

SÉRIE ORIENTAÇÕES
E RECOMENDAÇÕES
FEBRASGO

Nº 2 • 2023



MANEJO INICIAL DA PACIENTE INFÉRTIL PELO GINECOLOGISTA

Manejo inicial da paciente infértil pelo ginecologista. -- São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), 2023. (Série, Orientações e Recomendações FEBRASGO, no.2).
iv, 76p.

1. Infertilidade 2. Prevenção primária 3. Reprodução assistida

ISBN 978-65-87832-10-4

WP 570



Todo o conteúdo desta série está licenciado sob
uma Licença Creative Commons.

Imagem da capa: Milena_Bo/Shutterstock.com



DIRETORIA DA FEBRASGO 2020 / 2023

Aginaldo Lopes da Silva Filho

Presidente

Sérgio Podgaec

Diretor Administrativo

César Eduardo Fernandes

Diretor Científico

Olímpio B. de Moraes Filho

Diretor Financeiro

Maria Celeste Osório Wender

*Diretora de Defesa e Valorização
Profissional*

Marta Franco Finotti

Vice-Presidente

Região Centro-Oeste

Carlos Augusto Pires C. Lino

Vice-Presidente

Região Nordeste

Ricardo de Almeida Quintairos

Vice-Presidente

Região Norte

Marcelo Zugaib

Vice-Presidente

Região Sudeste

Jan Pawel Andrade Pachnicki

Vice-Presidente

Região Sul



COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA EM REPRODUÇÃO ASSISTIDA

Presidente

Rui Alberto Ferriani

Vice-Presidente

Pedro Augusto Araujo Monteleone

Secretário

Leopoldo de Oliveira Tso

Membros

Claudio Barros Leal Ribeiro
David Barreira Gomes Sobrinho
Edson Borges Junior
Eduardo Pandolfi Passos
João Antonio Dias Junior
Karina de Sá Adami Goncalves Brandao
Mariangela Badalotti
Marta Curado Carvalho Franco Finotti
Natalia Ivet Zavattiero Tierno
Paula Andrea de Albuquerque Salles
Navarro
Paulo Gallo de Sá
Rívia Mara Lamaíta

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1

ABORDAGEM DA MULHER COM DESEJO DE GRAVIDEZ EM CONSULTÓRIO GERAL DE GINECOLOGIA:
O QUE É PRECISO INFORMAR, ALCANCE E LIMITAÇÕES DA REPRODUÇÃO ASSISTIDA

RUI ALBERTO FERRIANI, PAULA ANDREA NAVARRO 1

CAPÍTULO 2

FATORES ASSOCIADOS À INFERTILIDADE: COMO PREVENIR

MAÍRA CRISTINA RIBEIRO ANDRADE, RUI ALBERTO FERRIANI, PAULA ANDREA NAVARRO 16

CAPÍTULO 3

INFERTILIDADE MASCULINA: ABORDAGEM DO GINECOLOGISTA

EDSON BORGES JUNIOR, DANIELA PAES DE ALMEIDA FERREIRA BRAGA 33

CAPÍTULO 4

PRINCIPAIS CAUSAS DA INFERTILIDADE FEMININA

RÍVIA MARA LAMAITA 53

CAPÍTULO 5

PREVALÊNCIA E IMPACTO DA INFERTILIDADE: DADOS DE FERTILIDADE ATUAIS

KARINA DE SÁ ADAMI GONÇALVES BRANDÃO 67

Como citar:

Manejo inicial da paciente infértil pelo ginecologista. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2023. 76p. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, n.2).

CAPÍTULO 1

ABORDAGEM DA MULHER COM DESEJO DE GRAVIDEZ EM CONSULTÓRIO GERAL DE GINECOLOGIA: O QUE É PRECISO INFORMAR, ALCANCE E LIMITAÇÕES DA REPRODUÇÃO ASSISTIDA

Rui Alberto Ferriani¹

Paula Andrea Navarro¹

1. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Como citar:

Ferriani RA, Navarro PA. Abordagem da mulher com desejo de gravidez em consultório geral de ginecologia: o que é preciso informar, alcance e limitações da reprodução assistida. São Paulo: Federação Brasileira de Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2023. Cap. 1. (Série Orientações e Recomendações FEBRASCO - Manejo inicial da paciente infértil pelo ginecologista).

RESUMO

A infertilidade conjugal é entidade que acomete de 10% a 15% das mulheres em idade reprodutiva. Devido a essa alta frequência de acometimento, cabe ao ginecologista geral a abordagem dos diferentes aspectos reprodutivos, sejam eles ligados à concepção ou à anticoncepção. Por isso, no atendimento primário de ginecologia, feito em Unidades Básicas de Saúde ou em consultórios gerais, é preciso ter em mente os diversos aspectos do ciclo reprodutivo e orientar a paciente sobre a época certa para engravidar, como prevenir a infertilidade, como otimizar o tratamento e como abordá-lo inicialmente. Conhecimentos gerais de reprodução assistida são necessários, a fim de saber até que momento a paciente pode permanecer em atendimento geral e qual o momento de encaminhamento a centros especializados. É importante também falar sobre o alcance e as limitações dessas técnicas, de forma que o ginecologista clínico possa identificar e fazer o correto encaminhamento da paciente para um fertilista, quando necessário, e vários mitos e erros de entendimento possam ser desfeitos.

Descritores

Infertilidade; Prevenção primária; Técnicas de reprodução assistida; Atenção primária à Saúde

Um hábito bastante saudável para as mulheres, a consulta ginecológica de rotina, estabelecida inicialmente como um programa de prevenção do câncer do colo uterino com coleta de citologia oncológica, tornou-se instrumento valioso de orientação e educação médica. Ao frequentar um serviço de atendimento primário ou consultório geral de ginecologia, a mulher pode ter informações valiosas sobre sua saúde e métodos de prevenção. Para toda paciente que procura um atendimento rotineiro, cabe ao ginecologista sempre focar aspectos preventivos e educativos, que incluem:

- Orientações sobre hábitos de vida;
- Realização de exames preventivos;
- Orientação sobre prevenção de doenças sexualmente transmissíveis;
- Orientações sobre reprodução:
 - Métodos e medidas anticonceptivas;
 - Futuro conceutivo.

Todos esses aspectos sempre foram enfatizados nas consultas ginecológicas gerais, mas hoje se tem dado bastante destaque aos aspectos reprodutivos, classicamente com foco em anticoncepção. No entanto, deve-se sempre perguntar sobre planos de gestações futuras, pois esse momento constitui uma excelente oportunidade de orientar sobre a época mais adequada de engravidar ou de se informar sobre preservação de fertilidade e potenciais riscos de infertilidade com o avançar da idade, sem alarme, mas proporcionando conhecimento para decisões adequadas. Além disso, os cuidados pré-concepcionais podem melhorar a saúde da mãe e do recém-nascido, e pode-se orientar quanto à otimização da fertilidade natural.⁽¹⁾ Os aspectos preventivos da infertilidade devem também ser abordados em uma consulta ginecológica geral. É importante também falar sobre os alcanços e as limitações das técnicas reprodutivas, como abordaremos a seguir neste capítulo, tendo em vista que as informações muitas vezes podem ser alarmantes ou mesmo extremamente otimistas, o que pode causar falsas expectativas quanto aos tratamentos disponíveis.

Na ausência de gravidez após exposição adequada, cabe uma avaliação inicial, que pode e deve ser feita sempre em consultório geral ou em serviços de atenção primária.⁽²⁻⁴⁾ No quadro 1, consta quando iniciar a investigação básica. Nesses

locais de atendimento, é possível fazer uma avaliação básica do casal, com anamnese, exame físico e propedêutica mínima, que inclui a história médica, social e reprodutiva do casal, a história obstétrica, ginecológica, sexual e ovulatória, e a história familiar de ambos os parceiros. A propedêutica mínima e essencial apresenta uma série de exames e investigações secundárias, que não estão indicados em abordagens iniciais e devem ser feitos apenas em casos específicos, com suspeitas clínicas ou imagens alteradas, como os procedimentos cirúrgicos histeroscopia e laparoscopia (Quadro 1).

Quadro 1. Avaliação inicial na ausência de gravidez

Quando iniciar a propedêutica de infertilidade conjugal
Iniciar avaliação após:
12 meses em mulheres < 35 anos de idade
6 meses em mulheres de > 35 anos
Mulheres > 40 anos, uma avaliação e tratamento mais imediatos são recomendados
Avaliação mínima e essencial em casais com infertilidade conjugal
História/exame físico
Ultrassonografia transvaginal
Espermograma
Permeabilidade tubária (histerossalpingografia ou histerossonografia)
Avaliações indicadas apenas em situações específicas, e não na abordagem geral de rotina do casal infértil
Laparoscopia/histeroscopia
Testes masculinos (fragmentação de DNA)
Teste pós-coital
Pesquisa de trombofilias
Testes imunológicos
Cariótipo
Biópsia endometrial
Dosagens hormonais (LH, FSH, PRL, E2, progesterona, androgênios)
Temperatura basal
Inibina B
Ressonância magnética

LH: hormônio luteinizante; FSH: hormônio folículo-estimulante; PRL: prolactina; E2: estradiol
Fonte: Adaptado de Penzias A, Azziz R, Bendikson K, Cedars M, Falcone T, Hansen K, et al.; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion. Fertil Steril. 2021;116(5):1255–65.⁽³⁾

No quadro 2, pode-se observar a condição ligada à infertilidade e as opções terapêuticas disponíveis, estando em negrito os tratamentos que podem ser feitos em consultório. Há bastante espaço para a atuação do ginecologista geral em relação a problemas de concepção. Entretanto, frisamos que cabe ao ginecologista, além de fazer a abordagem inicial, saber o momento de encaminhamento adequado ao especialista em reprodução humana, a fim de diminuir os danos de eventuais retardos de início de procedimentos terapêuticos, assim como de abordagens cirúrgicas inadequadas que possam resultar em danos à reserva ovariana (Quadro 3).

Quadro 2. Condições clínicas associadas a infertilidade e possíveis formas de tratamento (em negrito, os tratamentos que podem ser feitos em locais de atendimento geral – consultório ou atenção primária)

CONDIÇÃO	TRATAMENTO
Infertilidade feminina	
Anovulação	Indução de ovulação/CP
Fator tubário	FIV/ICSI
Endometriose	CP/IUI (se trompas boas), FIV/ICSI
Fator masculino	
Subfertilidade	IUI
Fator masculino grave	FIV/ICSI
Infertilidade masculina/feminina	
ISCA	CP, IUI, FIV/ICSI

CP: coito programado; FIV: fertilização *in vitro*; IUI: inseminação intraútero; ICSI: injeção intracitoplasmática de espermatozoide; ISCA: infertilidade sem causa aparente

Fonte: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Fertility problems: assessment and treatment. NICE Clinical guideline [CG156]. [Published: 20 February 2013, Last updated: 06 September 2017]. [cited 2023 Mar 14]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156> ⁽⁴⁾

Quadro 3. Papel do ginecologista geral na abordagem reprodutiva de mulheres em idade fértil

<p>O que é possível e deve ser feito no consultório</p> <ul style="list-style-type: none">• Conversar sobre concepção e preservação da fertilidade• Atentar para a idade do casal e hábitos de vida• Prevenir infertilidade• Cuidados pré-concepcionais• Otimizar a fertilidade natural• Propedêutica básica do casal• Induzir ovulação, incluindo relações programadas e eventualmente IUI• Encaminhar ao especialista no momento certo <p>Razões para encaminhar ao especialista</p> <ul style="list-style-type: none">• Idade avançada da mulher• Obstrução tubária• Alterações seminais importantes• Testes de reserva ovariana alterados• Falência de resposta à conduta expectante• Infertilidade confirmada sem sucesso com tratamento clínico• Endometriose <p>O que não deve ser feito em consultório</p> <ul style="list-style-type: none">• Cirurgia sem um bom planejamento terapêutico• Deixar de ser conservador com ovários caso indique cirurgia• Indução de ovulação mais que 3 a 6 ciclos• Reter a paciente em casos de baixa chance de gravidez espontânea<ul style="list-style-type: none">- Tempo prolongado de tentativa- Idade avançada- Fator desfavorável – Endometriose – Masculino
--

IUI: inseminação intraútero

Fonte: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Fertility problems: assessment and treatment. NICE Clinical guideline [CG156]. [Published: 20 February 2013, Last updated: 06 September 2017]. [cited 2023 Mar 14]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156> ⁽⁴⁾

INFERTILIDADE SEM CAUSA APARENTE

Cerca de 30%-40% dos casais inférteis são considerados afetados por “infertilidade sem causa aparente” (ISCA). Esse diagnóstico é feito quando não há anormalidades dos sistemas reprodutivos feminino e/ou masculino claramente identificadas. A ISCA é inevitavelmente um diagnóstico por exclusão, após investigação “padrão”. O Comitê Internacional para Tecnologias de Reprodução Assistida por Monitoramento (ICMART)⁽⁵⁾ definiu a ISCA como “infertilidade em casais com função ovariana aparentemente normal, sem alterações de trompas de Falópio, útero e colo do útero, com coito adequado e com frequência regular, e função testicular aparentemente normal, com anatomia geniturinária masculina e ejaculação normais. Evidentemente, esse diagnóstico depende das metodologias diagnósticas utilizadas, e não é infrequente a ocorrência de casos inicialmente rotulados de ISCA, que, ao serem submetidos a laparoscopia, apresentam endometriose mínima, não diagnosticada previamente por métodos de imagem.

Assim, são bastante frequentes no consultório de ginecologia geral situações de ISCA. O que o ginecologista pode fazer nesses casos?

Casais com ISCA são aconselhados a ter relações sexuais a cada 2-3 dias pelo menos na primeira metade do ciclo, e, se houver sinal de muco cervical, informar que esse é o período mais fértil. Um dos pontos mais controversos é sobre o uso de indutores de ovulação, em geral, o citrato de clomifeno, para mulheres ovulatórias, prática muito comum em consultório que não encontra sustentação científica. Os principais consensos sobre ISCA^(6,7) (*American Society for Reproductive Medicine* [ASRM] e *European Society of Human Reproduction and Embryology* [ESHRE]) estabelecem que o uso de citrato de clomifeno, seguido de coito programado, não é recomendado como conduta expectante em casais com ISCA. Não havendo gravidez, recomenda-se conduta mais ativa (inseminação intraútero [IUI] ou fertilização *in vitro*/injeção intracitoplasmática de espermatozoide [FIV/ICSI], a depender do acesso ao tratamento e da idade da mulher). Sobre a conduta nesses casos, as recomendações dos dois consensos são:

- IUI em ciclos naturais não é recomendada, em comparação com tratamento expectante;
- IUI combinada com estimulação ovariana é recomendada, em comparação com conduta expectante;
- Clomifeno com coito programado não é mais efetivo que conduta expectante;

- Coito programado com letrozol não é superior a coito programado com clomifeno;
- As taxas de gravidez são similares com indução com gonadotrofina ou agentes orais, havendo mais gestação gemelar com gonadotrofina e mais alto custo;
- O uso de gonadotrofinas requer cuidado e monitorização mais atenta, a fim de evitar gestação múltipla;
- Clomifeno com IUI é superior a conduta expectante ou IUI com ciclo natural.

Dessa forma, qual a recomendação prática em casais com ISCA?

- IUI com estimulação ovariana como primeira linha de tratamento.
- Quanto a indução de ovulação, a opção mais barata e que envolve menos riscos e cuidados de monitorização seria a indução com clomifeno.
- O uso de letrozol em mulheres aparentemente ovulatórias não tem comprovação de superioridade ao uso de clomifeno, embora em mulheres com síndrome dos ovários policísticos (SOP) as evidências sugiram letrozol como primeira linha, embora seja ainda medicação *off label*.
- As chances de sucesso após IUI são maiores em casos de mulheres mais jovens, menos tempo de infertilidade, sem fator masculino e sem endometriose.

TÉCNICAS DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA (TRAS) – O QUE É PRECISO SABER PARA ORIENTAÇÃO EM CONSULTÓRIO

As TRAs são usadas quando as intervenções clínicas e/ou cirúrgicas, destinadas à obtenção de gestação em casais inférteis, não são capazes de promover a gestação por si só. Nos dias atuais, cada vez menos procedimentos cirúrgicos são utilizados, tendo em vista os bons resultados das TRAs, além do maior conhecimento e maior disponibilidade. As TRAs podem ser consideradas de baixa complexidade e podem ser feitas em consultório geral. Elas incluem:

- indução de ovulação com coito natural e programado;
- indução de ovulação e inseminação intrauterina – IUI (nesse caso é preciso apoio laboratorial para o preparo seminal).

As TRAs de alta complexidade necessitam obrigatoriamente de um serviço especializado de reprodução assistida e incluem:

- Fertilização *in vitro* clássica;
- Injeção intracitoplasmática de espermatozoide.

Com essas técnicas, é possível a recuperação da autoestima do casal, já que as chances de sucesso são bastante razoáveis na maioria dos casos. É importante saber que há riscos que envolvem as gestações múltiplas e a síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO), riscos esses hoje bastante controláveis com abordagens mais conservadoras. Também devem ser considerados o acesso ao tratamento, os custos financeiros e o desgaste psicológico do casal.

TÉCNICAS DE BAIXA COMPLEXIDADE – INDUÇÃO DE OVULAÇÃO NA IUI/COITO PROGRAMADO

Essas técnicas pressupõem a fertilização *in vivo*, ou seja, aquela ocorrida dentro das trompas. Para sua realização, são requisitos ter a presença de pelo menos uma trompa pérvia, capacidade de ovulação natural ou induzida e sêmen adequado. Quando se analisam os resultados de pacientes submetidas a IUI, podem-se encontrar taxas de sucesso por ciclo de 7% a 14%-15%, a depender fortemente da indicação. A fim de orientar sobre tentar ou não uma TRA de baixa complexidade, é importante saber que as melhores taxas de sucesso acontecem em casos de mulheres mais jovens, com períodos de exposição à concepção sem sucesso não muito longos e ausência de endometriose grave e condições seminais favoráveis. Quanto às condições seminais, há diversos parâmetros que podem ser utilizados como valores de corte, como:

- Mais de 3 a 5 milhões de espermatozoides móveis recuperados após teste de capacitação e mais de 4% de morfologia normal;
- Concentração total de espermatozoides móveis (CTEP) analisada no espermograma convencional (calculado pelo volume x concentração de espermatozoides/mL x [%] de progressivos) ≥ 3 milhões.

OBJETIVOS DA ESTIMULAÇÃO OVARIANA

Objetiva-se o crescimento de 1-2 folículos dominantes.⁽⁸⁾ O efeito colateral mais prevalente é a gestação múltipla, decorrente do excesso de recrutamento folicular. Certamente, ter mais folículos ovulatórios aumenta as chances de gravidez, mas também aumenta as chances de gestação múltipla, por isso o mais sensato é não ter mais que dois folículos pré-ovulatórios em pacientes mais jovens e ter no máximo três em pacientes com idade mais avançada. Folículos com diâmetro ≥ 14 mm são considerados de alto risco de ovular, portanto o procedimento deve ser suspenso (ou convertido em FIV) se houver número ≥ 3 -4 de folículos ≥ 14 mm no dia do gatilho ovulatório ou no dia da IUI.

PROTOCOLOS PARA ESTIMULAÇÃO OVARIANA PARA BAIXA COMPLEXIDADE

As opções com custo mais baixo e de maior facilidade de uso, com menos risco de resposta ovulatória excessiva, incluem o citrato de clomifeno 100 mg/dia (ou letrozol 5 mg/dia para pacientes com quadro de SOP,^(8,9) embora seu uso seja *off label* no Brasil) durante cinco dias, com início entre o terceiro e o quinto dia do ciclo menstrual. O esquema com gonadotrofinas apresenta maior custo e maior chance de recrutamento folicular excessivo, e requer obrigatoriamente uma monitorização adequada. Pode ser utilizado hormônio foliculo-estimulante (FSH) ou menotropina (gonadotrofina menopáusica humana – hMG) diariamente (de 37,5 a 75 UI/dia), com início no segundo ou terceiro dia do ciclo menstrual ou em dias alternados. Pode ser utilizado também o esquema combinado, para casos mais resistentes, com citrato de clomifeno 50-100 mg/dia (ou letrozol 2,5 a 5 mg/dia) durante cinco dias, com início no segundo ou terceiro dia do ciclo menstrual, e FSH/hMG (50-75 UI) no segundo e quarto dia do uso do citrato de clomifeno e diariamente a partir da suspensão do clomifeno (sexto dia).

ESCOLHA DE ESQUEMA

Depende de condições financeiras e experiência em tentativas anteriores, após exposição de custos e chances. A ASRM e da ESHRE recomendam como primeira linha o clomifeno com IUI. Na escolha entre letrozol e clomifeno, há evidências de que o letrozol leva à taxa de gravidez mais elevada em mulheres com SOP,⁽⁹⁾ mas não em mulheres com ISCA. Vale lembrar que o custo do letrozol é mais elevado do que o do clomifeno.

MONITORIZAÇÃO

A monitorização com ultrassonografia (US) é a ideal, pois controla o número de folículos recrutados e o tamanho do crescimento. A fim de facilitar, pode ser usada associada a testes urinários de ovulação, que podem prever com boa confiabilidade o pico de hormônio luteinizante (LH). A US deve ser iniciada no sétimo dia da estimulação ovariana ou 3-4 dias após ter parado o clomifeno e os retornos a cada 1-3 dias, a depender do crescimento folicular.

GATILHO OVULATÓRIO

O uso de gonadotrofina coriônica humana (hCG) é opcional, e evidências não definitivas não mostram superioridade em termos de chances de gravidez. Entretanto, seu uso facilita a programação da IUI ou do coito programado, já que se estima que a ovulação ocorra em cerca de 40 horas após a injeção. Independentemente do esquema de indução utilizado, uso do hCG (5.000 UI, se urinário, ou 250 mcg, se recombinante) pode ser realizado a partir da identificação de um folículo ≥ 16 -19 mm, preferencialmente 17-18 mm, a critério clínico. O horário entre IUI e HCG pode ser de 0 a 40 horas, sendo o melhor tempo entre 24 e 40 horas (evidência moderada). Casais com relações regulares (2-3 vezes/semana) não necessitam de orientação adicional. Caso tenham baixa frequência de atividade sexual, deve-se orientar a utilização de hCG e a realização de atividade sexual nas próximas 36 horas.

FASE LÚTEA

Deve ser mantido repouso por 10 a 15 minutos (evidência moderada) após a IUI. Não há posições sexuais mais adequadas para serem recomendadas. Embora as evidências científicas não sejam fortes,⁽¹⁰⁾ recomenda-se utilizar suporte de fase lútea, que pode ser feito com progesterona micronizada 200 mg/dia via vaginal ou didrogesteron 10 mg/dia via oral até a semana 7-10 de idade gestacional.

TÉCNICAS DE ALTA COMPLEXIDADE – FIV/ICSI

Tem como princípio básico promover o encontro entre os gametas masculino e feminino (fertilização) no laboratório, promovendo a formação do embrião *in vi-*

tro e sua posterior cultura até o dia da transferência. A FIV apresenta as seguintes etapas: a indução da ovulação, a aspiração dos folículos sob sedação, a FIV ou ICSI propriamente dita em laboratório e a transferência dos embriões obtidos para a cavidade uterina. Na maioria das vezes, todo o procedimento ocorre no mesmo ciclo ovulatório, mas em alguns casos selecionados (risco de hiperestimulação ovariana, análise genética dos embriões, má sincronia endometrial) os embriões podem ser congelados e transferidos em ciclos subsequentes. Os principais riscos relacionados à FIV/ICSI incluem a SHO⁽¹¹⁾ (principalmente em pacientes jovens e com alto número de folículos antrais), o pequeno risco anestésico para a realização da aspiração folicular, as potenciais complicações provenientes da punção ovariana para aspiração folicular e a multiparidade, esta última considerada o efeito adverso mais frequente. Essas complicações têm sido minimizadas com a identificação correta e medidas preventivas em pacientes de risco de SHO e com a diminuição do número de embriões transferidos, com benefícios claros que superam eventuais riscos, de forma que as TRAs podem ser consideradas hoje em dia como procedimentos seguros, embora sejam procedimentos invasivos.

RESULTADOS

Existem diferentes formas de avaliação dos resultados da FIV. No entanto, o conceito “bebê em casa” é o mais confiável, já que há intercorrências gestacionais que diminuem as chances de nascidos vivos. A taxa de sucesso tem um valor médio de 25% a 40% por ciclo com transferência embrionária.⁽¹²⁾ Os principais fatores que interferem nas chances de sucesso da FIV são a idade materna e o número de óvulos produzidos. As chances caem sensivelmente após 38-40 anos e são mínimas após os 42-43 anos de idade. Quanto mais óvulos forem produzidos, maiores as chances cumulativas, já que o excedente de embriões produzidos pode ser congelado e transferido em ciclos subsequentes. Pergunta frequente das pacientes é sobre qual o número de óvulos que elas produzirão após estimulação ovariana. Isso é bem variável conforme a idade e a reserva individual de cada mulher, variando de zero a 30-40 por aspiração, mas com média de 8-10 óvulos em pacientes em torno de 35-37 anos.⁽¹²⁾ Se houver produção de 2-3 blastocistos de boa qualidade e geneticamente normais, as chances de gravidez podem chegar a cerca de 70%-90%, a depender da idade. Entretanto, esse número é alcançado em menor porcentagem das pacientes. Estima-se que, para obter esse número de blastocistos, sejam necessários cerca de 8-12 óvulos em pacientes mais jovens e de 15-20 óvulos em pacientes em idade mais avançada.⁽¹²⁾ Diante desses dados, é importante frisar que, embora haja

chances de sucesso razoáveis, as TRAs têm limitações inerentes ao processo reprodutivo fisiológico e com elas se otimizam as chances, mas não se reverterem situações decorrentes da idade ou da baixa reserva ovariana. Essas limitações precisam ficar claras às pacientes, para não criar falsas expectativas.

Assim, são inúmeras as variáveis que contribuem para as taxas de sucesso ou insucesso após a realização de FIV. Em geral, as mulheres com os melhores prognósticos para obter nascidos-vivos pós-FIV são aquelas com idade inferior a 35 anos, que usam embriões frescos (não previamente congelados), obtidos por meio da inseminação dos seus próprios óvulos, e que apresentam embriões de boa qualidade a serem transferidos.

INDICAÇÕES

As TRAs de alta complexidade surgiram inicialmente em 1978 com a clássica indicação de fator tubário de infertilidade. Desde então, as indicações só vêm aumentando, incluindo os casos refratários a tratamentos de baixa complexidade, endometriose e fatores masculinos. Alguns avanços foram marcantes, como o advento da ICSI, que possibilitou a indicação em casos de parceiros com raríssimos espermatozoides, que podem ser obtidos não apenas por masturbação, mas também por punções epididimárias ou testiculares, ampliando, assim, a indicação para numerosos fatores masculinos de infertilidade. A melhora das técnicas de congelamento (sêmen, óvulos ou embriões) contribuiu sensivelmente para um aumento de indicações. Por fim, a possibilidade de fazer biópsias embrionárias pré-implantação ampliou o espectro de indicações.

A partir do desenvolvimento das técnicas, as demandas da sociedade cresceram, como os casos de doações de gametas, a possibilidade de engravidar com útero de substituição, a possibilidade de criopreservar os gametas em casos de doenças ou os tratamentos de riscos para as gônadas, em indicações ditas sociais de adiamento da maternidade e possibilidades de escolha embrionária, selecionando casos de risco de doenças genéticas. Com a ICSI, os procedimentos de fertilização em casos de sorodiscordância em doenças virais dos cônjuges tornaram-se mais seguros. As demandas sociais aliadas a essas tecnologias disponíveis possibilitou o surgimento de novos modelos familiares não convencionais (Quadro 4).

Quadro 4. Indicações ampliadas de TRA de alta complexidade, além das indicações clássicas de infertilidade

- Congelamento de óvulos, sêmen e embriões sem data limite de uso:
 - Indicações por razões oncológicas
 - Indicações por razões não oncológicas (cistos, endometriomas etc.)
 - Indicação social – pacientes com desejo de postergar a maternidade
- Doações de óvulos, sêmen e embriões, com o surgimento de novas composições familiares:
 - Famílias lésbicas, gays, produções independentes, gestação em transgêneros
 - Gestações tardias
- Útero de substituição em casos de impossibilidade de gestação em útero próprio
- Casais sorodiscordantes (HIV, hepatites B e C)
- Diagnóstico genético do embrião pré-implantacional para doenças monogênicas familiares (fibrose cística, hemofilias, distrofia miotônica, câncer, doenças autoimunes etc.) ou casos de risco de doenças cromossômicas (síndrome de Down)
- Tipagem HLA para produção de gêmeos que podem se beneficiar da terapia com células-tronco (anemia de Fanconi, leucodistrofias etc.)

TRA: técnicas de reprodução assistida; HIV: vírus da imunodeficiência humana; HLA: antígeno leucocitário humano

CUIDADOS DAS GESTAÇÕES PÓS-TRA

A suplementação da fase lútea, por meio de progestogênios, tem efeitos benéficos claros sobre o sucesso das TRAs.⁽¹³⁾ Por isso, é praxe essa suplementação se iniciar antes da transferência embrionária, persistindo, em geral, até 8-12 semanas gestacionais, o que significa que a paciente iniciará o pré-natal em uso dessa reposição. Embora haja diversos esquemas propostos, a maioria utiliza apenas progestagênio em ciclos a fresco e estrogênios e progestagênio em ciclos após descongelamento de embriões. Em geral, pode ser utilizada a progesterona natural micronizada 200 mg via vaginal, três vezes ao dia, ou gel de progesterona via vaginal ou mesmo di-drogesteronona 10 mg, três vezes ao dia.

Embora a maioria das gestações pós-TRA tenha bom prognóstico, estudos mostram que elas podem estar associadas a maior risco de complicações obstétricas e perinatais, em comparação com gestações concebidas espontaneamente.⁽¹⁴⁾ Considera-se que o risco é diretamente proporcional ao número de embriões transferidos, portanto gestações múltiplas são um fator de risco independente que suporta a implementação em larga escala de protocolos de transferência de embriões únicos. Por outro lado, há estudos que relatam mais complicações obstétricas e perinatais mesmo em gestações únicas obtidas após TRA, e não é possível estabelecer se fatores parentais ou procedimentais são os determinantes causais.⁽¹⁴⁾

Mais recentemente, têm surgido evidências de que alguns protocolos artificiais de preparo de transferência de embriões congelados, em que não há formação de corpo lúteo natural, estão associados a risco significativamente maior de distúr-

bios hipertensivos de gravidez, pré-eclâmpsia, hemorragia pós-parto e cesariana.⁽¹⁵⁾ Esses fatos alertam os obstetras para que encarem as gestações pós-TRA como de risco, e realizem pré-natal mais cuidadoso.

CRIANÇAS NASCIDAS APÓS TRA

Além da maior morbidade obstétrica em gestações ocorridas após TRA, sabe-se que o risco para a criança que nasce é maior, acreditando-se estar relacionado à prematuridade e à restrição do crescimento.⁽¹⁶⁾ Estudos também relataram alterações epigenéticas no DNA de descendentes concebidos por meio de TRA. Além disso, acredita-se que essas crianças tenham risco maior de malformações congênitas, embora alguns desses riscos possam estar relacionados à infertilidade subjacente, e não ao tratamento *per se*. Como resultado, pode-se esperar que haja risco maior para a saúde a longo prazo de crianças concebidas por meio de TRA, mas as evidências sobre a saúde a longo prazo dessas crianças são tranquilizadoras. Mesmo assim, reconhece-se que muitos dos estudos nessa área apresentam limitações. O baixo número de participantes é uma das principais limitações, o que inviabiliza análises de subgrupos para diversos tipos de TRAs ou diversos tipos de infertilidade. Além disso, os estudos geralmente são limitados por curtos períodos de acompanhamento, devido à dificuldade e aos custos envolvidos em projetos de estudos longitudinais. Além disso, as rápidas mudanças ao longo do tempo nas TRAs limitam a generalização e a importância dos achados de longo prazo. Há carência de estudos bem desenhados que investiguem os resultados de saúde a longo prazo de filhos concebidos por meio de TRAs e as potenciais influências de vários aspectos do procedimento de TRAs, bem como de estudos dos potenciais mecanismos epigenéticos subjacentes.

REFERÊNCIAS

1. American Society for Reproductive Medicine, American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Gynecologic Practice. Prepregnancy counseling: committee Opinion No. 762. *Fertil Steril*. 2019;111(1):32–42.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Practice Committee of the Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Electronic address: asrm@asrm.org. Optimizing natural fertility: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2022;117(1):53–63.

- 3.** Penzias A, Azziz R, Bendikson K, Cedars M, Falcone T, Hansen K, et al.; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2021;116(5):1255–65.
- 4.** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Fertility problems: assessment and treatment. NICE Clinical guideline [CG156]. [Published: 20 February 2013, Last updated: 06 September 2017]. [cited 2023 Mar 14]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156>
- 5.** Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Hum Reprod*. 2017;32(9):1786–801.
- 6.** European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Unexplained infertility: Infertility Guideline 2022. Unexplained Infertility Guideline Group; 2022.
- 7.** Penzias A, Bendikson K, Falcone T, Hansen K, Hill M, Jindal S, et al.; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *Fertil Steril*. 2020;113(2):305–22.
- 8.** Cantineau AE, Rutten AG, Cohlen BJ. Agents for ovarian stimulation for intrauterine insemination (IUI) in ovulatory women with infertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Nov 5;11(11):CD005356.
- 9.** Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al.; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018;110(3):364–79.
- 10.** Salang L, Teixeira DM, Solà I, Sothornwit J, Martins WP, Bofill Rodriguez M, Lumbiganon P. Luteal phase support for women trying to conceive by intrauterine insemination or sexual intercourse. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Aug 24;8(8):CD012396.
- 11.** Pfeifer S, Butts S, Dumesic D, Fossum G, Gracia C, La Barbera A, et al.; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address:

ASRM@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertil Steril*. 2016;106(7):1634–47.

12. Drakopoulos P, Blockeel C, Stoop D, Camus M, de Vos M, Tournaye H, et al. Conventional ovarian stimulation and single embryo transfer for IVF/ICSI. How many oocytes do we need to maximize cumulative live birth rates after utilization of all fresh and frozen embryos? *Hum Reprod*. 2016;31(2):370–6.

13. Ovarian Stimulation TE, Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, et al.; The Eshre Guideline Group on Ovarian Stimulation. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI[†]. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(2):hoaa009.

14. Banica AM, Popescu SD, Vladareanu S. Obstetric and perinatal complications associated with assisted reproductive techniques - review. *Maedica (Buchar)*. 2021;16(3):493–8.

15. Busnelli A, Schirripa I, Fedele F, Bulfoni A, Levi-Setti PE. Obstetric and perinatal outcomes following programmed compared to natural frozen-thawed embryo transfer cycles: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2022;37(7):1619–41.

16. Hart RJ, Wijs LA. The longer-term effects of IVF on offspring from childhood to adolescence. *Front Reprod Health*. 2022;4(4):1045762.