



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

**Resultados das Técnicas de Reprodução  
Medicamente Assistida de Segunda Linha, FIV e  
ICSI, na Unidade de Medicina Reprodutiva do CHCB**

**João Pedro Ferreira Nogueira**

Dissertação para a obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(Ciclo de Estudos Integrado)

Orientador: Doutor Renato Silva Martins

**Covilhã, Maio de 2016**

# Dedicatória

Aos meus pais e ao meu irmão...

# Agradecimentos

Qualquer trabalho na nossa vida deve ser marcado pela componente humanista, por isso gostaria de agradecer, em especial:

Aos meus pais por todo o apoio emocional e logístico ao longo de todo o meu percurso académico.

Ao meu orientador pelos conhecimentos, prontidão e celeridade facultadas.

Aos meus amigos por me acompanharem nesta caminhada.

A todos eles o meu mais profundo obrigado.

## Resumo

**Introdução:** A infertilidade foi reconhecida pela OMS como um problema de saúde pública, com implicações individuais, sociais e económicas nas sociedades contemporâneas. No entanto as Técnicas de Reprodução Medicamente Assistidas apresentam-se como solução para a infertilidade. De entre elas destaca-se Fertilização *in-vitro* e a Injeção intracitoplasmática cujos resultados importa estudar.

**Objetivos:** Avaliar os resultados obtidos com o tratamento de 2ª linha, Fertilização *in vitro* (FIV) ou Injeção intracitoplasmática (ICSI), nos casais que optaram por iniciar o tratamento para a infertilidade na Unidade de Medicina Reprodutiva do Centro Hospitalar da Cova da Beira e também, caracterizar as suas variáveis sociodemográficos e clínicas.

**Método:** Estudo epidemiológico de coorte retrospectivo, exploratório do tipo quantitativo, de nível descritivo, realizado em 78 casais submetidos a tratamento de segunda linha para infertilidade, FIV ou ICSI na Unidade de Medicina Reprodutiva do Centro Hospitalar Cova da Beira, no período entre Outubro de 2010 e Outubro de 2014.

**Resultados:** Dos 78 casais estudados verificou-se que 91,03% eram casados, sendo o grupo etário predominante o dos 30 - 34 anos, em que 46,15% eram do sexo feminino e 42,31% do masculino. O fator de infertilidade mais frequente no sexo feminino foi o tubar com 16,67% e no sexo masculino a teratozoospermia com 21,79%, sendo as causas de infertilidade em 34,62% atribuída ao sexo masculino. Em 29,49% dos casais a infertilidade durou entre os 13 e os 24 meses, em que a infertilidade primária estava presente em 70,51% dos casais.

A FIV foi utilizada em 65,38% dos casais, tendo-se obtido uma taxa de gravidez nos casais que realizaram a FIV de 26,79% e na ICSI de 32,14%. A taxa de recém-nascidos vivos (nos partos conhecidos) foi de 17,86% nos casais que realizaram FIV e de 25,00% nos que realizaram ICSI.

A causa mais frequente de infertilidade nos casais que realizaram a FIV foi feminina (31,37%) e nos que realizaram ICSI masculina (51,85%). Nas grávidas a causa final de infertilidade mais frequente nos casais que realizaram a ICSI foi masculina e mista (44,44%) e nos que realizaram FIV não existiu diferenciação entre masculina, feminina e mista (26,67%).

**Discussão:** As taxas de gravidez obtidas são sobreponíveis com os resultados a nível nacional e europeu, sendo as técnicas utilizadas por motivo de infertilidade consentâneas com as recomendações clínicas atuais.

## Palavras Chave:

Infertilidade, Reprodução Medicamente Assistida, Fertilização *in vitro*, Injeção Intracitoplasmática

# Abstract

**Introduction:** Infertility was recognized by the WHO as a public health issue with individual, social and economic implications in contemporary societies. Despite this, the Medically Assisted Reproduction Techniques have emerged as a solution for infertility. Among them, *In-vitro* fertilization and Intracytoplasmic Injection stand out, which merits the study of their results.

**Objectives:** To evaluate the results obtained with the use of second-line treatment, *In-vitro* Fertilization (FIV) or Intracytoplasmic Injections (ICSI), in couples that opted to start infertility treatment at the Center for Human Reproduction of “Centro Hospitalar Cova da Beira”, as well as characterize their sociodemographic and clinical variables.

**Method:** Retrospective and descriptive cohort study, carried out on 78 couples that underwent second-line treatment for infertility, FIV or ICSI at the Center for Human Reproduction of “Centro Hospitalar Cova da Beira”, in the period between October 2010 and October 2014.

**Results:** Of the 78 couples, 91,03% were married, with the predominant age group being those with 30 to 34 years, in which 46,15% were female and 42,31% were male. The most common cause for infertility in women was tubal (with 16,67%) and in men teratozoospermia (with 21,79%). The cause of infertility in 34,62% of the couples was due to the male partner. In 29,49% of the couples, infertility lasted between 13 and 24 months, in which primary infertility was found to be present in 70,51% of these.

FIV was used in 65,38% of the couples, which led to a 26,79% pregnancy rate in couples that underwent FIV, and 32,14% in those that underwent ICSI treatment. The rate of live births (in known child-births) was 17,86% in couples that underwent FIV and 25,00% in those that chose ICSI instead.

The most frequent cause of infertility in couples that underwent FIV was female (31,37%). However, in couples that underwent ICSI treatment, the most frequent cause of infertility was male (51,85%).

**Discussion:** The obtained pregnancy rates are comparable to the results of both national and European levels, with the techniques used consistent with current clinical recommendations.

# Keywords

Infertility, Assisted Reproductive Procreation, In Vitro fertilization, Intracytoplasmic Sperm Injection

# Índice

Dedicatória.....	II
Agradecimentos.....	III
Resumo.....	IV
Palavras-Chave .....	V
Abstract.....	VI
Keywords.....	VII
Índice de Tabelas.....	X
Lista de Acrónimos.....	XI
<b>1- Introdução .....</b>	<b>1</b>
1.1 - Infertilidade.....	1
1.2 - Perspetiva Histórica da Infertilidade .....	2
1.3 - Causas e Fatores de Infertilidade .....	3
1.3.1 - Fatores Femininos .....	3
1.3.1 - Fatores Masculinos .....	6
1.4 - Reprodução Medicamente Assistida.....	8
1.4.1 - Fertilização <i>In Vitro</i> .....	9
1.4.2 - Injeção Intracitoplasmática De Espermatozoides .....	9
<b>2 - Materiais E Métodos .....</b>	<b>11</b>
2.1 - Motivação para o Estudo .....	11
2.2 - Objetivos .....	11
2.3 - Metodologia .....	11
2.4 - Recolha de Dados .....	11
2.5 - População de Estudo e Critérios de Exclusão e Inclusão .....	12
2.6 - Variáveis em Estudo .....	12
2.7 - Tratamento Estatístico dos Dados.....	13
<b>3 - Análise Dos Resultados .....</b>	<b>14</b>
3.1- Concelho e Distrito de Residência .....	14
3.2- Estado Civil do Casal .....	15
3.3- Sexo e Grupo Etário .....	15
3.4- Antecedentes Pessoais .....	16
3.5- Fatores de Infertilidade.....	17

3.6-Causa Final de Infertilidade.....	18
3.7- Tipo de Infertilidade .....	19
3.8- Duração da Infertilidade .....	19
3.9- Técnica de Reprodução de 2ª Linha Utilizada .....	19
3.10- Causa Final de Infertilidade por Tratamento .....	20
3.11- Resultado do Teste BHCG .....	21
3.12- Causa de Infertilidade nas Grávidas por Técnica de RMA .....	21
3.13- Ocorrências Obstétricas nos Casais com Teste BHCG Positivo.....	22
<b>4 - Discussão .....</b>	<b>25</b>
<b>5 - Conclusões .....</b>	<b>30</b>
<b>- Bibliografia .....</b>	<b>32</b>

# Índice de Tabelas

Tabela 1 - Valores de referência para o espermograma .....	7
Tabela 2 - Distribuição dos casais por distrito e concelho de residência.....	14
Tabela 3 - Distribuição dos casais por estado civil.....	15
Tabela 4 - Distribuição dos utentes por sexo e grupo etário.....	15
Tabela 5 - Distribuição dos utentes do sexo feminino por antecedentes pessoais.....	16
Tabela 6 - Distribuição dos utentes do sexo masculino por antecedentes pessoais.....	17
Tabela 7 - Distribuição dos utentes do sexo feminino por fatores de infertilidade.....	17
Tabela 8 - Distribuição dos utentes do sexo masculino por fatores de infertilidade.....	18
Tabela 9 - Distribuição dos casais por causa final de infertilidade.....	18
Tabela 10 - Distribuição dos casais por tipo de infertilidade.....	19
Tabela 11 - Distribuição dos casais por número de meses de infertilidade.....	19
Tabela 12 - Distribuição dos casais por técnica de reprodução medicamente assistida realizada e número de ciclos realizados.....	20
Tabela 13 - Distribuição dos casais que realizaram FIV por causa final de infertilidade....	20
Tabela 14 - Distribuição dos casais que realizaram ICSI por causa final de infertilidade...	20
Tabela 15 - Distribuição do resultado do teste BHCG por técnica de reprodução medicamente assistida realizada.....	21
Tabela 16 - Distribuição da causa de infertilidade nas grávidas (BHCG Positivo) que realizaram FIV.....	21
Tabela 17 - Distribuição da causa de infertilidade nas grávidas (BHCG Positivo) que realizaram ICSI.....	22
Tabela 18 - Distribuição dos casais com resultado positivo no teste BHCG, após realizarem as técnicas de reprodução medicamente assistida, por ocorrências obstétricas.....	22
Tabela 19 - Distribuição dos nados vivos por tipo de parto realizado.....	23
Tabela 20 - Distribuição dos partos ocorridos de acordo com o tempo de gestação, em meses.....	23
Tabela 21 - Distribuição dos nados vivos por sexo.....	23
Tabela 22 - Distribuição dos nados vivos por peso, em gramas .....	24

## Lista de acrónimos

BHCG	Beta Human Chorionic Gonadotropin
CNPMA	Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EUA	Estado Unidos da América
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embriology
FIV	Fertilidade <i>in vitro</i>
FSH	Hormona folículo-estimulante
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofina
HCG	Gonadotrofina Coriônica Humana
ICSI	Injeção intracitoplasmática
LH	Hormona luteinizante
MAR	Mixed Antiglobulin Reaction
NP	Não progressiva
OMS	Organização Mundial de Saúde
PR	Progressiva
RMA	Reprodução medicamente assistida
SOP	Síndrome do Ovário Poliquístico

# 1. Introdução

## 1.1. Infertilidade

A infertilidade é hoje, mais que uma doença, uma preocupação que afeta milhões de casais em todo o mundo. Para além das suas implicações individuais (depressão, ansiedade, hostilidade e perturbações da lucidez) a falência da reprodução é um importante problema de saúde pública, porque se reveste de significantes repercussões sociais, económicas e demográficas (1).

Em 2002, a Organização Mundial de Saúde (OMS) decretou que cerca de 80 milhões de pessoas (10% dos casais) são incapazes de conceber um filho (2). Em 2006, Boivin *et al.* (3) estimou que cerca de 72,4 milhões de mulheres eram inférteis e mais recentemente um estudo de 2012 apontou para que cerca de 45,8 milhões de casais em todo o mundo fossem incapazes de conceber um filho (4). Estas disparidades de prevalência poderão ser atribuídas às diferentes definições de infertilidade e metodologias utilizadas por cada estudo.

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a Infertilidade é definida como a incapacidade de um casal conseguir uma gravidez depois de, pelo menos, 12 meses de atividade sexual regular sem métodos de contraceção, sendo atualmente considerada uma doença (5).

A Infertilidade pode ser de 2 tipos: primária e secundária. Na infertilidade primária a mulher sempre foi incapaz de conceber uma criança, tanto devido à sua incapacidade de engravidar como de levar a termo um nado-vivo. Na infertilidade secundária a mulher é incapaz de conceber uma criança tanto devido à sua incapacidade de engravidar como de levar a termo um nado-vivo, mas já o conseguiu anteriormente, pelo menos uma vez (4).

Estima-se que no mundo Ocidental, a infertilidade afete cerca de 15% dos casais (6). Os vários estudos realizados no Continente Europeu apontam para uma prevalência situada entre os 6,6% (7) e os 26,4% (8), consoante a região. O estudo Afrodite, que pretendeu caracterizar a Infertilidade em Portugal, apontou para uma prevalência situada entre os 9 e os 10%, não se verificando diferenças regionais da prevalência. O mesmo estudo refere que somente 43 a 48% das mulheres com infertilidade ao longo da vida recorrem a uma consulta médica devido ao seu problema (9), beneficiando estas da preocupação médica em avaliar e tratar a infertilidade fruto da evolução terapêutica e técnica das últimas décadas.

## 1.2. Perspetiva Histórica da Infertilidade

A Infertilidade é um dos problemas médicos e sociais mais antigos da história da Humanidade. Já no período pré-histórico, a reprodução e procriação eram associadas a prosperidade, como demonstrado por pinturas e esculturas datadas da altura (10).

Ao longo das épocas e em várias civilizações antigas, a mulher foi sempre o símbolo da fertilidade. Na hebraica ou helénica, por exemplo, era impensável a existência de causas masculinas, sendo a mulher, quase sem direitos ou liberdade, infértil por castigo dos Deuses (10).

Foi apenas com a civilização Muçulmana, na escola médica de Bagdad, que se iniciou o reconhecimento de que a infertilidade poderia ser também devido a fatores masculinos, estando relacionada com anomalias do esperma (10).

A Idade Média perpetuou o pensamento Helénico de que a infertilidade era um castigo de Deus para com a mulher. Apenas no período Renascentista, nomes como Vesale, Leonardo Da Vinci, Bartholomeu d'Eustachio, entre outros, através das suas dissecções permitiram desvendar alguns dos segredos anatómicos do corpo feminino. Bartholomeu d'Eustachio, pai da ideia da inseminação artificial, recomendava que após a relação sexual, os maridos deveriam colocar os dedos no interior da vagina da mulher de modo a facilitar a concepção (10).

Os primeiros passos relativos à reprodução medicamente assistida foram dados no século XVI, com inseminação artificial nos mamíferos.

A primeira inseminação artificial documentada na espécie humana ocorreu no século XVIII, praticada pelo inglês John Hunter num caso de hipospádia. Já no século XIX, o embriologista Schenk realiza as primeiras experiências em mamíferos de fertilização *in vitro* (FIV)(11).

Nos anos cinquenta, nos EUA, Chang e os seus colaboradores concluíram que para os espermatozoides terem capacidade de fecundação teriam que sofrer algumas alterações, apesar de não entenderem completamente o processo, sendo essa a razão para o insucesso da fertilização *in vitro*. Mais tarde, foi descoberto que os espermatozoides teriam que ser expostos a secreções do aparelho reprodutor feminino. Chang, em 1959, consegue, pela primeira vez a fecundação *in vitro* em coelhos, não conseguindo, no entanto, produzir blastocistos normais (11) (12).

A aplicação da fecundação *in vitro* em humanos começou em 1965. No entanto só em 1978, Robert Edwards e Patrick Steptoe conseguiram realizar a primeira FIV com sucesso num ser humano, conduzindo ao nascimento do primeiro “bebé-proveta”, Louise Brown. Desde então, a FIV tornou-se um tratamento da infertilidade de rotina e amplamente aceite (12).

A Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI) foi aplicada pela primeira vez, com sucesso, em 1992, por Gianpiero Palermo e os seus colaboradores. Esta técnica foi um dos maiores avanços nesta área desde a introdução da FIV, pois permitiu resolver casos de infertilidade masculina grave (11).

Os progressos da medicina reprodutiva ampliaram as possibilidades de tratamento de diversas causas de infertilidade, tanto masculinas como femininas, permitindo resolver um dos maiores dramas de milhões de casais em todo o mundo. Apesar destes avanços, o caminho permanece aberto para se continuar a fazer história numa das áreas da medicina que maiores progressos regista.

### **1.3. Causas e Fatores de Infertilidade**

A infertilidade de um casal pode dever-se a diversas causas, as quais podemos dividir em 4 grupos principais (13): Causas de origem feminina (37%), causas de origem masculina (8-30%) e causas mistas, em que ambos os elementos do casal apresentam problemas de infertilidade (20-35%) (14). Em cerca de 10% dos casais é impossível estabelecer uma causa (causa idiopática), mesmo após um estudo aprofundado (15).

#### **1.3.1. Fatores Femininos**

Vários são os fatores, referenciados na literatura, que podem contribuir para infertilidade feminina, entre eles, apresentam-se: ovulatórios, tubares, uterinos, endometriose, muco cervical incompetente, anomalias do cariotipo, tumores malignos e malformações anatómicas.

Pela sua pertinência, para o presente estudo, analisaremos de forma mais detalhada os fatores ovulatórios, tubares, uterinos e a endometriose.

##### **1.3.1.1. Fator Ovulatório e Síndrome do Ovário Poliquístico**

O Síndrome do Ovário Poliquístico (SOP) é atualmente o mais importante distúrbio hormonal feminino, atingindo entre 5-10% das mulheres em idade reprodutiva, sendo também a principal causa de infertilidade de causa ovulatória. Outras causas ovulatórias de infertilidade são alterações da função tiroideia e aumentos da produção de prolactina (16).

Em 2006, a Androgen Excess Society definiu SOP como a presença em simultâneo de hirsutismo e/ou hiperandrogenismo, oligo-anovulação e/ou ovários poliquísticos, excluindo-se

outras causas de hiperandrogenismo (17). A sua etiologia é desconhecida, pensando-se que poderá estar relacionada com fatores genéticos e ambientais (18). A fisiopatologia permanece também uma incógnita, mas estudos recentes relatam que envolve interações complexas entre androgénios, ovários, gonadotrofinas e a insulina (19). A glândula supra-renal e os ovários produzem excessivas quantidades de androgénios, originando uma produção anormalmente elevada de LH e anormalmente baixa de FSH. Consequentemente, os ovários desenvolvem quistos de folículos imaturos que impedem a formação de oócitos maduros ou mesmo a ovulação. Para o estabelecimento do diagnóstico de SOP são atualmente utilizados os Critérios de Rotterdam, que implicam a existência de pelo menos 2 de 3 critérios: oligo/anovulação, hiperandrogenismo e ovários poliquísticos detetados na ecografia. (20).

### 1.3.2.1. Fator Tubar

A lesão ou obstrução das trompas uterinas é responsável por 10 a 25% dos casos de infertilidade feminina e por mais de 80% nos países em desenvolvimento (21).

Infeções, trauma cirúrgico, endometriose ou reação a corpos estanhos estão entre as principais causas de lesões tubares (22). As salpingites, são atualmente a causa mais frequente de infertilidade devido a fatores tubares, sendo os principais agentes etiológicos a *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* (22). As salpingites primárias ocorrem devido a microrganismos que ascendem do trato genital inferior e representam 85% dos casos de salpingite (23). São muito frequentemente assintomáticas, admitindo-se atualmente que as salpingites subclínicas sejam mais frequentes que as sintomáticas (24). A histerossalpingografia é o método de diagnóstico mais importante para a avaliação da anatomia, morfologia e permeabilidade das trompas, sendo a laparoscopia com prova de azul-de-metileno uma alternativa, sendo este último mais fiável na avaliação da permeabilidade, contudo envolvendo mais riscos e custos (25).

### 1.3.2.2. Fator Uterino

Os fatores de infertilidade uterinos mais frequentes são os Fibromiomas, Pólipos, Endometrites e Sinéquias.

#### **Fibromiomas**

Os fibromiomas são tumores benignos de músculo liso (miométrio) localizados no útero. Podem ser causa de infertilidade sempre que tenham potencial de interferir com o transporte dos espermatozoides ou com o seu processo de implantação, podendo também serem causa de aborto (26).

### **Sinequias**

As sinequias são aderências do endométrio, geralmente secundárias a infeções genitais ou traumatismo intra-uterino com lesão endometrial, como curetagem, que dificultam a implantação do espermatozoide na cavidade uterina (26). Além de ser causa de infertilidade, as sinequias podem provocar alterações do período menstrual e abortamentos de repetição. A confirmação diagnóstica é realizada por histeroscopia (25).

### **Endometrite**

As infeções endometriais são geralmente causadas por bactérias de transmissão sexual ou pós curetagem. Os agentes etiológicos mais comuns são o Mycoplasma, Chlamydia e Lysteria (26). Estas infeções impedem a implantação do espermatozoide e podem provocar abortos. Podem ser assintomáticas ou com sintomas inespecíficos, como dor pélvica e abdominal e febre. O método de diagnóstico de eleição é a histeroscopia (25).

### **Pólipos**

Os pólipos são tumores benignos pediculados do endométrio, geralmente assintomáticos. Quando sintomáticos a manifestação clínica mais comum é o sangramento uterino anormal. São causa de infertilidade pois impedem a implantação do espermatozoide devido ao espaço que ocupam na cavidade uterina. O seu diagnóstico definitivo é realizado pelo exame histológico com amostra obtida através de biopsia dirigida por histeroscopia (27).

### **1.3.2.3. Endometriose**

A Endometriose é uma doença crónica inflamatória de etiologia multifatorial caracterizada pela presença e desenvolvimento de tecido funcional semelhante ao endométrio fora do útero (28), calculando-se que afete entre 20 a 40% das mulheres inférteis (29). A presença de tecido endometrial é mais frequentemente encontrada na superfície peritoneal, nos ovários e trompas, nos ligamentos útero-sagrados, parede pélvica, bexiga e superfície externa do útero (25). A endometriose pode manifestar-se como um quadro de dor (antes ou durante a menstruação), com dismenorreia, dispareunia, sintomas decorrentes de lesão em órgãos não reprodutivos, infertilidade ou pode ser assintomática (30).

A American Society for Reproductive Medicine desenvolveu um sistema de classificação, de I (Endometriose Mínima) a IV (Endometriose Grave), baseado no aspeto, tamanho e profundidade dos implantes peritoneais e ováricos, na presença, extensão e tipo de aderências e no grau de oclusão do fundo do saco de Douglas (31). Na endometriose grave (grau IV) existe uma evidente relação entre a doença e infertilidade, devido à distorção e

interferência anatômica com a libertação e captação do ovócito e com o transporte do espermatozoide. Na endometriose grau I a III (mínima a moderada) alterações funcionais como a composição do líquido peritoneal, a função tubar, danos à qualidade oocitária e à sua implantação, têm sido referidos como fatores de infertilidade (32; 33). Alguns autores referem também uma diminuição da recetividade endometrial (34).

Relativamente ao diagnóstico a laparoscopia continua a ser o Gold Standard, embora nas últimas décadas a ecografia tenha desempenhado um papel importante no diagnóstico da doença (35) (36).

### 1.3.2. Fatores Masculinos

O estudo da infertilidade masculina deve incidir sobre uma série de perturbações prevalentes (37):

- Alterações do Sêmen
- Insuficiência Testicular
  - *Criptorquidia*
  - *Orquite (Viral)*
  - *Torsão Testicular*
  - *Terapêutica citotóxica (quimioterapia)*
  - *Radioterapia*
  - *Causa Genéticas (Síndrome de Klinefelter, deleções do cromossoma Y)*
- Perturbações endócrinas
  - *Síndrome de Kallmann*
  - *Síndrome de Prader-Willy*
  - *Perturbações hipofisárias*
- Obstrução do trato genital masculino
  - *Ausência congénita dos canais deferentes/epidídimo*
  - *Quistos prostáticos müllerianos*
  - *Obstrução epididimária (infeções, congénita)*
  - *Após cirurgia inguinal/escrotal*
- Anticorpos anti-espermatozoide
- Medicação, Fatores ambientais, Stress, Doença Sistémica
- Varicocele
- Problemas sexuais/perturbações de ejaculação
- Idiopática

A causa de infertilidade masculina é idiopática em 30 a 40% dos casos (38).

### 1.3.2.1. Alterações do Sêmen

O espermograma é um exame essencial na avaliação da infertilidade do casal, devendo ser realizado com base nas orientações da OMS. O espermograma permite avaliar vários parâmetros quantitativos e qualitativos do sêmen, presentes na tabela 1, juntamente com os seus valores de referência definidos pela publicação da OMS Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen (5º Edição) (15):

Tabela 1 - Valores de referência para o espermograma

Parâmetro	Valor mínimo de referência
Volume (ml)	1.5
Nº total de espermatozoides (10 <sup>6</sup> por ejaculado)	40
Concentração espermatozoides (10 <sup>6</sup> por ejaculado)	15
Motilidade Total (PR+NP%)	40
Motilidade Progressiva (PR%)	32
Vitalidade (%)	58
Morfologia Normal (%)	4
pH	7.2
Leucócitos (10 <sup>6</sup> )	1
Teste MAR (%)	50

PR=Progressiva; NP=Não Progressiva; MAR= *Mixed Antiglobulin Reaction*

A colheita de esperma deverá ser realizada após 2-5 dias de abstinência sexual. Caso o resultado mostre desvio da normalidade, o espermograma deveria ser repetido 4-6 semanas depois, de modo a permitir que o ciclo de formação dos espermatozoides seja completo. Se for detetada uma oligo e/ou asteno e/ou teratospermia grave, é recomendável que o homem seja observado por um Andrologista ou Urologista (39).

Quando a percentagem de formas normais de espermatozoides é inferior ao valor de referência (4%), está-se perante uma **Teratozoospermia**. Sempre que o número total de espermatozoides por ml for inferior ao valor de referência (15x10<sup>6</sup>/ml), denomina-se **Oligospermia** e se houver ausência de espermatozoides, **Azoospermia**. Na **Astenozoospermia** a percentagem de espermatozoides com Motilidade Progressiva é inferior ao valor de referência (32%). Muitas vezes há uma sobreposição destas condições. Assim, numa **Oligoastenoteratozoospermia**, por exemplo, tanto a percentagem de formas normais, o número total de espermatozoides e a sua motilidade são inferiores aos valores de referência (15).

### 1.3.2.2. Varicocelo

O varicocelo (varizes escrotais) é uma condição bastante comum, afetando cerca de 11,7% de homens adultos e 25,4% de homens com alterações do esperma (40). Pode provocar infertilidade, falha do crescimento e desenvolvimento do testículo ipsilateral e dor/desconforto genital (37). O diagnóstico é realizado por exame clínico e confirmado por Eco doppler (41). O mecanismo pelo qual provoca infertilidade não está bem esclarecido, mas uma hipótese relata que está envolvido em danos ao DNA do esperma, mediado por stress oxidativo (42). Também o aumento da temperatura nos testículos, devido às varizes escrotais, poderá estar na origem da infertilidade devido a varicocelo (43).

### 1.3.2.3-Obstrução do trato genital masculino

A obstrução do trato genital masculino provoca uma condição de azoospermia obstrutiva, sendo impossível detetar tanto espermatozoides como células espermatogénicas no sêmen e na urina pós-ejaculação. Esta obstrução pode ser devida a uma obstrução intratesticular, do epidídimo, *vas deferens* ou do ducto ejaculatório. A azoospermia obstrutiva representa 15-20% dos casos de azoospermia (37).

### 1.3.2.4. Criptorquidia

É a condição médica congénita mais comum do aparelho reprodutor masculino, afetando 2-5% das crianças nascidas do sexo masculino, na qual há uma descida incompleta dos testículos para o escroto. Esta condição de etiologia multifatorial, deve-se a uma desregulação endócrina e a defeitos genéticos (37).

Os valores do espermograma estão alterados em homens com história de criptorquidia, mesmo que tenham realizado orquidopexia na infância (44) (45). Em homens com criptorquidia bilateral, a oligospermia pode ser encontrada em 31% dos casos e azoospermia em 42%, sendo que a probabilidade de serem pais é apenas 35-53% (46).

## 1.4. Reprodução Medicamente Assitada

As técnicas de reprodução medicamente assistida (RMA) ou procriação medicamente assistida são referentes a todos os tratamentos que incluam manipulação das gametas femininos e masculinos ou embriões com o objetivo de alcançar uma gravidez. Inclui-se assim, a Inseminação Intrauterina, a Fertilização *in Vitro* com transferência de embriões, a transferência intratubar de gametas, a transferência intratubar de zigotos, a transferência de embriões crio preservados e a maternidade de substituição (5).

Apenas os tratamentos de 2º linha, Fertilização *in Vitro* (FIV) e Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI), serão abordados por serem objeto de investigação neste trabalho.

#### 1.4.1. Fertilização In Vitro

A Fertilização *in Vitro* (FIV) é utilizada principalmente nos casos de: fator tubário bilateral, fator masculino significativo mas não grave, infertilidade idiopática superior a 3 anos (incluindo endometriose mínima/ligeira e anomalias ligeiras do espermatozóide) e endometriose grave (39).

A fertilização *in Vitro* compreende várias fases para a sua realização: estimulação médica dos ovários, com gonadotrofinas FSH; indução da maturação ovocitária, com gonadotrofinas com efeito LH; aspiração e recolha dos ovócitos; processamento *in vitro* dos gametas e fecundação; cultura de desenvolvimento embrionário e transferência de 1 ou 2 embriões para a cavidade uterina (25).

A idade feminina é o fator que mais influencia o sucesso da FIV, sendo que a partir dos 35 anos a probabilidade de gravidez declina acentuadamente. Segundo um estudo que relaciona a idade da mulher com o resultado da FIV, a percentagem de sucesso de partos em mulheres com idade inferior a 35 é de 36,9%, que diminui para 20,5% entre os 38 e os 40 anos, e 10,7% aos 41/42. Existe apenas um discreto efeito da idade paterna no sucesso da técnica FIV, iniciando-se por volta dos 50 anos (29).

Importa referir que em Portugal apenas são candidatos a FIV casais cuja cónyuge do sexo feminino tenha idade inferior a 40 anos e/ou o cónyuge do sexo masculino tenha idade inferior a 60 anos (39).

Os tratamentos por FIV têm vindo a melhorar as suas taxas de sucesso na obtenção de gravidez. O último relatório da European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), referente aos dados dos tratamentos de RMA realizados na Europa, em 2010, assinala uma média de sucesso de 29,2% de gravidez (47). Em Portugal, ano de 2013, no último relatório publicado pelo Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida (CNPMA) nas instituições do Serviço Nacional de Saúde (SNS) a taxa de sucesso da gravidez foi de 32,2% e a de parto 23,9% (48).

#### 1.4.2. Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides

A injeção Intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) é utilizada em casos de fator de infertilidade masculina grave ou muito grave, em situações de falha de fecundação em ciclo FIV prévio e algumas doenças genéticas (39).

A primeira fase do tratamento é essencialmente comum à FIV, com manipulação medicamentosa do eixo hipotálamo/hipófise/gonadas para a obtenção de ovócitos que possam ser utilizados para fecundação. Duas horas após a recolha, removem-se as células foliculares que rodeiam os ovócitos através da sua incubação num meio com a enzima hialuronidase. A ação desta enzima permite a dissolução da matriz extracelular rica em ácido hialurónico existente entre as células foliculares, dissociando-as. Posteriormente, através de aspirações dos ovócitos, as células foliculares soltam-se e o ovócito fica despido do seu *cumulus oophorus*. Os ovócitos são então selecionados e colocados numa incubadora (25).

O fluido seminal é removido do ejaculado por intermédio de lavagens e centrifugações sucessivas, de forma a facilitar a seleção do espermatozoide com melhor morfologia e motilidade. Após a seleção, realizada através de microscopia e acessórios de micromanipulação, o flagelo do espermatozoide é esmagado com a micropipeta para o imobilizar, e é posteriormente aspirado e injetado suavemente no interior do ovócito. A fecundação e o desenvolvimento embrionário realizam-se *in vitro* numa incubadora e a sua transferência para a cavidade uterina é semelhante à FIV, tal como o número de embriões transferidos (25).

O último relatório da ESHRE, referente aos dados dos tratamentos da RMA realizados na Europa, em 2010, assinala uma média de sucesso de 28,8% de gravidez (47). Em Portugal, os últimos dados publicados pela CNPMA, referentes ao ano de 2013, apontam para uma taxa de sucesso de gravidez de 31.3% e de parto de 22,0% nas instituições pertencentes ao SNS (48).

## 2. Materiais e Métodos

Neste capítulo importa fazer o delineamento do estudo tendo em conta os objetivos, a metodologia, a recolha dos dados, a constituição da amostra e as variáveis em estudo.

### 2.1. Motivação para o Estudo

A motivação para a realização do presente estudo deveu-se ao interesse pelo tema, que surgiu durante o estágio clínico na Unidade de Medicina Reprodutiva do Centro Hospitalar Cova da Beira, pelo que pareceu pertinente realizar uma caracterização dos utentes submetidos a tratamento de infertilidade de 2ª linha na referida unidade.

### 2.2. Objectivos

O presente estudo tem como objetivos avaliar os resultados obtidos com o tratamento de 2ª linha, Fertilização *in vitro* (FIV) ou Injeção intracitoplasmática (ICSI), nos casais que optaram por iniciar o tratamento para a infertilidade na Unidade de Medicina Reprodutiva do Centro Hospitalar da Cova da Beira e também caracterizar as suas variáveis sociodemográficas e clínicas.

### 2.3. Metodologia

Trata-se de um estudo epidemiológico exploratório do tipo quantitativo, de nível descritivo, baseado em elementos recolhidos nos registos clínicos da população em estudo, tendo em conta as variáveis intervenientes, de forma a responder aos objetivos.

Em relação ao tempo, trata-se de um estudo coorte retrospectivo.

### 2.4. Recolha de Dados

Os dados relativos aos pacientes incluídos neste estudo foram obtidos através da consulta dos processos clínicos na plataforma SClínico do Hospital Pêro da Covilhã. A sua recolha foi efetuada entre Novembro de 2014 e Janeiro de 2015, após parecer da Comissão de Ética e autorização do Conselho de Administração do Hospital.

## 2.5. População de Estudo e Critérios de Exclusão e Inclusão

Para a realização do presente estudo foram consultados e analisados os processos clínicos dos utentes que frequentaram a Unidade de Medicina Reprodutiva do Centro Hospitalar Cova da Beira, entre o período de Outubro de 2010 a Outubro de 2014 (4 anos). Desta pesquisa resultaram 778 processos, compreendendo elementos do sexo masculino e feminino, que foram posteriormente agrupados em 389 casais. Destes 389 casais, restringiu-se a amostra para apenas os que realizaram tratamento de segunda linha para infertilidade, FIV ou ICSI, tendo-se obtido 103 casais. A estes casos foram excluídos todos os casais cuja área de residência não pertencesse aos distritos Guarda ou Castelo Branco, resultando numa amostra final de estudo de 78 casais.

## 2.6. Variáveis em Estudo

De acordo com os objetivos do estudo, definiram-se as variáveis tendo em conta as características sociodemográficas, antecedentes pessoais, fatores de infertilidade, características da infertilidade, técnicas de reprodução medicamente assistidas utilizadas e resultados obtidos, tendo sido operacionalizados da seguinte forma:

- Estado civil - casado, união de facto;
- Residência - distrito, concelho;
- Idade - em anos, desde o nascimento até à data da realização do tratamento agrupados dos 20-24, 25-29, 30-34, 35-39 e 40 e mais;
- Antecedentes pessoais masculinos e femininos;
- Fatores de infertilidade masculinos e femininos - doenças associadas ao aparelho reprodutor;
- Causa final de infertilidade - masculina, feminina, mista ou idiopática;
- Tipo de infertilidade - primária, secundária;
- Duração infertilidade - em meses, desde a tentativa de engravidar e a realização da consulta agrupados em menor ou igual a 12, entre 13-24, 25-36, 37-48, 49-60 e mais de 61;
- Técnica de reprodução segunda linha utilizada - FIV, ICSI;
- Resultado do BHCG segundo a técnica de reprodução utilizada - positivo, negativo;
- Ocorrências obstétricas - parto normal; aborto, prematuridade, restrição crescimento fetal;
- Tipo de parto - cesariana, eutócito, fórceps, ventosa;
- Tempo gestação - em semanas, agrupadas em menos 37, 37-40 e superior a 40;
- Sexo do nado vivo - masculino, feminino;

- Peso do nado vivo - Peso em gramas à nascença, agrupados em menor de 2500, 2500-4000 e superior a 4000.

## **2.7. Tratamento Estatístico dos Dados**

Os resultados apresentados tiveram por base os dados obtidos, os quais foram tratados informaticamente através do programa Microsoft Excel 2013.

Para apresentação dos mesmos foram realizadas tabelas, com as frequências e as percentagens obtidas, de forma a facilitar a sua análise e interpretação.

### 3. Análise dos Resultados

Após apresentação da metodologia utilizada, neste capítulo são apresentados os resultados obtidos tendo em conta as variáveis estudadas.

#### 3.1. Concelho e Distrito de Residência

O distrito de residência com mais casais no estudo (Tabela 2) é a Guarda com 58 (74,36%), pertencendo os restantes 20 (25,64%) a Castelo Branco.

Relativamente ao concelho de residência, a Covilhã apresenta 25 (32,05%) casais, seguindo-se Castelo Branco com 17 (21,79%) e o Fundão e a Guarda com 8 (10,26 %) cada.

Tabela 2 - Distribuição dos casais por distrito e concelho de residência.

<b>Distrito de residência</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>
Guarda	58	74,36
Castelo Branco	20	25,64
<b>TOTAL</b>	<b>78</b>	<b>100,00</b>

  

<b>Concelho de residência</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>
Covilhã	25	32,05
Castelo Branco	17	21,79
Fundão	8	10,26
Guarda	8	10,26
Idanha-a-Nova	5	6,41
Celorico da Beira	3	3,85
Meda	2	2,56
Pinhel	2	2,56
Aguiar da Beira	1	1,28
Castro	1	1,28
Figueira Castelo Rodrigo	1	1,28
Penamacor	1	1,28
Sabugueiro	1	1,28
Seia	1	1,28
Trancoso	1	1,28
Vila Nova de Rodão	1	1,28
<b>TOTAL</b>	<b>78</b>	<b>100,00</b>

### 3.2. Estado Civil do Casal

Relativamente ao estado civil (Tabela 3), verifica-se que dos 78 casais estudados, 71 (91,03%) são casados e os restantes 7 (8,97%) estão em união de facto.

Tabela 3 - Distribuição dos casais por estado estado civil.

Estado Civil	Nº	%
Casado	71	91,03
União de facto	7	8,97
TOTAL	78	100,00

### 3.3. Sexo e Grupo Etário

No sexo feminino (Tabela 4) o grupo etário dos 30-34 anos é o que apresenta maior número de casos de infertilidade, com 36 (46,15%), seguindo-se o dos 35-39 com 27 (34,61%).

No sexo masculino é também o grupo etária 30-34 anos o que apresenta maior número de casos, com 34 (43,59%), seguindo-se o dos 25-29 com 25 (32,05%).

Tabela 4 - Distribuição dos utentes por sexo e grupo etário.

Grupo etário	Sexo		Feminino		Masculino	
	Nº	%	Nº	%		
20 - 24	1	1,28	10	12,82		
25 - 29	14	17,95	25	32,05		
30 - 34	36	46,15	34	43,59		
35 - 39	27	34,61	7	8,97		
> 40	0	0,00	2	2,57		
TOTAL	78	100,00	78	100,00		

### 3.4. Antecedentes Pessoais

Analisando a tabela 5, importa destacar que 51 (65,38%) dos elementos femininos não apresentavam qualquer antecedente pessoal, 9 (11,53%) sofreram um aborto, 3 (3,84%) realizaram salpingectomia e 2 (2,56%) aborto de repetição.

Os seguintes antecedentes estão, também, presentes em 2 mulheres (2,56%) cada: Endometriose, Ooforectomia e Cesariana.

Gravidez Ectópica, Anemia Hemolítica, Anexectomia, Curetagem de Pólipo Endometrial, Diabetes, Embolia Pulmonar, Hiperprolactinemia, Quistectomia, Miomectomia, Obesidade, Salpingite e Tiroidite Auto-Imune são antecedentes para apenas 1 mulher (1,28%) cada.

Em alguns casos há associação de 2 antecedentes na mesma mulher. Aborto e Cesariana, Aborto e Gravidez Ectópica, Endometriose e Salpingectomia, Hiperprolactinemia e Quistectomia, Ooforectomia e Salpingectomia, são associações de antecedentes presentes em 1 mulher cada (1,28%).

Tabela 5 – Distribuição dos utentes do sexo feminino por antecedentes pessoais.

Antecedentes pessoais Femininos	Nº	%
Sem Antecedentes	51	65,38
Aborto	7	8,97
Aborto repetição	2	2,56
Aborto e cesariana	1	1,28
Aborto e gravidez ectópica	1	1,28
Anemia hemolítica	1	1,28
Anexectomia	1	1,28
Cesariana	1	1,28
Curetagem pólipo endometrial	1	1,28
Diabetes	1	1,28
Embolia pulmonar	1	1,28
Endometriose	1	1,28
Endometriose e salpingectomia	1	1,28
Hiperprolactinemia e quistectomia	1	1,28
Miomectomia	1	1,28
Obesidade	1	1,28
Ooforectomia e salpingectomia	1	1,28
Ooforectomia	1	1,28
Salpingectomia	1	1,28
Salpingite	1	1,28
Tiroidite auto-imune	1	1,28
<b>TOTAL</b>	<b>78</b>	<b>100,00</b>

No sexo masculino, 73 casos (93,59%) não apresentam qualquer antecedente pessoal (Tabela 6). Criptorquidia, Seminoma, Varicocelo, Orquidectomia e Ureterectomia juntamente com estenose Uretero-Bulbar são antecedentes para 1 homem (1,28%) cada.

Tabela 6 - Distribuição dos utentes do sexo masculino por antecedentes pessoais.

Antecedentes pessoais Masculinos	Nº	%
Sem antecedentes	73	93,59
Criptorquidia	1	1,28
Estenose Uretro-bulbar e ureterectomia	1	1,28
Seminoma	1	1,28
Varicocele	1	1,28
Orquidectomia	1	1,28
<b>TOTAL</b>	<b>78</b>	<b>100,00</b>

### 3.5. Fatores de Infertilidade

Analisando a tabela 7, referente aos fatores femininos de infertilidade, verifica-se que 35 (44,87%) mulheres não apresentavam fatores causais de infertilidade. Relativamente às que apresentavam, em 17 casos (21,79%) estava presente o fator tubar, em 16 (20,51%) o fator ovulatório, em 10 (12,81%) a endometriose e em 8 (10,25%) um fator uterino.

Foi também encontrada associação de mais do que um fator de infertilidade por mulher, a saber: 3 (3,85%) tinham um fator ovulatório e uterino como causa e 2 (2,56%) tinham a associação de endometriose a um fator tubar. A associação de endometriose com fator ovulatório, fator uterino com tubar e ovulatório com tubar surgiu em 1 mulher (1,28%) cada.

Tabela 7 - Distribuição dos utentes do sexo feminino por fatores de infertilidade

Fatores de infertilidade femininos	Nº	%
Sem fatores de infertilidade	35	44,87
Tubar	13	16,67
Ovulatório	11	14,10
Endometriose	7	8,97
Uterino	4	5,13
Ovulatório e uterino	3	3,85
Endometriose e tubar	2	2,56
Endometriose e ovulatório	1	1,28
Uterino e tubar	1	1,28
Ovulatório e tubar	1	1,28
<b>TOTAL</b>	<b>78</b>	<b>100,00</b>

De acordo com os dados da tabela 8, não se verificou em 26 (33,33%) elementos do sexo masculino qualquer fator de infertilidade.

Nos homens com fatores de infertilidade, a principal causa era a Teratozoospermia, encontrada em 17 (21,79%), seguindo-se a Astenoteratozoospermia em 14 (17,95%) e a Oligoastenoteratozoospermia em 8 (10,26%) casos.

A azoospermia foi identificada em apenas 1 caso (1,28%).

Tabela 8 - Distribuição dos utentes do sexo masculino por fatores de infertilidade.

Fatores de infertilidade masculinos	Nº	%
Sem fatores de infertilidade	26	33,33
Teratozoospermia	17	21,79
Astenoteratozoospermia	14	17,95
Oligoastenoteratozoospermia	8	10,26
Oligospermia	6	7,69
Oligoastenozoospermia	4	5,13
Astenozoospermia	2	2,56
Azoospermia	1	1,28
TOTAL	78	100,00

### 3.6. Causa Final de Infertilidade

Neste estudo podemos verificar que o fator responsável pela infertilidade de um casal submetido a tratamento de segunda linha (Tabela 9) é masculino em 27 (34,62%) casos e feminino em 18 (23,08%). Foi também verificado que 25 (32,05%) casais apresentavam um fator misto de infertilidade.

Em 8 casos (10,26%) não se conhece a causa de infertilidade (idiopática).

Tabela 9 - Distribuição dos casais por causa final de infertilidade.

Causa final infertilidade	Nº	%
Masculina	27	34,62
Mista	25	32,05
Feminina	18	23,08
Idiopática	8	10,26
TOTAL	78	100,00

### 3.7. Tipo de Infertilidade

Analisando a tabela 10, 55 casais (70,51%) sofrem de infertilidade primária e 22 (28,21%) de Infertilidade Secundária. Em 1 caso (1,28%) não se conseguiu apurar o tipo de infertilidade.

Tabela 10 - Distribuição dos casais por tipo de infertilidade.

Tipo de infertilidade	Nº	%
Primária	55	70,51
Secundária	22	28,21
Sem dados	1	1,28
TOTAL	78	100,00

### 3.8. Duração de Infertilidade

Relativamente à duração da infertilidade (Tabela 11), 23 casais (29,49%) apresentaram infertilidade de 13 a 24 meses, 17 (21,8%) de 25 a 36 meses e 14 (17,95%) durante 12 meses.

Importa ainda referir que 16 casais (20,5%) apresentaram infertilidade por tempo superior a 61 meses.

Tabela 11 - Distribuição dos casais por número de meses de infertilidade.

Número de meses de infertilidade	Nº	%
12	14	17,95
13-24	23	29,49
25-36	17	21,8
37-48	5	6,41
49-60	3	3,85
> 61	16	20,5
TOTAL	78	100,00

### 3.9. Técnica de Reprodução de 2ª Linha Utilizada

Pela análise da tabela 12, verificamos que 51 casais (65,38%) utilizaram a Fertilização *In Vitro* (FIV) como técnica de reprodução medicamente assistida de segunda linha num total de 56 ciclos (66,67%) realizados e que 27 (34,62%) utilizaram a Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI) num total de 28 ciclos (33,33%).

Tabela 12 - Distribuição dos casais por técnica de reprodução medicamente assistida realizada e número de ciclos realizados.

Técnica RMA	Nº	%	Nº Ciclos	%
FIV	51	65,38	56	66,67%
ICSI	27	34,62	28	33,33%
TOTAL	78	100,00	84	100,00

### 3.10. Causa Final de Infertilidade por Tratamento

Dos casais que realizaram a técnica de Fertilização *in Vitro* (FIV), 16 (31,37%) deveram-se a uma causa feminina e 13 (25,49%) a causa masculina (Tabela 13).

Em 15 (29,41%) casais, tanto o homem como a mulher apresentavam problemas de infertilidade. Em 7 casais (13,73%) submetidos a FIV desconhece-se a causa para a infertilidade, tanto na mulher como no homem.

Tabela 13 - Distribuição dos casais que realizaram FIV por causa final de infertilidade.

Causa final infertilidade	Nº	%
Feminina	16	31,37
Mista	15	29,41
Masculina	13	25,49
Idiopática	7	13,73
TOTAL	51	100,00

Dos 27 casais que recorreram à técnica de Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI), 14 (51,85 %) deveram-se a uma causa de infertilidade masculina e 3 (11,11%) a uma causa feminina. Em 9 casais (33,33%) ambos os elementos sofriam de pelo menos um fator de infertilidade, e em 1 caso desconhece-se a causa (Tabela 14).

Tabela 14 - Distribuição dos casais que realizaram ICSI por causa final de infertilidade.

Causa final infertilidade	Nº	%
Masculina	14	51,85
Mista	9	33,33
Feminina	3	11,11
Idiopática	1	3,70
TOTAL	27	100,00

### 3.11. Resultado do Teste BHCG

Segundo os dados da tabela 15, o teste de BHCG, que indica a existência ou não de um embrião implantado, foi positivo em 24 ciclos (28,57%) dos casais submetidos a uma técnica de RMA de segunda linha. Nos restantes ciclos (71,43%) o teste deu negativo.

Dos resultados positivos: 15 (62,50%) obtiveram-se com a FIV e 9 (37,50%) com a ICSI.

Em relação aos resultados da FIV, dos 56 ciclos realizados, 15 (26,79%) deles obtiveram resultado positivo.

Já relativamente à ICSI, dos 27 ciclos realizados, 9 obtiveram resultado positivo, refletindo uma percentagem de sucesso deste tratamento de 32,14%.

Tabela 15 - Distribuição do resultado do teste BHCG por técnica de reprodução medicamente assistida realizada.

Técnica RMA	Resultado BHCG		Positivo		Negativo		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
FIV	15	26,79	41	73,21	56	100,00		
ICSI	9	32,14	19	67,86	28	100,00		
TOTAL	24	28,57	60	71,43	84	100,00		

### 3.12. Causa de Infertilidade nas Grávidas por Técnica de RMA

Nos casais que realizaram FIV e engravidaram, as causas de infertilidade foram em igual percentagem para os que apresentaram causa masculina, mista e feminina, com 26,67% cada (Tabela 16). Causa idiopática foi verificada em 20,00% dos casais.

Tabela 16 - Distribuição da causa de infertilidade nas grávidas (BHCG Positivo) que realizaram FIV.

Causa final infertilidade	Nº	%
Masculina	4	26,67
Mista	4	26,67
Feminina	4	26,67
Idiopática	3	20,00
TOTAL	15	100,00

Analisando a tabela 17, verificamos que nos casais que realizaram a ICSI e engravidaram, a causa de infertilidade deveu-se em igual número a fatores masculinos e mistos, com 44,44%, sendo que causa exclusivamente feminina foi evidenciada por 11,2%.

Tabela 17 - Distribuição da causa de infertilidade nas grávidas (BHCG Positivo) que realizaram ICSI.

Causa final infertilidade	Nº	%
Masculina	4	44,44
Mista	4	44,44
Feminina	1	11,12
Idiopática	0	0,00
<b>TOTAL</b>	<b>9</b>	<b>100,00</b>

### 3.13. Ocorrências Obstétricas nos Casais com Teste BHCG Positivo

Analisando a tabela 18, verifica-se que a taxa de gravidez foi de 26,79% para os casais que realizaram FIV e de 32,14% para os que realizaram ICSI. Relativamente à taxa de parto de recém-nascidos vivos, esta foi de 17,86% nos tratamentos com FIV (um parto resultou em 2 nado vivos) e de 25,93% para os com ICSI, correspondendo a 11 e 7 partos respectivamente.

A taxa de aborto face aos ciclos realizados foi de 8,93% pra a FIV e de 7,14% para a ICSI.

Tabela 18 - Distribuição dos casais com resultado positivo no teste BHCG, após realizarem as técnicas de reprodução medicamente assistida, por ocorrências obstétricas.

Resultado	Técnica RMA	FIV		ICSI	
		Nº	% por ciclo realizado	Nº	% por ciclo realizado
<b>Ciclos realizados</b>		56	-	28	-
<b>Ciclos testes BHCG positivo</b>		15	26,79	9	32,14
<i>Parto Recém-nascido vivo</i>		10 *	17,86	7	25,00
<i>Aborto</i>		5	8,93	2	7,14

\*1 parto com 2 Nados-vivos resultante de uma gravidez gemelar

Para o nascimento dos 18 nados vivos, dado que uma gravidez resultou em gémeos (Tabela 19), foi necessário recorrer a cesariana em 8 casos (44,44%), a eutócito em 5 (27,78%), a ventosa em 4 (22,22%) e utilizar fórceps em 1 (5,56%).

Tabela 19 - Distribuição dos nados vivos por tipo de parto realizado.

Tipo de parto	Nº	%
Cesariana	8	44,44
Eutócico	5	27,78
Ventosa	4	22,22
Fórceps	1	5,56
<b>TOTAL</b>	<b>18</b>	<b>100,00</b>

Relativamente ao tempo de gestação dos nados-vivos (Tabela 20), 10 (55,55%) nasceram entre a 37<sup>a</sup> e a 40<sup>a</sup> semana, 5 (27,78%) com mais de 40 semanas e 2 (16,67%) nasceram com menos de 37 semanas.

Tabela 20 - Distribuição dos nados-vivos de acordo com o tempo de gestação em meses.

Tempo gestação em meses	Nº	%
< 37	3	16,67
37-40	10	55,55
> 40	5	27,78
<b>TOTAL</b>	<b>18</b>	<b>100,00</b>

Dos 12 nados vivos, 13 (72,22%) pertencem ao sexo masculino e 5 (27,78%) ao feminino (Tabela 21).

Tabela 21 - Distribuição dos nados vivos por sexo.

Sexo dos nados vivos	Nº	%
Masculino	13	72,22
Feminino	5	27,78
<b>TOTAL</b>	<b>18</b>	<b>100,00</b>

Relativamente ao peso à nascença (Tabela 22), 13 nados vivos (72,22%) nasceram com um peso compreendido entre 2500 e 4000 gramas, 4 (22,22%) com peso inferior a 2500 gramas e 1 caso (5,56%) com peso superior a 4000 gramas.

Tabela 22 - Distribuição dos nados vivos por peso, em gramas.

Peso dos nados vivos em gramas	Nº	%
< 2500	4	22,22
2500-4000	13	72,22
> 4000	1	5,56
TOTAL	18	100,00

## 4. Discussão

Este capítulo destina-se a apresentar e discutir os principais resultados obtidos neste estudo e compará-los com a revisão bibliográfica e outros estudos sobre o tema.

Os objetivos do presente trabalho foram avaliar os resultados obtidos com o tratamento de 2ª linha, Fertilização *in vitro* (FIV) ou Injeção intracitoplasmática (ICSI), nos casais que optaram por iniciar o tratamento para a infertilidade na Unidade de Medicina Reprodutiva do Centro Hospitalar da Cova da Beira e também caracterizar as suas variáveis sociodemográficas e clínicas.

Dos 389 casais que recorreram à Unidade no período em referência, foram selecionados 78 (20,05%), os que residiam nos distritos da Guarda e Castelo Branco e tinham realizado tratamento de segunda linha para a sua infertilidade.

Relativamente ao **estado civil**, salienta-se que 91,03% (71) são casados, e os restantes 8,97% (7) encontram-se em união de facto.

A Guarda é o distrito com maior representação no estudo, sendo **residência** para 74,36% (58) dos casais. Quanto ao concelho, Covilhã com 32,05% (25) e Castelo Branco com 21,79% (17) são os que apresentam mais casais em tratamento.

Ao analisarmos o **grupo etário dos conjugues do sexo feminino**, podemos observar que a maioria das mulheres, 46,15%, pertencem ao grupo etária dos 30-34. Seguem-se os grupos etários dos 35-39 com 35,61% e dos 25-29 com 17,95%, sendo que apenas 1,28% tem idade inferior a 25 anos

Não existe nenhuma caso com idade superior ou igual a 40 anos, para este facto, contribui o definido na circular normativa 18/2011/UOFC emitida pela ACSS, em que casais cuja conjugue do sexo feminino tenha idade igual ou superior a 40 anos não têm critérios para financiamento de técnicas de RMA de 2ª linha (FIV ou ICSI) (49).

Segundo o Relatório de Atividades Desenvolvida pelos Centros de PMA, em 2013, publicado pelo Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida, em Dezembro de 2015 (48), e considerando apenas os centros de tratamento do SNS, 47,8% das mulheres submetidas a FIV ou ICSI, têm idade entre 35 e os 39 anos e 38,53% entre 30 e 34 anos, verificando-se, assim, valores contrários nos grupos etários referidos quando comparados os dois estudos.

Dos conjugues do sexo masculino, é também a faixa etária dos 30-34 anos a que apresenta um maior número de casos com 43,59%, seguindo-se o dos 25-29 com 32,05%.

Relativamente aos **antecedentes pessoais** dos elementos do sexo feminino, a maioria (65,38%), não apresentavam qualquer antecedente.

O Aborto foi o antecedente pessoal mais prevalente, estando presente em 14,09% de todos os casos. Também 6,4% das mulheres apresentavam mais do que 1 antecedente pessoal, sendo que as restantes apresentavam apenas 1 antecedente cada.

No sexo masculino, a grande maioria, 93,59% não apresentavam antecedentes, existindo um caso (1,28%) com 2 antecedentes e os restantes 4 (5,12%) com 1 cada.

Ao analisarmos os **fatores de infertilidade** femininos, podemos observar que em 44,87% dos casos não foi possível identificar qualquer fator.

Em 10,25% das mulheres foi encontrado mais do que um fator, para possível causa de infertilidade, sendo a causa tubar a de maior percentagem no estudo, representando 21,79 % dos casos, seguido, de muito perto, pelo fator ovulatório, com 20,51%. Já a endometriose foi um achado em 12,81% e o fator uterino em 10,25%.

Relativamente aos fatores masculinos de infertilidade, 33,33 % dos casos não apresentavam qualquer fator. Nos restantes, o fator de maior incidência foi a Teratozoospermia, com 21,79%, seguindo-se a Astenoteratozoospermia com 17,95%, a Oligoastenoteratozoospermia 10,26%, a oligospermia 7,69%, a Oligoastenozoospermia 5,13%, a Astenozoospermia 2,56% e finalmente a azoospermia com 1,28%.

Quanto à **causa final de infertilidade**, verificou-se que em 34,62% dos casos esta é atribuída ao elemento masculino do casal e em menor percentagem, 23,08% ao feminino.

Importa destacar que, causa mista, isto é causa no elemento feminino e masculino em simultâneo, foi encontrada em 32,05% dos casais e que não foi possível identificar qualquer causa em 10,26%.

De uma forma global, podemos referir que pelo menos um fator masculino esteve presente em 66,67% dos casais inférteis, estando a Teratozoospermia, caracterizada por uma percentagem inferior ao valor de referência de formas normais de espermatozoides, presente em 50% dos elementos masculinos estudados e em 75% dos 52 com fatores de esterilidade.

Releva-se que em outros estudos, apesar da frequente associação entre infertilidade e um fator feminino, problemas na função ou produção espermática, isolados ou em combinação com outros fatores são responsáveis por 35-50% de todos os casos de infertilidade (50).

O **tipo de infertilidade** com maior incidência foi a primária, revelando que 70,51% dos casais nunca conseguiram engravidar. A infertilidade secundária foi de 28,21%, em que a mulher já tendo estado grávida no passado, de termo ou não, não conseguiu engravidar novamente. De referir que 1 (1,28%) caso não apresentava dados.

Importa referir que, os valores encontrados são sobreponíveis a valores de outros estudos, em especial, o realizado na consulta de infertilidade do Hospital de São João, Porto, em 2013 (51), com 1660 casais que frequentaram a consulta entre 2005 e 2011, em que os valores foram para a primária 74% e para a secundária 26%.

A duração do **tempo de infertilidade** variou entre os 12 e mais de 61 meses, sendo a maior percentagem, 29,49%, encontrada nos casais que estiveram entre 13 e 24 meses a tentar engravidar, seguindo-se com 21,80% os que estiveram entre 25 e 36 meses.

Significativo é também os 20,5% que estiveram mais de 61 meses a tentar engravidar, podendo reafirmar a preocupação com a parentalidade existente nos casais, sendo a gravidez e o conseqüente nascimento de um filho, um dos objetivos mais desejados na vida dos casais, pelo que procuram uma solução nas consultas como fim de linha após várias tentativas.

As **técnicas de Reprodução Medicamente Assistidas** utilizadas pelos casais em estudo foram a Fertilização *In Vitro* (FIV) e a Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI), verificando-se que 66,67% foram ciclos FIV e os restantes 33,33% ICSI. Estes valores contrastam com os de 2013, do Relatório de Atividades Desenvolvida pelos Centros de PMA, (48), que nos centros de tratamento do SNS refere 43,5% ciclos para a FIV e 56,5% para a ICSI, no entanto nesse relatório os ciclo mistos FIV/ICSI foram classificados como ciclos ICSI.

Quanto aos **resultados obtidos com as técnicas de RMA**, constatou-se que a taxa de gravidez foi de 26,79% para os casais que realizaram FIV e de 32,14% para os que realizaram ICSI. Comparativamente, nos últimos dados referentes a Portugal, ano de 2013, para os serviços do SNS, a taxa de sucesso da gravidez foi de 32,2% para a FIV e de 31,3% para a ICSI (48). No estudo realizado nas consultas do Hospital de São João, em 2013, a taxa média de gravidez foi de 37,2% para a FIV e 29,9% para a ICSI (51). Na europa, dados da ESHRE, referentes ao ano de 2010, publicados em 2014, a taxa média de gravidez, nos 32 países estudados, foi de 29,2% (amplitude variação entre 24,1% e 41,1%) na FIV e de 28,8% (amplitude variação entre 23,9% e 48,9%) na ICSI (47).

Para estas diferenças poderá ter contribuído os critérios de seleção para a realização das diferentes técnicas ou, também, a dimensão das amostras em estudo.

Relacionando a **causa da infertilidade com o tratamento efetuado**, na FIV verificamos que a principal causa de infertilidade foi feminina com 31,37%, seguindo-se a mista com 29,41% e a masculina com 25,49%. Ao associarmos as duas primeiras causas podemos constatar que uma causa feminina está presente em 60,78% dos casais.

Para estes números poderá contribuir o facto de a FIV ser utilizada principalmente na presença de obstrução ou ausência de trompas, em caso de disfunção ovárica moderada a severa (52) (53) e de fator masculino não grave (52).

Desta forma, não existindo problemas de maior nos espermatozoides, estes fecundarão o ovócito, numa placa, para que o embrião resultante seja implantado na cavidade uterina. Ainda assim e analisando o número de grávidas (BHCG positivo) após realização de FIV, verificamos valores idênticos, 26,67%, independentemente da causa de infertilidade ser masculina, feminina ou mista.

Nos casais submetidos a ICSI, a causa de infertilidade com maior incidência foi a masculina, com 51,85%, seguida da mista, com 33,33% e da feminina, com 11,11%. De forma global, uma causa masculina foi encontrada em 85,18% do total dos casais.

Sabe-se que a técnica ICSI, é utilizada nos casos de fator de infertilidade masculino grave ou muito grave, em situações de falha de fecundação em ciclo FIV prévio e algumas doenças genéticas (39), sendo mundialmente usada, com sucesso, nos casos de tratamento da infertilidade masculina, resultante de oligoastenospemia severa, teratozoospermia e, mesmo, azoospermia (54).

Importa referir que, as taxas de fertilização e de gestação independentes da qualidade espermática, fazem da ICSI a técnica mais eficiente na presença de fator masculino de infertilidade (55) (56), revelando-se, também, mais eficaz quando há um reduzido número de oócitos, ou estes apresentam reduzida qualidade (55) (57).

Em concordância com o referido, nos resultados obtidos neste estudo com os casais que realizaram ICSI e engravidaram (BHCG positivo), verificou-se que os fatores masculinos e mistos apresentaram a mesma percentagem, 44,44% contra os 11,12% com fatores exclusivamente femininos.

Assim, no caso da infertilidade masculina a ICSI revela-se importante, pois perante uma alteração na concentração, mobilidade ou forma dos espermatozoides, estes não conseguem fecundar o oócito e necessitam de ser inseridos no mesmo.

Relativamente às **ocorrências obstétricas**, verificou-se que a **taxa de parto** de recém-nascidos vivos foi de 17,86% nos tratamentos com FIV e de 25,00% para os com ICSI. Comparativamente, nos últimos dados referentes a Portugal, ano de 2013, a taxa de recém-nascidos vivos nas instituições do SNS foi de 23,9% para a FIV e de 22,0% para a ICSI (48).

Importa referir que a taxa de aborto face ao número de ciclos realizados foi de 8,93% nos casais submetidos a FIV e de 7,14% para a ICSI.

Releva-se também, que os 18 nados vivos que nasceram dos 17 partos realizados, uma vez que uma gravidez era gemelar, 44,44% resultaram de cesarianas, 27,78% de partos eutócicos, 22,22% de partos com ventosa, e 5,56% de fórceps.

Quanto ao tempo de gestação dos 18 nados vivos, 55,55% apresentou-se entre 37 e 40 semanas, 27,78% com mais de 40 semanas e 16,67% com menos de 37.

Relativamente ao peso à nascença, 72,22% tinha entre 2500 e 4000 gramas, 22,22% menos de 2500 e 5,56% mais de 4000 gramas.

O sexo masculino apresentou-se em 72,22 % dos nados vivos.

Pelo exposto, o presente estudo revela-se um importante documento, que permite caracterizar uma população que recorre a um serviço de saúde e avaliar os resultados obtidos com os tratamentos de 2<sup>a</sup> linha para a sua infertilidade.

Ter um filho é encarado pelo ser humano como um objetivo de vida, em que a sua não concretização pode assumir um estigma social, com implicações na autoestima e autorrealização pessoal e familiar.

Mais do que justificar e comparar os resultados obtidos com outros estudos realizados, os mesmos podem servir de estímulo para os utentes que procuram a Unidade de Medicina Reprodutiva do Centro Hospitalar Cova da Beira, pois é visível, que com tratamentos se pode ter esperança na conceção e nascimento de um filho.

## 5. Conclusão

Terminada a análise e discussão dos resultados, sobre os 78 casais que realizaram tratamento de segunda linha para infertilidade, FIV ou ICSI, na Unidade de Medicina Reprodutiva do Centro Hospitalar Cova da Beira, no período de Outubro de 2010 a Outubro de 2014, passamos a apresentar, de forma sumária, os resultados obtidos em resposta aos objetivos do estudo, onde se constatou que:

- A maioria dos casais é casada, reside no distrito da Guarda e no concelho da Covilhã;
- O grupo etário mais frequente dos elementos do casal é o dos 30-34 anos para ambos os sexos;
- Os antecedentes pessoais, associados à infertilidade, mais frequentes no elemento do sexo feminino foi o aborto e no sexo masculino não se verificaram valores diferentes para a criptorquidia, estenose uretro-bulbar, seminoma, varicocele e orquidectomia;
- O fator de infertilidade mais frequente no sexo feminino foi o tubar e no sexo masculino a teratozoospermia;
- As causas de infertilidade foram mais frequentes no sexo masculino;
- O tipo de infertilidade mais comum foi a primária;
- O tempo de infertilidade com maior frequência é o dos 13 aos 24 meses;
- A Técnica de reprodução mais utilizada foi a FIV;
- A causa mais frequente de infertilidade nos casais que realizaram a FIV foi feminina e nos que realizaram ICSI masculina;
- A taxa de gravidez nos casais que realizaram a FIV foi de 26,79% e na ICSI 32,14%;
- A taxa de partos com recém-nascidos vivos foi de 17,86% nos casais que realizaram FIV e de 25,00% nos que realizaram ICSI.
- Nas grávidas a causa final de infertilidade mais frequente nos casais que realizaram a ICSI foi masculina e nos que realizaram FIV não existiu diferenciação entre masculina, feminina e mista;
- Nos recém-nascidos vivos, 72,22% eram do sexo masculino, e 72,22% pesava, à nascença, entre 2500 e 4000 gramas.

Face ao percurso realizado e aos resultados obtidos, pensamos ter atingido os objetivos propostos, revelando-se este trabalho, estimulante e gratificante.

O mesmo contribuiu para uma reflexão académica, tendo por base a execução metodológica de um trabalho de investigação e, também, poderá contribuir para que os profissionais que desempenham funções na Unidade de Medicina Reprodutiva do Centro Hospitalar Cova da Beira conheçam as características dos casais que aí realizaram tratamento de segunda linha para a sua infertilidade, bem como os resultados obtidos com os tratamentos efetuados, uma vez que os dados clínicos se apresentam de forma agrupada.

Concluído este trabalho, embora os resultados obtidos sejam comparáveis com outros estudos realizados a nível nacional e internacional, os mesmos poderão estar condicionados pela dimensão da amostra em estudo.

Tratando-se de um estudo transversal, que pretende conhecer as características da população num determinado momento, seria pertinente, em termos futuros, a realização de um estudo longitudinal envolvendo os utentes que recorrerem à Unidade de Medicina Reprodutiva do Centro Hospitalar Cova da Beira, de forma a ter um conhecimento mais abrangente do percurso clínico que realizam, envolvendo entre outras variáveis, os tipos de tratamentos efetuados e número de tentativas.

Conhecer os resultados dos estudos, mais do que caracterizar as populações, permite através da sua divulgação, criar a esperança nas pessoas com infertilidade de que a sua situação pode ter tratamento e que estas podem conceber um filho. Este trabalho, também poderá ter esse objetivo.

## Bibliografia

1. JC, Isaacs. The patient voice in infertility. *WHONN Lifelines*. 2005, Vol. 9(5), pp. 363-4.
2. *Current Practices and Controversies in assisted reproduction*. World Health Organization. 2002.
3. Boivin, Jacky, et al. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Human Reproduction*. 2007, Vol. 22 (6), pp. 1506-1512.
4. Mascarenhas, MN., et al. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. *PLoS Med*. 2012, Vol. 9(12).
5. Zegers-Hochschild, F, et al. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Glossary on ART Terminology. *Human Reproduction*. 2009, Vol. 24, pp. 2683-2687.
6. Templeton, A. Infertility and the establishment of pregnancy-overview. *Br.Med Bull*. 2000, Vol. 56(3), pp. 577-87.
7. Rostad, B., Shei, B., Sundby, J. Fertility in Norwegian women: results from a population-based health survey. *American Journal of Public Health*. 2006, Vol. 34, pp. 5-10.
8. Gunnell, D. Edwings, P. Infertility prevalence, needs assesment and purchasing. *Journal of Public Health Medicine*. 1994, Vol. 16, pp. 29-35.
9. Carvalho, JS. e Santos, A. Estudo Afrodite: Caracterização da Infertilidade em Portugal. 2009.
10. Morice, P, et al. History of Infertility. *Human Reproduction Update*. 1995, Vol. 1(5), pp. 497-504.
11. Figueiredo, H. A procriação medicamente assistida e as gerações futuras. *Gráfica de Coimbra*. 2005.
12. Edwards, R.G. Introduction: the beginnings of human in vitro fertilization. [autor do livro] D.K., Weissman, A., Howles, C.M. e Shoham, Z. Gardner. *Textbook of Assisted Reproductive Techniques, Laboratory and Clinical Perspectives*. 2. London : Taylor and Francis, 2004, pp. 1-16.
13. Davajan, V. e Israel, R. Diagnosis and medical treatment of infertility. [autor do livro] A. L. Stanton e C. Dunkel-Schetter. *Infertility: Perspectives from Stress and Coping Research*. s.l. : New York: Plenum Press, 1991, pp. 17-28.

14. Boyle, K.E., Vlahos, N e Jarow, J.P. Assisted reproductive technology in the new millennium: Part II. *Urology*. 2004, pp. 217-224.
15. World Health Organization . *Manual for the Examination of Human Semen Fifth Edition*. 2010.
16. Johannes Ott, Stefan Wirth, K.Nouri, C.Kurz. Luteinizing hormone and androstenedione are independent predictors of ovulation after laparoscopic ovarian drilling: a retrospective cohort study. *Reproductive Biology and Endocrinology*. Dec 2009, (7):153.
17. Legro RS, Azziz R, Giudice L. A twenty-first century research agenda for polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006, Vol. 20(2), pp. 331-6.
18. Norman RJ, et al. Polycystic ovary syndrome. *Lancet*. 2007, Vol. 370(95 88), pp. 685-97.
19. Nestler, J.E. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2008, Vol. 358(1), pp. 47-54.
20. Demirel A., Gurgan T. Comparison of different gonadotrophin preparations in intrauterine insemination cycles for the treatment of unexplained infertility: a prospective, randomized study. *Human Reproduction*. 2007, Vol. 22(1), pp. 97-100.
21. Hartog JE, Morré SA, Land JA. Chlamydia trachomatis - associated tubal factor subfertility: immunogenetic aspects and serological screening. *Hum Reprod Update*. 2006, Vol. 12 (6), pp. 719-730.
22. Baczynska A, Funch P, Fedder J. Morphology of human Fallopian tubes after infection with *Mycoplasma genitalium* and *Mycoplasma hominis* - in vitro organ culture study. *Hum Reprod*. 2007, Vol. 22 (4), pp. 968-979.
23. Rhoton-Vlasak, AMD. Infections and Infertility. *Prim Care Update Ob Gyns*. 2000, Vol. 7 (5), pp. 200-2006.
24. Mardh, PA. Tubal factor infertility, with special regard to chlamydial salpingitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2004, Vol. 17, pp. 49-52.
25. Carvalho, João Luís. Infertilidade. [autor do livro] Carlos Freire de Oliveira. *Manual de Ginecologia*. s.l. : Permanyer Portugal, 2009, Vol. I, 28, pp. 3-72.
26. Timothy, N. et al. Evaluation of the infertile Female. *Infertility and assisted reproduction*. s.l. : Cambridge University Press, 2007, pp. 55-69.
27. Nogueira, Antonio Alberto. Endometrial polyps. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005, Vol. 27(5), pp. 289-92.
28. Serdar E. Bulun, M.D. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2009, Vol. 360, pp. 268-279.

29. Lobo, RA. Infertility-Etiology, Diagnosis Evaluation, Management, Prognosis. *Comprehensive Gynecology*. s.l. : Mosby Elsevier, 2007, 41, p. 1001.
30. Low, WY, Edelmann , RJ e Sutton, C. A psychological profile of endometriosis patients in comparison to patients with pelvic pain of other origins. *J Psychosom Res*. 1993, Vol. 37(2), pp. 111-116.
31. American Society of Reproductive Medicine. Classification of Endometriosis. *Fertil Steril*. 67, 1997, pp. 817-821.
32. Simon, C, et al. Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in vitro fertilization and oocyte donation. *Hum Reprod*. 1994, pp. 725-9.
33. Arici, A, et al. The effect of endometriosis on implantation; Results from the Yale University in vitro fertilization and embryo transfer program. *Fertil Steril*. 1996, Vol. 65, pp. 603-7.
34. Lessey, BA, et al. Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis. *J clin Endocrinol Metab*. 79, 1994, pp. 643-9.
35. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. The Investigation and management of endometriosis . *Green-Top Guideline No 24*. 2006.
36. Moore , J, et al. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 20, 2002, pp. 630-634.
37. A. Jungwirth, T. Diemer, G.R. Dohle, A. Giwercman, Z. Kopa, C. Krausz, H. Tournaye. Guidelines of Male Infertility. *European Association of Urology*. 2012.
38. Guidelines of Male Infertility. *European Association of Urology*. 2012.
39. Direcção Geral de Saúde. SAÚDE REPRODUTIVA: Infertilidade Cuidados de Saúde Hospitalares. 2010. Vol. 004/201.
40. World Health Organisation. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. *Fertil Steril*. 1992, Vol. 57(6), pp. 1289-93.
41. World Health Organization. *WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male*. Cambridge : Cambridge University Press, 2000.
42. Argawal A, Deepinder F, Cocuzza M, et al. Efficacy of varicolectomy in improving semen parameters: new meta-analytical approach. *Urology*. 2007, Vol. 70(3), pp. 532-8.
43. Ferlin A, Speltra E, Patassini C, Pati MA, Garolla A, Caretta N, Foresta C. Heat shock protein and heat shock factor expression in sperm: relation to oligozoospermia and varicocele. *J Urol*. Vol. 183, pp. 1248-1252.

44. Yavetz H, Harash B, Paz G, et al. Cryptorchidism: incidence and sperm quality in infertile men. *Andrologia*. 1992 Sep-Oct, Vol. 24(5), pp. 293-7.
45. Wilkerson ML, Bartone FF, Fox L, et al. Fertility potential: a comparison of intra-abdominal and intracanalicular testes by age groups in children. *Horm Res*. 2001, Vol. 55(1), pp. 18-20.
46. Giwercman A, Hansen LL, Skakkebaek NE. Initiation of sperm production after bilateral orchiopexy: clinical and biological implications. *J Urol*. 2000, Vol. 163(4), pp. 1255-6.
47. Kupka, M.S., et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHRE. *Human Reproduction*. 2014, Vol. 29, pp. 2099-2113.
48. Assistida, Conselho Nacional de Procriação Medicamente. Relatório de Atividades Desenvolvida pelos Centros de PMA EM 2013. Dezembro de 2015.
49. Saúde, Administração Central do Sistema de. Circular Normativa Nº18/2011/UOFC. 2011.
50. Silverberg, K.M. e Turner, T. Evaluation of Sperm. [autor do livro] D.K. Gardner, et al. *Textbook of Assisted Reproductive Technologies*. 3º . London : Informa Healthcare, 2009.
51. Cardona, Diana Raquel V. *Estudo Epidemiológico da Infertilidade: Prevalência e importância médico legal. Amostra da Consulta de infertilidade do Hospital de São João, Porto*. Universidade do Porto- Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. 2013.
52. Galán, A, et al. Inseminación de los ovócitos. [autor do livro] J. Remohí, et al. *Manual práctico de esterilidad y reproducción humana. Laboratorio de reproducción asistida*. 3º Edición. Madrid : McGrawHill, 2008.
53. Gianaroli, L., et al. Best practices of ASRM and ESHRE: a journey through reproductive medicine. *Fertility and Sterility*. 2012, pp. 1380-1394.
54. Abdelmassih, Roger. Aspectos gerais da reprodução assistida. *Bioética*. 2001, Vol. 9, pp. 15-24.
55. Mansour, R. Intracytoplasmatic sperm injection: a state of the art technique. *Human Reproduction Update*. 1998, pp. 43-56.
56. Tournaye, H.J. e Cohlen, B.J. Management of male-factor infertility. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2012, pp. 769-775.
57. Palermo, G.D., et al. Development and current applications of assisted fertilization. *Fertility and Sterility*. 2012, pp. 48-59.
58. Lunefeld, B e Steirteghem, A.V. Infertility in the third millennium: implications for the individual, family and society: condensed meeting report from the Bertarelli Foundation's second global conference. *Human Reproduction*. 2004, Vol. 10 (4), pp. 317-326.

