

BMJ Best Practice

Infertilidade em mulheres

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: May 11, 2018

Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	6
Prevenção	7
Prevenção primária	7
Diagnóstico	8
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	11
Anamnese e exame físico	13
Exames diagnóstico	15
Diagnóstico diferencial	19
Critérios de diagnóstico	19
Tratamento	20
Abordagem passo a passo do tratamento	20
Visão geral do tratamento	24
Opções de tratamento	26
Novidades	44
Acompanhamento	45
Recomendações	45
Complicações	45
Prognóstico	46
Diretrizes	48
Diretrizes de diagnóstico	48
Diretrizes de tratamento	48
Recursos online	50
Nível de evidência	51
Referências	52
Imagens	62
Aviso legal	66

Resumo

- ◇ Pode decorrer de disfunção ovulatória, transtornos anatômicos tubários ou outros, endometriose ou causas desconhecidas.
- ◇ A investigação requer a avaliação da anatomia e fisiologia reprodutiva; mesmo na ausência de diagnóstico, o casal é considerado subfértil após 2 anos de relações sexuais sem proteção e sem gestação.
- ◇ O tempo e o tipo de tratamento dependerão do diagnóstico, mas podem incluir terapia medicamentosa, terapia cirúrgica ou fertilização in vitro (FIV).
- ◇ O prognóstico depende da idade da paciente, do diagnóstico de infertilidade e do plano de tratamento.

Definição

A capacidade reduzida de um casal de conceber uma criança. Isso pode ser resultado de uma causa definida (por exemplo, problema ovulatório, tubário ou de esperma) ou de uma incapacidade inexplicada de engravidar durante um período de 2 anos.

Epidemiologia

A infertilidade é uma doença expressiva no mundo inteiro. A causa primária da infertilidade em todo o mundo é a doença tubária decorrente de infecção, incluindo gonorreia, infecção por clamídia e tuberculose.[3] Mundialmente, a maior incidência de infertilidade encontra-se na parte central e sul da África, onde 1 cada 3 mulheres é infértil.

Nos EUA, estima-se que 6% das mulheres casadas com idade entre 15 e 44 anos tenham dificuldade em engravidar após 1 ano de tentativas.[4] Em 2002, relatou-se que 12% das mulheres receberam atendimento de infertilidade em algum momento da vida.[5]

Em seu relatório sobre tecnologia reprodutiva assistida (TRA) de 2015, os Centros de Controle e Prevenção de Doenças identificaram fatores femininos em 13% (tubário), 15% (disfunção ovulatória), 31% (reserva ovariana diminuída), 8% (endometriose) e 6% (uterino) dos ciclos de TRA. Fatores masculinos foram detectados em 33% dos casos e fatores desconhecidos em 13% dos casos.[6] Mais de um diagnóstico pode ser relatado para cada ciclo de TRA.

Etiologia

As etiologias de infertilidade feminina incluem anomalias cervical/uterina, doença tubária, disfunção ovulatória e infertilidade inexplicada. A etiologia mais comum é a disfunção ovariana.[7] Isso se deve, em parte, ao fato de que a idade é um fator de risco importante para a infertilidade e as mulheres estão tendo o primeiro filho cada vez mais tarde. Ficou claramente demonstrado que a fecundidade diminui com a idade e essa diminuição acelera aos 35 anos de idade.[8] [9] [10] A síndrome do ovário policístico, que é estimado afetar 5% das mulheres, é também um dos principais fatores que contribuem para a infertilidade ovulatória. A causa primária da infertilidade em todo o mundo é a doença tubária decorrente de infecção, incluindo gonorreia, infecção por clamídia e tuberculose.[3] A endometriose também contribui para as disfunções tubárias. Tabagismo,[11] [12] [13] nível muito alto de gordura corporal[14] [15] [16] [17] e diminuição da massa corporal[18] [19] também podem contribuir para o atraso na concepção. Alto ou baixo nível de gordura corporal em mulheres está relacionado à disfunção ovulatória, ao passo que o tabagismo está relacionado à aceleração da menopausa.

Fisiopatologia

A fisiopatologia varia de acordo com a etiologia.

- Disfunção ovulatória
 - A anovulação hipogonadotrófica ocorre como resultado de anomalias do hipotálamo ou da hipófise.
 - A anovulação hipergonadotrófica ocorre como resultado de insuficiência ovariana.

- A síndrome do ovário policístico é a causa mais comum de anovulação eugonadotrófica.
- Doença tubária
 - Mais frequentemente causada por gonorreia e infecção por clamídia. A *Chlamydia trachomatis* é obrigatoriamente um parasita intracelular que invade o colo uterino, o útero e as tubas uterinas. Esse organismo é a principal causa de salpingite aguda no mundo. A manifestação dessa doença varia desde o abscesso subclínico até o abscesso tubo-ovariano agudo, que pode incluir peritonite e peri-hepatite.[20] Os altos títulos de anticorpos antichlamídia estão altamente correlacionados à patologia tubária anormal.[21] O risco de oclusão tubária aproximou-se de 10% em um episódio inicial de salpingite e depois duplicou a cada infecção subsequente.[22]
 - Qualquer infecção pélvica, incluindo apendicite e diverticulite, pode danificar as tubas uterinas.
- Endometriose
 - A endometriose pode causar inflamação intra-abdominal e tecido cicatricial.[23]
 - Esse crescimento de tecido endometrial hormonalmente responsivo que fica na parte externa do útero pode causar uma obstrução anatômica das tubas uterinas. Isso também pode ocasionar a infertilidade pela produção de citocinas que podem ser tóxicas para os espermatozoides ou embriões.[2]
- Relacionada à idade
 - As diminuições na fecundidade relacionadas à idade são causadas pelo declínio do número de oócitos e pela qualidade inferior dos oócitos. A oogênese começa no útero. No mês 7 da gestação, a mitose é concluída e o número máximo de oócitos (aproximadamente 7 milhões) é atingido. A apoptose independente de hormônio começa nesse momento e continua até a menopausa, independentemente de fatores como o uso de contraceptivo e gestação. Embora o número de oócitos restantes no ovário (reserva ovariana) afete as taxas de gestação, a idade também leva a uma maior taxa de aneuploidia de oócitos decorrente da diminuição da recombinação cromossômica,[24] da fragilidade do fuso meiótico[25] e do encurtamento de telômeros.[26] Isso leva a uma alta probabilidade de falha de implantação, aborto espontâneo e filho(s) e/ou filha(s) cromossomicamente anormais (por exemplo, trissomia do cromossomo 21).[8]
- Inexplicada
 - A infertilidade inexplicada ou subfertilidade é definida como a incapacidade de engravidar após 2 anos de relações sexuais desprotegidas diante das investigações normais (ou seja, ovulação normal, espermograma normal, tubas uterinas patentes).[27]
 - À medida que os casais são encaminhados para diagnóstico e tratamento, um número crescente adquirirá alguma forma de diagnóstico de modo que a proporção de casais com a chamada infertilidade inexplicada diminuirá.
 - O rótulo de subfertilidade inexplicada reconhece que existem vários locais candidatos para as anomalias que causam a redução da fertilidade e que não podem ser reconhecidos por meio de testes diagnósticos padrão, mas que, em última análise, o tratamento poderá aumentar a probabilidade de uma gestação.
- Anomalias uterinas

- As anomalias uterinas podem ser congênitas ou adquiridas. A falha de fusão do duto paramesonéfrico resulta em malformações uterinas, incluindo útero didelfo, útero bicornu ou unicornu e septo uterino.[28] Leiomiomas submucosos ou intramurais grandes podem afetar a implantação ou causar a obstrução tubária. A endometrite, particularmente quando associada a um procedimento de dilatação e curetagem, pode destruir o revestimento do endométrio e causar a síndrome de Asherman (aderências intrauterinas).
- Anomalias cervicais
 - O muco cervical é essencial para facilitar a entrada do esperma no útero e para iniciar a capacitação espermática, a etapa final de maturação do esperma. Durante o período periovulatório o muco se torna abundante, fino e elástico. Os males do colo do útero, como cirurgia ou infecção podem prejudicar as glândulas do colo do útero e/ou a produção de muco.

Classificação

A seguinte classificação informal de infertilidade por causa pode ser útil:

Disfunção ovulatória

Tipicamente causa distúrbios menstruais, como amenorreia ou sangramento uterino anormal. É responsável por até 40% dos diagnósticos em mulheres com infertilidade.[1]

Infertilidade anatômica

A doença de aderência pélvica pode diminuir a fertilidade por obstrução das tubas uterinas ou limitando seu movimento. As anomalias uterinas, congênitas ou adquiridas (por exemplo, síndrome de Asherman), também levam à infertilidade.

Endometriose

O crescimento de tecido endometrial responsivo a hormônio na parte externa do útero pode causar obstrução anatômica das trompas. Isso também pode ocasionar a infertilidade pela produção de citocinas que podem ser tóxicas para os espermatozoides ou embriões.[2]

Infertilidade inexplicada

Considera-se que as pacientes com infertilidade inexplicada sejam subférteis com uma diminuição geral da fecundidade. A maioria dessas pacientes engravidará sem intervenção.

Prevenção primária

A infertilidade é muitas vezes associada a estilos de vida que incorporam comportamentos de alto risco (por exemplo, obesidade, tabagismo, contatos sexuais sem proteção com múltiplos parceiros). Portanto, recomenda-se mudanças no estilo de vida. Uma grande proporção da infertilidade também está associada ao avanço da idade materna. É altamente recomendado que as mulheres tentem iniciar uma família antes dos 35 anos de idade, quando possível.

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 34 anos de idade, nuligesta, consulta sua ginecologista queixando-se da incapacidade de engravidar. Ela está casada há 2 anos e parou de usar contraceptivos há 1 ano. Seus ciclos menstruais ocorrem regularmente a cada 28 dias e estão associados a sintomas pré-menstruais (sensibilidade nas mamas, distensão abdominal e alterações de humor). Ela nega dismenorreia ou dispareunia. A paciente não tem história médica significativa, nunca contraiu uma infecção sexualmente transmissível e nunca se submeteu a cirurgia. Seu marido tem 34 anos e não tem filhos. Ele tem história de hipertensão controlada por betabloqueadores.

Caso clínico #2

Uma mulher de 28 anos de idade consulta sua ginecologista queixando-se da incapacidade de engravidar há 1 ano. Ela tem 1 filho. Levou 1 ano para ela conceber essa criança. A evolução do pré-natal não teve complicações, apesar de ter sido necessário um parto cesáreo em decorrência de falha na progressão do parto e de uma corioamnionite. Não houve complicações pós-operatórias e a criança é saudável. Ela tem ciclos menstruais intensos a cada 35 a 42 dias sem dismenorreia significativa ou dispareunia. Seu marido tem 38 anos e é o pai de seu primeiro filho. Ele é saudável, não toma medicamentos e não tem outros filhos.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A avaliação da infertilidade se concentra na identificação de fisiopatologias específicas. As etiologias femininas são detectadas em 13% (fator tubário), 15% (disfunção ovulatória), 31% (reserva ovariana diminuída), 8% (endometriose), 6% (fator uterino) e 12% (vários fatores) dos casos de infertilidade. As etiologias masculinas são detectadas em 33% dos casos. Mais de um diagnóstico pode ser relatado para cada ciclo.^[6] A avaliação do parceiro é necessária, com pelo menos uma análise do sêmen, enquanto se avalia a mulher.

Fatores históricos

Uma completa história clínica e social pode revelar muitos fatores de risco para a infertilidade e pode fornecer o foco para o restante da investigação diagnóstica. Os indicadores da infertilidade feminina incluem: idade >35 anos; menstruação irregular ou ausente; história de infecção sexualmente transmissível ou outro processo pélvico inflamatório, incluindo uma cirurgia prévia (associada à disfunção tubária); dor na pelve, incluindo a dispareunia (associada à endometriose); nível de gordura corporal muito alto ou baixo (ligado a distúrbios ovulatórios); ou tabagismo (que pode acelerar a menopausa). A exposição ocupacional ou a outras substâncias químicas também deve ser considerada.^[45]

É importante que a história inclua uma revisão completa de afecções clínicas anteriores (principalmente doenças da infância) que possam ter afetado a função ovariana, incluindo doenças autoimunes (por exemplo, lúpus eritematoso sistêmico, doença inflamatória intestinal). A história psiquiátrica também é importante, já que vários medicamentos dopaminérgicos utilizados para tratar doenças psiquiátricas podem suprimir a função hipotálamo-hipófise e aumentar a prolactina. A história cirúrgica pode revelar

fatores de risco para a doença tubária, em especial cirurgia pélvica ou apendicectomia. A história social deve incluir a história passada de infecção sexualmente transmissível, uso/abuso passado e atual de substâncias e a frequência e o momento das relações sexuais.

A história menstrual é a melhor evidência da função ovulatória normal. Um ciclo menstrual normal varia de 24 a 35 dias de duração e o sangramento menstrual ocorre por 3 a 7 dias. Em uma mulher com menos de 35 anos de idade, a história de um ciclo menstrual regular está altamente correlacionada à presença de ovulação. Essa associação é reforçada quando a menstruação é acompanhada pelos sintomas pré-menstruais mensais, incluindo sensibilidade nas mamas, distensão abdominal e/ou alterações de humor. Um ciclo longo está muitas vezes associado à anovulação. Por outro lado, um ciclo curto pode estar associado à anovulação, fase folicular inadequada que leva ao desenvolvimento insuficiente do endométrio ou deficiência da fase lútea.

A dispareunia, devido ao movimento restrito do útero por causa das aderências periuterinas, pode ser um sintoma que sugere a doença tubária, endometriose ou outras causas anatômicas de infertilidade.

Exame físico

Os sinais presentes podem incluir um nível muito alto ou muito baixo de gordura corporal (quando indicado pelo índice de massa corporal, o que sugere uma possível disfunção ovulatória), galactorreia, hirsutismo e/ou acne. O exame pélvico pode revelar forma anormal e mobilidade do útero, presença de nódulos no fundo de saco (o que sugere endometriose), e/ou a presença de massas anexiais ou sensibilidade.

Avaliação da ovulação

A primeira etapa é estabelecer se a mulher está ovulando. Uma história de ciclos menstruais mensais com sintomas pré-menstruais é indicativo de ovulação, o que geralmente é confirmada pela medida da concentração de progesterona na fase lútea.

A progesterona na fase lútea é um teste de ovulação retrospectivo. O soro é avaliado 7 dias após o dia presumido da ovulação (ou 7 dias antes do ciclo menstrual presumido). Um valor de progesterona >9.5 nanomoles/L (>3 nanogramas/mL) é indicativo de um ciclo ovulatório. Alguns dados laboratoriais sugerem que um valor <31.8 nanomoles/L (<10 nanogramas/mL) esteja associado à infertilidade. O momento exato desse teste é fundamental. O uso de valores de pico tem baixa sensibilidade e especificidade. No entanto, qualquer elevação da concentração de progesterona na fase lútea é sugestiva de ovulação e, portanto, mais amostras (no início de um ciclo mais curto, até a menstruação em um ciclo mais longo) são feitas frequentemente se o nível for indeterminado. A presença da elevação de progesterona sérica é considerada confirmatória.

A ovulação pode ser detectada de forma prospectiva e precisa com kits de previsão de hormônio luteinizante (LH) na urina. Este utiliza um ensaio de imunoabsorção enzimática face a subunidade beta de LH. O LH sobe abruptamente durante aproximadamente 18 horas antes do seu pico, e a ovulação ocorre tipicamente cerca de 36 horas após o início do aumento. Como o hormônio precisa ser conjugado antes de ser excretado, o LH urinário preverá a ovulação com aproximadamente 24 horas de antecedência. Esses testes são mais precisos em prever/demonstrar a ovulação que os quadros de temperatura corporal basal (não são mais recomendados no Reino Unido pelo National Institute for Health and Care Excellence), o cálculo do período fértil ("tabela") ou a observação de mudanças nas secreções vaginais ou cervicais.[46] Além disso, eles proporcionam um ensaio prospectivo de ovulação que também pode ser usado no momento da relação sexual.

A temperatura corporal basal tem sido historicamente utilizada como um meio de determinar a ovulação já que a produção de progesterona do corpo lúteo eleva a temperatura corporal central em cerca de 0.3 °C (0.6 °F), proporcionando um padrão "bifásico" da temperatura. Embora os casais já possam ter feito essa avaliação em casa, não é um teste confiável de ovulação e é incômodo realizá-lo de forma eficaz. Como já existem melhores formas de avaliação da ovulação, ela não é mais recomendada e os casais não devem insistir em fazê-la.

A ultrassonografia em série pode ser usada para documentar o crescimento folicular e a ovulação. Entretanto, como são necessárias medições em série, esse exame é caro e demorado, sendo proibitivo como uma ferramenta de diagnóstico inicial. Ela é comumente usada por médicos para avaliar a ovulação em pacientes que estejam tomando medicamentos para a infertilidade durante o ciclo de tratamento.

A biópsia do endométrio não pode diferenciar mulheres férteis e inférteis e não deve fazer parte da rotina de avaliação da infertilidade.[47]

Se a ovulação não for confirmada, mais testes diagnósticos serão indicados para determinar a causa. Esses testes incluem a avaliação do hormônio folículo-estimulante (FSH) e LH (hipogonadismo hipergonadotrófico ou hipogonadotrófico), níveis de estrogênio, testosterona livre (síndrome do ovário policístico ou outras causas de hiperandrogenismo), hormônio estimulante da tireoide sérico (disfunção tireoidiana), prolactina (tumor da hipófise), possível cariótipo no caso de gonadotrofinas elevadas (síndrome de Turner) e outras investigações secundárias para elucidar uma causa.

Avaliação anatômica

Como uma extensão do exame físico, a ultrassonografia vaginal é muitas vezes realizada em ambiente clínico. Isso permite a avaliação de órgãos pélvicos, incluindo os ovários, para evidenciar o desenvolvimento folicular, a contagem de folículos antrais, a aparência policística ou a presença significativa de cistos, incluindo endometriomas. Também permite a avaliação da mobilidade/ acessibilidade ovariana para a recuperação dos oócitos, caso seja indicada. A ultrassonografia transvaginal (USTV) também permitirá uma avaliação da estrutura uterina (embora isso possa exigir mais esclarecimentos), incluindo anomalias congênitas, presença de mioma e pólipos endometriais. Hidrossalpínges de tamanhos consideráveis que indiquem uma patologia tubária também podem ser detectadas. Além disso, a USTV informará a necessidade de avaliação mais detalhada da pelve.

A avaliação da integridade estrutural do trato reprodutivo é essencial para avaliar a fertilidade e necessária para todas as pacientes. Isso pode consistir em exame radiológico ou avaliação cirúrgica. O exame mais comum para avaliar a anatomia reprodutiva é a histerossalpingografia (HSG). Esse é o melhor exame de imagem anatômica de primeira linha para a investigação de infertilidade básica porque avalia tanto o útero como as tubas uterinas. A HSG é realizada injetando-se corante radiopaco no útero e nas trompas e acompanhando o corante com fluoroscopia. As anomalias uterinas são descritas pelo corante e a obstrução tubária é observada pela ausência de derramamento livre na cavidade peritoneal. Além do valor do diagnóstico da HSG, o exame pode ser terapêutico se for usado o lipiodol,[48] embora a evidência definitiva seja inexistente. Uma técnica de rastreamento semelhante, a sono-histerossalpingografia contrastada (Hycosy), utiliza a ultrassonografia transvaginal em combinação com um meio reflexivo injetado transcervicalmente, oferecendo uma visualização da cavidade endometrial, bem como uma avaliação da integridade tubária.[49]

Ultrassonografia com infusão de solução salina (UIS) pode ser usada para acompanhar as anomalias intrauterinas observadas na HSG ou para avaliar o útero quando não houver suspeita relacionada

às tubas uterinas. A ultrassonografia tradicional não é sensível o suficiente para determinar se as lesões são intracavitárias, pois o útero é um espaço latente. A injeção de solução salina no útero para oferecer uma janela sonográfica dentro da cavidade endometrial permite uma visualização melhor. A sensibilidade e a especificidade da UIS foram estimadas em 100% quando a cirurgia foi usada como um teste definitivo.[50] O advento da ultrassonografia 3D aprimorou as capacidades de diagnóstico da ultrassonografia, embora seu uso ainda seja limitado.[51]

As anomalias uterinas também podem ser visualizadas com varredura por ressonância nuclear magnética (RNM) (100% de especificidade e 80% a 100% de sensibilidade para a avaliação de anomalias pélvicas).[52] [53] A produção de imagens em múltiplos planos torna a RNM um excelente método de avaliação pré-operatória antes de cirurgias ginecológicas reprodutivas, como a miomectomia ou a metroplastia.

Embora a imagem radiológica forneça informações sobre as partes viscosas das estruturas pélvicas, ela oferece pouca informação sobre aderências peritubárias ou endometriose. A laparoscopia é frequentemente utilizada para promover essa investigação diagnóstica. A decisão de realizar a laparoscopia como uma modalidade inicial de diagnóstico baseia-se na suspeita clínica. Por exemplo, em uma paciente com história de dor na pelve cíclica sugestiva de endometriose, a laparoscopia pode ser a melhor avaliação inicial. Em casos selecionados, a histeroscopia no momento da laparoscopia pode ser indicada (por exemplo, para esclarecer anomalias uterinas ou para avaliar miomas submucosos). Não há evidências de que a histeroscopia de rotina ofereça alguma vantagem à avaliação da fertilidade,[54] mesmo quando há falha de implantação conhecida.[55]

Alguns médicos realizarão um exame de pós-coito para avaliar o colo do útero e o muco cervical. No entanto, existe uma variação intraobservador elevada nesse exame e não é recomendado como uso rotineiro.

[Fig-1]

[Fig-2]

[Fig-3]

[Fig-4]

Exame de reserva ovariana

A idade é o melhor preditor da fertilidade. Muitos pesquisadores têm procurado estabelecer ensaios de "envelhecimento ovariano".[56] Os exames mais comumente utilizados são de FSH basal e inibina B coletada no dia 3 do ciclo menstrual, de contagem de folículos antrais realizada no início do ciclo menstrual e de hormônio antimülleriano (HAM), que não é o dia de ciclo específico.[57] A maioria dos estudos sugere que os níveis hormonais basais anormais são preditivos da resposta aos medicamentos de fertilidade, mas não são altamente preditivos de gestação, sobretudo em pacientes jovens.[58] O chamado exame de reserva ovariana dinâmico (por exemplo, o teste do citrato de clomifeno) oferece pouco benefício adicional.[59] O exame de reserva ovariana pode ser útil em pacientes com infertilidade inexplicada ou para aquelas com risco de insuficiência ovariana. Os exemplos de riscos de insuficiência ovariana incluem idade acima de 35 anos, história familiar de insuficiência ovariana prematura, história de cirurgia de ovário ou tabagismo.

Fatores de risco

Fortes

idade >35 anos

- O principal preditor da gestação. Ficou claramente demonstrado que a fecundidade diminui com a idade (em decorrência do declínio do número de oócitos e da qualidade inferior dos oócitos).[8] À medida que as mulheres adiam a gravidez, a idade se torna muito mais importante. Estima-se que as taxas de fertilidade diminuam aos 30 anos de idade e diminuam ainda mais após os 35 anos. Na verdade, a probabilidade de gestação diminui em cerca de 3% a 5% a cada ano acima de 30 anos de idade.[29]

história de infecção sexualmente transmissível

- A Chlamydia e a gonorréia afetam sobretudo a fertilidade, ao causar danos à anatomia genital. Essas doenças são endêmicas em países desenvolvidos. A Chlamydia é causada por um parasita obrigatoriamente intracelular que invade o colo uterino, o útero e as trompas de Falópio e que pode causar doenças que variam desde o abscesso subclínico até o abscesso tubo-ovariano agudo.[20] [21] [22] Infelizmente, a Chlamydia pode ser assintomática em 75% dos casos.

nível muito alto de gordura corporal

- O tecido adiposo produz uma variedade de fatores, incluindo adipocinas e estrona que podem influenciar significativamente a função reprodutiva.[14] [15] A hiperinsulinemia e o excesso de produção de androgênios, muitas vezes associados à síndrome do ovário policístico, também podem contribuir para a infertilidade.[16] [17]

nível muito baixo de gordura corporal

- O peso corporal 10% abaixo do normal na maioria das mulheres causará irregularidades menstruais.[18] Isso levou à teoria de que pode haver um ponto de ajuste relacionado ao peso para manter a menstruação.[30]

tabagismo

- Parece acelerar a apoptose folicular que se manifesta em níveis mais elevados de hormônio folículo-estimulante (FSH) em mulheres da mesma idade[31] e na menopausa precoce.[32]
- O tabagismo pode afetar potencialmente as diferentes etapas de reprodução, como a foliculogênese, a esteroidogênese, o transporte de embriões ou a integridade e a função do endométrio.[11]

Fracos

doença autoimune

- O lúpus eritematoso sistêmico (LES) e a doença inflamatória intestinal têm sido associados à infertilidade.

história de apendicite

- A inflamação do apêndice pode levar à lesão da trompa, pois o apêndice fica em posição adjacente à tuba uterina direita. O apêndice rompido, principalmente o que resulta em peritonite, causará uma inflamação pélvica e potenciais danos tubários.

doença psiquiátrica

- Vários medicamentos antagonistas dopaminérgicos utilizados para tratar doenças psiquiátricas podem suprimir a função hipotálamo-hipófise e aumentar a prolactina.

abuso de substâncias

- O uso de maconha (cannabis) afeta o hormônio liberador de gonadotrofina do hipotálamo, resultando na diminuição da produção de hormônio luteinizante (LH). Pode também afetar a função lútea, ao encurtar a fase lútea. A fumaça da maconha também contém fitoestrogênios que podem se ligar de forma competitiva com o estrogênio no receptor estrogênico.[33] Embora não haja estudos definitivos que associem a maconha à reprodução humana, uma correlação negativa foi demonstrada em estudos com ratos e primatas.
- A cocaína foi associada com fator de infertilidade masculina; no entanto, poucos dados demonstram detrimento da fertilidade feminina.

consumo de bebidas alcoólicas

- Demonstrou aumentar significativamente os níveis de estradiol e de androgênio em mulheres.[34] Vários estudos retrospectivos têm demonstrado uma correlação negativa entre o uso crônico de bebidas alcoólicas e a fecundidade reduzida. Esses resultados foram confirmados por um estudo prospectivo que demonstrou uma redução >50% na fecundidade quando bebidas alcoólicas foram consumidas.[35] Mais estudos são necessários para elucidar o impacto do consumo de bebidas alcoólicas na fertilidade feminina.[36]

consumo de cafeína

- Vários estudos retrospectivos fizeram associações com tempos prolongados a concepção.[37] [38] Entretanto, a fisiopatologia pela qual isso ocorre não está clara. É provável que seja um efeito limiar. Há numerosos estudos que sugerem que o consumo de cafeína pode aumentar a probabilidade de aborto espontâneo. No entanto, uma metanálise desses dados concluiu que os resultados são inconclusivos.[39]

estresse

- Evidências sugerem que mulheres inférteis apresentam maior probabilidade de ficarem deprimidas que as férteis do grupo controle.[40] De fato, os índices de depressão e ansiedade em mulheres inférteis são indistinguíveis das mulheres com câncer, doença cardiovascular e vírus da imunodeficiência humana (HIV).[41] No entanto, a medição do estresse em mulheres inférteis é problemática porque não existe uma avaliação validada e o problema de fertilidade em si pode ser um importante fator contributivo.[42]
- Ficou demonstrado que as mulheres que relataram estar mais estressadas durante a tentativa de gestação durante 6 ciclos menstruais consecutivos, tiveram taxas menores de gestação.[43]
- A intervenção no grupo estresse tem demonstrado melhorar a sensação de bem-estar e as taxas de gestação.[44]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os fatores de risco incluem: idade >35 anos, história de infecções sexualmente transmissíveis, tabagismo, nível de gordura corporal muito alto ou muito baixo, uso de maconha, consumo de bebidas alcoólicas, consumo de cafeína e estresse.

história de cirurgia pélvica prévia (comum)

- A miomectomia, a cistectomia ovariana ou outra cirurgia pélvica pode levar a cicatrizes no tecido que podem afetar a patência tubária.

ciclos menstruais irregulares (comum)

- O ciclo menstrual normal dura 24 a 35 dias e o sangramento ocorre de 3 a 7 dias, todos os meses. Uma história de ciclos menstruais regulares está altamente correlacionada a ciclos menstruais ovulatórios, sobretudo quando acompanhados pelos sintomas pré-menstruais, como sensibilidade nas mamas, distensão abdominal e/ou alterações de humor.
- A disfunção ovulatória é uma causa comum de infertilidade.

hirsutismo (comum)

- O padrão masculino de crescimento de pelos na linha média abdominal ou de outras ocorrências, é uma manifestação comum de hiperandrogenismo (um componente-chave da síndrome do ovário policístico [SOPC]). As pacientes com SOPC apresentam um risco maior de infertilidade e aborto espontâneo.

acne (comum)

- Uma manifestação comum de hiperandrogenismo (um componente-chave da SOPC). As pacientes com SOPC apresentam um risco maior de infertilidade e aborto espontâneo.

anomalias uterinas palpáveis (comum)

- O exame pélvico pode revelar forma e mobilidade anormais do útero. Isso pode estar relacionado a uma anomalia estrutural, como mioma ou cicatrização de endometriose.

anomalias anexiais (comum)

- O exame pélvico pode revelar a presença de massas anexiais ou sensibilidade, indicando endometriose ou infecção.

galactorreia (incomum)

- Um sinal comum de prolactina elevada. A prolactina elevada pode levar à amenorreia e/ou ao desenvolvimento endometrial insuficiente.

Outros fatores de diagnóstico

dispareunia (comum)

- A dor durante a relação sexual pode ser um resultado do movimento restrito do útero por causa de aderências periuterinas. Isso pode sugerir doença tubária, endometriose ou outras causas anatômicas de infertilidade.

anomalias do fundo de saco (incomum)

- O exame pélvico pode revelar a presença de nodularidade no fundo de saco nos casos relacionados à endometriose.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
análise de sêmen <ul style="list-style-type: none"> Etiologias masculinas são detectadas em 33% dos casos.[6] A avaliação do parceiro é necessária, com pelo menos uma análise do sêmen, enquanto se avalia a mulher. 	<p>pode estar normal; pode revelar anomalias na contagem, motilidade ou morfologia dos espermatozoides</p>
progesterona na fase lútea <ul style="list-style-type: none"> Um teste retrospectivo de ovulação. O soro é avaliado 7 dias após o dia presumido da ovulação (ou 7 dias antes do ciclo menstrual presumido). Um valor de progesterona >9.5 nanomoles/L (>3 nanogramas/mL) é indicativo de um ciclo ovulatório. Alguns dados laboratoriais sugerem que um valor <31.8 nanomoles/L (<10 nanogramas/mL) esteja associado à infertilidade. O momento exato desse teste é fundamental. O uso de valores de pico tem baixa sensibilidade e especificidade. No entanto, qualquer elevação da concentração de progesterona na fase lútea é sugestiva de ovulação e, portanto, mais amostras (a partir do dia 21 de um ciclo de 28 dias) até o momento da menstruação são consideradas confirmativas se o primeiro valor for indeterminado. 	<p><9.5 nanomoles/L (<3 nanogramas/mL) se for anovulatória</p>
hormônio luteinizante urinário (LH) <ul style="list-style-type: none"> A ovulação pode ser detectada de forma prospectiva com kits de previsão de LH na urina. Esses testes são mais precisos em prever/demonstrar a ovulação que a temperatura corporal basal e outros testes.[46] Além disso, eles proporcionam um ensaio prospectivo de ovulação que também pode ser usado no momento da relação sexual. 	<p>um resultado positivo do kit de teste indica ovulação iminente</p>
ultrassonografia transvaginal <ul style="list-style-type: none"> Como uma extensão do exame físico, a ultrassonografia transvaginal (USTV) é frequentemente realizada em ambiente clínico. Permite a avaliação de órgãos pélvicos, incluindo os ovários. Também permite a avaliação da mobilidade/acessibilidade ovariana para a recuperação dos oócitos, caso seja indicada. A avaliação da estrutura uterina pode exigir mais esclarecimentos. Informa a necessidade de avaliação mais detalhada da pelve. 	<p>pode demonstrar desenvolvimento folicular, aparência policística dos ovários, presença de cistos significantes (incluindo endometriomas), estrutura uterina anormal (por exemplo, com anomalias congênitas), presença de mioma, pólipos endometriais, hidrossalpinges</p>

Exame	Resultado
histerossalpingografia <ul style="list-style-type: none"> Esse exame é tipicamente realizado entre os dias 7 e 11 do ciclo para garantir que o ciclo menstrual esteja completo e que a paciente ainda não tenha ovulado. Deve-se recomendar às pacientes que tomem um anti-inflamatório não esteroide antes do exame para reduzir cólicas. Apesar do exame apresentar alguns resultados falsos-negativos, há uma taxa de 15% de falsos-positivos (que demonstra a obstrução tubária). [Fig-1] [Fig-2] Considera-se que haja um possível efeito terapêutico da lavagem tubária se for utilizada uma substância lipóide. Entretanto, as evidências não são definitivas.[48] 	tubas uterinas: patentes ou bloqueadas, com derramamento livre de corante e padrão tubário normal; útero: contorno normal ou anormal, presença ou ausência de falhas de enchimento
sono-histerossalpingografia contrastada (Hycosy) <ul style="list-style-type: none"> Um exame útil, mas uma alternativa menos usada que a histerossalpingografia. Um meio opaco é gotejado transcervicalmente durante a ultrassonografia transvaginal para delinear a cavidade endometrial e as tubas uterinas. Visualiza a cavidade endometrial e também fornece uma avaliação da integridade tubária.[49] Além disso, permite uma ultrassonografia geral da pelve. 	trompas: patentes ou bloqueadas, com derramamento livre de contraste e padrão tubário normal; útero: contorno normal ou anormal, presença ou ausência de falhas de enchimento

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
hormônio folículo-estimulante basal (FSH) <ul style="list-style-type: none"> Um exame de reserva ovariana. Realizado no dia 3 do ciclo menstrual. O exame é preditivo do quanto as pacientes podem responder bem ao tratamento. No entanto, exceto quando o FSH for muito elevado, o exame não será preditivo de alcançar a gestação. Isso significa que esse exame deve ser usado apenas para determinar se uma paciente necessitará de doses mais elevadas de medicamentos para conseguir a estimulação dos ovários (por exemplo, em uma paciente com um FSH relativamente elevado, a terapia com gonadotrofina poderá ser favorecida em relação ao citrato de clomifeno). É importante notar que pode haver uma previsão de 5% de falso-positivo da baixa reserva ovariana. É evidente que, a menos que o valor de FSH seja muito elevado, os exames anormais devem ser repetidos. O FSH pode ser avaliado aleatoriamente em mulheres amenorreicas. Os valores de gonadotrofina podem variar significativamente entre os laboratórios. 	<2 unidades internacionais (UI)/L é compatível com hipogonadotrofismo; >10 UI/L indica possível reserva ovariana reduzida; >30 UI/L indica um nível de menopausa ou ocorrência da fase pré-ovulatória (interpretar achados de FSH considerando o quadro clínico)
hormônio luteinizante (LH) sérico <ul style="list-style-type: none"> Se a ovulação não for confirmada por meio dos exames iniciais, mais testes diagnósticos são indicados para estabelecer a causa, incluindo a avaliação de FSH e LH (para detectar hipogonadismo hipergonadotrófico ou hipogonadotrófico). O LH sérico é realizado aleatoriamente com FSH na amenorreia. 	<2 UI/L é compatível com hipogonadotrofismo; >30 UI/L indica um nível de menopausa

Exame	Resultado
estradiol sérico <ul style="list-style-type: none"> Realizado como mais um teste diagnóstico se a ovulação não for confirmada com os exames iniciais. Realizado aleatoriamente em uma mulher amenorreica. 	<60 picomoles/L é basal, que sugere pouca ou nenhuma atividade ovariana no momento do teste
testosterona sérica livre <ul style="list-style-type: none"> Se a ovulação não for confirmada por meio dos exames iniciais, mais testes diagnósticos são indicados para estabelecer a causa, incluindo a avaliação de testosterona livre (para detectar síndrome do ovário policístico ou outras causas de hiperandrogenismo). 	pode estar elevada na síndrome do ovário policístico ou em outras causas de hiperandrogenismo
hormônio estimulante da tireoide (TSH) sérico <ul style="list-style-type: none"> Para avaliar a disfunção tireoidiana como uma possível causa de infertilidade. 	pode estar anormal se houver doença tireoidiana associada
prolactina sérica <ul style="list-style-type: none"> Se a ovulação não for confirmada por meio dos exames iniciais, mais testes diagnósticos são indicados para estabelecer a causa, incluindo a avaliação de prolactina (para ajudar a detectar tumor de hipófise). Também pode estar elevada em hiperprolactinemia idiopática ou na presença do uso de antagonistas de dopamina, como agentes antipsicóticos. 	pode estar elevada se houver micro ou macroprolactinoma, ou outro tumor hipofisário presente
teste do citrato de clomifeno <ul style="list-style-type: none"> Um exame de reserva ovariana. As pacientes são orientadas a tomar citrato de clomifeno diariamente a partir do dia 5 do ciclo até o dia 9 da menstruação. O FSH sérico é verificado no dia 3 do ciclo (antes de iniciar o clomifeno) e no dia 10 do ciclo. Esse exame pode ser mais sensível para prever uma resposta fraca ao medicamento que o FSH basal, particularmente em pacientes >37 anos de idade. Esse exame provavelmente não é sensível ou específico o suficiente para prever quem vai ou não engravidar. 	FSH >10 UI/L no dia 3 do ciclo ou no dia 10 do ciclo
ultrassonografia com infusão de solução salina <ul style="list-style-type: none"> As lesões intrauterinas sugeridas pela histerossalpingografia (HSG) podem ser melhor avaliadas na ultrassonografia com infusão de solução salina (UIS) (ou histerossonografia). Como a HSG, esse exame deve ser realizado entre os dias 7 e 11 de um ciclo menstrual normal. A sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de lesão intrauterina foi estimada em aproximadamente 100%.^{[60] [61]} [Fig-3] [Fig-4] 	pode mostrar uma lesão intrauterina
ultrassonografia 3D <ul style="list-style-type: none"> O advento da ultrassonografia 3D aprimorou as capacidades de diagnóstico da ultrassonografia, embora seu uso ainda seja limitado.^[51] 	pode mostrar uma lesão intrauterina

Exame	Resultado
ressonância nuclear magnética (RNM) da pelve <ul style="list-style-type: none"> Foi relatado que a RNM tem 100% de especificidade e 80% a 100% de sensibilidade para a avaliação de anomalias pélvicas.[52] [53] A produção de imagens em múltiplos planos torna a RNM um excelente método de avaliação pré-operatória antes de cirurgias ginecológicas reprodutivas, como a miomectomia ou a metroplastia. 	pode mostrar uma anomalia uterina/anexial
laparoscopia e histeroscopia <ul style="list-style-type: none"> A laparoscopia é frequentemente utilizada para fornecer informações sobre aderências peritubárias ou endometriose. A decisão de realizar a laparoscopia como uma modalidade inicial de diagnóstico baseia-se na suspeita clínica. Por exemplo, em uma paciente com uma história de dor na pelve cíclica sugestiva de endometriose, a laparoscopia pode ser a melhor avaliação inicial. Em casos selecionados, a histeroscopia no momento da laparoscopia pode ser indicada (por exemplo, para esclarecer anomalias uterinas ou avaliar miomas submucosos). Não há evidências de que a histeroscopia de rotina ofereça alguma vantagem à avaliação da fertilidade,[54] mesmo quando há falha de implantação conhecida.[55] 	pode mostrar achados anatômicos anormais
cariotipagem <ul style="list-style-type: none"> Pode ser considerado como um exame adicional em mulheres anovulatórias. 	pode demonstrar uma anomalia cromossômica (por exemplo, síndrome de Turner)

Novos exames

Exame	Resultado
inibina sérica <ul style="list-style-type: none"> A inibina B vem sendo usada como um outro exame de reserva ovariana coletado no dia 3 do ciclo menstrual. Não há dados que sugiram uma superioridade sobre os níveis de FSH basal. 	<40 picogramas/mL indica reserva ovariana reduzida
contagem de folículos antrais <ul style="list-style-type: none"> A contagem de folículos antrais por meio da avaliação de ultrassonografia transvaginal é executada no dia 2 ou 3 de um ciclo menstrual normal. Esse exame pode ser mais sensível que os níveis hormonais basais para determinar a reserva ovariana. 	<4 indica reserva ovariana reduzida
hormônio antimülleriano (HAM) sérico <ul style="list-style-type: none"> O HAM não varia durante o ciclo menstrual.[57] Os níveis de HAM se correlacionam bem com os níveis de FSH basal e com a resposta à estimulação, significando que pode vir a ser um melhor preditor da resposta ao tratamento e da gestação. Também pode melhorar o exame de reserva ovariana quando usado em combinação com outros exames. Entretanto, os valores de corte não estão estabelecidos. 	<1 nanograma/mL indica reserva ovariana reduzida

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Infertilidade do fator masculino	<ul style="list-style-type: none"> Frequentemente não há nenhum sinal ou sintoma diferenciador. O fator masculino está frequentemente presente mesmo quando um fator feminino é identificado. Pode haver uma história prévia de etiologia infecciosa (por exemplo, caxumba) ou sinais de hipogonadismo (como perda de pelos no corpo ou de musculatura). 	<ul style="list-style-type: none"> Análise de sêmen do parceiro.

Crítérios de diagnóstico

American Society of Reproductive Medicine[62]

Os casais devem ser avaliados após 1 ano de incapacidade de engravidar, a menos que tenham uma razão clara para serem estéreis (por exemplo, insuficiência ovariana), caso em que é indicada uma intervenção mais precoce. Casais em que a mulher tem mais de 35 anos devem considerar a avaliação após 6 meses de incapacidade de engravidar.

Abordagem passo a passo do tratamento

O tratamento da infertilidade é direcionado para corrigir qualquer patologia e restaurar a função reprodutiva. O objetivo principal do tratamento é o de estabelecer uma gestação saudável que leve ao nascimento de uma criança saudável.

As diretrizes recomendam que os casais procurem investigar ou fazer o tratamento após 1 ano de ativas tentativas para engravidar. A avaliação prévia deve ser feita em mulheres com uma história de doenças que possam afetar a fertilidade, como a disfunção ovulatória ou a anomalia anatômica conhecida, e homens com azoospermia. A avaliação precoce e o tratamento também são justificados para as mulheres com mais de 35 anos de idade.[62] É importante abordar e otimizar qualquer problema clínico subjacente ou associado, como diabetes ou doença da tireoide, incluindo a perda de peso, se for o caso.[63] Embora não exista evidência para os benefícios da mudança do estilo de vida,[64] o ideal é que esses aspectos de cuidados ocorram antes da gestação.

Geralmente, a cirurgia tubária não é realizada como tratamento de primeira linha para a infertilidade, tendo sido amplamente ultrapassada pela fertilização in vitro (FIV), a menos que haja outra indicação específica, por exemplo, dor na pelve.[65]

Estimulação ovariana controlada

As pacientes anovulatórias recebem agentes indutores da ovulação para estimular o desenvolvimento folicular. A ovulação é desencadeada quando o desenvolvimento folicular maduro é alcançado. O ideal é que as doses dos medicamentos sejam ajustadas para que ocorra a ovulação monofolicular.

O clomifeno é o medicamento mais comumente usado no tratamento da anovulação.1[A]Evidence Modulador seletivo do receptor estrogênico, é um antagonista competitivo do estradiol no nível do complexo receptor nuclear citoplasmático. O medicamento se liga a receptores de estrogênio no núcleo arqueado do hipotálamo, interrompendo o feedback negativo e aumentando a produção de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH). Isso, por sua vez, aumenta a produção endógena de hormônio folículo-estimulante (FSH), e a ovulação é obtida.

Os inibidores de aromatase (IAs), como o letrozol, têm sido relatados como benéficos para a indução da ovulação.[66] [67] [68] Esses medicamentos são inibidores reversíveis competitivos da aromatização de testosterona que diminui o estrogênio circulante por mais de 97%. Similarmente ao clomifeno, a redução do estrogênio afeta o feedback do hipotálamo e induz a maiores níveis de FSH. No entanto, por não haver supressão do receptor estrogênico, postulou-se que os IAs não afetariam negativamente o útero ou muco cervical, e vários ensaios clínicos randomizados e controlados demonstraram melhorar o desenvolvimento do endométrio com letrozol.[69] Os dados que sugerem um aumento de anomalias fetais na gestação após o uso de IAs limitaram o seu uso em mulheres menopausadas em alguns países; no entanto, esses dados foram contestados com sucesso. Alguns países recomendam que os IAs sejam contraindicados em mulheres na pré-menopausa, de tal forma que seu uso para a indução da ovulação só seja realizado com cautela e depois de discutir adequadamente com a paciente. Seu uso continua sendo avaliado.[68] [70] [71]

As gonadotrofinas também podem ser usadas para a estimulação ovariana. Nos geral, elas são utilizadas após ocorrerem as falhas citadas acima; no entanto, elas podem ser opções de primeira linha para as pacientes mais velhas ou com amenorreia hipotalâmica. Elas são tratamentos de primeira linha para mulheres com secreção anormal de gonadotrofinas (hipopituitarismo,

hipogonadismo hipogonadotrófico, como na síndrome de Kallman). Os medicamentos disponíveis incluem gonadotrofinas urinárias altamente purificadas, FSH recombinante e hormônio luteinizante (LH) recombinante. Há controvérsias quanto ao fato da necessidade de suplementação de LH para a foliculogênese. Durante a indução da ovulação em pacientes sem amenorreia hipotalâmica, é improvável que haja necessidade significativa de LH.[72] As pacientes devem ser monitoradas frequentemente com ultrassonografia e níveis de estradiol para avaliar o desenvolvimento e a maturidade folicular, permitindo ajustes de doses de gonadotrofinas para evitar a superestimulação. Esses medicamentos só devem ser utilizados por profissionais experientes em infertilidade por causa do alto risco da síndrome de hiperestimulação ovariana e de gestações múltiplas de ordem superior se não forem adequadamente monitoradas.

As pacientes submetidas à estimulação ovariana controlada com gonadotrofinas requerem um monitoramento cuidadoso com ultrassonografia e níveis de estradiol para garantir que apenas 1 a 2 folículos sejam recrutados.[73] A indução da ovulação com citrato de clomifeno, particularmente quando utilizada para conseguir o desenvolvimento folicular múltiplo, também é frequentemente monitorada por ultrassonografias e/ou dose ajustada diante da resposta ovulatória.

fertilização in vitro (FIV)

Durante a FIV, os ovários são estimulados a produzirem múltiplos folículos, e os óvulos são removidos a partir dos folículos por meio de uma pequena intervenção cirúrgica (geralmente por meio da recuperação transvaginal com orientação por ultrassonografia realizada sob sedação). Os óvulos e o esperma são combinados, criando embriões que são então transferidos de volta para o útero. Em 2014, o resultado acumulado por ciclo de recuperação de óvulos nos EUA foi de 54.4% de nascidos vivos em mulheres com menos de 35 anos de idade.[74] Isso diminui com a idade: houve relato de 42% para mulheres com idade entre 35 e 37 anos; 26.6% para mulheres com idade entre 38 e 40 anos; 13.3% para mulheres com idade entre 41 e 42 anos em 2014 nos EUA.[74] Existem variações internacionais nos índices de sucesso para as técnicas de reprodução assistida. Documentos com orientações locais devem ser consultados.

A FIV é a opção de tratamento de primeira linha para pacientes com tubas uterinas anormais, e é uma apropriada opção de tratamento para outros diagnósticos de infertilidade.

Aconselhamento

Está bem descrito que a avaliação e o tratamento da infertilidade são altamente estressantes, e surgem evidências de que o estresse esteja associado à falha do tratamento. Algumas evidências sugerem que a intervenção psicológica melhorará as taxas de gestação em pacientes com infertilidade. Essas intervenções são tipicamente focadas na redução da ansiedade e na resolução de problemas de comunicação,[75] [76] mas faltam boas evidências.[77]

Infertilidade anovulatória

O tratamento tem como base a estimulação ovariana controlada com modulação seletiva do receptor estrogênico, a inibição de aromatase ou as gonadotrofinas. As gonadotrofinas são tipicamente usadas como tratamentos de segunda linha, caso tenha ocorrido falha após o uso da modulação seletiva do receptor estrogênico ou da inibição de aromatase. No entanto, elas podem ser opções de primeira linha para pacientes com amenorreia hipotalâmica. Para as mulheres com insuficiência da glândula da hipófise (por exemplo, com síndrome de Kallman), medicamentos como o citrato de clomifeno são ineficazes. Portanto, o tratamento de primeira escolha é controlar a estimulação ovariana com gonadotrofinas.

As pacientes com síndrome do ovário policístico (SOPC) associada devem receber aconselhamento alimentar se estiverem acima do peso.[78] A perda de peso não é recomendada como tratamento de fertilidade de primeira linha para mulheres com peso normal e SOPC. Nessas mulheres, o clomifeno deve ser o tratamento de primeira linha. As mulheres com SOPC também podem ser tratadas com metformina. Apesar de ter sido observado que a metformina contribui para a restauração da ovulação em 80% das pacientes anovulatórias com SOPC,[79] o uso de metformina em mulheres com SOPC permanece controverso.[80] [81] Na indução da ovulação, não há um claro benefício em relação ao clomifeno.[82] Seu uso na SOPC deve ser restrito a mulheres com resistência insulínica associada comprovada.[83]

Derivada da ressecção em cunha original, a perfuração de ovário pode ser realizada em pacientes com SOPC resistentes ao clomifeno antes de mudar para o tratamento com gonadotrofina. Apesar da redução observada em múltiplas gestações poder torná-la uma abordagem mais atrativa que o tratamento com gonadotrofina, os desfechos são semelhantes e há poucos dados para desfechos de longa duração deste processo destrutivo.[84] [85]

A FIV é uma opção de tratamento adequada para a infertilidade anovulatória em casos em que a concepção não tenha ocorrido no prazo de 6 a 12 ciclos ovulatórios, ou onde a estimulação do ovário revelou-se difícil de controlar.[86]

Infertilidade tubária

A utilidade da reconstrução tubária tem sido muito debatida na literatura sobre a infertilidade.[87] Os fatores variáveis preditivos de sucesso incluem pacientes mais jovens, a doença tubária unilateral em comparação com a bilateral, a densidade das aderências e a espessura da parede tubária.^{2[B]}Evidence Enquanto as taxas de gestação são de aproximadamente 30%, as de gravidez ectópica são cerca de 14%. À medida que as taxas de gestação de FIV continuam melhorando, o valor da intervenção cirúrgica (com risco cirúrgico elevado) diminuiu.[65] A exceção pode ser a anastomose tubária após a esterilização voluntária.

A FIV é a melhor opção para pacientes com tubas uterinas anormais, e há cada vez mais evidências de que a remoção ou a clipagem de hidrossalpinges evidentes na ultrassonografia antes do tratamento pode melhorar o desfecho do tratamento com FIV.[88]

Infertilidade relacionada à endometriose

A infertilidade associada à endometriose pode ser tratada com intervenção clínica (estimulação ovariana controlada), FIV ou ablação cirúrgica dos implantes endometriais e lise de adesões. (Pode ter havido ablação dos implantes durante a laparoscopia diagnóstica.)

A estimulação ovariana controlada também pode ser combinada com a inseminação intrauterina. As intervenções clínicas para a endometriose são geralmente hormonais e, portanto, têm pouco papel no manejo de mulheres que querem engravidar, exceto como alívio sintomático antes do tratamento de fertilidade.[89]

A FIV possui a maior taxa de sucesso no tratamento da infertilidade associada à endometriose. A taxa de gestação por ciclo após a FIV nas mulheres com endometriose é maior que aquela obtida após a cirurgia. Isso é, apesar do achado de que a endometriose esteja associada a níveis de pico de estradiol mais baixos, a um número menor de óocitos recuperados, a uma menor taxa de fertilização e a uma menor taxa de implantação que aquelas observadas com outros diagnósticos (por exemplo,

a infertilidade tubária em mulheres da mesma idade). No entanto, a FIV pode não ser uma opção de tratamento disponível para todas as pacientes, pois o grau de lesão pélvica pode tornar o tecido normal do ovário inacessível para a recuperação dos oócitos.

A ablação cirúrgica de implantes endometriais é uma opção. Há algumas evidências de que a ablação ou excisão cirúrgica de endometriose leve a moderada pode melhorar os índices clínicos de gravidez e de nascidos vivos quando comparada com laparoscopia diagnóstica.[90] Entretanto, a evidência geralmente é considerada como de qualidade moderada. Além disso, diversas metanálises concluíram que há algum benefício da ablação cirúrgica para a endometriose, independentemente do estágio da doença.[91] [92] 3[B]Evidence A intervenção cirúrgica também pode desempenhar um papel importante no acesso ovariano para pacientes considerando FIV, mas que apresentam lesão pélvica que torna o tecido normal do ovário inacessível para a recuperação dos oócitos. No entanto, as evidências disponíveis não permitem esclarecer se a cirurgia tem um benefício significativo no desfecho da FIV.[91] [93] [94]

A endometriose pode conferir um aumento do risco de aborto espontâneo e outros problemas de gestação, os quais podem não ser aliviados pelo tratamento.[95]

Infertilidade relacionada à idade

Embora não exista um tratamento específico para a infertilidade relacionada à idade, a hiperestimulação ovariana controlada com modulação seletiva do receptor estrogênico, a inibição de aromatase ou as gonadotrofinas têm sido utilizadas para tratar essa condição. No entanto, as taxas de sucesso dependerão da idade da mulher e, por isso, a estimulação ovariana poderá conferir um pequeno benefício.

A doação de óvulos também é uma boa opção para pacientes com reserva ovariana diminuída ou insuficiência ovariana. Esse processo requer a FIV.[96] Uma doadora saudável sofre estimulação ovariana e os oócitos são recuperados. Durante esse processo, o útero receptor é sincronizado com a doadora. Os oócitos são fertilizados e depois transferidos para a receptora.

Infertilidade inexplicada

A estimulação ovariana controlada com modulação seletiva do receptor estrogênico, a inibição de aromatase ou as gonadotrofinas têm sido utilizadas para tratar essa condição; entretanto, as evidências são limitadas.[97] [98] Há boas evidências que sugerem não haver benefícios em comparação à conduta expectante, pelo menos para o citrato de clomifeno.[99] [100]

A inseminação intrauterina é frequentemente usada em conjunto com a estimulação ovariana controlada para o tratamento de infertilidade inexplicada. No entanto, as possíveis complicações da estimulação ovariana nessa situação não foram avaliadas adequadamente.[101] Evidências atuais sugerem que há pouco benefício da inseminação intrauterina com ou sem estimulação ovariana ao longo da relação sexual programada.[101]

A FIV pode ser uma opção de tratamento adequado para a infertilidade inexplicada, embora sua eficácia permaneça não comprovada.[102]

Útero danificado ou ausente

O útero emprestado poderá ser utilizado nos casos de útero danificado ou ausente. O aumento da idade não é necessariamente uma indicação para o útero emprestado, já que o útero é capaz de funcionar normalmente na menopausa tardia (isto é, com doação de óvulos). A substituta poderá atuar como

uma doadora de óvulos e a gestação poderá ser alcançada por meio da inseminação com espermatozoides autorizado pelo parceiro. Alternativamente, os embriões produzidos pela FIV utilizando óvulos e espermatozoides autorizados pelo casal poderão ser transferidos para o útero da mãe de aluguel para conseguir a gestação.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo (resumo)	
com condição clínica subjacente ou associada	
1a	otimização do tratamento clínico

Em curso (resumo)	
anovulatório	
■ hipotalâmico ou hipopituitário	1a estimulação ovariana controlada
	adjunto gonadotrofina coriônica humana
	mais aconselhamento
	2a fertilização in vitro (FIV)
	mais aconselhamento
■ síndrome do ovário policístico (SOPC)	1a perda de peso
	mais aconselhamento
	adjunto metformina
	1a estimulação ovariana controlada + consideração de perfuração de ovário (somente SOPC resistente à clomifeno)
	mais aconselhamento
	adjunto metformina
	2a fertilização in vitro (FIV)
	mais aconselhamento
■ síndrome do ovário não policístico (SOPC), não hipotalâmico/não hipopituitário	1a estimulação ovariana controlada

Em curso		(resumo)
	mais	aconselhamento
	2a	fertilização in vitro (FIV)
	mais	aconselhamento
trompa		
	1a	fertilização in vitro (FIV)
	mais	aconselhamento
	adjunto	reconstrução tubária
relacionada à endometriose		
	1a	estimulação ovariana controlada ± inseminação intrauterina
	mais	aconselhamento
	2a	fertilização in vitro (FIV)
	mais	aconselhamento
	adjunto	ablação cirúrgica
relacionada à idade		
	1a	aconselhamento
	adjunto	doação de oócitos com fertilização in vitro (FIV) de doadora
	1a	estimulação ovariana controlada ± fertilização in vitro (FIV)
inexplicada		
	1a	conduta expectante na estratificação etária
	mais	aconselhamento
	2a	estimulação ovariana controlada
	mais	aconselhamento
	adjunto	inseminação intrauterina
	3a	fertilização in vitro (FIV)
	mais	aconselhamento
útero danificado/ausente		
	1a	útero emprestado
	mais	aconselhamento

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

com condição clínica subjacente ou associada

1a otimização do tratamento clínico

» É importante abordar e otimizar qualquer problema clínico subjacente ou associado, como diabetes ou doença da tireoide, incluindo a perda de peso, se for o caso.^{[103] [63]} O ideal seria que isso ocorresse antes de engravidar.

Em curso

anovulatório

■ hipotalâmico ou hipopituitário

1a estimulação ovariana controlada

Opções primárias

» [menotropina](#): consulte a bula do produto para obter orientações quanto à dose

OU

» [alfafolitropina](#): 75-225 UI por via subcutânea uma vez ao dia
A dose se aplica especificamente à marca Gonal.

-e-

» [alfalutropina](#): 75 UI por via subcutânea uma vez ao dia
A dose se aplica à marca Luveris,

» As gonadotrofinas são opções de primeira linha para pacientes com amenorreia hipotalâmica. Para as mulheres com insuficiência da glândula da hipófise (por exemplo, com síndrome de Kallman), medicamentos como o citrato de clomifeno são ineficazes. Portanto, o tratamento de primeira escolha é controlar a estimulação ovariana com gonadotrofinas.

» As doses iniciais típicas de gonadotrofinas dependerão da idade do paciente, do diagnóstico e da história de estimulação prévia. A duração da estimulação dependerá da resposta aos medicamentos.

Em curso

» Os protocolos variam, mas um regime intensificado (step-up) de gonadotrofinas é o regime padrão, e às vezes isso é acompanhado por down-regulation e indução da ovulação com gonadotrofina coriônica humana (hCG).

» Esses medicamentos devem ser utilizados somente por profissionais experientes em infertilidade por causa do alto risco da síndrome de hiperestimulação ovariana e de gestações múltiplas de ordem superior em situações não controladas.

adjunto gonadotrofina coriônica humana

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **gonadotrofina coriônica**: 5000 UI por via intramuscular
A dose se aplica especificamente à marca Pregnyl.

» Os protocolos variam, mas um regime intensificado (step-up) de gonadotrofinas é o regime padrão, e às vezes isso é acompanhado por down-regulation e indução da ovulação com hCG.

» Esses medicamentos devem ser utilizados somente por profissionais experientes em infertilidade por causa do alto risco da síndrome de hiperestimulação ovariana e de gestações múltiplas de ordem superior em situações não controladas.

mais aconselhamento

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Está bem descrito que a avaliação e o tratamento da infertilidade são altamente estressantes, e surgem evidências de que o estresse esteja associado à falha do tratamento. Algumas evidências sugerem que a intervenção psicológica melhorará as taxas de gestação em pacientes com infertilidade. Essas intervenções são tipicamente focadas na redução da ansiedade e na resolução de problemas de comunicação,^{[75] [76]} mas faltam boas evidências.^[77]

2a fertilização in vitro (FIV)

» A FIV é uma opção de tratamento adequada de segunda linha para a infertilidade anovulatória em casos em que a concepção não tenha ocorrido no prazo de 6 a 12 ciclos

Em curso

■ **síndrome do ovário policístico (SOPC)**

ovulatórios, ou em que a estimulação do ovário revelou-se difícil de controlar.[86]

» Durante a FIV, os ovários são estimulados, e os óvulos são removidos dos folículos por meio de um pequeno procedimento cirúrgico. Os óvulos e o esperma são combinados, criando embriões que são então transferidos de volta para o útero. O resultado acumulado por ciclo de recuperação de óvulos para nascidos vivos nos EUA foi de 54.4% (2014) em mulheres com <35 anos de idade.[74] Existem variações internacionais nos índices de sucesso para as técnicas de reprodução assistida. Documentos com orientações locais devem ser consultados.

mais aconselhamento

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Está bem descrito que a avaliação e o tratamento da infertilidade são altamente estressantes, e surgem evidências de que o estresse esteja associado à falha do tratamento. Algumas evidências sugerem que a intervenção psicológica melhorará as taxas de gestação em pacientes com infertilidade. Essas intervenções são tipicamente focadas na redução da ansiedade e na resolução de problemas de comunicação,[75] [76] mas faltam boas evidências.[77]

1a perda de peso

» O aconselhamento alimentar é importante para mulheres que estejam acima do peso.[78]

» O fator mais importante para alcançar a perda de peso é manter um déficit calórico, reduzindo a ingestão calórica ou elevando o gasto calórico por meio do aumento das atividades físicas.

» A perda de peso não é recomendada como tratamento de fertilidade de primeira linha para mulheres com peso normal e SOPC. Nessas mulheres, o clomifeno deve ser o tratamento de primeira linha.[78]

mais aconselhamento

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Está bem descrito que a avaliação e o tratamento da infertilidade são altamente estressantes, e surgem evidências de que o estresse esteja associado à falha do tratamento. Algumas evidências sugerem que a intervenção psicológica melhorará as taxas de gestação em pacientes com infertilidade. Essas intervenções

Em curso

são tipicamente focadas na redução da ansiedade e na resolução de problemas de comunicação,[75] [76] mas faltam boas evidências.[77]

adjunto metformina

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **metformina**: 1500-2000 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia

» As pacientes com SOPC também podem ser tratadas com metformina.[78] Apesar de ter sido observado que a metformina contribui para a restauração da ovulação em 80% das pacientes anovulatórias com SOPC,[79] o uso de metformina em mulheres com SOPC permanece controverso.[80] [81] Na indução da ovulação, não há um claro benefício em relação ao clomifeno.[82] Seu uso na SOPC deve ser restrito a mulheres com resistência insulínica associada comprovada.[83]

1a estimulação ovariana controlada + consideração de perfuração de ovário (somente SOPC resistente à clomifeno)**Opções primárias**

» **clomifeno**: 50-200 mg por via oral uma vez ao dia por 5 dias, iniciando no dia 5 do ciclo

OU

» **letrozol**: 5 a 7.5 mg por via oral uma vez ao dia por 5 dias, iniciando no dia 3 do ciclo
O uso pode ser restrito em mulheres na pré-menopausa em alguns países.

Opções secundárias

» **menotropina**: consulte a bula do produto para obter orientações quanto à dose

OU

» **alfafolitropina**: 75-225 UI por via subcutânea uma vez ao dia
A dose se aplica especificamente à marca Gonal.

» A estimulação ovariana controlada pode ser realizada com medicamentos para a indução da ovulação, incluindo um modulador seletivo do receptor estrogênico (por exemplo, o clomifeno),

Em curso

um inibidor da aromatase (por exemplo, o letrozol), gonadotrofinas altamente purificadas (também conhecidas como menotrofinas), ou o hormônio folículo-estimulante (FSH) recombinante.

» O clomifeno (um antagonista competitivo de estradiol) interrompe o feedback negativo e aumenta a produção de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH).

» A perfuração de ovário pode ser realizada em pacientes com SOPC resistentes ao clomifeno antes de mudar para o tratamento com gonadotrofina. Apesar da redução observada em múltiplas gestações poder torná-la um procedimento mais atrativo que o tratamento com gonadotrofina, os desfechos são semelhantes e há poucos dados para desfechos de longa duração deste processo destrutivo.[84] [85]

» O letrozol (um inibidor competitivo reversível da aromatização de testosterona) diminui o estrogênio circulante, afeta o feedback hipotalâmico e induz a maiores níveis de FSH. Os dados que sugerem um aumento de anomalias fetais em gestações após o uso de IAs limitaram seu uso em mulheres menopausadas em alguns países; no entanto, esses dados foram contestados com sucesso. Alguns países recomendam que os IAs sejam contraindicados em mulheres na pré-menopausa, de tal forma que seu uso para a indução da ovulação só seja realizado com cautela e depois de discutir adequadamente com a paciente. Seu uso continua sendo avaliado.[68] [70] [71]

» As doses iniciais típicas de gonadotrofinas dependerão da idade do paciente, do diagnóstico e da história de estimulação prévia; entretanto, doses baixas são geralmente utilizadas. A duração da estimulação dependerá da resposta aos medicamentos. Os protocolos específicos podem variar.

» Esses medicamentos devem ser utilizados somente por profissionais experientes em infertilidade por causa do alto risco da síndrome de hiperestimulação ovariana e de gestações múltiplas de ordem superior em situações não controladas.

mais aconselhamento

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Em curso

» Está bem descrito que a avaliação e o tratamento da infertilidade são altamente estressantes, e surgem evidências de que o estresse esteja associado à falha do tratamento. Algumas evidências sugerem que a intervenção psicológica melhorará as taxas de gestação em pacientes com infertilidade. Essas intervenções são tipicamente focadas na redução da ansiedade e na resolução de problemas de comunicação,[75] [76] mas faltam boas evidências.[77]

adjunto metformina

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **metformina**: 1500-2000 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia

» As pacientes com SOPC também podem ser tratadas com metformina. Apesar de ter sido observado que a metformina contribui para a restauração da ovulação em 80% das pacientes anovulatórias com SOPC,[79] o uso de metformina em mulheres com SOPC permanece controverso.[80] [81] Na indução da ovulação, não há um claro benefício em relação ao clomifeno.[82] Seu uso na SOPC deve ser restrito a mulheres com resistência insulínica associada comprovada.[83]

2a fertilização in vitro (FIV)

» A FIV é uma opção de tratamento adequada de segunda linha para a infertilidade anovulatória em casos em que a concepção não tenha ocorrido no prazo de 6 a 12 ciclos ovulatórios, ou em que a estimulação do ovário revelou-se difícil de controlar.[86]

» Durante a FIV, os ovários são estimulados, e os óvulos são removidos dos folículos por meio de um pequeno procedimento cirúrgico. Os óvulos e o espermatozóide são combinados, criando embriões que são então transferidos de volta para o útero. O resultado acumulado por ciclo de recuperação de óvulos para nascidos vivos nos EUA foi de 54.4% (2014) em mulheres com <35 anos de idade.[74] Existem variações internacionais nos índices de sucesso para as técnicas de reprodução assistida. Documentos com orientações locais devem ser consultados.

mais aconselhamento

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Em curso

- **síndrome do ovário não policístico (SOPC), não hipotalâmico/não hipopituitário**

1a

» Está bem descrito que a avaliação e o tratamento da infertilidade são altamente estressantes, e surgem evidências de que o estresse esteja associado à falha do tratamento. Algumas evidências sugerem que a intervenção psicológica melhorará as taxas de gestação em pacientes com infertilidade. Essas intervenções são tipicamente focadas na redução da ansiedade e na resolução de problemas de comunicação,^{[75] [76]} mas faltam boas evidências.^[77]

estimulação ovariana controlada**Opções primárias**

» **clomifeno**: 50-200 mg por via oral uma vez ao dia por 5 dias, iniciando no dia 5 do ciclo

OU

» **letrozol**: 5 a 7.5 mg por via oral uma vez ao dia por 5 dias, iniciando no dia 3 do ciclo
O uso pode ser restrito em mulheres na pré-menopausa em alguns países.

Opções secundárias

» **menotropina**: consulte a bula do produto para obter orientações quanto à dose

OU

» **alfafolitropina**: 75-225 unidades internacionais por via subcutânea uma vez ao dia
A dose se aplica especificamente à marca Gonal.

» A estimulação ovariana controlada pode ser realizada nessas pacientes com medicamentos para a indução da ovulação, incluindo um modulador seletivo do receptor estrogênico (por exemplo, o clomifeno), um inibidor da aromatase (por exemplo, o letrozol), gonadotrofinas altamente purificadas (também conhecidas como menotrofinas), ou FSH recombinante.

» O clomifeno (um antagonista competitivo de estradiol) interrompe o feedback negativo e aumenta a produção de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH).

» O letrozol (um inibidor competitivo reversível da aromatização de testosterona) diminui o estrogênio circulante, afeta o feedback hipotalâmico e induz a maiores níveis de FSH. Os dados que sugerem um aumento

Em curso

de anomalias fetais em gestações após o uso de IAs limitaram seu uso em mulheres menopausadas em alguns países; no entanto, esses dados foram contestados com sucesso. Alguns países recomendam que os IAs sejam contraindicados em mulheres na pré-menopausa, de tal forma que seu uso para a indução da ovulação só seja realizado com cautela e depois de discutir adequadamente com a paciente. Seu uso continua sendo avaliado.[68] [70] [71]

» Uma dose inicial típica de qualquer gonadotrofina dependerá da idade da paciente, do diagnóstico e da história de estimulação prévia. A duração da estimulação dependerá da resposta aos medicamentos. Os protocolos específicos podem variar.

» Esses medicamentos devem ser utilizados somente por profissionais experientes em infertilidade por causa do alto risco da síndrome de hiperestimulação ovariana e de gestações múltiplas de ordem superior em situações não controladas.

mais

aconselhamento

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Está bem descrito que a avaliação e o tratamento da infertilidade são altamente estressantes, e surgem evidências de que o estresse esteja associado à falha do tratamento. Algumas evidências sugerem que a intervenção psicológica melhorará as taxas de gestação em pacientes com infertilidade. Essas intervenções são tipicamente focadas na redução da ansiedade e na resolução de problemas de comunicação,[75] [76] mas faltam boas evidências.[77]

2a

fertilização in vitro (FIV)

» A FIV é uma opção de tratamento adequada de segunda linha para a infertilidade anovulatória em casos em que a concepção não tenha ocorrido no prazo de 6 a 12 ciclos ovulatórios, ou em que a estimulação do ovário revelou-se difícil de controlar.[86]

» Durante a FIV, os ovários são estimulados, e os óvulos são removidos dos folículos por meio de um pequeno procedimento cirúrgico. Os óvulos e o esperma são combinados, criando embriões que são então transferidos de volta para o útero. O resultado acumulado por ciclo de recuperação de óvulos para nascidos vivos

Em curso

mais

nos EUA foi de 54.4% (2014) em mulheres com <35 anos de idade.[74] Existem variações internacionais nos índices de sucesso para as técnicas de reprodução assistida. Documentos com orientações locais devem ser consultados.

aconselhamento

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Está bem descrito que a avaliação e o tratamento da infertilidade são altamente estressantes, e surgem evidências de que o estresse esteja associado à falha do tratamento. Algumas evidências sugerem que a intervenção psicológica melhorará as taxas de gestação em pacientes com infertilidade. Essas intervenções são tipicamente focadas na redução da ansiedade e na resolução de problemas de comunicação,[75] [76] mas faltam boas evidências.[77]

trompa

1a

fertilização in vitro (FIV)

» A FIV é a melhor opção para pacientes com tubas uterinas anormais, e há cada vez mais evidências de que a remoção ou a clipagem de hidrossalpinges evidentes na ultrassonografia antes do tratamento pode melhorar o desfecho do tratamento com FIV.[88] Os ovários são estimulados, e os óvulos são removidos dos folículos por meio de uma pequena cirurgia. Os óvulos e o esperma são combinados, criando embriões que são então transferidos de volta para o útero. O resultado acumulado por ciclo de recuperação de óvulos para nascidos vivos nos EUA foi de 54.4% (2014) em mulheres com <35 anos de idade.[74] Existem variações internacionais nos índices de sucesso para as técnicas de reprodução assistida. Documentos com orientações locais devem ser consultados.

mais

aconselhamento

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Está bem descrito que a avaliação e o tratamento da infertilidade são altamente estressantes, e surgem evidências de que o estresse esteja associado à falha do tratamento. Algumas evidências sugerem que a intervenção psicológica melhorará as taxas de gestação em pacientes com infertilidade. Essas intervenções são tipicamente focadas na redução da ansiedade e na resolução de problemas

Em curso

de comunicação,[75] [76] mas faltam boas evidências.[77]

adjunto reconstrução tubária

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A utilidade da reconstrução tubária tem sido muito debatida na literatura sobre a infertilidade. Os fatores variáveis preditivos de sucesso incluem pacientes mais jovens, a doença tubária unilateral em comparação com a bilateral, a densidade das aderências e a espessura da parede tubária.^{2[B]}[Evidence](#)

» Há evidências acumuladas de que a remoção ou a clipagem de hidrossalpinges evidentes na ultrassonografia antes do tratamento pode melhorar o desfecho do tratamento com FIV.[88]

» Enquanto as taxas de gestação são de aproximadamente 30%, as de gravidez ectópica são cerca de 14%. À medida que as taxas de gestação de FIV continuam melhorando, o valor da intervenção cirúrgica (com risco cirúrgico elevado) diminuiu.[65] A exceção pode ser a anastomose tubária após a esterilização voluntária.

relacionada à endometriose

1a estimulação ovariana controlada ± inseminação intrauterina**Opções primárias**

» [clomifeno](#): 50-200 mg por via oral uma vez ao dia por 5 dias, iniciando no dia 5 do ciclo

OU

» [letrozol](#): 5 a 7.5 mg por via oral uma vez ao dia por 5 dias, iniciando no dia 3 do ciclo
O uso pode ser restrito em mulheres na pré-menopausa em alguns países.

Opções secundárias

» [menotropina](#): consulte a bula do produto para obter orientações quanto à dose

OU

» [alfafolitropina](#): 75-225 UI por via subcutânea uma vez ao dia
A dose se aplica especificamente à marca Gonal.

Em curso

» A estimulação ovariana controlada pode ser realizada nessas pacientes com medicamentos para a indução da ovulação, incluindo um modulador seletivo do receptor estrogênico (por exemplo, o clomifeno), um inibidor da aromatase (por exemplo, o letrozol), gonadotrofinas altamente purificadas (também conhecidas como menotrofinas), ou FSH recombinante. A estimulação ovariana controlada também pode ser combinada com a inseminação intrauterina.

» O clomifeno (um antagonista competitivo de estradiol) interrompe o feedback negativo e aumenta a produção de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH).

» O letrozol (um inibidor competitivo reversível da aromatização de testosterona) diminui o estrogênio circulante, afeta o feedback hipotalâmico e induz a maiores níveis de FSH. Os dados que sugerem um aumento de anomalias fetais em gestações após o uso de IAs limitaram seu uso em mulheres menopausadas em alguns países; no entanto, esses dados foram contestados com sucesso. Alguns países recomendam que os IAs sejam contraindicados em mulheres na pré-menopausa, de tal forma que seu uso para a indução da ovulação só seja realizado com cautela e depois de discutir adequadamente com a paciente. Seu uso continua sendo avaliado.[68] [70] [71]

» Uma dose inicial típica de qualquer gonadotrofina dependerá da idade da paciente, do diagnóstico e da história de estimulação prévia. A duração da estimulação dependerá da resposta aos medicamentos. Os protocolos específicos podem variar.

» Esses medicamentos devem ser utilizados somente por profissionais experientes em infertilidade por causa do alto risco da síndrome de hiperestimulação ovariana e de gestações múltiplas de ordem superior em situações não controladas.

mais aconselhamento

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Está bem descrito que a avaliação e o tratamento da infertilidade são altamente estressantes, e surgem evidências de que o estresse esteja associado à falha do tratamento. Algumas evidências sugerem que a intervenção psicológica melhorará as taxas de gestação em pacientes com infertilidade. Essas intervenções

Em curso

são tipicamente focadas na redução da ansiedade e na resolução de problemas de comunicação,[75] [76] mas faltam boas evidências.[77]

2a fertilização in vitro (FIV)

» A infertilidade associada à endometriose pode ser tratada com a FIV. A taxa de gestação por ciclo após a FIV nas mulheres com endometriose é maior que aquela obtida após a cirurgia.

» No entanto, a FIV pode não ser uma opção de tratamento disponível para todas as pacientes, pois o grau de lesão pélvica pode tornar o tecido normal do ovário inacessível para a recuperação dos oócitos.

mais aconselhamento

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Está bem descrito que a avaliação e o tratamento da infertilidade são altamente estressantes, e surgem evidências de que o estresse esteja associado à falha do tratamento. Algumas evidências sugerem que a intervenção psicológica melhorará as taxas de gestação em pacientes com infertilidade. Essas intervenções são tipicamente focadas na redução da ansiedade e na resolução de problemas de comunicação,[75] [76] mas faltam boas evidências.[77]

adjunto ablação cirúrgica

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Há algumas evidências de que a ablação ou excisão cirúrgica de endometriose leve a moderada pode melhorar os índices clínicos de gravidez e de nascidos vivos quando comparada com laparoscopia diagnóstica.[90] [92] Entretanto, a evidência geralmente é considerada como de qualidade moderada.

» A cirurgia pode ter um papel importante no acesso ovariano para pacientes que não tenham a FIV como uma opção de tratamento imediata por causa do grau de lesão pélvica que torna o tecido normal do ovário inacessível para a recuperação dos oócitos. Não está claro se outras intervenções cirúrgicas podem melhorar as taxas de sucesso da FIV.[94]

» A ablação de implantes endometriais e a lise das aderências poderão ser recomendadas se houver uma indicação específica (exceto

Em curso

infertilidade) para a cirurgia. Pode ter havido ablação dos implantes durante a laparoscopia diagnóstica.

relacionada à idade

1a aconselhamento

» Está bem descrito que a avaliação e o tratamento da infertilidade são altamente estressantes, e surgem evidências de que o estresse esteja associado à falha do tratamento. Algumas evidências sugerem que a intervenção psicológica melhorará as taxas de gestação em pacientes com infertilidade. Essas intervenções são tipicamente focadas na redução da ansiedade e na resolução de problemas de comunicação,[75] [76] mas faltam boas evidências.[77]

adjunto **doação de oócitos com fertilização in vitro (FIV) de doadora**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A doação de óvulos é uma boa opção para pacientes com reserva ovariana diminuída ou insuficiência ovariana. Esse processo requer a FIV.[96] Uma doadora saudável sofre estimulação ovariana e os oócitos são recuperados. Durante esse processo, o útero receptor é sincronizado com a doadora. Os oócitos são fertilizados e transferidos para a receptora.

1a **estimulação ovariana controlada ± fertilização in vitro (FIV)****Opções primárias**

» **menotropina**: consulte a bula do produto para obter orientações quanto à dose

OU

» **alfafolitropina**: 75-225 UI por via subcutânea uma vez ao dia
A dose se aplica especificamente à marca Gonal.

Opções secundárias

» **clomifeno**: 50-200 mg por via oral uma vez ao dia por 5 dias, iniciando no dia 5 do ciclo

OU

» **letrozol**: 5 a 7.5 mg por via oral uma vez ao dia por 5 dias, iniciando no dia 3 do ciclo

Em curso

O uso pode ser restrito em mulheres na pré-menopausa em alguns países.

» A estimulação ovariana controlada também tem sido usada para tratar infertilidade relacionada à idade. No entanto, as taxas de sucesso dependerão da idade do paciente e, por isso, a estimulação ovariana poderá conferir um pequeno benefício. A estimulação ovariana controlada pode ser conseguida com medicamentos para a indução da ovulação, incluindo gonadotrofinas altamente purificadas (também conhecidas como menotrofinas), um modulador seletivo do receptor estrogênico (por exemplo, clomifeno), um inibidor de aromatase (por exemplo, o letrozol) ou FSH recombinante.

» Nessa população, as gonadotrofinas são as opções de primeira linha. As doses iniciais típicas de gonadotrofinas dependerão da idade do paciente, do diagnóstico e da história de estimulação prévia. A duração da estimulação dependerá da resposta aos medicamentos. Os protocolos específicos podem variar.

» O clomifeno (um antagonista competitivo de estradiol) interrompe o feedback negativo e aumenta a produção de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH).

» O letrozol (um inibidor competitivo reversível da aromatização de testosterona) diminui o estrogênio circulante, afeta o feedback hipotalâmico e induz a maiores níveis de FSH. Os dados que sugerem um aumento de anomalias fetais em gestações após o uso de IAs limitaram seu uso em mulheres menopausadas em alguns países; no entanto, esses dados foram contestados com sucesso. Alguns países recomendam que os IAs sejam contraindicados em mulheres na pré-menopausa, de tal forma que seu uso para a indução da ovulação só seja realizado com cautela e depois de discutir adequadamente com a paciente. Seu uso continua sendo avaliado.[68] [70] [71]

» Esses medicamentos devem ser utilizados somente por profissionais experientes em infertilidade por causa do alto risco da síndrome de hiperestimulação ovariana e de gestações múltiplas de ordem superior em situações não controladas.

» A estimulação ovariana também pode ser realizada como parte de um processo de FIV. Durante a FIV, os ovários são estimulados, e os óvulos são removidos dos folículos por meio de

Em curso

um pequeno procedimento cirúrgico. Os óvulos e o esperma são combinados, criando embriões que são então transferidos de volta para o útero. O resultado acumulado por ciclo de recuperação de óvulos para nascidos vivos nos EUA foi de 54.4% (2014) em mulheres com <35 anos de idade.[74] O índice de natalidade/transferência diminui com a idade: houve relato de 38.4% para mulheres com idade entre 35 e 37 anos; 27.4% para mulheres com idade entre 38 e 40 anos; 15.5% para mulheres com idade entre 41 e 42 anos em 2015 nos EUA.[6] Existem variações internacionais nos índices de sucesso para as técnicas de reprodução assistida. Documentos com orientações locais devem ser consultados.

inexplicada

1a conduta expectante na estratificação etária

» Há boas evidências que sugerem não haver benefícios da estimulação ovariana controlada em comparação com a conduta expectante, pelo menos para o citrato de clomifeno.[99] [100] [104] No entanto, o diagnóstico é feito depois que ocorre uma incapacidade inexplicada de engravidar durante um período de 2 anos e, muitas vezes, a estimulação ovariana controlada é a primeira terapia a ser tentada. Pode ser apropriado considerar uma intervenção mais precoce em mulheres com mais idade com subfertilidade inexplicada.

mais aconselhamento

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Está bem descrito que a avaliação e o tratamento da infertilidade são altamente estressantes, e surgem evidências de que o estresse esteja associado à falha do tratamento. Algumas evidências sugerem que a intervenção psicológica melhorará as taxas de gestação em pacientes com infertilidade. Essas intervenções são tipicamente focadas na redução da ansiedade e na resolução de problemas de comunicação.[75] [76] mas faltam boas evidências.[77]

2a estimulação ovariana controlada**Opções primárias**

» **clomifeno:** 50-200 mg por via oral uma vez ao dia por 5 dias, iniciando no dia 5 do ciclo

OU

Em curso

» **letrozol**: 5 a 7.5 mg por via oral uma vez ao dia por 5 dias, iniciando no dia 3 do ciclo
O uso pode ser restrito em mulheres na pré-menopausa em alguns países.

Opções secundárias

» **menotropina**: consulte a bula do produto para obter orientações quanto à dose

OU

» **alfafolitropina**: 75-225 UI por via subcutânea uma vez ao dia
A dose se aplica especificamente à marca Gonal.

» A estimulação ovariana controlada com modulação seletiva do receptor estrogênico, a inibição de aromatase ou as gonadotrofinas têm sido utilizadas para tratar essas condições; entretanto, as evidências são limitadas.[97] [98] Há boas evidências que sugerem não haver benefícios em comparação à conduta expectante, pelo menos para o citrato de clomifeno.[99] [100] [104]

» A estimulação ovariana controlada pode ser realizada nessas pacientes com medicamentos para a indução da ovulação, incluindo um modulador seletivo do receptor estrogênico (por exemplo, o clomifeno), um inibidor da aromatase (por exemplo, o letrozol), gonadotrofinas altamente purificadas (também conhecidas como menotrofinas), ou FSH recombinante.

» O clomifeno (um antagonista competitivo de estradiol) interrompe o feedback negativo e aumenta a produção de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH).

» O letrozol (um inibidor competitivo reversível da aromatização de testosterona) diminui o estrogênio circulante, afeta o feedback hipotalâmico e induz a maiores níveis de FSH. Os dados que sugerem um aumento de anomalias fetais em gestações após o uso de IAs limitaram seu uso em mulheres menopausadas em alguns países; no entanto, esses dados foram contestados com sucesso. Alguns países recomendam que os IAs sejam contraindicados em mulheres na pré-menopausa, de tal forma que seu uso para a indução da ovulação só seja realizado com cautela e depois de discutir adequadamente com a paciente. Seu uso continua sendo avaliado.[68] [70] [71]

Em curso

» Uma dose inicial típica de qualquer gonadotrofina dependerá da idade da paciente, do diagnóstico e da história de estimulação prévia. A duração da estimulação dependerá da resposta aos medicamentos. Os protocolos específicos podem variar.

» Esses medicamentos devem ser utilizados somente por profissionais experientes em infertilidade por causa do alto risco da síndrome de hiperestimulação ovariana e de gestações múltiplas de ordem superior em situações não controladas.

mais aconselhamento

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Está bem descrito que a avaliação e o tratamento da infertilidade são altamente estressantes, e surgem evidências de que o estresse esteja associado à falha do tratamento. Algumas evidências sugerem que a intervenção psicológica melhorará as taxas de gestação em pacientes com infertilidade. Essas intervenções são tipicamente focadas na redução da ansiedade e na resolução de problemas de comunicação,^[75] ^[76] mas faltam boas evidências.^[77]

adjunto inseminação intrauterina

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A inseminação intrauterina é frequentemente usada em conjunto com a estimulação ovariana controlada para o tratamento de infertilidade inexplicada. Evidências atuais sugerem que há pouco benefício da inseminação intrauterina com ou sem estimulação ovariana comparado com relação sexual programada.^[101]

3a fertilização in vitro (FIV)

» Durante a FIV, os ovários são estimulados, e os óvulos são removidos dos folículos por meio de um pequeno procedimento cirúrgico. Os óvulos e o esperma são combinados, criando embriões que são então transferidos de volta para o útero. O resultado acumulado por ciclo de recuperação de óvulos para nascidos vivos nos EUA foi de 54.4% (2014) em mulheres com <35 anos de idade.^[74] Existem variações internacionais nos índices de sucesso para as técnicas de reprodução assistida. Documentos com orientações locais devem ser consultados.

mais aconselhamento

Em curso

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Está bem descrito que a avaliação e o tratamento da infertilidade são altamente estressantes, e surgem evidências de que o estresse esteja associado à falha do tratamento. Algumas evidências sugerem que a intervenção psicológica melhorará as taxas de gestação em pacientes com infertilidade. Essas intervenções são tipicamente focadas na redução da ansiedade e na resolução de problemas de comunicação,[75] [76] mas faltam boas evidências.[77]

útero danificado/ausente

1a útero emprestado

» O útero emprestado poderá ser utilizado nos casos de útero danificado ou ausente.

» A substituta poderá atuar como uma doadora de óvulos e a gestação poderá ser alcançada por meio da inseminação com esperma autorizado pelo parceiro. Alternativamente, os embriões produzidos pela FIV utilizando óvulos e esperma autorizados pelo casal poderão ser transferidos para o útero da mãe de aluguel para conseguir a gestação.

mais aconselhamento

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Está bem descrito que a avaliação e o tratamento da infertilidade são altamente estressantes, e surgem evidências de que o estresse esteja associado à falha do tratamento. Algumas evidências sugerem que a intervenção psicológica melhorará as taxas de gestação em pacientes com infertilidade. Essas intervenções são tipicamente focadas na redução da ansiedade e na resolução de problemas de comunicação,[75] [76] mas faltam boas evidências.[77]

Novidades

Criopreservação de oócitos

O óvulo é a maior célula no corpo e contém uma grande quantidade de água, o que significa que é difícil de congelar e descongelar adequadamente. O processo deve ser concluído sem a formação de cristais de gelo que podem destruir os fusos meióticos. Avanços recentes com técnicas de congelamento lento e vitrificação melhoraram o sucesso e pelo menos 200 crianças nasceram de oócitos congelados no mundo todo. Aperfeiçoamentos nessa técnica permitirão que as mulheres preservem sua fertilidade armazenando oócitos. Também irá melhorar a capacidade de utilizar de forma eficiente os óvulos doados por meio da criação de bancos de óvulos criopreservados. Novas orientações afirmam que as taxas de sucesso e os dados de segurança já atingiram um nível que mostra que a vitrificação do óvulo não deve mais ser considerada experimental.[105]

Rastreamento genético pré-gestacional durante fertilização in vitro (FIV) de rotina

Apesar da transferência de embriões com aparência saudável, as taxas de implantação permanecem em aproximadamente 40% (no caso de mulheres com menos de 35 anos de idade) após a FIV.[106] Vários investigadores têm procurado melhorar essas taxas por meio de biópsias dos embriões para garantir que eles não sejam aneuploides. Embora o diagnóstico genético pré-gestacional seja aplicado com sucesso em condições genéticas específicas, as técnicas atuais de rastreamento, utilizando principalmente a hibridização por fluorescência in situ, têm altas taxas de falsos-positivos. Entretanto, técnicas aprimoradas estão surgindo rapidamente.[107] [108]

Transplante uterino

O primeiro nascido vivo com sucesso após transplante uterino em 2014 marcou novas possibilidades de mulheres com problemas uterinos anatômicos graves (por exemplo, ausência congênita do útero) poderem continuar a gravidez. Com a necessidade da administração de medicamentos imunossupressores, esta não é uma opção fácil e ainda permanece muito no âmbito da pesquisa.[109]

Recomendações

Monitoramento

Todas as pacientes submetidas à estimulação ovariana controlada são monitoradas cuidadosamente com níveis hormonais (estradiol, hormônio luteinizante [LH], progesterona) e com ultrassonografia transvaginal para garantir a estimulação adequada e evitar a hiperestimulação. A frequência desse monitoramento depende do tipo de estimulação, da idade da paciente e do diagnóstico de infertilidade. Os ciclos devem ser revistos quanto à capacidade de resposta pelo menos a cada 3 meses.

Instruções ao paciente

As pacientes devem ser informadas sobre as associações de estilo de vida que aumentam os riscos relacionados à infertilidade. Elas devem ser orientadas a perder peso, abandonar o tabagismo e reduzir o estresse. [\[NHS Choices: infertility\]](#) [\[Resolve: The National Infertility Association\]](#) [\[American Society for Reproductive Medicine\]](#) Em uma situação em que uma mulher sem um parceiro do sexo masculino esteja buscando e tenha sido aceita para a terapia, a fertilidade dessa mulher deverá ser avaliada a fim de selecionar a melhor técnica para conseguir uma gestação com espermatozoides de um doador.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
hipoestrogenismo induzido por clomifeno	curto prazo	média
Os principais efeitos colaterais da terapia com clomifeno estão relacionados com a percepção cerebral reduzida do estrogênio. As pacientes muitas vezes se queixam de fogacho, cefaleias e alterações visuais. A redução do efeito do estrogênio no útero pode resultar em um desenvolvimento endometrial deficiente e em baixas taxas de implantação. O citrato de clomifeno foi associado a uma diminuição do escore do muco cervical que resulta em interações deficientes entre o espermatozoide e o muco. Isso significa que alguns médicos defendem a realização de exames pós-coito em pacientes submetidas a ciclos de indução por citrato de clomifeno ou que rotineiramente realizem inseminações intrauterinas.		
gestação múltipla	longo prazo	alta
A gestação múltipla é um efeito colateral comum do tratamento da infertilidade. Dez por cento dos ciclos com citrato de clomifeno e 30% dos ciclos com gonadotrofina e FIV terminam em gestações múltiplas. A frequência de gestação múltipla de ordem superior está diminuindo devido ao monitoramento mais cuidadoso e à transferência de menos embriões durante a FIV.		
Atualmente, há políticas internacionais implementadas para reduzir as taxas de gestação múltipla e suas sequelas a partir de FIV por transferência eletiva de um único embrião, pelo menos em pacientes selecionadas. No entanto, o sucesso de tais políticas dependerá de uma série de fatores, incluindo um programa de congelamento bem-sucedido e a disponibilidade de financiamento público. [114] [115] [116]		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
câncer de ovário	longo prazo	baixa
Em 1992, um estudo relatou que os medicamentos para fertilidade aumentaram o risco de câncer de ovário. Esse estudo não identificou com precisão um "medicamento para fertilidade" e incluiu vários medicamentos utilizados para tratar a infertilidade. A conclusão foi recebida com inúmeros editoriais contestando a validade de seus resultados. Desde então, inúmeros estudos epidemiológicos têm sido publicados a favor ^[117] e contra essa associação. ^{[118] [119]} A maior parte dessas evidências não dá suporte à associação entre o câncer de ovário e os medicamentos para a fertilidade. ^[120]		
síndrome da hiperestimulação ovariana (SHEO) induzida por gonadotrofina	variável	alta
<p>Caracterizada por um aumento da permeabilidade capilar que resulta em deslocamentos do fluido intravascular para outros compartimentos, em particular a cavidade abdominal. Os sintomas variam de leves a intensos. A SHEO leve manifesta-se como distensão e desconforto abdominais. À medida que a coleção de fluidos abdominais continua ela restringe a atividade diafragmática resultando em dispneia. A pressão abdominal elevada também pode limitar a veia cava inferior e reduzir a pré-carga. Um volume intravascular reduzido diminui a taxa de filtração glomerular e pode resultar em insuficiência renal. Como a depleção intravascular continua, a elevação de hematócritos pode aumentar o risco de coagulação sanguínea. O risco é ainda mais elevado pelo alto nível de estradiol. Terceiro espaço pode ocorrer em outros tecidos, incluindo pulmões e cérebro.</p> <p>O tratamento é de suporte. A paracentese pode melhorar o esforço respiratório e o débito cardíaco. A SHEO ocorre em aproximadamente 20% de todos os casos de fertilização in vitro (FIV), mas é grave somente em <5%.^[113] Os sintomas duram aproximadamente 1 semana, mas continuarão por mais tempo quando ocorre a concepção.</p>		

Prognóstico

O prognóstico é altamente dependente da idade da paciente, do diagnóstico de infertilidade e do plano de tratamento.

Com conduta expectante

Como são poucos os casais genuinamente inférteis (ou seja, incapazes de conceber), existe a possibilidade de casais que têm relações sexuais regularmente conceber sem intervenção. Eles podem ser melhor classificados como subférteis. É importante que alegações de sucesso de qualquer modalidade de tratamento sejam inseridas em um quadro geral de fecundidade histórica do grupo subfértil em questão.^[110]

Com citrato de clomifeno

O citrato de clomifeno é extremamente bem-sucedido na indução da ovulação em pacientes com um eixo hipotalâmico ovariano intacto. É importante notar que as pacientes com síndrome do ovário policístico (SOPC) responderão ao citrato de clomifeno em aproximadamente 73% das vezes. A probabilidade de gestação é de 36%.^[111] Das gestações, aproximadamente 10% serão gêmeos; múltiplos de ordem superior ocorrem em <1% das gestações com clomifeno.

Com terapia com gonadotrofina

A taxa geral de sucesso no tratamento com gonadotrofinas injetáveis é de aproximadamente 20% a 22% por ciclo, em paciente devidamente selecionada. Aproximadamente 30% dessas gravidezes são gestações múltiplas, e se o monitoramento for abaixo do ideal, ocorrerão gestações de ordem superior. Em pacientes >35 anos, as taxas de gestação são significativamente reduzidas.[112]

Com fertilização in vitro (FIV)

A FIV é o tratamento mais bem-sucedido para a infertilidade, independentemente do diagnóstico. Em 2015, cerca de 450 clínicas de fertilidade nos EUA realizaram 186,157 ciclos de tecnologia reprodutiva assistida com a intenção de transferir pelo menos um embrião. Esses ciclos resultaram no nascimento de 60,778 lactentes.[6] Em 2014, a Society for Assisted Reproductive Technology calculou que o resultado acumulado por ciclo de recuperação de óvulos nos EUA foi de 54.4% de nascidos vivos em mulheres com menos de 35 anos de idade. Isso diminuiu com a idade: 42% para mulheres com 35 a 37 anos; 26.6% para mulheres com 38 a 40 anos; 13.3% para mulheres com 41 a 42 anos; e apenas 3.9% em mulheres com mais de 42 anos.[74] Existem variações internacionais nos índices de sucesso para as técnicas de reprodução assistida. Documentos com orientações locais devem ser consultados.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Fertility problems: assessment and treatment

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2017

ESHRE PGD Consortium/Embryology Special Interest Group - best practice guidelines for polar body and embryo biopsy for preimplantation genetic diagnosis/screening (PGD/PGS)

Publicado por: European Society for Human Reproduction and Embryology

Última publicação em:
2010

América do Norte

Advanced reproductive age and fertility

Publicado por: Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada

Última publicação em:
2017

Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion

Publicado por: American Society for Reproductive Medicine

Última publicação em:
2015

Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion

Publicado por: American Society for Reproductive Medicine

Última publicação em:
2013

Diretrizes de tratamento

Europa

HFEA code of practice (8th ed)

Publicado por: Human Fertilisation and Embryology Authority

Última publicação em:
2017

Fertility problems: assessment and treatment

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2017

Elective single embryo transfer: an update to UK best practice guidelines

Publicado por: British Fertility Society; Association of Clinical Embryologists

Última publicação em:
2015

Europa

UK guidelines for the medical and laboratory screening of sperm, egg and embryo donors

Publicado por: Association of Biomedical Andrologists; Association of Clinical Embryologists; British Andrology Society; British Fertility Society; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

Última publicação em: 2008

Internacional

Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome

Publicado por: Thessaloniki European Society of Human Reproduction and Embryology; American Society for Reproductive Medicine-sponsored PCOS Consensus Workshop Group

Última publicação em: 2008

América do Norte

Mature oocyte cryopreservation: a guideline

Publicado por: American Society for Reproductive Medicine; Society for Assisted Reproductive Technology

Última publicação em: 2013

Ovulation induction in polycystic ovary syndrome

Publicado por: Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada

Última publicação em: 2010

Elective single embryo transfer following in vitro fertilization

Publicado por: Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada

Última publicação em: 2010

Effectiveness and treatment for unexplained infertility

Publicado por: American Society for Reproductive Medicine

Última publicação em: 2006

Recursos online

1. [NHS Choices: infertility](#) (*external link*)
2. [Resolve: The National Infertility Association](#) (*external link*)
3. [American Society for Reproductive Medicine](#) (*external link*)

Nível de evidência

1. Efeito na taxa de gestação: há evidências de alta qualidade que comprovam que o clomifeno aumenta as taxas de gestação comparado com o placebo em mulheres anovulatórias ou em mulheres com amenorreia e nenhuma outra causa de infertilidade.

Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

2. Índice de natalidade: há evidências de qualidade moderada que comprovam que, em comparação com a ausência de tratamento ou com tratamento clínico, a cirurgia tubária parece ser mais eficaz em aumentar o índice de natalidade em mulheres com hidrossalpinges submetidas à fertilização in vitro (FIV).

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

3. Índices de natalidade ou taxas de gestação em curso: há evidências de qualidade moderada que comprovam que, em comparação com a ausência de cirurgia, a ablação laparoscópica ou ressecção de depósitos endometriais parece ser mais eficaz que a laparoscopia diagnóstica em aumentar o índice de natalidade ou as taxas de gestação em curso em mulheres com infertilidade associada à endometriose.

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

Artigos principais

- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Smoking and infertility. *Fertil Steril*. 2008 Nov;90(5 Suppl):S254-9.
- Eichener SF, Timpe EM. Urinary-based ovulation and pregnancy: point-of-care testing. *Ann Pharmacother*. 2004 Feb;38(2):325-31.
- Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013 Jan;99(1):63. [Texto completo](#)
- Balen AH, Anderson RA; Policy & Practice Committee of the BFS. Impact of obesity on female reproductive health: British Fertility Society Practice and Policy Guidelines. *Hum Fertil (Camb)*. 2007 Dec;10(4):195-206.
- Requena AH, Herrero J, Landeras J, et al. Use of letrozole in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2008 Nov-Dec;14(6):571-82. [Texto completo](#)
- Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Clinical practice guideline - ovulation induction in polycystic ovary syndrome. May 2010 [internet publication]. [Texto completo](#)
- Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2008 Mar;89(3):505-22.
- Chua SJ, Akande VA, Mol BW. Surgery for tubal infertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; (1):CD006415. [Texto completo](#)
- Hart RJ, Hickey M, Maouris P, et al. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD004992. [Texto completo](#)
- Tsoumpou I, Kyrgiou M, Gelbaya TA, et al. The effect of surgical treatment for endometrioma on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2009 Jul;92(1):75-87.
- Liu KE, Case A. No. 346 - advanced reproductive age and fertility. *J Obstet Gynaecol Can*. 2017 Aug;39(8):685-95.
- Pandian Z, Gibreel A, Bhattacharya S. In vitro fertilisation for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(11):CD003357.7. [Texto completo](#)
- Anderson RA, Pickering S. The current status of preimplantation screening: British Fertility Society Practice and Policy Guidelines. *Hum Fertil (Camb)*. 2008 Jun;11(2):71-5.
- Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine; Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology. Criteria for number of embryos to transfer: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013;99:44-46. [Texto completo](#)

Referências

1. Speroff L, Fritz MA. Female infertility. In: Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005:1028.
2. Gupta S, Goldberg JM, Aziz N, et al. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril*. 2008 Aug;90(2):247-57.
3. Sciarra JJ. Infertility: a global perspective on the role of infections. *Ann N Y Acad Sci*. 1991;626:478-83.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Infertility FAQs. April 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
5. Chandra A, Martinez GM, Mosher WD, et al. Fertility, family planning, and reproductive health of US women: data from the 2002 National Survey of Family Growth. *Vital Health Stat* 23. 2005 Dec; (25):1-160. [Texto completo](#)
6. Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. 2015 Assisted Reproductive Technology national summary report. Atlanta, GA: US Dept of Health and Human Services; October 2017. [Texto completo](#)
7. Smith S, Pfeifer SM, Collins JA. Diagnosis and management of female infertility. *JAMA*. 2003 Oct 1;290(13):1767-70.
8. Baird DT, Collins J, Egozcue J, et al; ESHRE Capri Workshop Group. Fertility and ageing. *Hum Reprod Update*. 2005 May-Jun;11(3):261-76. [Texto completo](#)
9. Tietze C. Reproductive span and rate of reproduction among Hutterite women. *Fertil Steril*. 1957 Jan-Feb;8(1):89-97.
10. Schwartz D, Mayaux MJ, The Federation des Centres d'Etude et de Conservation du Sperme-Humain. Female fecundity as a function of age. Results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. *N Engl J Med*. 1982 Feb 18;306(7):404-6.
11. Dechanet C, Anahory T, Mathieu Daude JC, et al. Effects of cigarette smoking on reproduction. *Hum Reprod Update*. 2011 Jan-Feb;17(1):76-95.
12. MG Hull, North K, Taylor H, et al. Delayed conception and active and passive smoking: the Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood Study Team. *Fertil Steril*. 2000 Oct;74(4):725-33.
13. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Smoking and infertility. *Fertil Steril*. 2008 Nov;90(5 Suppl):S254-9.
14. Mantzoros CS. Role of leptin in reproduction. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;900:174-83.
15. Moschos S, Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and reproduction: a review. *Fertil Steril*. 2002 Mar;77(3):433-44.

16. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, et al. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Feb;88(2):812-9.
17. Metwally M, Ledger WL, Li TC. Reproductive endocrinology and clinical aspects of obesity in women. *Ann N Y Acad Sci.* 2008 Apr;1127:140-6.
18. Golden NH, Jacobson MS, Schebendach J, et al. Resumption of menses in anorexia nervosa. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997 Jan;151(1):16-21.
19. Chan JL, Mantzoros CS. Role of leptin in energy-deprivation states: normal human physiology and clinical implications for hypothalamic amenorrhoea and anorexia nervosa. *Lancet.* 2005 Jul 2-8;366(9479):74-85.
20. Paavonen J, Eggert-Kruse W. Chlamydia trachomatis: impact on human reproduction. *Hum Reprod Update.* 1999 Sep-Oct;5(5):433-47.
21. den Hartog JE, Morre SA, Land JA. Chlamydia trachomatis-associated tubal factor subfertility: immunogenetic aspects and serological screening. *Hum Reprod Update.* 2006 Nov-Dec;12(6):719-30.
[Texto completo](#)
22. Westrom L. Sexually transmitted diseases and infertility. *Sex Trans Dis.* 1994 Mar-Apr;21(2 Suppl):S32-7.
23. Leyland NC, Awadalla AB, Rittenberg F. Endometriosis: Diagnosis and management. *Journal of Endometriosis.* 2010;2:107-134.
24. Abruzzo MA, Hassold TJ. Etiology of nondisjunction in humans. *Environ Mol Mutagen.* 1995;28:167-175.
25. Battaglia DE, Goodwin P, Klein NA, et al. Influence of maternal age on meiotic spindle assembly in oocytes from naturally cycling women. *Hum Reprod.* 1996;11:2217-2222.
26. Keefe DL, Liu L, Marquard K. Telomeres and aging-related meiotic dysfunction in women. *Cell Mol Life Sci.* 2007;64:139-143.
27. Isaksson R, Tiitinen A. Present concept of unexplained infertility. *Gynecol Endocrinol.* 2004;18:278-290.
28. Hassan MA, Lavery SA, Trew GH. Congenital uterine anomalies and their impact on fertility. *Womens Health (Lond Engl).* 2010;6:443-461.
29. van Noord-Zaadstra BM, Looman CW, Alsbach H, et al. Delaying childbearing: effect of age on fecundity and outcome of pregnancy. *BMJ.* 1991 Jun 8;302(6789):1361-5.
30. Levine AH, Pomeroy JC, Wilson TA. Hypothalamic dysfunction at ideal body weight simulating anorexia nervosa. *J Pediatr Endocrinol.* 1994 Oct-Dec;7(4):357-60.

31. Cooper GS, Baird DD, Hulka BS, et al. Follicle-stimulating hormone concentrations in relation to active and passive smoking. *Obstet Gynecol.* 1995 Mar;85(3):407-11.
32. Adena MA, Gallagher HG. Cigarette smoking and the age at menopause. *Ann Hum Biol.* 1982 Mar-Apr;9(2):121-30.
33. Sauer MA, Rifka SM, Hawks RL, et al. Marijuana: interaction with the estrogen receptor. *J Pharmacol Exp Ther.* 1983 Feb;224(2):404-7.
34. Reichman ME, Judd JT, Longcope C, et al. Effects of alcohol consumption on plasma and urinary hormone concentrations in premenopausal women. *J National Cancer Institute.* 1993 May 5;85(9):722-7.
35. Hakim RB, Gray RH, Zacur H. Alcohol and caffeine consumption and decreased fertility. *Fertil Steril.* 1998 Oct;70(4):632-7.
36. Homan GF, Davies M, Norman R. The impact of lifestyle factors on reproductive performance in the general population and those undergoing infertility treatment: a review. *Hum Reprod Update.* 2007 May-Jun;13(3):209-23. [Texto completo](#)
37. Bolumar F, Olsen J, Rebagliato M, et al. Caffeine intake and delayed conception: a European multicenter study on infertility and subfecundity. European Study Group on Infertility Subfecundity. *Am J Epidemiol.* 1997 Feb 15;145(4):324-34.
38. Hassan MA, Killick SR. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. *Fertil Steril.* 2004 Feb;81(2):384-92.
39. Signorello LB, McLaughlin JK. Maternal caffeine consumption and spontaneous abortion: a review of the epidemiologic evidence. *Epidemiology.* 2004 Mar;15(2):229-39.
40. Cwikel J, Gidron Y, Sheiner E. Psychological interactions with infertility among women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004 Dec 1;117(2):126-31.
41. Downey J, McKinney M. The psychiatric status of females presenting for infertility evaluation. *Am J Orthopsychiatry.* 1992 Apr;62(2):196-205.
42. Cousinea TM, Green TC, Corsini EA, et al. Development and validation of the Infertility Self-Efficacy Scale. *Fertil Steril.* 2006 Jun;85(6):1684-96.
43. Hjollund NH, Jensen TK, Bonde JP, et al. Distress and reduced fertility: a follow-up study of first-pregnancy planners. *Fertil Steril.* 1999 Jul;72(1):47-53.
44. Domar AD, Clapp D, Slawsby EA, et al. Impact of group psychological interventions on pregnancy rates in infertile women. *Fertil Steril.* 2000 Apr;73(4):805-11.
45. Luderer U, Hieb M, Diaz J, et al. Reproductive and developmental hazard management guidance: ACOEM Task Force on Reproductive Toxicology. *J Occup Environ Med.* 2011 Aug;53(8):941-9.

46. Eichener SF, Timpe EM. Urinary-based ovulation and pregnancy: point-of-care testing. *Ann Pharmacother*. 2004 Feb;38(2):325-31.
47. Coutifaris C, Myers ER, Guzick DS, et al. Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status. *Fertil Steril*. 2004 Nov;82(5):1264-72.
48. Mohiyiddeen L, Hardiman A, Fitzgerald C, et al. Tubal flushing for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(5):CD003718.
49. Saunders RD, Shwayder JM, Nakajima ST. Current methods of tubal patency assessment. *Fertil Steril*. 2011 Jun;95(7):2171-9.
50. Sylvestre C, Child TJ, Tulandi T, et al. A prospective study to evaluate the efficacy of two- and three-dimensional sonohysterography in women with intrauterine lesions. *Fertil Steril*. 2003 May;79(5):1222-5.
51. Coyne L, Jayaprakasan K, Raine-Fenning N. 3D ultrasound in gynecology and reproductive medicine. *Womens Health (Lond Engl)*. 2008 Sep;4(5):501-16.
52. Pellerito JS, McCarthy SM, Doyle MB, et al. Diagnosis of uterine anomalies: relative accuracy of MR imaging, endovaginal sonography, and hysterosalpingography. *Radiology*. 1992 Jun;183(3):795-800.
53. Olpin JD, Heilbrun M. Imaging of Mullerian duct anomalies. *Clin Obstet Gynecol*. 2009 Mar;52(1):40-56.
54. Bosteels J, Weyers S, Puttemans P, et al. The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in subfertile women without other gynaecological symptoms: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2010 Jan-Feb;16(1):1-11. [Texto completo](#)
55. El-Toukhy T, Campo R, Khalaf Y, et al. Hysteroscopy in recurrent in-vitro fertilisation failure (TROPHY): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Jun 25;387(10038):2614-2621.
56. Domingues TS, Rocha AM, Serafini PC. Tests for ovarian reserve: reliability and utility. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010 Aug;22(4):271-6.
57. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, et al. Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update*. 2010 Mar-Apr;16(2):113-30. [Texto completo](#)
58. Maheshwari A, Bhattacharya S, Johnson NP. Predicting fertility. *Hum Fertil (Camb)*. 2008 Jun;11(2):109-17.
59. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, et al. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*. 2006 Nov-Dec;12(6):685-718. [Texto completo](#)
60. Keltz MD, Olive DL, Kim AH, et al. Sonohysterography for screening in recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 1997 Apr;67(4):670-4.

61. Nieuwenhuis LL, Hermans FJ, Bij de Vaate AJM, et al. Three-dimensional saline infusion sonography compared to two-dimensional saline infusion sonography for the diagnosis of focal intracavitary lesions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(5):CD011126. [Texto completo](#)
62. Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2013 Jan;99(1):63. [Texto completo](#)
63. Balen AH, Anderson RA; Policy & Practice Committee of the BFS. Impact of obesity on female reproductive health: British Fertility Society Practice and Policy Guidelines. *Hum Fertil (Camb).* 2007 Dec;10(4):195-206.
64. Anderson K, Norman RJ, Middleton P. Preconception lifestyle advice for people with subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(4):CD008189. [Texto completo](#)
65. Ahmad G, Watson A, Vanderkerchove P, et al. Techniques for pelvic surgery in subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD000221.
66. Pritts EA. Letrozole for ovulation induction and controlled ovarian hyperstimulation. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010 Aug;22(4):289-94.
67. Polyzos NP, Tzioras S, Badawy AM, et al. Aromatase inhibitors for female infertility: a systematic review of the literature. *Reprod Biomed Online.* 2009 Oct;19(4):456-71.
68. He D, Jiang F. Meta-analysis of letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online.* 2011 Jul;23(1):91-6. [Texto completo](#)
69. Franik S, Kremer JA, Nelen WL, et al. Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(2):CD010287. [Texto completo](#)
70. Eckmann KR, Kockler DR. Aromatase inhibitors for ovulation and pregnancy in polycystic ovary syndrome. *Ann Pharmacother.* 2009 Jul;43(7):1338-46.
71. Requena AH, Herrero J, Landeras J, et al. Use of letrozole in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2008 Nov-Dec;14(6):571-82. [Texto completo](#)
72. van Wely M, Kwan I, Burt AL, et al. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(2):CD005354.
73. van Rumste MME, Custers IM, van der Veen et al. The influence of the number of follicles on pregnancy rates in intrauterine insemination with ovarian stimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2008 Nov-Dec;14(6):563-70. [Texto completo](#)
74. Society for Assisted Reproductive Technology. National summary report 2014. April 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
75. Cousineau T, Domar A. Psychological impact of infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007 Apr;21(2):293-308.

76. Hämmerli K, Znoj H, Barth J. The efficacy of psychological interventions for infertile patients: a meta-analysis examining mental health and pregnancy rate. *Hum Reprod Update*. 2009 May-Jun;15(3):279-95. [Texto completo](#)
77. Verkuijen J, Verhaak C, Nelen WL, et al. Psychological and educational interventions for subfertile men and women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(3):CD011034. [Texto completo](#)
78. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Clinical practice guideline - ovulation induction in polycystic ovary syndrome. May 2010 [internet publication]. [Texto completo](#)
79. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, et al. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 1998 Jun 25;338(26):1876-80.
80. Misso ML, Costello MF, Garrubba M, et al. Metformin versus clomiphene citrate for infertility in non-obese women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013 Jan-Feb;19(1):2-11.
81. Johnson N. Metformin is a reasonable first-line treatment option for non-obese women with infertility related to anovulatory polycystic ovary syndrome - a meta-analysis of randomised trials. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2011 Apr;51(2):125-9.
82. Morley LC, Tang T, Yasmin E, et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(11):CD003053. [Texto completo](#)
83. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2008 Mar;89(3):505-22.
84. Farquhar C, Brown J, Marjoribanks J. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(6):CD001122. [Texto completo](#)
85. Fernandez H, Morin-Surruca M, Torre A, et al. Ovarian drilling for surgical treatment of polycystic ovarian syndrome: a comprehensive review. *Reprod Biomed Online*. 2011 Jun;22(6):556-68. [Texto completo](#)
86. Vause TD, Cheung AP, Sierra S, et al. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Can*. 2010 May;32(5):495-502.
87. Chua SJ, Akande VA, Mol BW. Surgery for tubal infertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(1):CD006415. [Texto completo](#)
88. Johnson N, van Voorst S, Sowter MC, et al. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD002125.
89. Hughes E, Brown J, Collins JJ, et al. Ovulation suppression for endometriosis for women with subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD000155. [Texto completo](#)

90. Duffy JM, Arambage K, Correa FJ, et al. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(4):CD011031. [Texto completo](#)
91. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, et al. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD004992. [Texto completo](#)
92. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Clinical practice guideline - endometriosis: diagnosis and management. July 2010 [internet publication]. [Texto completo](#)
93. Tsoumpou I, Kyrgiou M, Gelbaya TA, et al. The effect of surgical treatment for endometrioma on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2009 Jul;92(1):75-87.
94. Benschop L, Farquhar C, van der Poel N, et al. Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(11):CD008571. [Texto completo](#)
95. Saraswat L, Ayansina DT, Cooper KG, et al. Pregnancy outcomes in women with endometriosis: a national record linkage study. *BJOG.* 2017 Feb;124(3):444-52.
96. Liu KE, Case A. No. 346 - advanced reproductive age and fertility. *J Obstet Gynaecol Can.* 2017 Aug;39(8):685-95.
97. ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine insemination. *Hum Reprod Update.* 2009 May-Jun;15(3):265-77. [Texto completo](#)
98. Steures P, van der Steeg JW, Hompes PG, et al. Intra-uterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation compared to an expectant management in couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis: a randomised study [in Dutch]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2008 Jul 5;152(27):1525-31.
99. Bhattacharya S, Harrild K, Mollison J, et al. Clomifene citrate or unstimulated intrauterine insemination compared with expectant management for unexplained infertility: Pragmatic randomised controlled trial. *BMJ.* 2008 Aug 7;337:a716. [Texto completo](#)
100. Hughes E, Brown J, Collins JJ, et al. Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD000057.
101. Veltman-Verhulst SM, Hughes E, Ayeleke RO, et al. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(2):CD001838.
102. Pandian Z, Gibreel A, Bhattacharya S. In vitro fertilisation for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(11):CD003357.7. [Texto completo](#)
103. Nieuwenhuis-Ruifrok AE, Kuchenbecker WK, Hoek A, et al. Insulin sensitizing drugs for weight loss in women of reproductive age who are overweight or obese: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2009 Jan-Feb;15(1):57-68. [Texto completo](#)

104. Custers IM, van Rumste MM, van der Steeg JW, et al. Long-term outcome in couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis initially randomized between expectant management and immediate treatment. *Hum Reprod.* 2012 Feb;27(2):444-50.
105. Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine; Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril.* 2013 Jan;99(1):37-43. [Texto completo](#)
106. Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA). Fertility treatment 2014. Trends and figures. March 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
107. Anderson RA, Pickering S. The current status of preimplantation screening: British Fertility Society Practice and Policy Guidelines. *Hum Fertil (Camb).* 2008 Jun;11(2):71-5.
108. Harton GL, Magli MC, Lundin K, et al. ESHRE PGD Consortium/Embryology Special Interest Group - best practice guidelines for polar body and embryo biopsy for preimplantation genetic diagnosis/screening (PGD/PGS). *Hum Reprod.* 2011 Jan;26(1):41-6. [Texto completo](#)
109. Brännström M, Johannesson L, Bokström H, et al. Livebirth after uterus transplantation. *Lancet.* 2015 Feb 14;385(9968):607-16.
110. Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985 Dec 14;291(6510):1693-7.
111. Homburg R. Clomiphene citrate - end of an era? A mini-review. *Hum Reprod.* 2005 Aug;20(8):2043-51. [Texto completo](#)
112. Dickey RP. Strategies to reduce multiple pregnancies due to ovulation stimulation. *Fertil Steril.* 2009 Jan;91(1):1-17.
113. Zivi E, Simon A, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome: definition, incidence, and classification. *Semin Reprod Med.* 2010;28:441-447.
114. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Multiple pregnancy following assisted reproduction. January 2011. <http://www.rcog.org.uk> (last accessed 28 July 2016). [Texto completo](#)
115. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Joint SOGC-CFAS clinical practice guideline: elective single embryo transfer following in vitro fertilization. April 2010. <http://www.sogc.org> (last accessed 28 July 2016). [Texto completo](#)
116. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine; Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology. Criteria for number of embryos to transfer: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2013;99:44-46. [Texto completo](#)
117. Kashyap S, Moher D, Fung MF, et al. Assisted reproductive technology and the incidence of ovarian cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2004;103:785-794.
118. Brinton LA, Lamb EJ, Moghissi KS, et al. Ovarian cancer risk after the use of ovulation-stimulating drugs. *Obstet Gynecol.* 2004;103:1194-1203.

119. Kallen B, Finnstrom O, Lindam A, et al. Malignancies among women who gave birth after in vitro fertilization. Hum Reprod. 2011;26:253-258. [Texto completo](#)
120. Gelbaya TA. Short and long-term risks to women who conceive through in vitro fertilization. Hum Fertil (Camb). 2010;13:19-27.

Imagens



Figura 1: Histerossalpingografia normal (HSG)

Do acervo do Dr. Jared C. Robins



Figura 2: Histerossalpingografia (HSG) demonstrando hidrossalpinges bilaterais

Do acervo do Dr. Jared C. Robins

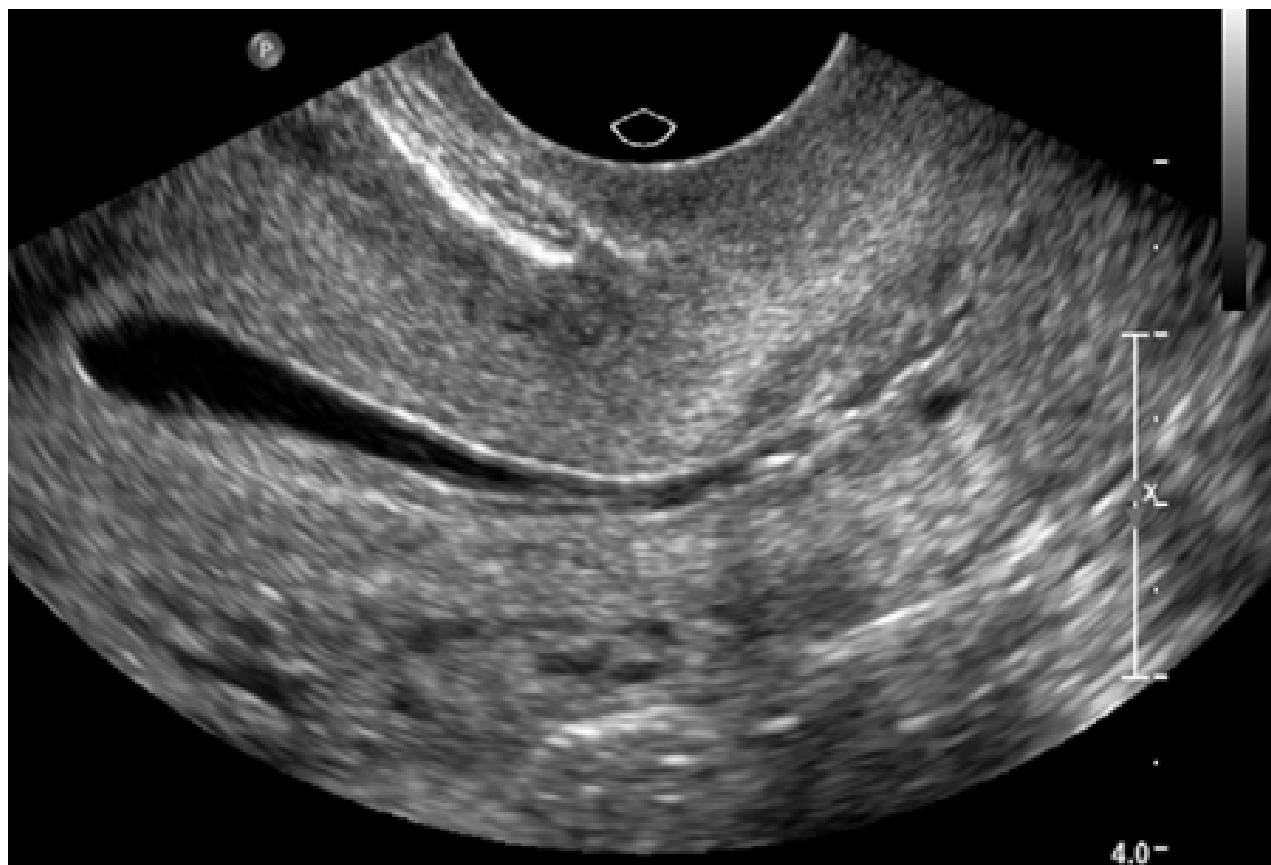


Figura 3: Ultrassonografia com infusão de solução salina normal

Do acervo do Dr. Jared C. Robins



Figura 4: Ultrassonografia com infusão de solução salina com pólipso

Do acervo do Dr. Jared C. Robins

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Jane A. Stewart, MD, BSc, MBChB, FRCOG

Consultant Gynaecologist

Subspecialist in Reproductive Medicine, Newcastle Fertility Centre, Newcastle upon Tyne, UK

DIVULGAÇÕES: JAS is an honorary secretary of the British Fertility Society; she is also the head of a large NHS fertility service.

// Reconhecimentos:

Dr Jane A. Stewart would like to gratefully acknowledge Dr Jared C. Robins, a previous contributor to this monograph. JCR declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

Daniel Williams, MD

Professor of Clinical Obstetrics and Gynecology

University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, OH

DIVULGAÇÕES: DW declares that he has no competing interests.

Mira Aubuchon, MD

Assistant Clinical Professor

Division of Reproductive Endocrinology, University College of Medicine, Cincinnati, OH

DIVULGAÇÕES: MA declares that she has no competing interests.

Stephanie Dahl, MD

Assistant Clinical Professor

Department of Obstetrics and Gynecology, University of North Dakota School of Medicine, Fargo, ND

DIVULGAÇÕES: SD declares that she has no competing interests.

Andrew Drakeley, MBChB, MD, MRCOG, CCST

Consultant Gynaecologist

Subspecialist in Reproductive Medicine, Liverpool Women's NHS Foundation Trust, School of Reproductive and Developmental Medicine, Liverpool, UK

DIVULGAÇÕES: AD declares that he has no competing interests.