

# NORMA

## DA DIRECÇÃO-GERAL DA SAÚDE

Direcção-Geral da Saúde  
www.dgs.pt



Ministério da Saúde

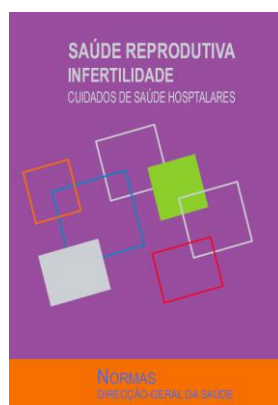
NÚMERO: 004/2011

DATA: 20/01/2011

**ASSUNTO:** Conduta em Infertilidade  
**PALAVRAS-CHAVE:** Infertilidade; Procriação Medicamente Assistida; PMA  
**PARA:** Profissionais de Saúde  
**CONTACTOS:** Divisão de Saúde Reprodutiva - [secretariado.dsr@dgs.pt](mailto:secretariado.dsr@dgs.pt)

Nos termos da alínea c) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 66/2007, de 29 de Maio, na redacção dada pelo Decreto Regulamentar nº 21/2008, de 2 de Dezembro, emite-se a seguinte Norma de conduta em Infertilidade para os Cuidados de Saúde Hospitalares.

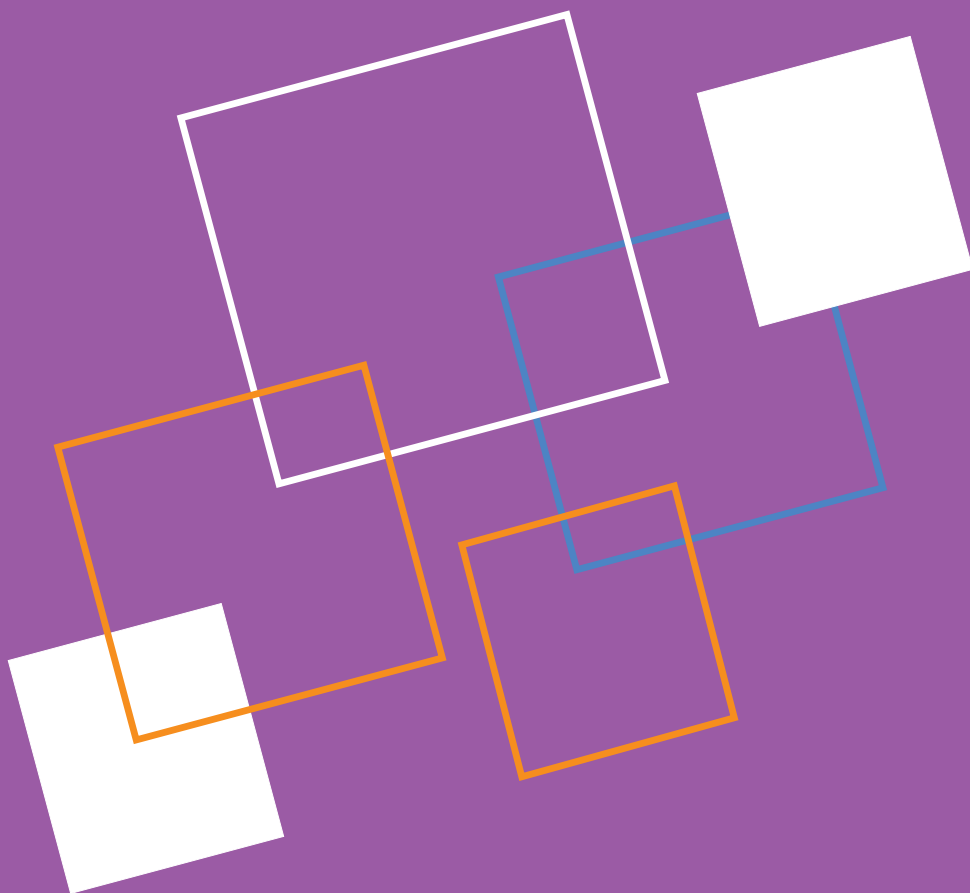
A referida Norma que se encontra disponível para *download* em [www.saudereprodutiva.dgs.pt](http://www.saudereprodutiva.dgs.pt) está, igualmente, editada em publicação impressa.



Francisco George  
Director-Geral da Saúde

# SAÚDE REPRODUTIVA INFERTILIDADE

CUIDADOS DE SAÚDE HOSPITALARES



NORMAS

DIRECÇÃO-GERAL DA SAÚDE

**Direcção-Geral da Saúde**  
**Divisão de Saúde Reprodutiva**

**Saúde Reprodutiva**  
**INFERTILIDADE | CUIDADOS DE SAÚDE HOSPITALARES**

Lisboa, 2010

# NORMA

## DA DIRECÇÃO-GERAL DA SAÚDE



NÚMERO: 004/2011

DATA: 20/01/2011

ASSUNTO: Conduta em Infertilidade  
PALAVRAS-CHAVE: Infertilidade; Procriação Medicamente Assistida; PMA  
PARA: Profissionais de Saúde  
CONTACTOS: Divisão de Saúde Reprodutiva - [secretariado.dsr@dgs.pt](mailto:secretariado.dsr@dgs.pt)

Lisboa: DGS, 2011 – 32 p.

ISBN 978-972-675-194-6

Infertilidade/Saúde reprodutiva/Cuidados pré-concepcionais

Editor  
Direcção-Geral da Saúde  
Alameda D. Afonso Henriques, 45  
1049-005 LISBOA  
<http://www.dgs.pt>  
[www.saudereprodutiva.dgs.pt](http://www.saudereprodutiva.dgs.pt)

Capa  
Luciano Chastre

# ÍNDICE

<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>5</b>
<b>REDE NACIONAL DE REFERENCIAÇÃO DE CUIDADOS EM INFERTILIDADE .....</b>	<b>6</b>
<b>CUIDADOS PRÉ-CONCEPCIONAIS .....</b>	<b>7</b>
<b>CONSULTA DE INFERTILIDADE .....</b>	<b>8</b>
<b>1. INFORMAÇÃO .....</b>	<b>8</b>
<b>2. INVESTIGAÇÃO.....</b>	<b>9</b>
2.1. AVALIAÇÃO DA OVULAÇÃO .....	9
2.2. ESPERMOGRAMA.....	10
2.3. AVALIAÇÃO UTERINA .....	11
2.4. AVALIAÇÃO TUBÁRIA .....	11
2.5. AVALIAÇÃO DA RESERVA OVÁRICA .....	12
2.6. OUTROS EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO .....	12
<b>3. CONDUTAS TERAPÊUTICAS .....</b>	<b>13</b>
3.1. ACTUAÇÃO TERAPÊUTICA EM SITUAÇÕES ESPECÍFICAS NA MULHER .....	13
3.2. TRATAMENTOS MÉDICOS E CIRÚRGICOS EM SITUAÇÕES DE FACTOR MASCULINO .....	14
3.3. INDUÇÃO DA OVULAÇÃO – IO .....	15
3.4. INSEMINAÇÃO INTRAUTERINA – IIU.....	17
3.5. FERTILIZAÇÃO IN VITRO – FIV.....	18
3.6. MICROINJEÇÃO INTRACITOPLASMÁTICA – ICSI .....	19
3.7. TRANSFERÊNCIA INTRA-TUBÁRIA DE GÂMETAS – GIFT E TRANSFERÊNCIA INTRA-TUBÁRIA DE ZIGOTOS – ZIFT .....	20
3.8. CRIOPRESERVAÇÃO .....	20
<b>COMPLICAÇÕES.....</b>	<b>20</b>
<b>CONTRACEPÇÃO.....</b>	<b>22</b>
<b>SITUAÇÕES ESPECIAIS.....</b>	<b>22</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>27</b>



## INTRODUÇÃO

Na perspectiva do cumprimento de um dos objectivos do Programa de Acção da Conferência das Nações Unidas sobre População e Desenvolvimento – assegurar a todos os indivíduos, em 2015, o acesso a serviços de saúde reprodutiva de qualidade – aquela Organização tem apelado a que a garantia da acessibilidade seja efectivamente um dos grandes desafios a encarar firmemente por todos aqueles que estão envolvidos na prestação de cuidados aos casais com dificuldades em procriar. Na mesma linha de pensamento, também o Parlamento Europeu em 2/2008, exortou os seus Estados-membros a “garantirem o direito dos doentes a acesso universal ao tratamento da Infertilidade”.

Em Dezembro de 2008, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Comissão Internacional para a Monitorização da Reprodução Medicamente Assistida (ICMART) definiram, em reunião de consenso, “Infertilidade como uma doença do sistema reprodutivo traduzida na incapacidade de obter uma gravidez após 12 meses ou mais de relações sexuais regulares e sem uso de contracepção”<sup>(1)</sup>.

A prevalência da Infertilidade é muito difícil de avaliar, havendo estudos que referem a possibilidade de uma em cada quatro mulheres poder ter dificuldades em engravidar ao longo da sua vida<sup>(2)</sup>. É comum afirmar-se que 10 a 15% dos casais em idade reprodutiva se enquadram na definição de infertilidade acima referida. Contudo esta estimativa pode ter variações geográficas. Um estudo recente<sup>(3)</sup>, apresentou uma prevalência de infertilidade variando entre 3,5 e 16,7% nos países mais desenvolvidos e 6,9 a 9,3% nos menos desenvolvidos, valores que levaram a uma média estimada de 9%, quer para os primeiros, quer para os segundos. Desses casais, só pouco mais de 50% procuraram ajuda médica. Estamos, pois, perante uma realidade cuja tradução numérica depende não só das metodologias de avaliação mas também das características organizativas dos sistemas onde as populações estudadas se inserem.

Recentemente foram tornados públicos os resultados de um estudo de caracterização da infertilidade em Portugal, desenvolvido através de inquéritos na comunidade<sup>(4)</sup>. Estima-se nesse trabalho que 9,8% das mulheres com idade entre os 25 e os 69 anos tiveram um problema de infertilidade ao longo da vida. Para as mulheres entre os 25 e os 44 anos o valor foi de 8,2%.

Neste contexto, é também importante considerar o conceito de fecundabilidade, enquanto sinónimo de taxa de concepção, que ocorre numa população

num determinado período. A taxa de concepção mensal nos casais férteis é de aproximadamente 20%. Durante o 1º ano de relações sexuais regulares e sem uso de contracepção a gravidez surge em cerca de 84% dos casais; em metade dos restantes, essa situação verificar-se-á no 2º ano (taxa cumulativa de 92%).

O aumento de casos de infertilidade, sugerido pelos dados disponíveis, pode estar relacionado com as consequências de comportamentos de risco para a saúde em geral, como é o caso, entre outros, da alimentação desequilibrada e conducente à obesidade, do tabagismo e da exposição às infecções de transmissão sexual. Porém, não poderá ignorar-se também a sua natural associação com a opção de adiar a gravidez para idades mais tardias (na mulher, a fertilidade diminui, inequivocamente, com o aumento da idade, sendo o efeito no homem muito menos claro).

## REDE NACIONAL DE REFERENCIAÇÃO DE CUIDADOS EM INFERTILIDADE

A Rede de Referenciação de Cuidados em Infertilidade/Procriação Medicamente Assistida (PMA) foi aprovada pelo Despacho n.º 24855/2008 de 26 de Setembro e actualizada em Outubro de 2010, tendo em vista a sua adequação à reorganização dos Cuidados de Saúde Primários em Agrupamentos de Centros de Saúde e Unidades Locais de Saúde. Ficaram assim definidas as formas de articulação entre os serviços prestadores e as regras de encaminhamento interinstitucional dos casais, tendo em vista melhorar a acessibilidade e consequentemente a resposta às solicitações, bem como uniformizar os protocolos de actuação e reduzir as listas de espera, designadamente nas regiões do País onde estas têm maior expressão.

Tal como para outras áreas da saúde reprodutiva, consideram-se três níveis de cuidados:

- Cuidados de saúde primários – prestados no âmbito da medicina familiar, informação/esclarecimento no sentido de corrigir factores que possam interferir com o processo de fecundidade; avaliação clínica básica do casal, nomeadamente na preconcepção<sup>(5)</sup>.
- Cuidados hospitalares de 1.ª linha – fornecidos no contexto da consulta de infertilidade/medicina da reprodução, tendo em vista o diagnóstico do/s factor/es em causa, bem como os eventuais tratamentos médicos e cirúrgicos, que podem contemplar a inseminação artificial nos hospitais apetrechados e autorizados para o efeito.
- Cuidados hospitalares de 2.ª linha – disponibilizados pelos centros de PMA que realizem fertilização in vitro (FIV) e micro injeção intracito plasmática de espermatozóides (ICSI).



O acesso dos casais a estes serviços será monitorizado através de um sistema informático (FERTIS) que se prevê operacional em 2011.

Cabe às Unidades Coordenadoras Funcionais estabelecer, de acordo com os critérios clínicos definidos, os protocolos entre os cuidados de saúde primários e os hospitais, assim como assegurar a sua difusão junto de todos os intervenientes. A existência de uma boa articulação entre a equipa que presta os tratamentos e a de medicina familiar é de grande importância, podendo ter um impacto positivo na eficácia do tratamento e na satisfação do casal.

As Administrações Regionais de Saúde a quem compete garantir a acessibilidade dos casais aos cuidados hospitalares de 1ª e 2ª linhas, deverão promover relações de complementaridade entre instituições, sempre que um Hospital não dispuser das condições indispensáveis para dar resposta às necessidades da população da sua área de influência.

## CUIDADOS PRÉ-CONCEPCIONAIS

Dada a importância da prestação de cuidados na fase anterior à concepção, reforça-se a necessidade de assegurar a realização de consultas com essa finalidade, idealmente, ainda ao nível dos cuidados de saúde primários, de modo a que no momento em que um casal entra no circuito médico por infertilidade, a avaliação básica da sua situação já tenha sido feita.

A filosofia dos cuidados pré-concepcionais consubstancia-se num processo integrado e contínuo de cuidados em saúde reprodutiva, de preferência desde a adolescência, que decorre do aproveitamento das inúmeras oportunidades que surgem, com frequência, no quotidiano da prática clínica. Sem contrariar esse entendimento fundamental, perante a decisão de uma futura gravidez, recomenda-se efectuar uma consulta específica com o objectivo de actualizar os dados colhidos na avaliação do risco reprodutivo e sistematizar as recomendações pertinentes em cada caso<sup>(6)</sup>.

A evolução dos cuidados médicos e dos tratamentos de doenças crónicas tem permitido que muitas mulheres, antes desaconselhadas de engravidar ou até de fazer contracepção, possam agora ter filhos. É importante reequacionar estratégias e serviços que respondam às necessidades específicas deste grupo, mulheres portadoras de doença, no que diz respeito à sexualidade, contracepção, planeamento e vigilância da gravidez. Nas situações de diabetes, hipertensão, esclerose múltipla, doenças renais, transplantes de órgãos e infecção pelo VIH, a avaliação pré-concepcional e o planeamento da gravidez, revelam-se fundamentais para o sucesso da gestação, para a saúde materna e para o bem-estar do recém-nascido.

## CONSULTA DE INFERTILIDADE

Nesta consulta, a avaliação deve ser feita ao casal, uma vez que ambos são parte fundamental do processo de diagnóstico e terapêutica.

### 1. INFORMAÇÃO

A informação médica a disponibilizar deve ser:

- de fácil compreensão e baseada na evidência;
- sempre que possível, complementada com documentação escrita ou até audiovisual;
- susceptível de se harmonizar com dados informativos sobre outras alternativas, como a adopção;
- de preferência, complementada com uma lista de contactos de grupos de apoio a casais inférteis.

Considera-se importante, no contexto da consulta, fornecer também aos casais outra informação, sendo de destacar a seguinte:

- Estilos de vida saudáveis
  - Evitar o consumo excessivo de álcool e café e, principalmente tabaco e as drogas que podem dificultar as hipóteses de ocorrência de gravidez.
  - Manter ou atingir um índice de massa corporal adequado (IMC >19 e <29) aumenta as probabilidades de uma gravidez evolutiva.
  - Diminuir os níveis de *stress* pode melhorar o relacionamento do casal, levar a um aumento da libido e da frequência das relações sexuais.
- Vida sexual
  - Ter relações sexuais com intervalos não superiores a 48 horas durante a semana fértil do ciclo aumenta as hipóteses de uma gravidez.
  - Programar as relações sexuais para coincidir com o dia da ovulação pode causar ansiedade na vivência da intimidade do casal, pelo que não é recomendável.
- Medicamentos
  - Alguns medicamentos interferem com a fertilidade dos elementos do casal

- Outros

- Está descrita a associação entre a temperatura escrotal elevada e a redução da qualidade do esperma. Podem ser eventualmente prejudiciais: a utilização de roupa muito apertada, de computadores portáteis no colo<sup>(7)</sup>, ou a prática excessiva de bicicleta e desportos relacionados<sup>(8)</sup>.

## 2. INVESTIGAÇÃO

A anamnese é essencial, sendo importante incluir a explicitação dos estilos de vida e história sexual. Os dados obtidos constituem um suporte indispensável para a orientação dos exames complementares a efectuar.

No quadro de uma Consulta Hospitalar de Infertilidade um casal sem avaliação clínica prévia, tem toda a indicação para efectuar um conjunto de exames iniciais, em que se inclui a avaliação da ovulação, das características do esperma, da permeabilidade das trompas e da normalidade do útero.

Sempre que elementos da anamnese ou da observação o imponham, a investigação etiológica será orientada individualmente.

### 2.1. AVALIAÇÃO DA OVULAÇÃO

- a) Curva de Temperatura Basal – Pode dar alguma informação sobre o carácter ovulatório de ciclos com duração irregular, mas não está recomendado o seu uso sistemático para confirmar a ovulação<sup>(9)</sup>.
- b) Progesterona sérica – A avaliação da progesterona sérica constitui um bom método para confirmar a ovulação, (ao 21º dia de um ciclo de 28 dias, ou 7 dias antes da previsível menstruação, podendo ser repetida semanalmente em ciclos irregulares).
- c) Ecografia transvaginal seriada – Torna possível observar o desenvolvimento folicular, o colapso do folículo ovulatório e o aparecimento de líquido no fundo de saco posterior.
- d) Avaliação da LH (testes para prever a ovulação) – A previsão da ovulação por este meio poderá ser útil em contexto de relações sexuais programadas<sup>(10)</sup>. Contudo, é importante avaliar cada situação individualmente antes de se recomendar ou não a sua utilização, dado que os *kits* comerciais existentes têm fiabilidade variável e a programação das relações sexuais pode ser indutora de ansiedade.

## 2.2. ESPERMOGRAMA

O espermograma deverá ser realizado com base nas orientações mais recentes da OMS (2010) cujos valores de referência<sup>(11)</sup> são os seguintes:

Volume	≥ 1,5 ml
pH	≥ 7,2
Concentração	≥ 15x10 <sup>6</sup> /ml
Contagem total	≥ 40 milhões no ejaculado
Mobilidade progressiva	≥ 32%
Morfologia normal	≥ 4%
Vitalidade	≥ 58%
Leucócitos	< 1x10 <sup>6</sup> /ml
Teste MAR	< 50% móveis com partículas aderentes

Está recomendada abstinência sexual de 2 a 5 dias, antes da data da colheita do esperma.

Se for detectada uma azoospermia ou oligozoospermia grave, o exame deve ser repetido.

Caso o resultado mostre desvio da normalidade<sup>(12)</sup> o exame deverá ser repetido 2 a 3 meses depois (de modo a permitir que o ciclo de formação dos espermatozóides seja completo).

A determinação de anticorpos antiespermatozóides não deve, actualmente, ser requerida, uma vez que não há evidência de tratamento eficaz para a situação.

Homens com oligo e/ou asteno e/ou teratospermia grave deverão ser observados por especialista de Andrologia/Urologia.

### 2.3. AVALIAÇÃO UTERINA

A avaliação da morfologia da cavidade uterina é de grande importância na investigação sobre a infertilidade do casal, revelando-se indispensável como medida prévia à aplicação das técnicas de PMA.

- Ecografia ginecológica transvaginal – A utilização deste exame tem vindo a ganhar primazia na avaliação da cavidade uterina e anexos<sup>(13)</sup>. Na fase folicular tardia é extremamente útil para eventual detecção de patologia intracavitária<sup>(14)</sup>.
- Histeroscopia – Continua a ser o exame definitivo na identificação de patologia intracavitária<sup>(15)</sup>. Tem indicação formal quando outros exames sugerem a presença desse tipo de patologia mas há centros que a utilizam como avaliação inicial da cavidade uterina ou nas situações de falha múltipla de implantação.
- Histerossonografia – Este exame é utilizado para estudo da cavidade uterina em centros com experiência na realização desta técnica.
- Ressonância Magnética – Exame a realizar quando há suspeita de anomalias *müllerianas* complexas<sup>(16)</sup>.

### 2.4. AVALIAÇÃO TUBÁRIA

- Histerossalpingografia (HSG) – É o exame mais frequentemente usado na avaliação das trompas. Deve ser realizado na fase proliferativa do ciclo menstrual. Fornece informações sobre a permeabilidade tubária e eventuais malformações uterinas.
  - Na presença ou suspeita de hidrossalpinge detectada em ecografia prévia, deve ser realizada antibiótoterapia profiláctica antes da HSG.
- Histerosonossalpingografia – Exame a efectuar em substituição do anterior em centros com experiência na execução da técnica.
- Laparoscopia com cromotubação – O recurso a esta técnica circunscreve-se às situações de alto risco de patologia tubária ou aos casos de suspeita de patologia tubária indiciada por histerossalpingografia. Dado o seu carácter invasivo, deve ser reservada para situações específicas.

## 2.5. AVALIAÇÃO DA RESERVA OVÁRICA

A FSH sérica e o número de folículos antrais avaliados por ecografia transvaginal são os testes mais frequentemente usados. Um nível elevado de FSH ao 2º, 3º ou 4º dia do ciclo pode significar uma diminuição da fertilidade e sugerir uma pior resposta aos tratamentos. O número de folículos antrais correlaciona-se com o de ovócitos obtido na FIV e com a taxa de sucesso desta<sup>(17,18)</sup>.

No entanto a verdadeira reserva ovária só pode ser determinada após um ciclo de estimulação ovária<sup>(19)</sup> uma vez que os testes existentes têm sensibilidade e especificidade limitadas na previsão da fertilidade.

Outros testes, como a avaliação sérica da hormona antimülleriana e da Inibina B não são ainda usados na rotina clínica.

Estes testes apenas têm validade clínica no âmbito das técnicas de PMA.

## 2.6. OUTROS EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO

- Teste de Huhner (pós-coital) – Este exame fornece informações sobre a qualidade e quantidade do muco cervical, as interações espermatozoides/muco e a presença de anticorpos antiesperma<sup>(20,21)</sup>. Embora possa ser de alguma utilidade clínica em certos casos de infertilidade sem causas identificadas, é um teste com grande variabilidade intra e inter observador e o seu uso por rotina não é recomendado.
- Avaliação da função tiroideia e da prolactina sérica – Não devem ser realizadas por rotina, mas apenas quando há suspeita clínica.
- A biópsia do endométrio – Este exame não está recomendado para avaliar a fase lútea, pois não é fiável e reveste-se de pouco interesse prático. No entanto, a prevalência elevada de tuberculose no nosso país, pode aconselhar que se considere a possibilidade de endometrite específica em pacientes com obstrução tubária bilateral.
- Estudo das trombofilias – Dado que é cada vez mais evidente a relação entre infertilidade e trombofilias, este tipo de estudo pode ser realizado nos casos de infertilidade secundária com abortos de repetição e eventualmente em situações de falhas múltiplas de implantação.

- Cariótipo – Teste a ser realizado, sempre que houver antecedentes de:
  - Abortos de repetição (pedir ao casal)
  - Falência ovárica prematura
  - Azoospermia não obstrutiva ou oligozoospermia grave
- Pesquisa das microdelecções em AZF do cromossoma Y – Deve ser feita em situações de azoospermia não obstrutiva ou oligozoospermia grave.
- Rastreio para a presença de mutações no gene regulador transmembranário da Fibrose Quística – Procedimento aconselhável em casos de ausência bilateral congénita dos canais deferentes.

## CONDUTAS TERAPÊUTICAS

Completada a investigação, o casal deve ser informado da probabilidade de uma gravidez espontânea e de cada uma das alternativas terapêuticas disponíveis.

O tratamento da infertilidade deve basear-se na melhor evidência clínica. Só devem ser propostas terapêuticas com significativa probabilidade de diminuir o tempo de concepção se a ansiedade do casal assim o aconselhar, comparativamente com a atitude expectante. O casal deve ser informado sobre as indicações, custos, efeitos secundários e taxas de sucesso dos diferentes tratamentos preferencialmente através de material escrito.

### 3.1. ACTUAÇÃO TERAPÊUTICA EM SITUAÇÕES ESPECÍFICAS NA MULHER

- Hidrossalpinge – Esta situação tem um efeito negativo nos resultados da FIV, principalmente quando visível em ecografia<sup>(22)</sup>. Se for este o caso, recomenda-se que, previamente aos ciclos de PMA<sup>(23)</sup>, seja efectuada salpingectomia, de preferência por laparoscopia. Há, no entanto, situações em que a recuperação cirúrgica das trompas pode resultar em taxa de gravidez razoável. Tal possibilidade terapêutica deve ser analisada caso a caso.
- Endometriose – Nas mulheres com endometriose I ou II e sem outros factores de infertilidade deve ser realizada a ablação dos focos encontrados durante a laparoscopia e eventual adesiólise, uma vez que essa actuação aumenta as hipóteses de uma gravidez. É indiscutível a

evidência de que a supressão farmacológica da ovulação não se mostra benéfica nas mulheres inférteis com endometriose<sup>(24,25)</sup>; este procedimento apenas atrasa a concepção relativamente às expectativas dos intervenientes ou à PMA<sup>(26)</sup>.

- Quistos endometriais – Segundo o que é sugerido por alguns trabalhos de investigação, só deverá ser realizada cirurgia para tratamento dos grandes endometriomas ( $\geq 4$  cm), em presença de dor refractária ao tratamento médico ou perante endometriomas suspeitos de neoplasia associada<sup>(27)</sup>. Com efeito, evidências recentes sugerem uma diminuição da resposta às gonadotrofinas em ciclos de PMA após quistectomia dos ovários por laparoscopia.
- Fibromiomas – Os submucosos têm indicação cirúrgica, uma vez que conduzem à diminuição das taxas de gravidez<sup>(28)</sup>. De acordo com as conclusões de vários estudos retrospectivos, os fibromiomas não submucosos com menos de 4 cm não afectam o prognóstico, não tendo, por isso, indicação cirúrgica.
- Pólipos endometriais – Estes pólipos, assim como os septos e as sinéquias intra-uterinas, devem ser removidos<sup>(29,30)</sup>, já que essa actuação pode aumentar as hipóteses de ocorrer uma gravidez. Cada situação deve ser ponderada individualmente.

### 3.2. TRATAMENTOS MÉDICOS E CIRÚRGICOS EM SITUAÇÕES DE FACTOR MASCULINO

- Hipogonadismo hipogonadotrófico – A terapêutica com gonadotrofinas pode resultar na resolução da infertilidade.
- Disfunção erétil – A terapêutica a realizar deve ser especificamente dirigida à situação (biológica/psicogénica ou mista).
- Varicocelo – A cirurgia do varicocelo como forma de tratamento de infertilidade é muito controversa. Embora haja estudos que sugerem alguma eficácia em varicocelos de grau elevado, uma meta-análise recente não encontrou qualquer prova de que o tratamento de varicocelos em homens, sem outra explicação para a infertilidade, melhore a probabilidade de gravidez do casal<sup>(31)</sup>.
- Anticorpos antiespermatozóides – Significado pouco claro; a eficácia da corticoterapia sistémica não foi confirmada.



- Leucócitos no espermograma – Excepto se for identificada infecção, não constitui indicação para tratamento por não haver evidência de aumento da taxa de gravidez.
- Anomalias do espermograma sem causa identificada – Não há qualquer suporte científico na prescrição de fármacos. Há anos, alguns estudos apontaram para a vantagem do uso de pentoxifilina em casos de astenospermia isolada, que, porém, continua por confirmar.

### 3.3. INDUÇÃO DA OVULAÇÃO – IO

- Indicada em mulheres com anovulação (sem falência ovárica).
- Antes de se iniciar terapêutica devem estar reunidas as seguintes condições:
  - Confirmação de que os ciclos são anovulatórios
  - Espermograma dentro dos parâmetros da normalidade
  - Confirmação da existência de permeabilidade tubária
  - Ecografia ginecológica com sonda vaginal, sem alterações que contra-indiquem a terapêutica.

Quando não existe história de doença inflamatória pélvica e/ou intervenções cirúrgicas pélvicas poderá ser razoável realizar 3 ciclos de indução da ovulação antes de se verificar a permeabilidade tubária.

- A opção terapêutica para a indução da ovulação depende do tipo de anovulação.
  - Disfunção hipotálamo-hipofisária, com FSH, LH e estradiol em níveis normais, mas sem ocorrer ovulação sistemática, (situação clínica mais frequente é a síndrome dos ovários poliquísticos), pode recorrer-se a:
    - Citrato de clomifeno
    - Metformina
    - Gonadotrofinas
    - “Drilling” dos ovários
    - Inibidores da aromatase

### Citrato de clomifeno

A indução da ovulação com citrato de clomifeno poderá ser realizada até 12 meses<sup>(32)</sup>. No entanto, considera-se que se está perante uma situação de resistência ao citrato de clomifeno quando:

- não ocorre ovulação após 3 meses de terapêutica, com doses crescentes do fármaco;
- não ocorre gravidez após 6 meses de terapêutica com aparente resposta ovulatória.

É aconselhável proceder a monitorização ecográfica, pelo menos nos primeiros ciclos, para melhor adequação da dose e excluir a formação de quistos funcionais.

### Metformina

O uso deste fármaco é adequado no caso de mulheres com anovulação e síndrome dos ovários poliquísticos (SOP), que não respondam ao citrato de clomifeno, principalmente se tiverem IMC >25 e resistência periférica à insulina. Deve, contudo, chamar-se a atenção para os seus efeitos secundários (náuseas, vômitos e outros distúrbios gastrointestinais).

### Gonadotrofinas

Constituem a melhor alternativa terapêutica em situações de anovulação resistente ao citrato de clomifeno.

A sua utilização torna indispensável o controlo ecográfico da resposta ovárica.

### “Drilling” dos ovários

O recurso à técnica *drilling* dos ovários, que consiste na destruição de pequenas porções do córtex ovárico por laparoscopia, deve ser ponderado nas situações de SOP que não respondem ao citrato de clomifeno. Embora comporte os riscos e incómodos inerentes a uma intervenção cirúrgica, esta actuação tem uma eficácia comparável à da utilização de gonadotrofinas e um menor risco de gravidez múltipla.

### **Inibidores da aromatase**

Neste momento são fármacos utilizados ainda de forma limitada na prática clínica.

#### ➤ Hiperprolactinémia

### **Agonistas da dopamina**

Este tipo de fármaco está indicado para as situações de hiperprolactinémia de origem hipofisária-hipotalâmica. Contudo, só deve ser utilizado depois de excluída a possibilidade de se tratar de uma hiperprolactinémia secundária e após ter sido feita a avaliação da função tiroideia.

- Riscos da IO farmacológica
  - Síndrome de hiperestimulação ovárica (o ciclo deve ser cancelado na presença de  $\geq 3$  folículos maduros)
  - Gravidez múltipla

## **3.4. INSEMINAÇÃO INTRAUTERINA – IIU**

### **Indicações**

- Infertilidade idiopática ou inexplicada
- Factor masculino ligeiro<sup>1</sup>
- Endometriose I ou II
- Casais sero-discordantes (ver adiante – Disposições específicas para casais com infeções virais relevantes)
- Situações de doação de esperma.

É obrigatória a confirmação prévia da permeabilidade tubária.

É fundamental a monitorização ecográfica, que pode ser acompanhada por avaliação analítica.

O número máximo de ciclos a realizar depende da indicação e das circunstâncias concretas de cada caso, nomeadamente da idade da mulher.

<sup>1</sup> Número de espermatozóides móveis totais inseminados após preparação > 1 milhão<sup>(33)</sup>; conceito mal definido e cujas estratégias terapêuticas são muito variáveis<sup>(34)</sup>.

Podem ser realizados 6 ou mais ciclos mas são raras as gravidezes após 4 inseminações sem sucesso.

A IIU deve ser realizada entre 24 a 36 h após a administração de HCG.

A execução de duas inseminações em dias sucessivos não parece ter vantagens.

### 3.5. FERTILIZAÇÃO IN VITRO – FIV

#### Indicações

- Factor tubário bilateral
- Factor masculino significativo mas não grave
- Infertilidade idiopática > 3 anos (incluindo endometriose mínima/ligeira e anomalias ligeiras do esperma)
- Endometriose grave.

Os casais devem ser informados que a taxa de gravidez após FIV diminui à medida que a idade do parceiro feminino aumenta. Esse facto, sendo já relevante após os 35 anos de idade, é muito significativo depois dos 40 anos. Entre os 40 e os 44 anos a probabilidade de obter um parto é inferior a 6% e aos 44 anos situa-se abaixo dos 2%.

A FIV efectuada em ciclo sem estimulação (ciclo natural) tem taxas muito baixas de gravidez pelo que não está recomendada excepto, em casos excepcionais em que a utilização das gonadotrofinas seja contra-indicada.

Não há evidência clara de diferença de eficácia entre as gonadotrofinas urinárias altamente purificadas e a FSH recombinante<sup>(35)</sup>. As doses a utilizar devem ser cuidadosamente seleccionadas, de modo a maximizar os efeitos benéficos e a minimizar os riscos. A dose necessária de FSH deve ser definida individualmente, tomando em consideração factores, tais como a idade da mulher, o valor da FSH basal, o IMC, eventuais hábitos tabágicos e o número de folículos antrais. A utilização de suplemento de LH deve ser reservada para situações especiais e as vantagens do seu uso são muito controversas.

A gonadotrofina coriónica humana recombinante, utilizada na maturação final ovocitária, tem resultados semelhantes, em termos de taxas de gravidez e de síndrome de hiperestimulação, aos da gonadotrofina coriónica humana urinária<sup>(36)</sup>. O suporte da fase luteínica deve ser feito usando HCG ou progesterona, dada a sua directa relação com o aumento

da taxa de gravidez. A utilização de HCG, com este objectivo, tem um risco acrescido de SHO.

- Os casais devem ser informados de que a probabilidade de gravidez múltipla após FIV está directamente relacionada com o número de embriões transferidos.
- É fundamental a monitorização ecográfica e analítica.
- A punção pode ser realizada sob anestesia local e/ou sedação já que este é um método seguro e aceitável de analgesia.
- A transferência no 2º/3º dia ou no 5º/6º dia do ciclo parecem ser igualmente eficazes.
- O número de embriões a transferir para o útero deve ser de um ou dois, sendo no máximo de três, mas unicamente em situações de carácter excepcional que, pela sua própria natureza, terão necessariamente que corresponder a uma proporção diminuta da totalidade das transferências de embriões.
- A transferência selectiva de um único embrião, deve ser proposta a casais com muito bom prognóstico, desde que associada a programas de criopreservação.
- A transferência de embriões pode ser ecoguiada, mas é controverso que este procedimento se traduza em benefício efectivo para a maioria das situações.
- É legalmente obrigatória a criopreservação dos embriões não transferidos, desde que tenham características adequadas para tal. Não poderá haver lugar a novo ciclo de FIV a fresco, sem que tenha sido tentada a transferência de todos os embriões criopreservados.
- O repouso na cama após a transferência de embriões não melhora o prognóstico.

### 3.6. MICROINJEÇÃO INTRACITOPLASMÁTICA – ICSI

#### Indicações

Está recomendada em casais com:

- Factor masculino grave ou muito grave
- Situações de falha de fecundação em ciclo FIV prévio
- Doenças genéticas (para diagnóstico genético pré-implantatório).

Aplicam-se a esta técnica todas as considerações expressas anteriormente, referentes à punção de ovários, transferência e criopreservação de embriões.

Embora relativamente às taxas de fecundação obtidas com a ICSI possa haver melhoria, quando comparadas com as da FIV, em relação às taxas de gravidez não se verifica o mesmo. Aliás, os resultados europeus mostram sistematicamente que a média de gravidez alcançada com a FIV é superior à que se atinge com a ICSI.

### **Rastreio Genético Pré-implantatório – PGS**

Segundo estudos recentes, não está demonstrado que esta técnica conduza a aumento da taxa de gravidez, sendo sugerida, sim, a possibilidade de levar à sua diminuição. Além disso, há várias situações em que não está indicada, nomeadamente nas falhas de implantação e nos abortamentos de repetição<sup>(37)</sup>.

### **3.7. TRANSFERÊNCIA INTRA-TUBÁRIA DE GÂMETAS – GIFT E TRANSFERÊNCIA INTRA-TUBÁRIA DE ZIGOTOS – ZIFT**

Não existem evidências suficientes para recomendar este tipo de técnicas.

### **3.8. CRIOPRESERVAÇÃO**

Uma vez que é frequente a ocorrência de embriões supranumerários durante os tratamentos de FIV/ICSI, tornou-se legalmente obrigatório que os centros de PMA disponham de técnicas de criopreservação. A existência de um bom programa de criopreservação traduz-se num aumento das taxas cumulativas de nados-vivos, permitindo, além disso, que a implementação de transferência de um único embrião como opção se torne cada vez mais eficiente. Nenhum centro de PMA pode impor aos casais em tratamento limitações nas suas opções, ainda que estas venham a originar embriões supranumerários.

### **COMPLICAÇÕES**

As complicações e riscos inerentes a estas técnicas devem ser explicados previamente ao casal, devendo ser fornecido material de informação que contribua para a expressão do legalmente indispensável consentimento

informado<sup>2</sup>. São raras as complicações graves da medicação e dos procedimentos necessários para a PMA. No entanto, como em todos os tratamentos médicos, existem alguns riscos.

Entre as questões importantes a abordar, destacam-se:

#### a) Medicação

- Reacções locais na zona da injeção – mínimas.
- Reacções alérgicas, desconforto intestinal, cefaleias, alterações de humor.
- Síndrome de Hiperestimulação Ovárica (SHO)

É fundamental a prevenção do SHO uma vez que esta situação pode ser grave e mesmo potencialmente fatal.

A prevenção pode ser realizada antes de se iniciar a FIV/ICSI, alterando os estilos de vida com dieta e exercício, ou recorrendo por exemplo ao *drilling* dos ovários.

Existem múltiplas estratégias para tentar evitar uma situação de SHO durante um ciclo FIV/ICSI, quer na escolha das doses a administrar, quer nas opções para minimizar os riscos quando se constata uma resposta ovárica exagerada.

- Todos os centros de PMA devem ter instituídos protocolos para a prevenção e conduta perante uma situação de hiperestimulação ovárica.
- Efeitos secundários a longo prazo – Não existem actualmente evidências de que a medicação utilizada em PMA tenha algum efeito na incidência de cancro genital ou da mama<sup>(38)</sup>.

#### b) Punção folicular transvaginal ecoguiada para recolha de ovócitos

Os casais devem ser informados de que pode ocorrer:

- Lesão da bexiga, intestino ou vasos sanguíneos
- Hemorragia do ovário ou vasos pélvicos
- Doença inflamatória pélvica.

A ocorrência destas situações é extremamente rara.

<sup>2</sup> Estes modelos de consentimento informado encontram-se disponíveis, para download e utilização, nas páginas [www.saudereprodutiva.dgs.pt](http://www.saudereprodutiva.dgs.pt) e [www.cnpma.org.pt](http://www.cnpma.org.pt)

### c) Gravidez múltipla

- A taxa de gravidez gemelar tem diminuído com a redução do número de embriões transferidos. Em 2008, no nosso país, 20,5% dos partos resultantes de FIV/ICSI foram gemelares e 0,1% foram triplos.
- A gravidez múltipla está associada a um aumento da morbilidade e mortalidade maternas (pelo risco acrescido de pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, tromboembolismo venoso e hemorragia pós-parto). Está, além disso, correlacionada com uma maior incidência de cesarianas e histerectomias<sup>(39)</sup>. Por outro lado, também está relacionado com o aumento do risco de prematuridade e paralisia cerebral.

### d) Recém-nascidos resultantes de FIV/ICSI

- A investigação actual não levanta preocupações significativas em relação à saúde das crianças nascidas de técnicas de PMA.
- No entanto, alguns dados apontam para um ligeiro, mas significativo, aumento das alterações cromossómicas após ICSI em relação à população em geral<sup>(40)</sup>.

## CONTRACEPÇÃO

Após o sucesso das técnicas de PMA os casais devem ser informados sobre a probabilidade de gravidez espontânea e, se indicado, aconselhada uma contracepção adequada.

## SITUAÇÕES ESPECIAIS

### ➤ Preservação da fertilidade

Qualquer homem ou mulher com uma doença, ou a necessitar de terapêutica, que possam conduzir a infertilidade deve ser informado da possibilidade de tentar preservar a sua fertilidade.

Tomar decisões sobre a preservação da fertilidade no momento do diagnóstico de doença oncológica pode ser difícil e não ser encarado nessa fase como uma prioridade. No entanto, os doentes e suas famílias devem ser informados que em algumas situações a função reprodutiva pode ser preservada. Essa informação deve ser dada o mais precocemente possível.



## ➤ Casais serodiscordantes

### ▪ Disposições específicas para casais com infecções virais relevantes

A necessidade de recurso a técnicas de PMA, no caso de casais com infecções virais, pode surgir em duas situações:

1. Para diminuição do risco de transmissão sexual entre os parceiros
2. Por infertilidade do casal, em que um deles é portador de uma infecção a VIH, VHB ou VHC.

23

As normas de boas práticas numa Unidade de Infertilidade, nestas situações, estão directamente relacionadas com:

1. Diminuição do risco de transmissão entre parceiros
2. Minimização do risco de contaminação dos profissionais de saúde que procedem à manipulação do material/produtos biológicos contaminados
3. Minimização do risco de contaminação de material biológico relevante de outros utentes no mesmo laboratório.

De acordo com as Directivas Europeias que regulam a área das células e tecidos humanos, esta designação de *serodiscordante* aplica-se aos casais em que um dos membros tem resultados positivos para os testes obrigatórios de rastreio: VIH (Ac. anti-VIH1 e VIH2); hepatite C (Ac. anti-VHC); hepatite B (Ag Hbs, Ac. anti-HBc).

Para além da pesquisa de anticorpos para as infecções virais, é, também obrigatório o rastreio da sífilis em todos os casais inférteis, com intervalo não superior a 12 meses.

Por outro lado, nos casos em que exista doença é necessário o parecer escrito de um médico especialista que acompanha o/a utente em relação à infecção em causa. Esse relatório deve confirmar que a situação clínica do/a doente e o seu prognóstico permitem a realização de tratamentos de infertilidade e que não existem contra-indicações para uma eventual gravidez resultante.

### ▪ Na Infecção por VHB

Considera-se haver uma infecção por VHB sempre que num dos membros do casal o antígeno HBs (qualquer que seja a conclusão final da investigação do ADN do VHB), ou o anticorpo anti-HBc e a pesquisa de ADN do VHB sejam positivos.

- É real o risco de transmissão sexual deste tipo de vírus, consistindo a sua profilaxia na vacinação do parceiro e dos elementos do agregado familiar que não estejam imunes.
- Caso não exista infertilidade, não há lugar à utilização de técnicas de PMA para diminuir o risco de transmissão sexual.
- Quando existe infertilidade, a manipulação de gâmetas e produtos orgânicos potencialmente contaminados deve estar sujeita aos requisitos definidos no documento “Requisitos e parâmetros de funcionamento dos centros de PMA” emanado do CNPMA.

### ▪ Na Infecção por VHC

Não são necessárias precauções específicas nos casos em que, apesar da serologia ser positiva para o VHC, forem negativas duas determinações da virémia, espaçadas de pelo menos um mês e/ou realizadas mais de 6 meses após a interrupção/paragem de um tratamento antiviral.

- Quando existe infertilidade, a manipulação de gâmetas e produtos orgânicos potencialmente contaminados deve estar sujeita aos requisitos definidos no documento “Requisitos e parâmetros de funcionamento dos centros de PMA” emanado do CNPMA.
- O risco de transmissão sexual deste tipo de vírus em casais heterossexuais é actualmente considerado muito reduzido, ou nulo.

### ▪ Na Infecção por VIH

O risco de transmissão sexual do VIH por via sexual em relações heterossexuais depende da carga viral do parceiro infectado.

Devem ser discutidos com os casais as várias possibilidades e riscos de seroconversão associada a relações sexuais desprotegidas, mesmo quando temporizadas para o período periovulatório.

Na literatura estão descritas situações em que a uma virémia negativa pode corresponder uma carga detectável do RNA viral no esperma.

#### **Caso não exista infertilidade**

- Parceiro masculino portador de VIH; parceira não portadora
  - Indicação para inseminação artificial com esperma tratado (ou, eventualmente, esperma de dador)
- Parceiro feminino portador de VIH; parceiro não portador
  - Indicação para inseminação artificial, sem necessidade de qualquer tratamento prévio do esperma
- Ambos os parceiros portadores de VIH
  - Mesmo nestas situações deve ser discutida com o casal a decisão sobre a conduta a prosseguir, no reconhecimento de que é possível haver transmissão de estirpes VIH distintas, com diferentes resistências à terapêutica.

#### **Quando existe infertilidade**

- A manipulação de gâmetas e produtos orgânicos potencialmente contaminados deve estar sujeita aos requisitos definidos no documento “Requisitos e parâmetros de funcionamento dos centros de PMA” emanado do CNPMA.

#### **➤ Doação de gâmetas**

O casal pode optar pelo recurso a doação de gâmetas na impossibilidade de utilizar os seus próprios gâmetas ou na presença de situações de ordem genética, infecciosa ou outra que o justifique.

As normas que enquadram os aspectos concretos desta alternativa técnica constam dos “Requisitos e parâmetros de funcionamento dos centros de PMA” elaborados pelo CNPMA.

A título informativo realça-se que a selecção dos dadores deve ser feita com base na idade (homem  $\leq 45$  anos, mulher  $\leq 35$  anos), situação clínica actual, antecedentes pessoais e familiares.

É obrigatória a pesquisa, no sangue ou plasma, de marcadores biológicos de infecções nomeadamente das referidas anteriormente.

➤ **Doação de espermatozoides**

Podem ter lugar em IIU ou FIV.

Nas situações em que a doação de espermatozoides se destina a inseminação artificial é importante confirmar se a mulher tem ciclos ovulatórios. Nesse caso pode ser ponderada a execução da inseminação em ciclos espontâneos, técnica que tem menos custos e um menor risco de gravidez múltipla. A eficácia global da técnica é, no entanto, um pouco inferior à que se obtém quando se associa uma estimulação ovárica. Na ausência de qualquer factor de risco pode não ser feita a avaliação tubária previamente à inseminação. Contudo, esta é mandatória após 3 ciclos terapêuticos sem sucesso.

Quando clinicamente indicado, o espermatozoides pode ser utilizado em ciclos de FIV.

➤ **Doação de ovócitos**

Obrigatoriamente destinada a FIV ou ICSI. A decisão da técnica a utilizar dependerá das características do espermatozoides.

Pode estar indicado em casos de falência ovárica prematura (espontânea ou iatrogénica) ou em casos de patologia ovocitária relevante. São situações a ponderar individualmente e a discutir detalhadamente com os casais.

➤ **Doação de embriões**

Pode estar indicado em situações em que nenhum dos membros do casal possa contribuir com as suas células reprodutivas, ou seja, em presença de falência ovárica prematura (espontânea ou iatrogénica) ou patologia ovocitária relevante e simultaneamente de azoospermia secretora com aplasia testicular.

São situações extremamente raras a ponderar individualmente e a discutir detalhadamente com os casais.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Zegers-Hochschild, F., Adamson G.D., Mouzon, J., Ishihara O., Mansour, R., Nygren, K., Sullivan, Poel S. (2009). The ICMART and the WHO revised glossary on ART terminology. *Human Reproduction*, Vol. 24(11) pp. 2683–2687  
<http://humupd.oxfordjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=humrep&resid=21/8/1968>
- (2) Gunnell, D. J., & Ewings, P. (1994). Infertility prevalence, needs assessment and purchasing. *Journal of Public Health Medicine*, 16, pp. 29–35
- (3) Boivin, J., Bunting, L., Collins, e Nygren, K. (2007). International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Human Reproduction*, 22(6), pp. 1506-1512
- (4) Silva Carvalho, JL., Santos A. (2009) – Estudo AFRODITE. Caracterização da Infertilidade em Portugal. Estudo na Comunidade. [s.n.]; pp. 9-73
- (5) Direcção-Geral da Saúde (2008). Programa Nacional de Saúde Reprodutiva. *Orientações Saúde Reprodutiva / Infertilidade*. Lisboa
- (6) Direcção-Geral da Saúde (2006). *Circular Normativa nº 02/DSMIA de 16/01/2006 “ Prestação de cuidados pré-concepcionais”*. Acedido a 20 de Abril, 2010 em <http://www.saudereprodutiva.dgs.pt>
- (7) Sheynkin, Y., Jung M., Yoo, P., Schulsinger, D., & Komaroff E. (2005). Increase in scrotal temperature in laptop computer users. *Human Reproduction* 20(2) pp. 452-455
- (8) Southorn, T. (2002, October). Great Balls of Fire and the Vicious Cycle. A Study of the Effects of Cycling on Male Fertility. *Journal Family Planning and Reprod Health Care*, 28 (4) pp. 211-213
- (9) National Institute for Clinical Excellence (2004). *Clinical Guideline 11. Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems*. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG011niceguideline.pdf>  
Acedido a 20 de Abril, 2010

- (10) Wilcox, A. J., Weinberg, C.R., & Baird, D.D. (1995, December). Timing of sexual intercourse in relation to ovulation-effects on the probability of conception. *New England Journal of Medicine*. 333(23) pp. 1517-1521
- (11) World Health Organization (2010). *WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen*. Fifth Edition. Acedido a 11 de Outubro de 2010 em [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547789\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547789_eng.pdf)
- (12) Ombelet, W., Deblaere, K., Bosmans, E., Cox, A., Jacobs, P., Janssen, M., & Nijs, M. (2003). Semen quality and intrauterine insemination. *Reprod Biomed Online* 7(4), pp. 485–492
- (13) Ekerhovd, E., Fried, G., Granberg, S. (2004). An ultrasound-based approach to the assessment of infertility, including the evaluation of tubal patency. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 18(1), pp. 13–28
- (14) Van Voorhis, B. J. (2008). Ultrasound assessment of the uterus and fallopian tube in infertile women. *Semin Reprod Med*, 26(3), pp. 232–240
- (15) Bozdog, G., Aksan, G., Esinler, I., & Yarali, H. (2008) What is the role of office hysteroscopy in women with failed IVF cycles? *Reprod Biomed Online* 17(3), pp. 410–415
- (16) Deutch, T.D., Abuhamad, A.Z. (2008). The role of 3-dimensional ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of mullerian duct anomalies: A review of the literature. *J Ultrasound Med*, 27(3), pp. 413–423
- (17) Frattarelli, J.L., Levi, A.J., Miller, B.T., & Segars, J.H. (2003). A prospective assessment of the predictive value of basal antral follicles in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*, 80(2), pp. 350–355
- (18) Hendriks, D.J., Kwee, J., Mol, B.W., te Velde, E.R., & Broekmans, F.J. (2007). Ultrasonography as a tool for the prediction of outcome in IVF patients: A comparative meta-analysis of ovarian volume and antral follicle count. *Fertil Steril*, 87(4), pp. 764–775
- (19) Devroey, P., Fauser M., Diedrich, K., and on behalf of the Evian Annual Reproduction (EVAR). (2009, July 1). Approaches to improve the diagnosis and management of infertility. *Human Reproduction Update*, 15(4), pp. 391 - 408
- (20) Balasch, J. (2000). Investigation of the infertile couple: investigation of the infertile couple in the era of assisted reproductive

technology: a time for reappraisal. *Human Reproduction* 15(11), pp. 2251–2257

(21) Glazener, C.M., Ford, W.C., & Hull, M.G. (2000). The prognostic power of the post-coital test for natural conception depends on duration of infertility. *Human Reproduction* 15(9), pp. 1953–1957

(22) Strandell, A. (2007). Treatment of hydrosalpinx in the patient undergoing assisted reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 19, pp. 360–365

(23) Johnson, N., Voorst S., Sowter, M. Strandell, A., Mol, B. (2010). Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 1. Art. No.: CD002125. DOI: 10.1002/14651858.CD002125.pub3

(24) Vandekerckhove, P., O'Donovan, P.A., Lilford, R.J., & Harada, T.W. (1993 November). Infertility treatment: from cookery to science. The epidemiology of randomised controlled trials. *British Journal of Obstetrics Gynaecology*, 100(11), pp. 1005–1036

(25) European Society for Human Reproduction and Embryology Capri Workshop. (1996 August). Infertility revisited: the state of the art today and tomorrow. *Human Reproduction*, 11(8), pp. 1779–1807

(26) Hughes, E., Brown, J., Collins, J., Farquhar, C., Fedorkow, D. M., Vanderkerckhove, P. (2007). Ovulation suppression for endometriosis for women with subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 3. Art. No. CD000155. DOI:10.1002/14651858.CD000155.pub2

(27) Garcia-Velasco, J.A., Somigliana, E. (2009). Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch. *Human Reproduction*, 24, pp. 496–501

(28) Vimercati, A., Scioscia, M., Lorusso, F., Laera, A.F., Lamanna, G., Coluccia, A., Bettocchi, S., Selvaggi, L., & Depalo, R. (2007). Do uterine fibroids affect IVF outcomes? *Reproductive Bio Medicine Online* 15(6), pp. 686–691

(29) Perez-Medina, T., Bajo-Arenas, J., Salazar, F., Redondo, T., Sanfrutos, L., Alvarez, P., & Engels, V. (2005). Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study. *Human Reproduction* 20(6), pp. 1632–1635

- (30) Stamatellos, I., Apostolides, A., Stamatopoulos, P., & Bontis, J. (2008). Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy depending on the size or number of the polyps. *Arch Gynecol Obstet*, 277(5), pp. 395–399
- (31) Evers JH, Collins J, Clarke J. Surgery or embolizations for varicoceles in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Jan 21;(1): CD000479
- (32) ESHRE Good Clinical Treatment in Assisted Reproduction - An ESHRE position paper (2008). Acedido a 20 de Abril, 2010. <http://www.eshre.eu/ESHRE/English/GuidelinesLegal/Guidelines/Good-clinical-treatment-position-paper/page.aspx/255>
- (33) Ombelet W, Deblaere K, Bosmans E, Cox A, Jacobs P, Janssen M, Nijs M. (2003). Semen quality and intrauterine insemination. *Reprod Biomed Online* 7(4), pp. 485–492
- (34) P. Devroey, B.C.J.M. Fauser, K. Diedrich, and on behalf of the Evian Annual Reproduction (2009). Approaches to improve the diagnosis and management of infertility. *Human Reproduction Update*, 15(4), pp. 391 - 408
- (35) Van Wely, M., Westergaard, L.G., Bossuyt, P.M., & Van der Veen, F. (2003). Human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle stimulation hormone for ovarian stimulation in assisted reproductive cycles. 'Cochrane Database Syst Rev. '); 2003;(1):CD003973
- (36) Al-Inany, H.G., Abou-Setta, A.M., Aboulghar, M. (2006). Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 3. Art. No.: CD001750. DOI: 10.1002/14651858.CD001750.pub2
- (37) Fauser, B.C. (2008). Preimplantation genetic screening: the end of an affair? *Human Reproduction* 23(12), pp. 2622–2625
- (38) Klip, H., Burger, C.W., Kenemans, P. & Van Leeuwen, F.E. (2000). Cancer risk associated with subfertility and ovulation induction: a review. *Cancer Causes Control*, 11(4), pp. 319-344
- (39) Walker, M.C., Murphy, K.E., Pan, S., Yang, Q., & Wen, S.W. (2004 November) Adverse maternal outcomes in multifetal pregnancies. *British Journal of Obstetrics Gynaecology* 111(11), pp. 1294-1296
- (40) Boundelle, M.; Aytoz, A.; Assche, E.; Devroey, P. (1998). Incidence of chromosomal aberrations in children born after assisted reproduction through intracytoplasmatic sperm injection. *Human Reproduction*, 13(4), pp. 781-782







Direcção-Geral da Saúde  
[www.dgs.pt](http://www.dgs.pt)



Ministério da Saúde