

Infertilidade – Propedêutica do casal infértil

Paula Andrea Navarro

Professora Associada – 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

Carlos Augusto Fernandes Molina

Professor Assistente – Divisão de Urologia - Departamento de Cirurgia e Anatomia – Faculdade de Medicina
de Ribeirão Preto – USP
Coordenador da Área de Infertilidade Conjugal/Fator Masculino

Gustavo Miranda Leal

Médico Assistente – Divisão de Urologia – Departamento de Cirurgia e Anatomia – Hospital das Clínicas da
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP
Atuação na Área de Infertilidade Conjugal/Fator Masculino

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

Introdução, definição e epidemiologia

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 ¹. A avaliação mais precoce do casal pode se justificada com base na história clínica, achados físicos e diagnósticos progressos de afecções passíveis de promoverem redução da fertilidade natural, como será abordado a seguir neste capítulo ¹. A infertilidade conjugal apresenta elevada prevalência no Brasil e no mundo, acomete cerca de 10 a 15% dos casais em idade reprodutiva e pode gerar consequências devastadoras para muitos casais ². Não podemos deixar de mencionar que não é infrequente 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.

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, culpa, 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.

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 ao longo deste capítulo.

É fundamental salientarmos que a definição do roteiro semiótico depende de diferentes fatores com destaque para 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 se acompanha de risco elevado de algumas aneuploidias fetais, de maior frequência de abortamento em consequência, 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.

Quando investigar ²:

A partir de um ano de intercurso sexual regular sem uso de métodos contraceptivos, ou antes, nos casos de risco de subfertilidade feminina e/ou masculina, como abaixo:

- 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.

Propedêutica básica da infertilidade ^{2, 3, 4}

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, não fazendo parte da propedêutica básica da infertilidade.

Assim sendo, hoje a investigação preliminar mínima prevista seria:

- Anamnese do casal

- Exame físico minucioso da parceira
- Avaliação seminal (espermograma)
- Avaliação da ovulação (caracterização do padrão menstrual, como a seguir especificado, 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)

A seguir, apresentaremos separadamente a propedêutica básica do fator feminino e masculino.

Propedêutica básica do fator feminino de infertilidade ^{2,3,4}

1. História 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.

➤ Antecedentes familiares. Investigar outros casos de infertilidade na família, assim como a presença de doenças de incidência múltipla potencialmente associadas a infertilidade.

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

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 regularidade do ciclo, assim como o volume do fluxo menstrual. A maioria das mulheres ovulatórias apresentam ciclos regulares e previsíveis, ocorrendo a intervalos de 24 a 38 dias, com 4 a 8 dias de duração e com fluxo normal ⁵, 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 ² 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 ocorrência da ovulação. 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**

A dosagem de prolactina deve ser solicitada apenas na vigência de distúrbio ovulatório, galactorrêa ou suspeita de tumor hipofisário (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2012, pág. 100) ⁴.

Nos casos de irregularidade menstrual, com conseqüente suspeita de anovulação crônica, solicitar dosagens séricas de hormônio folículo estimulante (FSH), prolactina (PRL) e TSH ^{6,7}. 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 ⁶. Para as pacientes em amenorrêa, solicitar a coleta em qualquer dia. Se a paciente não estiver em amenorrêa, 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. Caso não se atinja uma gestação após 3 a 6 ciclos de indução da ovulação bem sucedida, deve-se considerar a realização de uma avaliação diagnóstica adicional de outras causas de infertilidade, ou de se iniciar outros tratamentos, como a fertilização *in vitro*.

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) ³. Desta forma, mulheres com infertilidade apresentam prevalência similar de distúrbios tireoidianos quando comparadas à população geral. Algumas diretrizes internacionais 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 ³. 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. Desta forma, é evidente a necessidade de mais estudos investigando o impacto da solicitação rotineira destes exames (AAT e TSH) no prognóstico

reprodutivo. São também necessários estudos randomizados e controlados bem delineados investigando o impacto da suplementação de hormônio tireoidiano em mulheres com AAT e/o hipotireoidismo subclínico nas taxas de nascidos vivos e abortamento, tanto de gestações naturais, como obtidas após TRA para nortear mudança de critérios de solicitação dos mesmos. Na ausência de evidências provenientes de estudos de boa qualidade da necessidade de solicitação de dosagem de TSH e AAT em mulheres inférteis assintomáticas, assim como do impacto de concentrações de TSH entre 2,5 mIU/L e o limite superior da normalidade do teste e da presença de anticorpos antitireoidianos (AAT) em mulheres com eutireoidismo na prole oriunda de gestações naturais e de procedimentos de reprodução assistida, há posicionamentos distintos das sociedades médicas. No último posicionamento da ASRM⁸, esta sociedade sugere ser razoável dosar o TSH em mulheres inférteis assintomáticas; se as concentrações séricas estiverem superiores ao valor de referência (geralmente variando de 4 a 5 mIU/L), repor hormônio tireoidiano; se as concentrações séricas estiverem entre 2,5 mIU/L e o valor superior de referência, sugerem dosar o anticorpo antiperoxidase e repor hormônio tireoidiano apenas na presença de anticorpo positivo.

➤ **Avaliação da permeabilidade tubária** ^{2,3,4}

Estima-se que a doença tubária seja responsável por 14% das causas de subfertilidade feminina, sendo consequência de infecção, endometriose e/ou cirurgias prévias, devendo ser rotineiramente investigada em casais inférteis após a avaliação da ovulação e do fator masculino. A histerossalpingografia (HSG) e a cromotubagem pela durante a laparoscopia são os dois métodos mais frequentemente utilizados para investigar as doenças tubárias. A ultrassonografia vem sendo cada vez mais utilizada para esta finalidade, tanto com contraste líquido, quanto espuma, com as vantagens principais de ser um exame mais rápido e com menos dor⁹.

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 publicada são 0,65 (IC 95% 0,50 a 0,78) e 0,83 (IC 95% 0,77 a 0,88)¹⁰. Os valores preditivos positivo e negativo deste exame são, respectivamente, 38% e 94%¹¹. 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) ³. 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 previamente a transferência embrionária ¹².

Para as pacientes com histórico de doença inflamatória pélvica ou com quadro clínico sugestivo de endometriose ou outras anomalias tuboperitoneais, recomenda-se a realização da cromotubagem laparoscópica para avaliação da presença ou não de doenças tubárias. A laparoscopia deveria ser utilizada nestas situações tanto para fins diagnósticos como terapêuticos, na dependência dos achados.

➤ **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 ². Comparada à HSG, a histeroscopia (HSC) é considerada o padrão ouro para avaliação da cavidade uterina (evidência nível 2b) ³. 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 sinéquias). Todavia, a HSG

apresenta baixa sensibilidade (50%) e valor preditivo positivo (30%) para o diagnóstico de pólipos endometriais e miomas submucosos em mulheres assintomáticas.

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 sínquias). Desta forma, este exame pode ser utilizado na investigação destas anomalias uterinas. Para a avaliação de anomalias mullerianas, a UStv 3D é uma importante ferramenta diagnóstica.

➤ **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) 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 20) ⁶. Não é invasiva e apresenta relativo baixo custo, devendo ser solicitada de rotina na investigação inicial do(s) fator (es) feminino(s) de 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 reserva ovariana.

➤ **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 também deve ser considerada nos casos de infertilidade sem causa aparente.

A UStv pode evidenciar achados sugestivos de endometrioma e de endometriose infiltrativa profunda. 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 pélvica (associado a diagnóstico histopatológico de lesão suspeita, nos casos de lesões atípicas). Vale a pena ressaltar que a sensibilidade da videolaparoscopia não é 100%, especialmente nos casos de doença infiltrativa sem focos superficiais identificáveis. Considerando a relação custo-benefício, nas pacientes em que não se suspeita de comorbidades associadas (como doença inflamatória pélvica e endometriose) deve-se oferecer a histerossalpingografia para avaliação da patência 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 ou US com contraste para avaliação da permeabilidade tubária alterado) recomenda-se oferecer a realização de laparoscopia diagnóstica (que deve também ser terapêutica em casos específicos), o que requer o encaminhamento para um serviço especializado de atenção à saúde.

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 a tratamentos de reprodução assistida for limitado ². Se identificada a presença de endometriose em estágios iniciais (I/II), não identificável por exames de imagem, o tratamento cirúrgico (cauterização dos focos de endometriose e lise de aderências) aumenta as taxas de gestação natural, quando comparado a conduta expectante.

➤ **Avaliação da reserva ovariana funcional**

A reserva ovariana refere-se ao potencial reprodutivo da mulher baseado no número e qualidade dos oócitos remanescentes. Vários testes são utilizados para avaliar a reserva ovariana, 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). A habilidade destes testes para prever o potencial reprodutivo natural é incerta e em um estudo publicado no JAMA em 2017 ¹³, entre as mulheres de 30 a 44 anos sem história de infertilidade que tentavam engravidar por 3 meses ou menos, os biomarcadores que indicavam uma reserva ovariana diminuída (AMH < 0.7 ng/mL ou FSH > 10 mIU/mL) em comparação com a reserva ovariana normal não estiveram associados à redução da fertilidade natural. Por outro lado, os marcadores de reserva ovariana são considerados bons preditores de resposta à estimulação ovariana, havendo maior risco de má resposta em mulheres com marcadores alterados, a qual se associa a menores taxas de sucesso de procedimentos de reprodução assistida ¹⁴.

Se, por um lado, estes testes não devem ser solicitados de rotina visando avaliar o potencial reprodutivo em mulheres assintomáticas, sem história de infertilidade, por outro lado, podem fornecer informações sobre o prognóstico de mulheres com aumento do risco de apresentar baixa reserva ovariana ², 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 e 5) mulheres que apresentaram má resposta a estimulação ovariana com gonadotrofinas (geralmente definida como a presença de 2 ou 3 folículos ou ≤ 4 oócitos) ¹⁴. Estes testes também devem ser solicitados para mulheres que serão submetidas a estimulação ovariana para fertilização in vitro (FIV), pois a presença de má resposta está associada a menores taxas de gestação nos procedimentos de reprodução assistida ¹⁵. Todavia, é importante destacar que pobres resultados em qualquer um destes testes não necessariamente implicam na impossibilidade de concepção.

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

Níveis elevados de FSH (acima de 10 – 20 IU/L), obtidos do segundo ao quinto dias do ciclo, estão associados com pobre resposta à estimulação ovariana ^{16, 17} e falha em conceber. 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 < 4 oócitos captados) ¹⁴. Todavia, a sensibilidade para identificação de mulheres que apresentarão má resposta à estimulação ovariana varia bastante (10 a 80%). 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.

- **Contagem de Folículos Antrais**

A contagem de folículos antrais (CFA) (folículos de 2 a 9 mm de diâmetro médio, aferido nos dois maiores planos) corresponde a somatória dos folículos antrais, considerando todo o tecido dos dois ovários, realizada pela UStv durante a fase folicular precoce do ciclo. Uma contagem de folículos antrais baixa tem

vido associada a pobre resposta à estimulação ovariana e menores taxas de gestação^{16, 17}. Segundo o Consenso de Bologna, considera-se como baixa contagem de folículos antrais menos de 5 a 7 folículos¹⁴.

- **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. Desta forma, a avaliação dos níveis séricos de AMH pode ser realizada em qualquer dia do ciclo menstrual. Concentrações de AMH inferiores a 1 ng/mL tem sido associadas a pobre resposta à estimulação ovariana e menores taxas de gestação em ciclos de fertilização in vitro^{14, 16, 17}. Apesar do AMH sérico apresentar-se como um método promissor de avaliação da reserva ovariana feminina, existem preocupações sobre o desempenho dos ensaios de dosagem deste hormônio em condições diferentes, especialmente relacionadas ao armazenamento das amostras e técnicas de manejo. Por isso, a definição de uma diretriz internacional a ser utilizada pelos laboratórios, de um ensaio com adequado coeficiente de variação inter e intra-ensaios, assim como a determinação de valores de referência são necessários para tornar os resultados dos testes entre laboratórios verdadeiramente comparáveis e justificar a incorporação deste exame à rotina clínica¹⁸. Os testes automatizados de terceira geração tem se mostrado promissores neste contexto.

➤ **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. Na atualidade, não se recomenda a realização rotineira desta exame, sendo indicada apenas para a avaliação de patologias endometriais específicas (hiperplasia/neoplasia endometrial) se fortemente suspeitadas.

O teste pós coital 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 a 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, pois não agrega em termos de diagnóstico ou prognóstico.

Propedêutica do fator masculino de infertilidade ¹⁹

1. História 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, que devem ser realizados.

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.
- Hábito sexual: frequência semanal/mensal, disfunção erétil/ejaculação precoce, uso de lubrificantes, dificuldade no coito (obesidade).
- Paternidade pregressa: com parceira atual ou outra. Paternidade pregressa está, frequentemente, associada com melhor prognóstico.
- Antecedentes Pessoais: Testículo não descido/criptorquidia, orquite por caxumba ou outras etiologias pré ou pós-puberais, torção testicular, trauma testicular, geralmente doenças envolvendo os testículos no período pós-puberal estão mais relacionadas com infertilidade. Alteração no posicionamento do meato uretral, hipospádia e epispádia, podem dificultar a emissão do sêmen no fundo de saco vaginal. Doença sexualmente transmissível, infecção urinária recorrente, diabetes mellitus, doença renal crônica e doenças neurológicas, neuropatias centrais e periféricas podem cursar com dificuldade na ejaculação e doenças crônicas/ITU recorrentes com azoospermia obstrutiva e não obstrutiva. Cirurgias prévias na região genital, inguinal e/ou pélvica, podem ocasionar obstrução sistema reprodutor e interferir na ejaculação. Tratamento oncológicos com quimio e/ou radioterapia. Uso crônico de medicamentos terapêuticos para gastrite/úlcera (cimetidina/ranitidina), antifúngicos (cetoconazol), antibióticos (nitrofurantoína/eritromicina), HPB (finasterida/dutasterida), gota (alopurinol/colchicina), HAS (espironolactona/bloqueador canal de cálcio), estatinas, antidepressivos, psicóticos e outros possuem potencial para alterar espermatogênese ²⁰.
- Hábitos de vida: Tabagismo investigando relação anos/maço, etilismo diferenciando consumo social/vício através da frequência e intensidade, uso de hormônio anabolizante ou outros conscientes ou não, algo muito praticado nas terapias antienvhecimento e em academias, frequentemente, de forma

inconsciente. Drogas entorpecentes como maconha, cocaína, crack e outras interferem negativamente na espermatogênese. Idade do início da puberdade, esperada a partir dos 14 anos no menino, quando ocorre antes dos 9 anos é considerada precoce e pode estar relacionada com a infertilidade. Exposição pessoal, laboral ou ambiental a fatores de risco como agrotóxicos, pesticidas, aminas aromáticas e calor excessivo e constante.

➤ Antecedentes Familiares: História de infertilidade pode estar relacionada com doenças genéticas como a fibrose cística, síndrome de Kartagener (história de doenças respiratórias secundária alteração ciliar), deficiência de receptores de andrógenos relacionados com micropênis e eventual alteração testicular, agenesia renal, doenças da glândula adrenal, células embrionárias do seio urogenital também dão origem aos rins e glândulas adrenais ²¹.

1.b. Exame Físico

➤ O exame físico geral deve ser minucioso, visto na anamnese que as doenças sistêmicas podem repercutir no trato reprodutor. O exame da genitália pode fornecer novos elementos diagnósticos, além de complementar dados da anamnese.

➤ Avaliar o Índice de Massa Corporal, pois a obesidade e a síndrome metabólica estão frequentemente associadas a redução na espermatogênese, que frequentemente se reverte em pacientes mais jovens após perda de peso ²². Realizar a palpação da tireoide, avaliação quanto a presença de ginecomastia e palpação abdominal para identificar hepatomegalia são muito importantes.

➤ Distribuição pilosa usual: sugere ação androgênica adequada.

➤ Avaliação Genital:

- Pênis: Mensuração da haste, posição do meato uretral e presença de tortuosidade/placas.
- Testículos: o volume testicular reflete a altura do epitélio seminífero, sendo que, caso ocorra redução no epitélio germinativo, os diâmetros testiculares estarão reduzidos. Mensurar com paquímetro ou orquidômetro apreciando a consistência testicular global.
- Epidídimos: a palpação permite localizar defeitos na cabeça, corpo e cauda.
- Ductos Deferentes: Devem ser palpados em toda sua extensão escrotal, avaliando a homogeneidade do calibre e simetria.

- Escroto: avaliar a presença de hidrocele e varicocele, examinando sempre inicialmente com o paciente em pé. Varicocele grau 3 visível e palpável, grau 2 somente palpável, e grau 1 somente palpável com manobra de Valsalva.
- Toque retal: Avaliação prostática estimando tamanho, consistência global, presença de sulco mediano e limites laterais, nodulações e eventual presença de cistos e/ou ingurgitamento das vesículas seminais.

2. Propedêutica complementar

2.a. Exames Complementares

➤ Espermograma ^{23,24}

É o exame de rotina na pesquisa de todos os casos de infertilidade conjugal. Considerando grande variabilidade entre amostras, recomenda-se a análise de 2 amostras seminais com período de abstinência ejacutória de 2 dias a 5 dias, separadas pelo intervalo de 1 semana. No entanto, se a primeira amostra for normal a segunda é desnecessária. Na intenção de avaliar a consistência do resultado das 2 amostras seminais em outro ciclo de espermatogênese, deve-se solicitar nova coleta após 3 meses, pois o ciclo de espermatogênese possui variabilidade individual que oscila entre 42 e 76 dias.

Os valores de referência a serem mais considerados seguirão os preconizados pela 5th revisão da Organização Mundial de Saúde (OMS) ²⁴ (Tabela 1).

Tabela 1. Valores de referência para análise seminal.

Valores de referência para análise seminal segundo 5th revisão da OMS	
Parâmetro Seminal	Valor de referência
Volume ejaculado	>1,5ml
Concentração espermática	>15 milhões/ml
Concentração Ejaculado	>39 milhões
Motilidade total	>40%
Motilidade Progressiva	>32%
Morfologia estrita	>4%

Vitalidade	>58%
Leucócitos	<1 milhão de leucócitos/ml

Nota: References ^{23,24}

Com base no resultado da análise seminal é importante diferenciarmos 3 possíveis alterações que podem se apresentar isoladamente ou associadas.

Oligozoospermia: concentração < 15 milhões/ml

Astenozoospermia: Motilidade progressiva < 32%

Teratozoospermia: Formas normais < 4%

A presença das 3 condições é denominada oligo-asteno-teratozoospermia (OAT). Estes pacientes são futuros candidatos a azoospermia (ausência de espermatozóide no ejaculado) ²⁴.

➤ **Dosagens Hormonais:**

A avaliação hormonal em pacientes masculinos inférteis e assintomáticos para doenças endocrinológicas deve ser oferecida e realizada nos casos de azoospermia ou oligozoospermia grave (concentração < 5 milhões de espermatozoides/mL), ou seja, nos pacientes que possuem potencial para serem encaminhados para reprodução assistida de alta complexidade (fertilização *in vitro* e injeção intracitoplasmática de espermatozoide – ICSI). A espermatogênese (transformação das espermátides em espermatozoides) é altamente dependente da síntese intratesticular da testosterona; assim, a infertilidade está altamente relacionada com o hipoandrogenismo (testosterona < 300 ou 280 ng/dL), que está presente em 45% dos azoospermicos e 43% dos oligospermicos, justificando a sua inclusão na avaliação inicial ²⁵.

A testosterona endógena, produzida nos testículos pelas células de Leydig, é dependente do eixo hipotálamo-hipófise-gônada sendo regulada pelo hormônio luteinizante (LH). Paralelamente, o hormônio folículo estimulante (FSH) está associado a espermiogênese (geração de espermatogônias marrons oriundas das brancas e com potencial de diferenciação em espermátides/espermatócitos) através de sua atuação sobre as células de Sertoli, justificando a dosagem do LH e FSH em pacientes com azoospermia ou oligozoospermia grave ²⁶.

Assim, o nível de FSH correlaciona-se, geralmente, com o número de espermatogônias/espermiogênese e o nível de LH com o nível de testosterona/espermatogênese. Redução no número de espermatogônias pode ser previsto pelo nível de FSH que tende a se elevar, e impacto na

espermatogênese pode ser previsto pelo nível de testosterona que tende a se apresentar abaixo da normalidade.

➤ **Biópsia Testicular:**

A biópsia, unicamente, para identificação da causa da azoospermia não é mais realizada na atualidade, sendo proposta somente na tentativa de extração espermática, por meio de TESE ou micro-TESE, para a realização de ICSI. No passado, era indicada para diferenciar quadros de azoospermia obstrutiva dos não obstrutivos decorrentes da falência germinativa, com a finalidade de estabelecer valor preditivo para a tentativa de extração de espermatozóides fundamentado nos achados histopatológicos, cujos mais frequentes são:

- a) espermatogênese normal: indicando provavelmente azoospermia obstrutiva,
- b) hipoespermatogênese: redução quantitativa da linhagem germinativa no túbulo,
- c) parada de maturação das células germinativas: em que existem apenas alguns estágios da meiose no epitélio germinativo, não se completando a formação até espermatozóide,
- 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.

A biópsia diagnóstica foi substituída pela tentativa direta de extração espermática devido a nenhum dos achados histopatológicos da biópsia ser contraindicação absoluta para tentativa de extração espermática. Atualmente, contraindica-se tentativa de extração espermática/biópsia a identificação da presença de microdeleção completa em AZFa e AZFb do cromossomo “Y”²⁷.

➤ **Exames de Imagem:**

Exames de imagem são infreqüentes na investigação do fator masculino em casais com diagnóstico de infertilidade conjugal, sendo solicitados com critério. O uso indiscriminado de exames de imagem aumenta o diagnóstico de condições benignas (por exemplo a microlitíase testicular), que podem ao serem identificadas desencadear investigação adicional desnecessária e emocionalmente ruim para o paciente, colaborando com piora do quadro da infertilidade.

- **Ultrassom escrotal** – A maioria das alterações escrotais podem ser identificadas durante o exame físico. Ultrassonografia escrotal e testicular para simples investigação de varicocele deve ser evitada, visto que varicoceles identificadas somente ao US não evoluem com melhora seminal após serem corrigidas. O ultrassom auxilia nos casos em que o exame físico é duvidoso, ou no caso de suspeita de massas testiculares.

- **Ultrassom transretal** - principal uso do US estaria na investigação de redução do volume da amostra seminal, para elucidar potencial fator obstrutivo presente com a possibilidade de realizar extração espermática pela punção da vesícula seminal. Pacientes com volume de amostra seminal adequado não necessitam realizar US prostático e/ou testicular para investigar azoospermia ou oligospermia grave (< 5 milhões/ml), exceto em situações muito específicas. Os testículos podem e devem ser mensurados ao exame físico com o uso de orquímetro ou pinça de aferição (paquímetro) ²⁸.

Ultrassom abdominal e da glândula tireoide para investigação do trato urinário alto e tireoide, respectivamente, RNM da sela túrcica e outros são exames específicos para confirmação diagnóstica de patologias outras relacionadas ao quadro de infertilidade.

- **Deferentografia:** estudo radiológico contrastado do ducto deferente muito utilizado no passado está em desuso por ser um procedimento invasivo, com alto potencial iatrogênico (indução de obstrução epididimária) e pouco resolutivo. Sua indicação estaria relacionada ao diagnóstico de possível obstrução e a pronta correção da mesma, portanto, realizado em ambiente cirúrgico.

➤ **Avaliação genética**

A avaliação genética possui atuação diagnóstica, identificando como possível causa para o distúrbio reprodutivo a origem cromossômica e/ou gênica, e preventiva, pois com este diagnóstico seria possível evitar propagação para a descendência. Origem idiopática ainda é a causa da maioria das formas mais graves de infertilidade masculina, que tem as alterações genéticas conhecidas contribuindo com 15 a 20% dos casos. No entanto, 30 a 60% das causas idiopáticas de infertilidade masculina estão sob investigação com forte suspeita para origem genética ²⁹.

- **Cariótipo:**

O cariótipo, estudo cromossômico numérico e estrutural, pode ser realizado por análise citogenética convencional, utilizando coloração para identificação dos padrões das bandas cromossômicas e separando-os assim pelos pares das bandas (método de bandeamento diferencial ou seletivo, sendo a banda mais utilizada a banda G), ou por citogenética molecular através do estudo por hibridização *in situ* marcando cromossomos inteiros ou seus segmentos utilizando sondas fluorescentes (FISH). O método do FISH pode apresentar uma variante espectral, utilizando sondas diferenciadas por cores para cada cromossomo (SKY). A citogenética consiste em realizar a cultura de amostra de sangue total ou linfócitos, cujas células são numa câmara de fluxo laminar, em meio de cultura, mantidas incubada durante 3 a 5 dias. O estudo cromossômico deve ser realizado durante o processo de divisão celular ao apresentar exposição do material nuclear, que facilita a análise e estudo cromossômico através da parada do processo de divisão, preferencialmente, na fase de metáfase³⁰.

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

Recomenda-se a realização de cariótipo com bandeamento G para:

- a) Homens com oligozoospermia grave (< 5 milhões de espermatozóides/mL) ou azoospermia;
- b) Casais com história de abortamento habitual;
- c) Casais com antecedentes familiares de doença genética;
- d) Doadores de sêmen.

- Pesquisa de Microdeleções do cromossomo Y

A pesquisa de microdeleção na região de fator azoospérmico (AZF), localizada no braço longo do cromossomo “Y”, vem sendo intensamente investigada devido a sua consideração como crítica na produção espermática. Esta região está subdividida em 3 regiões denominadas: **AZFa**, **AZFb** e **AZFc**. Região proximal da região AZFc é denominada **AZFd**, porém com finalidade e importância questionável. A região AZFa (que abriga 2 genes) é responsável por apenas 3% das microdeleções, ficando mais isolada das regiões AZFb (que abriga 7 genes) e é responsável por 15% das microdeleções, e AZFc (que abriga 5 genes) e é responsável por 60% das microdeleções, sendo o percentual restante das microdeleções assumidos pelas que acontecem em mais de uma das regiões. Até 70% dos homens com microdeleções na região AZFc, que são as mais frequentes, possuem espermatozóides no ejaculado e naqueles que são azoospérmicos a extração

espermática é factível em até 50-60%. No entanto, homens com microdeleções completas nas regiões AZFa e AZFb, que são menos frequentes, não possuem extração espermática descrita. Recentemente descrita, a microdeleção parcial de AZFc (remove-se metade dos genes) é conhecida como gr/gr e tem a característica de aumentar as chances de oligozoospermia, podendo ser fator de risco para tumores de células germinativas. No entanto, ela é vista somente em aproximadamente 4% das oligozoospermias ³¹.

- 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). No caso de a mulher apresentar alguma mutação, deve-se proceder a pesquisa no parceiro masculino.

Ductos deferentes não palpáveis ocorrem de forma unilateral ou bilateralmente, podendo ou não estarem associados a mutações em genes envolvidos na gênese da fibrose cística, *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) e alterações do trato urinário alto. Ausência unilateral não é acompanhada de alterações no trato urinário alto (agenesia renal ou rim ectópico) e é ocasionada por genes não relacionados à fibrose cística e dispensam avaliação genética para tal. No entanto, alterações no trato urinário alto e ausência unilateral ou bilateral dos ductos deferentes reforçam a necessidade em esclarecer ocorrência de mutações em genes relacionados à fibrose cística no homem e na mulher ³².

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

➤ Análise da integridade do DNA seminal/fragmentação do DNA

Como mencionado, a análise seminal (com exceção à azoospermia) não é capaz de separar, com elevada acurácia, homens férteis de inférteis, assim testes complementares têm ganhado interesse e entre eles a avaliação no dano ao DNA espermático por meio da análise da fragmentação do DNA do espermatozóide, especialmente, para os casos de abortamento recorrente em concepções naturais ou artificiais. A fragmentação do DNA é raramente encontrada nas amostras seminais de homens férteis, mas se faz presente em 8% dos homens inférteis com análise seminal normal e em 17% do mesmo grupo com análise seminal alterada para algum parâmetro. Fatores relacionados ao dano do material genético durante a sua compactação no espermatozóide podem ser vários e de origem ambiental e individual ³³.

Os métodos utilizados para identificar e mensurar a fragmentação do DNA espermático podem ser divididos em: **diretos** – ensaio cometa (eletroforese em gel) e TUNEL (transferase-mediated deoxyuridine triphosphate-nick end labeling), e **indiretos** – SCD ou “Halo” (dispersão da cromatina espermática) e SCSA (exame da estrutura da cromatina espermática). Na metodologia **indireta**, a detecção da fragmentação do DNA não é identificada e/ou quantificada individualmente por espermatozóide, assim os métodos inviabilizam o uso futuro dos espermatozoides na porção da amostra quantificada. A metodologia **direta** no ensaio **cometa** permite a avaliação e quantificação individual da fragmentação do DNA por espermatozoide. No entanto, no **TUNEL** o resultado demonstrado acontece sobre a amostra. Todos os testes possuem valores de referência, porém ainda não uniformes na literatura e, entre eles, a maior variabilidade acontece no TUNEL. A referência tolerada para fragmentação do DNA na avaliação pelo método SCSA é de até 30%, no ensaio cometa até 50% e no TUNEL variável de 4 a 35%.

O conhecimento atual das implicações clínicas do dano do DNA espermático continua insuficiente, não sendo sequer conhecido a sua etiologia, assim como, as implicações clínicas ao considerar o tipo ou intensidade da fragmentação identificada nos testes conhecidos para processo reprodutivo. A definição da melhor metodologia a ser empregada na identificação e quantificação da fragmentação do DNA espermático ainda não foi definida, assim como os parâmetros de normalidade a serem empregados, o que justifica não serem solicitados rotineiramente na prática clínica, porém amplamente utilizados na pesquisa ¹⁹.

Importante salientar que mesmo conhecendo que 2300 genes (10% dos genes do genoma humano – 20 a 25000) estão descritos como envolvidos na espermatogênese ainda não se consegue identificar todas suas disfunções. Inúmeros avanços dos métodos de sequenciamento genético não têm sido suficientes para este esclarecimento. Paralelamente a todo este campo molecular genético existe o campo epigenético (microRNAs, metilação do DNA, modificação de histonas substituídas em sua maioria por protaminas na espermiogênese para melhor organização do material nuclear remodelando a compactando a cromatina) atuando em conjunto e também sendo investigado. Agentes epigenéticos atuam quimicamente nas ações do genoma sem modifica-lo, interferindo na expressão gênica (através dos processos de Des/metilação do DNA, e Des/acetilação ou Des/metilação das Histonas) ou na tradução do RNA mensageiro transcrito (microRNAs).

Considerações finais

É fundamental que o médico ginecologista, que habitualmente acompanha a mulher desde a adolescência, exerça um papel educativo e preventivo em relação aos fatores evitáveis passíveis de comprometer a fertilidade humana. O peso corporal deve estar em faixas aceitáveis, pois desnutrição ou baixa gordura corporal, assim como a obesidade, são fatores que podem interferir na ovulação e no sucesso gestacional. Evitar o fumo, uso de drogas ilícitas e as doenças sexualmente transmissíveis (DST), assim como utilizar rotineiramente o preservativo masculino e/ou feminino devem ser orientados desde o início da vida da mulher, salientando-se o papel deletério destes hábitos de vida sobre a fertilidade humana. Além disto orientar a mulher de que o avanço da idade se relaciona com maior risco de subfertilidade, aneuploidias fetais, complicações gestacionais e piora dos resultados das Técnicas de Reprodução Assistida (TRA), propiciando subsídios para que a mulher tome decisões conscientes sobre o seu planejamento reprodutivo. Sempre que possível, estimular a mulher a não adiar a maternidade para idade avançada e apresentar, quando pertinente, a possibilidade de criopreservação de oócitos como estratégia de tentativa de preservação de fertilidade.

A infertilidade conjugal apresenta elevada prevalência no Brasil e no mundo, acometendo 10 a 15% dos casais em idade reprodutiva. As consequências da infertilidade conjugal nem sempre são bem dimensionadas, podendo ser devastadoras para alguns casais. Recomenda-se proceder à investigação básica da infertilidade para casais sem sucesso gestacional após um ano de intercurso sexual regular sem uso de métodos contraceptivos ou antes (após 6 meses de tentativa de gestação sem sucesso) nos casos de risco de ocorrência de subfertilidade feminina e/ou masculina.

As recomendações relativas à avaliação básica do casal infértil vêm sofrendo modificações nos últimos anos, sobretudo com a utilização mais rotineira dos procedimentos das TRA para o tratamento da infertilidade conjugal. Observa-se que os diversos consensos de Sociedades Médicas 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 sequência de investigação desejável a ser adotada como rotina, nos casos em que o casal procura inicialmente o ginecologista para avaliação da infertilidade, seria a seguinte:

1ª Avaliação: Avaliação clínica, solicitação de UStv, avaliação da permeabilidade tubária por ultrassonografia com contraste, histerossalpingografia ou videolaparoscopia, dependendo da disponibilidade local e do quadro clínico apresentado pela paciente (para pacientes sintomáticas, com suspeita de endometriose ou doença inflamatória pélvica, sugerir a videolaparoscopia diagnóstica e terapêutica, a ser realizada por profissional capacitado) e espermograma. Em casos individualizados, particularmente quando o ciclo menstrual é irregular, pode-se solicitar o FSH, prolactina e TSH; solicitar testosterona, dehidroepiandrosterona sulfato e 17-hidroxi-progesterona na presença de sinais clínicos de hiperandrogenismo. O UStv com contagem de folículos antrais pode ser suficiente para se avaliar a reserva ovariana funcional. Adicionalmente, pode-se considerar a avaliação sorológica pensando-se no aconselhamento pré-concepcional.

2ª Avaliação: Se o UStv sugerir anormalidades intracavitárias uterinas, mas não for conclusivo, pode-se realizar a histeroscopia diagnóstica. Caso a avaliação inicial tenha identificado uma causa da infertilidade diferente de anovulação, encaminhar a paciente para um profissional com experiência na área. Nos casos de anovulação crônica hipotalâmica ou Síndrome dos Ovários Policísticos, sem outra causa de infertilidade associada ou com alterações seminais leves, pode-se proceder a indução da ovulação com clomifeno ou letrozol, preferencialmente monitorizando a resposta com pelo menos um exame de UStv entre o 10º e 12º dia do ciclo, para avaliar se a resposta ao tratamento foi insuficiente, adequada ou exagerada. Nos casos em que todos os exames forem normais, deve-se considerar o tempo de infertilidade, a idade da mulher e a reserva ovariana para se decidir entre continuar tentando atingir a gravidez naturalmente ou recomendar ao casal para procurar atendimento médico especializado.

Referências

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2013; 99(1):63.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Optimal evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015; 103(6):44-50.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems (update). London: RCOG Press, 2012.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems (update). London: RCOG Press, 2013.
5. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS. Research and clinical management for women with abnormal uterine bleeding in the reproductive years: More than PALM-COEIN. *BJOG* 2017;124:185-189.
6. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018;110(3):364-379.
7. American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. *Fertility and Sterility* 2006; 86 (S4):S148-S155.
8. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. *Fertil Steril*. 2015;104(3):545-53.
9. Dreyer K, Out R, Hompes PG, Mijatovic V. Hysterosalpingo-foam sonography, a less painful procedure for tubal patency testing during fertility workup compared with (serial) hysterosalpingography: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2014; 102(3):821-5.
10. 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.
11. 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.
12. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons. Salpingectomy for hydrosalpinx prior to in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2008;90(5 Suppl):S66-8.

13. Steiner AZ, Pritchard D, Stanczyk FZ, Kesner JS, Meadows JW, Herring AH, Baird DD. Association Between Biomarkers of Ovarian Reserve and Infertility Among Older Women of Reproductive Age. *JAMA*. 2017; 10;318(14):1367-1376.
14. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L; 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):1616-24
15. Stern JE, Brown MB, Wantman E, Kalra SK, Luke B. Live birth rates and birth outcomes by diagnosis using linked cycles from the SART CORS database. *J Assist Reprod Genet*. 2013;30(11):1445-50.
16. Podfigurna A, Lukaszuk K, Czyzyk A, Kunicki M, Maciejewska-Jeske M, Jakiel G, Meczekalski B. Testing ovarian reserve in pre-menopausal women: why, whom and how? *Maturitas*. 2018;109:112-117.
17. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015;103(3):e9-e17.
18. Broer SL, Broekmans FJ, Laven JS, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. *Hum Reprod Update*. 2014; 20(5):688-701.
19. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015;103(3):e18-25.
20. Semet M, Paci J, Saïas-Magnan J, Metzler-Guillemain C, Boissier R, Lejeune H, Perrin J. The impact of drugs on male fertility: a review. *Andrology*, 2017;5(4):640-663.
21. Inaba K, Mizuno K. Sperm dysfunction and ciliopathy. *Reprod Med Biol*. 2015 Oct14;15(2):77-94.
22. Hammoud AO, Meikle AW, Reis LO, Gibson M, Peterson CM, Carrell DT. Obesity and male infertility: a practical approach. *Semin Reprod Med*. 2012;30(6):486-95.
23. 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.
24. World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. WHO Laboratory Manual for the Examination and processing of human semen. Fifth Edition. 2010.
25. Sussman EM, Chudnovsky A, Niederberger CS. Hormonal evaluation of the infertile male: has it evolved? *Urol Clin North Am*. 2008;35:147-55.
26. Niederberger CS. Clinical evaluation of the male. In: Niederberger CS, editor. Introduction to male reproductive medicine. New York: Cambridge University Press 2011. p. 29-57.

27. Krausz C, Degl'Innocenti S. Y chromosome and male infertility: update, 2006. *Front Biosci.* 2006;11:3049-61.
28. Lotti F, Maggi M. Ultrasound of the male genital tract in relation to male reproductive health. *Hum Reprod Update.* 2015;21(1):56-83.
29. Flannigan R, Schlegel PN. Genetic diagnosis of male infertility in clinical practice. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol.* 2017;44:26-37.
30. Niederberger CS. Male infertility. In Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh Urology 11^o edition.* Philadelphia. Elsevier 2016. p.556-579.
31. Flannigan R, Schlegel PN. Genetic diagnosis of male infertility in clinical practice. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol.* 2017;44:26-37.
32. Yu J, Chen Z, Ni Y, Li Z. CFTR mutations in men with congenital bilateral absence of the vas deferens (CBAVD): a systemic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2011;27(1):25-35.
33. Rex AS, Aagaard J, Fedder J. DNA fragmentation in spermatozoa: a historical review. *Andrology.* 2017;5:622-630.