administration) não aprova nenhuma das drogas (Clomifeno, Tamoxifeno, Anastrozole) para uso em homens, ou especificamente para uso no tratamento da infertilidade masculina.

No entanto, em recente estudo realizado na Associação Americana de Urologia, 64,9% dos urologistas utilizam rotineiramente a terapia medicamentosa empírica no tratamento da infertilidade masculina idiopática. Foi constatado que 25% da população estudada indicava o uso da testosterona exógena no tratamento da infertilidade, apesar da testosterona suprimir o eixo hipotálamo-hipofisário, resultando em diminuição da testosterona intra-testicular e por fim na diminuição da espermatogênese.

O tratamento medicamentoso empírico tem sido utilizado para a infertilidade masculina idiopática desde os anos 1970. Nas últimas 4 décadas, vários serviços avaliaram os potenciais efeitos benéficos da terapia com resultados inconclusivos. (Kim, Schlegel, 2008; Vandekerckhove et al., 2000; Ghanem, Shamloul, 2009).

2. Tratamento cirúrgico

2.a. Varicocele

O tratamento cirúrgico da varicocele deve ser indicado nos pacientes com infertilidade, varicocele clínica e alteração de pelo menos um dos parâmetros seminais (concentração, motilidade ou morfologia). (Abul-Fotouh, Ibrahim, 2010). Nestas situações, a correção da varicocele parece ser superior a observação clínica, com elevação das taxas de gravidez natural e melhora nos parâmetros seminais. (Marmar JL, Agarwal A, Prabakaran S, Agarwal R, Short RA, Benoff S, Thomas AJ Jr. Reassessing the value of varicocelectomy as a treatment for male subfertility with a new meta-analysis. *Fertil Steril*. 2007 Sep;88(3):639-48).

A técnica cirúrgica de escolha para a correção da varicocele é a abordagem Subinguinal Microcirúrgica, que apresenta menores índices de recidiva e complicações no pós-operatório. Esta técnica apresenta melhora nos parâmetros seminais, maiores taxas de gravidez e menos complicações quando comparada com a correção sem microcirurgia. (Abul-Fotouh, Ibrahim, 2010).

A varicocele subclínica é definida pela ocorrência de refluxo sanguíneo no plexo pampiniforme documentado na ultrassonografia, mas que não é identificado no exame clínico em posição ortostática, mesmo com a manobra de Valsalva. Nesta situação não parecer haver nenhum benefício do tratamento cirúrgico quando comparado a observação.

2.b. Microcirurgia

A vaso-vasoanatomose e a epidídimo-vasoanastomose são indicadas na Azoospermia Obstrutiva, normalmente após realização de vasectomia. Na literatura mundial entre 2-6% dos pacientes vasectomizados recorrem a reversão da vasectomia.

Na Vaso-vasoanatomose a taxa de permeabilidade e gravidez e de respectivamente 97 e 76% com intervalo de obstrução de até 3 anos, 88% e 53% para intervalos de 3 a 8 anos e 79% e 44% para intervalos entre 9 e 14 anos. O sucesso do procedimento correlaciona-se com o tempo de vasectomia, técnica microcirúrgica, experiência do cirurgião e qualidade do fluido seminal. A idade da parceira também é um fator a ser analisado antes da reversão.

2.c. Técnicas Invasivas para Recuperação de Espermatozoides

Estas técnicas são utilizadas em casais que serão submetidos à injeção intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI), em que o parceiro não apresenta espermatozoides no ejaculado. As taxas de sucesso em recuperação de espermatozoides e gestação são semelhantes entre as técnicas realizadas no epidídimo (PESA: aspiração percutânea de espermatozoides do epidídimo e MESA: aspiração microcirúrgica de espermatozoides do epidídimo). As técnicas que abordam o testículo (TESA: aspiração percutânea de espermatozoides do testículo e TESE: extração de espermatozoides) devem ser indicadas somente na falha de obtenção de espermatozoides do epidídimo.

3. Técnicas de Reprodução Assistida

De modo sucinto, recomenda-se a inseminação intra-uterina para os casos de fator masculino leve (> 5 milhões de espermatozoides progressivos recuperados após teste de capacitação, com morfologia estrita maior ou igual a 4%). Para os casos com fator masculino com 2 a 5 milhões de espermatozoides progressivos recuperados após teste de capacitação, recomenda-se a fertilização in vitro clássica. Para os casos com menos de 2 milhões de espermatozoides progressivos recuperados após teste de capacitação, recomenda-se a injeção intra-citoplasmática de espermatozoide (ICSI). Via de regra, quando da indicação de ICSI, recomenda-se a realização de procedimentos invasivos para a obtenção de espermatozoides apenas quando não há obtenção de espermatozoides na amostra obtida por masturbação.

CONCLUSÕES

Qual a propedêutica básica de um casal infértil? Se formos analisar ao longo dos anos, observa-se que os diversos consensos de Sociedades Médicas ou mesmo da Organização Mundial de Saúde vem se tornando mais econômicos, com menos exames

aplicados de rotina, procurando, após uma propedêutica mínima, individualizar o casal na procura da melhor opção terapêutica. Devemos realizar todas as avaliações necessárias para a definição do diagnóstico, prognóstico e indicação terapêutica, no menor tempo possível, considerando os tratamentos disponíveis e aos quais o casal terá acesso. Deve-se buscar o balanço adequado entre não ser demasiadamente intervencionista, indicando procedimentos de reprodução assistida sem propedêutica prévia pertinente, e não postergar demais a indicação da terapêutica mais apropriada, realizando exames desnecessários e, eventualmente comprometendo o prognóstico do casal, especialmente nos casos de mulheres com idade avançada. O bom senso, aliado ao conhecimento de probabilidades de sucesso, devem nortear os clínicos para que atuem de maneira mais ou menos conservadora, a depender de uma individualização do casal.

Uma seqüência de investigação desejável a ser adotada como rotina seria a seguinte, desde que haja indicação em se pedir todos os exames complementares:

1ª Avaliação – Avaliação clínica, coleta de colpocitologia e solicitação de ultrassonografia transvaginal, sorologias, espermograma e as dosagens hormonais necessárias.

2ª Avaliação - Repetir espermograma se alterado (intervalo de três meses entre os exames) e encaminhar para urologia. Solicitar histerossalpingografia ou, nos casos de suspeitas de co-morbidades associadas, solicitar diretamente a laparoscopia diagnóstica (encaminhar para serviço terciário). Se sangramento uterino anormal e/ou alterações na UStv sugestivas de anormalidades cavitárias, solicitar videohisteroscopia diagnóstica (encaminhar para serviço terciário).

Múltiplas variáveis devem ser analisadas em conjunto no momento de se indicar as intervenções terapêuticas para o tratamento da infertilidade conjugal, que variam de terapias medicamentosas, cirúrgicas ou técnicas de reprodução assistida.

REFERÊNCIAS

1. Abul-Fotouh Abdel-Maguid, Ibrahim Othman. Microsurgical and nonmagnified subinguinal varicocelectomy for infertile men: a comparative study. *Fertility and Sterility* 2010; 94(7):2600-3.
2. Agarwal A, Prabakaran SA, Said TM. Prevention of oxidative stress injury to sperm. *J Androl* 2005; 26:654–60.
3. Agarwal A, Sharma RK, Nallella KP, et al. Reactive oxygen species as an independent marker of male factor infertility. *Fertil Steril* 2006; 86:878–85.
4. Boots C, Stephenson MD. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. *Semin Reprod Med*. 2011; 29(6):507-13.
5. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006; 12:685–718.

6. Burrows PJ, Schrepferman CG, Lipshultz LI. Comprehensive office evaluation in the new millennium. *Urol Clin North Am* 2002; 29:873–94.
7. Cocuzza M and Agarwal A: Nonsurgical treatment of male infertility: specific and empiric therapy. *Biologics* 2007; 1: 259.
8. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HW, Behre HM, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update*. 2010;16(3):231-45.
9. Coppus SF, Opmeer BC, Logan S, van der Veen F, Bhattacharya S, Mol BW. The predictive value of medical history taking and Chlamydia IgG ELISA antibody testing (CAT) in the selection of subfertile women for diagnostic laparoscopy: a clinical prediction model approach. *Hum Reprod* 2007;22:1353–8.
10. de Lamirande E, Gagnon C. Impact of reactive oxygen species on spermatozoa: a balancing act between beneficial and detrimental effects. *Hum Reprod* 1995; 10(Suppl 1):15–21.
11. Dunlop AL, Jack B, Frey K. National recommendations for preconception care: the essential role of the family physician. *J Am Board Fam Med*. 2007; 20(1):81-4.
12. Ebner T, Sommergruber M, Moser M, Shebl O, Schreier-Lechner E, Tews G. Basal level of anti-Mullerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles. *Hum Reprod* 2006;21:2022–6.
13. Eijkemans MJ, Imani B, Mulders AG, Habbema JD, Fauser BC. High singleton live birth rate following classical ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility (WHO 2). *Hum Reprod* 2003; 18:2357–62.
14. ESHRE Capri Workshop Group. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. *Hum Reprod*. 2000; 15:723.
15. Evers JL, Slaats P, Land JA, Dumoulin JC, Dunselman GA. Elevated levels of basal estradiol-17beta predict poor response in patients with normal basal levels of follicle-stimulating hormone undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1998; 69:1010–4.
16. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L on behalf of the ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*. 2011; 26(7):1616–1624.
17. Ghanem H and Shamloul R: An evidence-based perspective to the medical treatment of male infertility: a short review. *Urol Int* 2009; 82: 125
18. Grecco E, Scarselli F et al. Efficient treatment of infertility due to sperm DNA damage by ICSI with testicular spermatozoa. *Hum Reprod*. 2005; 20:226.
19. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, Te Velde ER, Broekmans FJ. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal folliclestimulating hormone level. *Fertil Steril* 2005; 83:291–301.
20. Huang C, Lin DP, et al. Sperm DNA fragmentation negatively correlates with velocity and fertilization rates but might not affect pregnancy rates. *Fertil Steril*. 2005; 84:130.

21. Kim HH and Schlegel PN: Endocrine manipulation in male infertility. *Urol Clin N Am* 2008; 35: 303.
22. Ko EY, Siddiqi K, Brannigan RE, Sabanegh ES Jr. Impirical medical therapy for idiopathic male infertility: a survey of the American Urological Association. *J Urol*. 2012; 187(3):973-8.
23. Kosmas IP, Tatsioni A, Fatemi HM, et al. Human chorionic gonadotropin administration vs. luteinizing monitoring for intrauterine insemination timing, after administration of clomiphene citrate: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2007;87:607–12.
24. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007;356:551–66.
25. March MR, Isidori A. New frontiers in the treatment of male sterility. *Contraception* 2002; 65:279–8.
26. Marmar JL, Agarwal A, Prabakaran S, Agarwal R, Short RA, Benoff S, Thomas AJ Jr. Reassessing the value of varicocele as a treatment for male subfertility with a new meta-analysis. *Fertil Steril*. 2007; 88(3):639-48.
27. Molitch, ME. Medical treatment of prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28:143–69.
28. Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, Khadum I, Ranieri DM, Serhal P. Antral follicle count, anti-mullerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? *BJOG* 2005; 112: 1384–90.
29. National Institute for Clinical Excellence. *Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems*. London: RCOG Press, 2004.
30. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems (update)*. London: RCOG Press, 2012.
31. Neves PA, Sampaio FJBI, Vannuchi EH. Espermograma (análise seminal). In: Glina S, Damião R, editores. *I Consenso Brasileiro de Infertilidade Masculina da SBU*, São Paulo: BG Editora e Produções Culturais Ltda, 1999: p.30.
32. Padron OF, Brackett NL, Sharma RK, et al. Seminal reactive oxygen species and sperm motility and morphology in men with spinal cord injury. *Fertil Steril* 1997; 67:1115–20.
33. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012; 98(2):294-301.
34. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2008; 89(6):1603.
35. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Optimal evaluation of the infertile female. *Fertil Steril*. 2006; 86(5 Suppl):S264-7.
36. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with the Society of Reproductive Surgeons. *Fertil Steril* 2008; 90(3 Suppl):S66-68.
37. Rolf C, Cooper TG, Yeung CH, et al. Antioxidant treatment of patients with asthenozoospermia or moderate oligoasthenozoospermia with high-dose vitamin C and vitamin E: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Hum Reprod* 1999; 14:1028–33.

38. Schiff JD, Ramirez ML and Bar-Chama N: Medical and surgical management male infertility. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007; 36: 313.
39. Schuster TG, Ohl DA. Diagnosis and treatment of ejaculatory dysfunction. *Urol Clin North Am* 2002; 29:939–48.
40. Sharara FI, Scott RT Jr, Seifer DB. The detection of diminished ovarian reserve in infertile women. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:804–12.
41. Shefi S, Turek PJ. Definition and current evaluation of subfertile men. *Int Braz J Urol.* 2006; 32(4):385-97.
42. Shin D, Honig SC. Economics of treatments for male infertility. *Urol Clin North Am* 2002; 29:841–53.
43. Silberstein T, MacLaughlin DT, Shai I, Trimarchi JR, Lambert-Messerlian G, Seifer DB, et al. Mullerian inhibiting substance levels at the time of HCG administration in IVF cycles predict both ovarian reserve and embryo morphology. *Hum Reprod* 2006; 21:159–63.
44. Speroff L, Fritz M. Female Infertility. In: Speroff & Fritz . *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins (sétima edição); 2005. p.1013.
45. Swart P, Mol BW, van der Veen F, van Beurden M, Redekop WK, Bossuyt PM. The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1995; 64:486–91.
46. The Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association, The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Report on optimal evaluation of the infertile male. *Fertil Steril.* 2004; 82(SUPPL 1): S123.
47. The Rotterdam ESHRE/ARM- sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004; 19(1): 41-7.
48. The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008; 89(3):505-522.
49. Thoma ME, McLain AC, Louis JF, King RB, Trumble AC, Sundaram R, Buck Louis G. Prevalence of infertility in the United States as estimated by the current duration approach and a traditional constructed approach. *Fertility and Sterility* 2013;In press
50. Tsepelidis S, Devreker F, Demeestere I, Flahaut A, Gervy C, Englert Y. Stable serum levels of anti-Mullerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women. *Hum Reprod* 2007; 22:1837–40.
51. van Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER, Fauser BC, Bancsi LF, de Jong FH, et al. Serum anti-Mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod* 2002; 17:3065–71.
52. Vandekerckhove P, Lilford R, Vail A et al: Clomiphene or tamoxifen for idiopathic oligo/asthenospermia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2:CD000151.
53. Velkeniers B, Van Meerhaeghe A, Poppe K, Unuane D, Tournaye H, Haentjens P. Levothyroxine treatment and pregnancy outcome in women with subclinical hypothyroidism undergoing assisted reproduction technologies: systematic review and meta-analysis of RCTs. *Hum Reprod Update.* 2013 Jan 17. [Epub ahead of print]

54. Vicari E, Calogero AE. Effects of treatment with carnitines in infertile patients with prostatovesiculo-epididymitis. *Hum Reprod* 2001; 16:2338–42.
55. Wallach EE. The uterine factor in infertility. *Fertil Steril* 1972; 23:138–58.
56. Weidner W, Krause W, Ludwig M. Relevance of male accessory gland infection for subsequent fertility with special focus on prostatitis. *Hum Reprod Update* 1999; 5:421–32.