U.PORTO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DA INFERTILIDADE
PREVALÊNCIA E IMPORTÂNCIA MÉDICO-LEGAL

Amostra da consulta de infertilidade do Hospital de São João, Porto

Diana Raquel Veloso Cardona

Dissertação do Mestrado em Medicina Legal

2013

DIANA RAQUEL VELOSO CARDONA

ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DA INFERTILIDADE

PREVALÊNCIA E IMPORTÂNCIA MÉDICO-LEGAL

Amostra da consulta de infertilidade do Hospital de São João, Porto

Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em Medicina Legal submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto

Orientador – Prof. Dr. Mário Sousa
Categoria – Professor Catedrático e Diretor do Laboratório de Biologia Celular
Afiliação – Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto

Co-Orientador - Prof. Dra. Maria José Carneiro de Sousa Pinto da Costa
Categoria: Prof. Associada Convidada, Diretora do Curso do Mestrado em Medicina Legal
Afiliação: INML do Norte (Chefe do Serviço de Patologia Forense); ICBAS

AGRADECIMENTOS

Serve este espaço para agradecer a todos os que de algum modo me ajudaram ao longo do Mestrado, contudo não me posso dirigir a todos eles pelo que deixo apenas algumas palavras de gratidão e reconhecimento.

Agradeço do fundo do coração à Professora Doutora Maria José Carneiro de Sousa Pinto da Costa pelo apoio dado ao longo do curso e pela amizade demonstrada e ao Professor Doutor José Pinto da Costa pelas palavras sábias que ia proferindo nas suas interessantes aulas e pela maneira com que sempre me fez olhar para o *Conhecimento* como algo maravilhoso cativando-me e fazendo-me seguir em direcção a ele.

Ao Professor Doutor Mário Sousa pela sua orientação do projeto, pelo espirito critico, por toda a ajuda prestada, por nunca me deixar esmorecer por mais dificuldade que tivesse em continuar no mestrado e pela sua total disponibilidade.

A todos os elementos da equipa da Unidade de Medicina de Reprodução do Hospital de São João, Porto, em especial ao Professor Doutor Pedro Xavier, Doutora Sónia, Enfermeira Cláudia e Enfermeira Cristina pela simpatia com que sempre me receberam e claro, às Biólogas Renata Leite, Andreia Carvalho e Cíntia Campos pela boa vontade em me acolher, pela ajuda disponibilizada, pelos ensinamentos que me deram e pelas suas amizades.

Aos meus amigos pela amizade e afeto.

Ao Vasco um agradecimento especial pela sua enorme compreensão ao longo de todo este processo, pela sua presença nos momentos bons e menos bons, pelas noites de trabalho, pelas suas palavras meigas, carinhosas e de incentivo com que sempre me recebeu, mesmo que o dia tivesse corrido menos bem.

Por fim, à minha família, em especial aos Meus Pais, José e Estela, e às Minhas Irmãs, Beatriz e Matilde, por acreditarem em mim em tudo o que faço e por tudo o que me ensinaram nestes vinte e cinco anos, espero recompensar-vos daqui para a frente.

Obrigada por tudo!

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS 5
RESUMO 13
ABSTRACT 15
INTRODUÇÃO 17
1. Conceitos gerais 17
2. Fertilidade feminina 19
3. Causas de infertilidade feminina 20
4. Fertilidade masculina 25
5. Causas de infertilidade masculina 26
6. Fertilização, desenvolvimento embrionário e implantação 31
7. O efeito da idade 32
8. Estilo de vida e infertilidade 33
9. Diagnóstico da infertilidade 34
10. Tratamentos e técnicas de RMA 37
11. Implicações médico-legais 43
OBJETIVOS 48
METODOLOGIA 49
RESULTADOS 51
DISCUSSÃO 66
BIBLIOGRAFIA 73
ANEXO A 84

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 Faixa etária das mulheres 51
Gráfico 2 Distribuição dos casais por distrito de residência.....52
Gráfico 3 Distribuição de casais por concelho (Porto).....53
Gráfico 4 Profissão das mulheres em estudo.....54
Gráfico 5 Profissão dos homens em estudo.....54
Gráfico 6 Distribuição dos casais pelo índice de massa corporal das mulheres.....55
Gráfico 7 Percentagem de casais fumadores e não fumadores 55
Gráfico 8 Número de cigarros fumados pelos casais por dia 56
Gráfico 9 Quantidade de álcool ingerida diariamente.....56
Gráfico 10 Tipo de infertilidade 57
Gráfico 11 Distribuição dos fatores de infertilidade pelos 1660 casais 57
Gráfico 12 Evolução dos principais fatores de infertilidade ao longo dos últimos anos 58
Gráfico 13 Percentagem de ciclos realizados entre 2005 e 2011.....59
Gráfico 14 Percentagem de ciclos realizados por ano 59
Gráfico 15 Relação entre ciclos efetuados e ciclos com gravidez clinica 60
Gráfico 16 Evolução do número de ciclos efectuados com sucesso ao longo do estudo .61
Gráfico 17 Principal causa de infertilidade nos ciclos FIV 62
Gráfico 18 Principal causa de infertilidade nos ciclos ICSI.....62
Gráfico 19 Principal causa de infertilidade nos ciclos DGPI 62
Gráfico 20 Principal causa de infertilidade nos ciclos IIU 63
Gráfico 21 Principal causa de infertilidade nos ciclos IO 63
Gráfico 22 Principal causa de infertilidade nas grávidas que realizaram FIV 64
Gráfico 23 Principal causa de infertilidade nas grávidas que realizaram ICSI 64
Gráfico 24 Principal causa de infertilidade nas grávidas que realizaram DGPI 65
Gráfico 25 Principal causa de infertilidade nas grávidas que realizaram IIU 65
Gráfico 26 Principal causa de infertilidade nas grávidas que realizaram IO 65

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 Hipóteses do estudo 49
Tabela 2 Estado civil 51
Tabela 3 Faixa etária das mulheres 84
Tabela 4 Distribuição dos casais por distrito de residência 85
Tabela 5 Distribuição de casais por concelho (Porto) 86
Tabela 6 Profissão das mulheres 87
Tabela 7 Profissão dos homens 87
Tabela 8 Distribuição das mulheres pelo indice de massa corporal 88
Tabela 9 Percentagem de casais fumadores e não fumadores 88
Tabela 10 Numero de cigarros fumados em média pelos casais por dia 88
Tabela 11 Consumo de álcool pelo casal 89
Tabela 12 Tipo de infertilidade 89
Tabela 13 Distribuição dos fatores de infertilidade pelos casais em estudo 89
Tabela 14 Causa de infertilidade entre 2005 e 2011 90
Tabela 15 Percentagem de ciclos realizados 91
Tabela 16 Número de ciclos realizados por ano 92
Tabela 17 Percentagem de grávidas por ciclos efetuados 93
Tabela 18 Principal causa de infertilidade nos ciclos FIV 94
Tabela 19 Principal causa de infertilidade nos ciclos ICSI 95
Tabela 20 Principal causa de infertilidade nos ciclos DGPI 96
Tabela 21 Principal causa de infertilidade nos ciclos IIU 97
Tabela 22 Principal causa de infertilidade nos ciclos IO 98
Tabela 23 Principal causa de infertilidade nas grávidas por FIV 99
Tabela 24 Principal causa de infertilidade nas grávidas por ICSI 100
Tabela 25 Principal causa de infertilidade nas grávidas por DGPI 101
Tabela 26 Principal causa de infertilidade nas grávidas por IIU 102
Tabela 27 Principal causa de infertilidade nas grávidas por IO 103

ABREVIATURAS

DGPI	Diagnóstico genético pré-implantatório
FIV	Fertilização *in vitro*
FSH	Hormona estimuladora de folículos
GnRH	Hormona libertadora de gonadotrofinas
ICSI	Injeção intracitoplasmática de espermatozóides
IIU	Inseminação intra-uterina
IMC	Índice de massa corporal
IO	Indução da ovulação
IVG	Interrupção voluntária da gravidez
LH	Hormona luteinizante
OMS	Organização Mundial de Saúde
QT	Quimioterapia
RMA	Reprodução medicamente assistida
RMN	Ressonância magnética nuclear
RT	Radioterapia
SOP	Síndrome dos ovários poliquísticos
TAC	Tomografia axial computorizada
TESE	Técnica de extração testicular de espermatozóides

RESUMO

A infertilidade é cada vez mais um problema existente na nossa sociedade e as técnicas de Reprodução Medicamente Assistida (RMA) têm sido a solução para muitos casais que não conseguem conceber os seus filhos. Sendo práticas que têm vindo a ser muito utilizadas, torna-se necessário estudá-las cada vez mais de modo a responder adequadamente, e individualmente, a cada casal que surja nas clínicas ou hospitais.

Objetivos. O objetivo deste estudo é caracterizar os casais que apresentam problemas de infertilidade e analisar qual a técnica mais adequada a determinado fator de infertilidade.

Métodos: Realizou-se um estudo epidemiológico retrospetivo com base em 1660 casais que iniciaram consultas de infertilidade no Hospital de São João, no Porto, entre 1 de Janeiro de 2005 e 31 de Dezembro de 2011.

Resultados: De 1660 casais, 68,9% pertenciam ao distrito do Porto, sendo o concelho da Maia o de maior incidência desse distrito com 15,8% dos casos. Sendo a obesidade um fator importante na reprodução verificou-se que 53,5% estão em eutrofia e as restantes têm um IMC desaconselhado. Foram registados 1228 casais com infertilidade primária, estando a principal causa de infertilidade relacionada com fatores masculinos, em 44,3% dos casos. De 2245 ciclos realizados 59,8% foram ICSI e 21,4% FIV. Nos ciclos FIV a principal causa tinha origem feminina com 38% enquanto que 53,2% dos ciclos ICSI deveram-se a fatores masculinos. As maiores taxas de gravidez ocorreram no ciclos FIV com causa feminina (40,8%) e nos ciclos ICSI com causa masculina (57,4%).

Discussão: Existem métodos possíveis para a conceção em casais inférteis, devendo cada casal ser estudado e analisado individualmente de modo a realizar um diagnóstico o mais preciso possível e consequentemente um tratamento mais adequado.

ABSTRACT

Background. Infertility is increasingly a problem that exists in our society and the Medically Assisted Reproduction Techniques (ART) have been the solution for many couples who cannot conceive their children. As practices have come to be widely used, it becomes necessary to study it increasingly to respond appropriately and individually for each couple to arise in clinics or hospitals.

Aim. The aim of this study is to characterize the couples who have infertility problems and analyze which technique is more suitable to a particular factor infertility.

Method. It was realized a retrospective and epidemiological study based on 1660 couples infertility that beginning their consultations at the Hospital de São João, in Porto, between 2005 and 2011.

Results. Of 1660 couples 68.9% belong to the district of Porto, and the municipality of Maia the highest incidence of this district with 15.8% of cases. Obesity is an important factor in reproduction and it was found that 53.5% are eutrophic and the rest have a BMI inadvisable. Were recorded 1228 couples with primary infertility, being the main cause of infertility due to male factors, with 44.3% of cases. In 2245 cycles were performed 59.8% by ICSI and 21.4% by IVF. In IVF cycles the main cause was the female with 38% and 53.2% of ICSI cycles were due to male factors. The highest pregnancy rates occurs in IVF cycles in the feminist cause (40.8%) and in ICSI cycles with male cause (57.4%).

Discussion. There are possible methods for designing in infertile couples, and each couple must be studied and analyzed individually in order to achieve a more accurate diagnosis and consequently appropriate treatment.

INTRODUÇÃO

1. Conceitos gerais

Uma das preocupações médicas é conseguir avaliar e tratar a infertilidade, e nas últimas décadas houve uma evolução terapêutica e técnica no sentido de ajudar os casais inférteis. A par desta evolução foram surgindo discussões acerca da aplicação destas novas tecnologias, desde implicações éticas a implicações religiosas.

A inseminação intra-uterina foi introduzida em Portugal pelo Prof. Dr. Alberto Barros em Maio de 1985. Em 1978 a fecundação in-vitro (FIV) foi desenvolvida em Inglaterra e em Julho de 1985 foi introduzida em Portugal no Hospital de Santa Maria em Lisboa pela equipa do Prof. Dr. Pereira Coelho. Foi no ano de 1972 que foi desenvolvida na Bélgica a microinjeção intracitoplasmática de espermatozóides (ICSI), depois em França (1993) com o Dr. Jan Tesarik e o Prof. Dr. Mário Sousa e introduzida em Portugal em 1994 pelo Prof. Dr. Alberto Barros e o Prof. Dr. Mário Sousa. O diagnóstico genético pré-implantação foi iniciado em Londres em 1992 e depois introduzido em Portugal pelo Prof. Dr. Mário Sousa e pelo Prof. Dr. Alberto Barros (Sá et al., 2006).

No seu conjunto as técnicas de tratamento de situações de infertilidade conjugal com apoio laboratorial passaram a ser designadas por Reprodução Medicamente Assistida (RMA).

A utilização clínica destas metodologias sofreu grande expansão em todo o mundo, estimando-se que já tenham nascido mais de 5 milhões de crianças como resultado do seu uso (ICMART, 2009; EIM, 2012; ESHRE ART fact sheet, 2012). Este valor torna bem evidente que este conjunto de técnicas tem uma enorme relevância social. Com a análise dos resultados europeus publicados anualmente, Portugal encontra-se num patamar técnico-científico semelhante ao dos países mais desenvolvidos. Tal deveu-se não só ao empenho e qualidade dos pioneiros da RMA mas também ao bom desempenho de grupos de profissionais de várias áreas clínicas e Hospitais públicos.

A organização mundial de Saúde (OMS), define infertilidade como “a incapacidade de conseguir uma gravidez depois de, pelo menos, um ano de atividade sexual regular sem proteção” ou “a impossibilidade de levar a cabo a gravidez até ao parto”, considerando como proteção o uso de qualquer método contracetivo, sendo então considerada uma doença (OMS).

Os humanos, comparativamente à maior parte das espécies animais, têm uma fertilidade natural relativamente baixa. Apenas 50% dos casais férteis terão concebido num prazo de três meses, 75% em seis meses e 90% em doze meses, aumentado esta

percentagem para 95% em dois anos (Wardle e Cahill, 2005; Gnoth et al., 2005; Rostad et al., 2006; Boivan et al., 2007; Wilkes et al., 2009; Stirnemann et al., 2013).

Estima-se que, no mundo Ocidental, a infertilidade afete cerca de 15% dos casais. (Templeton, 2000). Vários estudos sobre a prevalência de infertilidade já foram realizados na Europa e os valores oscilam entre os 6,6% (Rostad et al., 2006) e os 26,4% (Gunnell e Edwings, 1994). Em 2009 foi realizado um estudo com o objetivo de caracterizar a infertilidade em Portugal e segundo este, a prevalência da infertilidade ao longo da vida situa-se entre os 9 e os 10% e apenas 43 a 48% das mulheres com infertilidade ao longo da vida recorrem a consulta médica, sendo apenas 25% as que realizam ciclos de procriação medicamente assistida e 31% desconhece a causa do seu problema (Carvalho e Santos, 2009). Muitos casais adiam a procura de aconselhamento médico porque lhes é difícil aceitar que poderão ter algum problema ou porque estão preocupados com o facto de ter que responder a algumas perguntas do seu foro íntimo. Contudo, nos últimos anos a procura de aconselhamento tem vindo a aumentar não se podendo afirmar com isto que a infertilidade está a aumentar (Wardle e Cahill, 2005).

Após todos estes estudos surgem várias questões nomeadamente quais os fatores que poderão causar infertilidade ou que tipo de técnica se adequa a um casal que conhece a sua causa. As respostas a estas questões poderão contribuir para solucionar o problema do casal de modo mais rápido e eventualmente com menos custos, tendo sido este estudo realizado no sentido de tentar dar resposta a estas questões. Para isto torna-se necessário compreender melhor o que é a infertilidade.

Existem dois tipos de infertilidade: primária e secundária. Infertilidade primária é o termo usado na medicina de reprodução para uma mulher (casal) que nunca engravidou e infertilidade secundária aplica-se às mulheres (casais) que não estão a conseguir engravidar mas que já estiveram grávidas no passado, de termo ou não (Lunefeld e Steirteghem, 2004; Hickman et al., 2008).

Os progressos na tecnologia médica têm dado esperança a muitos casais inférteis, especialmente nos países mais desenvolvidos. A introdução das técnicas de RMA tornou-se o avanço mais significativo no tratamento da infertilidade, tanto masculina como feminina. Desde o relato da primeira criança concebida por FIV (Steptoe e Edwards, 1978) que muitas outras técnicas foram desenvolvidas e consequentemente milhões crianças foram assim concebidas (ESHRE fact sheet 2012).

2. Fertilidade feminina

Foliculogénese e ovulação

Para se poder realizar um diagnóstico de infertilidade tem que se compreender primeiro o processo normal de uma gravidez. Todos os meses é libertado um óvulo de um dos ovários da mulher como parte de um ciclo menstrual normal (duração em média de cerca de 28 dias) devido a hormonas produzidas no cérebro e pelos próprios ovários. O hipotálamo produz a hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH), a hipófise produz a hormona estimuladora de folículos (FSH) e a hormona luteinizante (LH), por sua vez o estrogénio e a progesterona são produzidos nos ovários. No início do ciclo menstrual, os níveis de estrogénio e de progesterona são baixos e a GnRH estimula a secreção da FSH pela hipófise. A FSH estimula um ovócito a desenvolver-se dentro de um folículo num ovário. Em cada ciclo menstrual, cerca de dez pequenos folículos de ovócitos alcançam o tamanho e a maturidade com os quais poderão responder à FSH. Contudo, geralmente apenas um se irá tornar o folículo maior e dominante naquele ciclo, aquele que se destina a ovular. Todos os outros morrem por apoptose (atrésia). À medida que o folículo dominante cresce, produz cada vez maiores quantidades de estrogénio que entram na corrente sanguínea. O estrogénio tem uma ação direta sobre o revestimento da cavidade uterina (endométrio), tornando-o mais espesso para a preparação de uma possível gravidez. Após dez a doze dias quando os níveis de estrogénio na corrente sanguínea atingem um nível crítico, a hipófise liberta LH, que age sobre o folículo e o ovócito para os preparar para a ovulação. A LH atinge o seu pico na corrente sanguínea em poucas horas e despoleta a ovulação no prazo de cerca de trinta e seis a quarenta e duas horas. Na fase de ovulação o folículo rompe, libertando o ovócito maduro para a trompa do Falópio.

No ovário, após a ovulação, a parede do folículo cede, depois amadurece numa pequena massa de tecido amarelo que começa a produzir progesterona e estrogénio. A progesterona aumenta o fornecimento de sangue ao endométrio. O endométrio torna-se mais túrgido, adquire, no epitélio, capacidades membranares para a receção do embrião e de secreções mucosas para a cavidade uterina e aumenta as reservas de glicose que serão utilizadas por um embrião em desenvolvimento.

O óvulo pode ser fertilizado durante vinte e quatro horas após a ovulação. Se encontrar espermatozóides na trompa do Falópio é provável que ocorra fertilização. Se o ovócito não for fertilizado, ou se for fertilizado mas não se conseguir implantar no útero, o endométrio é libertado como período menstrual cerca de catorze dias após a ovulação (Wardle e Cahill, 2005; Makrigiannakis e Rolaki, 2007).

3. Causas de infertilidade feminina

Síndrome do Ovário Poliquístico

As mulheres com ovários poliquísticos apresentam sinais e sintomas que levantam a sua suspeita, como obesidade, pilosidade aumentada, acne e/ou irregularidades menstruais. No síndrome do ovário poliquístico (SOP), os quistos impedem a formação de ovócitos maduros ou mesmo a ovulação porque respondem aos níveis hormonais e crescem, ocupando o espaço livre necessário para o desenvolvimento do ovócito. Em termos gerais, a glândula supra-renal e os ovários produzem quantidades excessivas das chamadas hormonas masculinas (androgénios), o que dá origem a uma produção anormalmente elevada da LH e a uma produção anormalmente baixa da FSH. Consequentemente, os ovários enchem-se de quistos de folículos imaturos que não conseguem produzir óvulos. O diagnóstico do SOP faz-se por ecografia e doseamentos hormonais dos androgénios (aumentados). A adolescente com SOP deve efetuar medicação inibidora dos androgénios, para não sofrer insuficiência prematura do ovário. Na idade de desejar engravidar, e se tal não ocorrer espontaneamente, a mulher pode recorrer a celioscopia (endoscopia da cavidade abdominal) para cauterizar os quistos. Nos casos ligeiros, basta medicação com análogos da GnRH (Gurgan e Demirol, 2007; Yarali et al., 2007).

Insuficiência ovárica prematura

A insuficiência ovárica prematura é um síndrome de amenorreia inexplicada, com aumento dos níveis séricos de FSH e de LH e que ocorre antes dos 40 anos. Geralmente inicia-se na fase jovem da reprodução. Tem sido associado com mutações genéticas no cromosoma X (Dixit et al., 2010)

Endometriose

A endometriose é uma doença em que existem focos de endométrio espalhados em várias regiões do corpo sendo as zonas mais frequentes os ovários (quistos hemorrágicos que impedem o crescimento folicular), as trompas de Falópio (pode provocar obstrução) e a cavidade abdominal . A mulher apresenta dores muito fortes antes da menstruação, durante a menstruação ou nas relações sexuais, e hemorragias catameniais abundantes, mas também pode surgir sem sintomatologia. Os casos pouco

graves de endometriose têm um efeito mínimo sobre a fertilidade. Em casos mais graves, podem formar-se aderências ou tecido cicatricial, que têm um impacto negativo marcado sobre a fertilidade. A endometriose causa disfunção ovulatória porque os focos ectópicos respondem aos níveis hormonais como se fossem o endométrio uterino, desregulando o ovário. Por celioscopia estes focos podem ser destruídos por coagulação. No caso de quistos endometriais do ovário (endometrioma), a exérese cirúrgica tenta ser conservadora e se a doença for bilateral, tenta-se poupar um dos ovários e tentar supressão com medicação usando análogos da GnRH até se conseguir o bebé (Botros et al., 2007; Garcia-Velasco e al., 2007; May et al., 2010).

Os focos ectópicos de endométrio podem surgir durante o desenvolvimento fetal ou após a menstruação, não se conhecendo se depende de causas genéticas ou se está ligada a fatores tóxicos ambientais. A teoria mais consensual (mas não demonstrada) sobre a causa da endometriose afirma que o sangue menstrual flui para as trompas de Falópio durante a menstruação, levando à formação de tecido endometrial fora do útero, que não é removido pelos mecanismos de reciclagem do organismo. Contudo não explica a existência de focos em locais distantes como pulmões e cérebro, que poderá ser devida ao défice de migração na vida fetal ou a focos que lançam células para a corrente sanguínea, tal como metástases. Existe uma teoria ainda não demonstrada que defende a possibilidade de ocorrência de uma resposta imunológica. As células libertadas durante uma resposta imunológica (macrófagos) devido à presença de tecido endometrial fora do útero podem, segundo esta teoria, destruir os ovócitos, espermatozóides ou embriões (May et al., 2010).

Obstrução tubar

A obstrução das trompas deve-se geralmente a uma infeção genital, frequentemente assintomática. Por vezes, a infeção das trompas causa uma inflamação aguda (salpingite) seguida de dilatação das trompas (hidrosalpinge) que obriga à sua remoção cirúrgica (salpingectomia). Noutros casos, deve-se à laqueação das trompas como método anticoncetivo (Timothy et al., 2007).

Muco cervical incompetente

A cavidade vaginal encontra-se protegida pelo muco que reveste o colo uterino. Este muco cervical é responsável pela seleção dos espermatozóides mas se este não for competente, os espermatozóides não conseguem penetrar na cavidade uterina. Um

muco cervical normal é um requisito essencial para uma fertilização bem sucedida. Muitas mulheres detetam uma alteração na consistência do muco cervical durante o ciclo menstrual. Na altura da ovulação, o muco cervical é transparente, abundante e pouco espesso, facilitando a passagem dos espermatozóides para o útero. Porém, fora do período fértil, este muco atua como uma barreira e apresenta-se mais espesso e ácido. Embora o muco proteja o útero de infeções, os espermatozóides não conseguem sobreviver num ambiente ácido. Em alguns casos, as glândulas que produzem as secreções cervicais podem estar lesadas devido a uma infeção ou intervenção cirúrgica, o que poderá eventualmente causar anomalias no muco (Timothy et al., 2007).

Anomalias do cariótipo

O cariótipo é a análise dos 46 cromossomas que todos nós possuímos nas células do corpo. Esta análise efetua-se nos leucócitos obtidos por punção venosa. A alteração do número ou da estrutura dos cromossomas está associado com a insuficiência prematura do ovário, disfunção ovulatória, produção de ovócitos imaturos, produção de ovócitos morfológica e/ou geneticamente anormais, anomalias do desenvolvimento embrionário, falhas da implantação, abortamentos de repetição e anomalias fetais (Handyside, 2010; Mastenbroek et al., 2011).

Patologia uterina

Fibromiomas. Os fibromiomas são tumores benignos do músculo liso (miométrio) do útero. Podem impedir a gravidez por ocupação de espaço e, se fizerem proeminência na cavidade uterina, dificultam a implantação e podem induzir abortamento.
Pólipos. São tumores benignos pediculados do endométrio. Causam frequentemente hemorragias, impedem a implantação devido a ocuparem espaço e a desencadearem inflamação, e podem induzir abortamento.
Hiperplasia benigna do endométrio. Por desregulação hormonal ou infecção crónica, o endométrio pode espessar de tal modo que impede a implantação ou induz abortamento.
Hipoplasia do endométrio. Se o endométrio não crescer (12-14 mm) na altura da implantação, a gravidez dificilmente poderá ocorrer. Deve-se a défices hormonais ou a mutações genéticas dos receptores das hormonas esteróides para a progesterona e os estrogénios.

Endometrite. As infecções silenciosas do endométrio são frequentes, sendo geralmente causadas por bactérias de transmissão sexual ou pós-curetagem (micoplasma, clamídea, listeria). Em casos menos frequentes, pode ser devida à infecção persistente pelo parasita protozoário toxoplasma ou pelo vírus do colo uterino HPV (vírus do papiloma humano). Estas infecções impedem a implantação e podem causar abortamento.
Sinéquias. São aderências (cicatrizes) do endométrio, geralmente secundárias a infecções genitais ou à curetagem (raspagem) não hospitalar do endométrio para interrupção da gravidez. Dificultam a implantação e podem induzir abortamento (Timothy et al., 2007).

Tumores malignos

Os tumores malignos obrigam frequentemente à remoção cirúrgica do órgão, a quimioterapia (QT) e a radioterapia (RT). Quer a QT, quer a RT (se for pélvica), são agentes esterilizantes dos ovários. No caso dos tumores malignos atingirem os órgãos genitais, pode haver necessidade de remoção cirúrgica do útero (histerectomia), das trompas (salpingectomia) e/ou dos ovários (ooforectomia). A ooforectomia é também uma opção frequente no cancro da mama (Timothy et al., 2007).

Malformações anatómicas

Existem mulheres que nascem com malformações anatómicas congénitas dos órgãos genitais. Estas malformações são muito raras e variadas, indo desde a ausência total do órgão até variados graus de dismorfia da vagina, útero, trompas e/ou ovários. Em casos também muito raros, pode ocorrer mau desenvolvimento anatómico com ambiguidade sexual (Baramki, 2008).

Gravidez ectópica

Quando a implantação e a gravidez ocorre na cavidade abdominal (se o ovócito fecundado cair da trompa para a cavidade abdominal) ou na trompa de Falópio, o tratamento obriga a interrupção da gravidez e excisão da trompa afetada. Por vezes, no caso da gravidez abdominal, pode haver necessidade de remoção cirúrgica do útero, QT e RT. Se a gravidez ectópica for recorrente (2 consecutivas), o casal deve recorrer a RMA, utilizando a técnica da FIV para evitar novos casos (Hubayter e Muasher, 2008).

Interrupção voluntária da gravidez

Sobretudo se efetuada por pessoal não-médico fora de instalações hospitalares, o aborto provocado pode originar lesões graves do endométrio (sinéquias), infeções crónicas do endométrio (endometrite), infeções tubares (com obstrução das trompas) e perfuração uterina com histerectomia de urgência (Sá et al., 2006).

Abortamentos de repetição

Os abortamentos do primeiro trimestre (até às 12 semanas de gestação) são geralmente devidos a problemas genéticos. Nos casos de origem parental incluem-se: a idade avançada do ovário (após os 35 anos, a taxa de erros ovocitários aumenta); as anomalias do cariótipo dos progenitores que causam erros genéticos nos gâmetas (feminino e masculino), e que causam um desenvolvimento embrionário deficiente. Nestas situações, o abortamento é considerado uma defesa materna contra um produto inviável ou fortemente anómalo; as trombofilias e as doenças auto-imunes. Noutros casos, os abortamentos devem-se a causas não genéticas, como as sinéquias do endométrio, os pólipos do endométrio, a fibromas que fazem procidência para a cavidade uterina, a infecção das trompas ou a endometrite (Dória et al., 2009, 2010a,b; Jaslow et al., 2010; Cakmak e Taylor, 2011; Nielsen, 2011; Saravelos e Li, 2012; Sugiura-Ogasawara et al., 2012).

Auto-anticorpos

As doenças auto-imunes são doenças genéticas em que o sistema imunológico da pessoa ataca o próprio organismo. Nestes casos, as secreções uterinas contêm um excesso de anticorpos que pode impedir a implantação. Um caso particular é o da mulher com anticorpos anti-espermatozóides, em que os anticorpos bloqueiam os espermatozóides, não os deixando fecundar o ovócito (Antunes et al, 2003; Zini et al., 2011).

Causa desconhecida

Cerca de 10% dos casos de infertilidade parecem apresentar todo o sistema genital sem problemas, mas mesmo assim são inférteis (ASRM, 2006). A ausência de causa pode ser minorada com estudos detalhados e vetoriados. Estes testes podem ser

morfológicos especializados, genéticos ou implicar técnicas de RMA para os evidenciar. Por exemplo, é necessário uma FIV para estudar as anomalias genéticas dos ovócitos, bem como a capacidade de penetração dos espermatozóides pelas células foliculares, de ligação à zona pelúcida (ZP), penetração da ZP, fusão com a membrana do ovócito, ativação do ovócito, activação do desenvolvimento embrionário e de implantação. Para todas estas etapas já se conhecem muitos dos genes envolvidos (Kamp et al., 2001; Fernandes et al., 2002; Grangeia et al., 2004, 2005, 2008; Almeida et al., 2005; Sá et al., 2006; Ferras et al., 2007; Ray et al, 2012; Soares et al., 2012).

4. Fertilidade masculina

Os testículos do homem têm duas funções principais: produzir testosterona e espermatozóides. A produção de espermatozóides é controlada, sobretudo pela LH e FSH, as mesmas hormonas que controlam a produção de ovócitos na mulher.

Durante o desenvolvimento embrionário há produção de testosterona pelas células de Leydig nos testículos por acção da LH, hormona responsável pelo desenvolvimento e diferenciação dos órgãos sexuais após ativação do gene masculino SRY. Na puberdade, os níveis de testosterona aumentam e ocorre a espermatogénese que dura até ao resto da vida do homem sendo os níveis de testosterona no sangue regulados pelo funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise, num mecanismo de retroação negativa. As hormonas gonadotróficas, FSH e LH segregadas pela hipófise, regulam o funcionamento testicular, quer ao nível da espermatogénese quer da produção de testosterona. O hipotálamo produz a GnRH, que atua na hipófise estimulando a produção da FSH e LH. Quando a testosterona atinge concentrações elevadas no sangue, reduz ou inibe a libertação de GnRH, que por sua vez diminui a produção de LH e FSH. A redução dos níveis destas hormonas no sangue faz diminuir a secreção de testosterona, o que leva a um novo aumento de produção de GnRH. Nas células de Sertoli é produzida a inibina, que participa no controlo da produção hormonal do complexo hipotálamo-hipófise e que quando se encontra em níveis elevados inibem o funcionamento do hipotálamo, diminuindo a produção de GnRH e, consequentemente, a produção de FSH e LH, assim reduzindo os níveis de testosterona no sangue. Os níveis hormonais no sangue são mantidos relativamente constantes através dos mecanismos de retroação permitindo um funcionamento equilibrado do sistema reprodutor masculino.

Nos túbulos seminíferos (TS), o reduzido tecido conjuntivo contém as células de Leydig, estando o epitélio seminífero (ES) separado deste pela lâmina basal (LB). O ES é formado por células de suporte (células de Sertoli) e pelas células da linha germinal. Para

além de suporte, as células de Sertoli sintetizam várias proteínas sob o estímulo de FSH e testosterona (transferrina e ceruloplasmina, entre outras), que são transferidas para as células do epitélio germinativo, sendo importante no desenvolvimento e diferenciação destas últimas.

No início da formação dos espermatozóides ocorrem sucessivas mitoses através das quais as espermatogónias se dividem formando espermatócitos I. Estes sofrem meiose I originando espermatócitos II que através da segunda divisão, meiose II, formam os espermatídios. Após a organização de todos os constituintes da célula dá-se a transformação de espermatídios em espermatozóides. Já na fase final da diferenciação, os espermatozóides são libertados na zona do lúmen dos TS e vão para o epidídimo (EPD) para aí terminarem a sua maturação. Na ejaculação uma forte contração muscular liberta os espermatozóides para o canal deferente (CDF). No final deste trajecto recebem os fluidos das secreções das vesículas seminais e da próstata, saindo como sémen (líquido seminal + espermatozóides) pela uretra através do pénis.

Num homem saudável são ejaculados vários milhões de espermatozóides. Os que conseguem ultrapassar a barreira do muco cervical passam para a cavidade uterina onde com as secreções epiteliais do endométrio adquirem novas propriedades de motilidade e fertilização (capacitação). Os espermatozóides migram através das secreções mucosas do endométrio e ao longo das trompas de Falópio, numa viagem que dura cerca de doze horas. Apenas cerca de quinhentos a mil espermatozóides atingem a parte final da trompa de Falópio, que é onde normalmente ocorre a fertilização. Os espermatozóides conseguem sobreviver alguns dias, muitos mais do que um ovócito. Geralmente, apenas um é bem sucedido a penetrar a cobertura do ovócito para o fertilizar. Os embriões múltiplos resultam de diversos ovócitos que são libertados e fertilizados, dando origem a gémeos não idênticos ou de um ovócito fertilizado que se divide em dois dando origem a gémeos idênticos (Weinbauer et al., 2001; Manandhar, 2006).

5. Causas de infertilidade masculina

Alterações do espermograma

Com o espermograma avalia-se, no sémen ejaculado (por masturbação após 3 dias de abstinência (colheita na manhã do 4º dia), o volume, o pH, a viscosidade, o tempo de liquefação, a concentração, motilidade, morfologia, a vitalidade, hipoosmolaridade, as infeções e a presença de auto-anticorpos.

O tempo de abstinência (2-5 dias) serve para acumular uma grande quantidade de espermatozóides no canal excretor que se localiza a seguir ao testículo (epidídimo), e que funciona como reservatório dos espermatozóides até à ejaculação. Essa quantidade é a essencial para se poderem efetuar todos os testes necessários.

O volume médio normal do sémen é de 2-5 ml. A hipospermia (diminuição do volume do sémen) e a hiperspermia (aumento do volume do sémen) podem indicar um número reduzido ou ausência de espermatozóides. O limite inferior é de 1.5 ml.

Um pH ácido indica infeção pelo bacilo da tuberculose ou ausência congénita dos canais excretores. O limite inferior de pH é 7.2.

A viscosidade aumentada e o aumento do tempo de liquefação (> 30 minutos) é indicação para análise genética do gene CFTR.

A concentração normal de espermatozóides é de ≥15 milhões/ml (oligospermia: diminuição da concentração dos espermatozóides; azoospermia: ausência de espermatozóides).

A motilidade dos espermatozóides é variável, mas os fecundantes têm de apresentar uma motilidade progressiva rápida de ≥32% e ≥40% de motilidade total (progressiva rápida + lenta). O limite inferior para a morfologia normal dos espermatozóides deve ser ≥4%.

A resistência da membrana (mede a capacidade da mobilidade durante os 1-2 dias necessários no trajecto desde o canal vaginal até encontrar e fecundar o ovócito na extremidade distal da trompa) é calculada pela vitalidade e pelo teste hipoosmótico, que devem ser ≥58%.

A presença de células germinais imaturas indica descamação do epitélio germinal. Ocorre geralmente nas infecções ou na diminuição da qualidade e número dos espermatozóides.

A aglutinação de espermatozóides indica a presença de anticorpos anti-espermatozóides.

A presença de leucócitos, bactérias, fungos ou protozoários indica infeção. Obriga a espermocultura para identificação dos microorganismos e posterior tratamento (Behre et al., 2000; WHO, 2010).

As alterações dos espermatozóides podem ser devidas a causas genéticas ou secundárias (infecções genitais, álcool, tabaco, drogas, tóxicos ambientais, tóxicos profissionais, tóxicos alimentares, sobreaquecimento, medicamentos, sedentarismo).

Criptorquidia

Situação congénita muito frequente em Portugal e caracterizada pela descida incompleta dos testículos para o escroto, ficando na região abdominal ou no canal inguinal. Causa azoospermia secretora. No caso de posição do testículo na região inguinal, a criptorquidia deve ser corrigida cirurgicamente (orquidopexia: reposição do testículo na bolsa escrotal) até aos 2 anos de vida. No caso do testículo se encontrar na cavidade abdominal (por não se palpar na região inguinal), deve ser feito TAC ou RMN para saber onde se localiza. Uma vez localizado, a criança deve ser operada porque o testículo intra-abdominal transforma-se numa neoplasia maligna. Se o exame não permitir visualizar o testículo na cavidade abdominal, então trata-se de uma ausência congénita do testículo (anorquidia), o que obriga a tratamento hormonal virilizante. O escroto encontra-se situado no exterior do corpo porque os espermatozóides têm de estar a uma temperatura inferior à temperatura do corpo, daí a necessidade de correcção assim que se detete, caso contrário, podem surgir problemas de infertilidade (Nieschlag et al., 2000).

Anomalias endócrinas

Toda a criança de sexo masculino com anorquidia, criptorquidia, diminuição do volume testicular, atraso de crescimento ou atraso das características sexuais secundárias próprias da puberdade (pilosidade, voz, pénis) deve ser estudada em termos endocrinológicos. Os défices do desenvolvimento sexual tratam-se com testosterona e a estimulação da produção de espermatozóides faz-se com FSH e LH (Behre et al., 2000b; Meschede et al., 2000).

Anomalias do cariótipo

A alteração do número ou da estrutura dos cromossomas pode causar azoospermia secretora ou perda da qualidade do sémen. As anomalias nos espermatozóides podem causar incapacidade de fecundação, paragem do desenvolvimento embrionário, perda da qualidade embrionária, falhas da implantação, abortamentos de repetição ou fetos com anomalias estruturais. Um caso particular é o síndrome de Klinefelter (47,XXY), com estatura elevada e hipogonadismo (Nieschlag et al., 2000; Alves et al., 2002).

Ejaculação retrógrada

Nos casos de ejaculação retrógada o sémen durante a ejaculação reflui para a bexiga urinária em vez de ser expelido para o exterior através da uretra, uma vez que as válvulas que regulam o fluxo de urina e de sémen através do tracto urinário não funcionam correctamente. Quando não existem anomalias, a válvula entre a bexiga e a uretra contrai-se durante a ejaculação, enquanto a válvula entre a uretra e o tracto urinário se fecha durante a micção. Esta anomalia está associada a distúrbios neurológicos, diabetes ou à remoção da próstata. O tratamento desta situação efetua-se por técnicas de RMA, utilizando espermatozóides recuperados da bexiga após a ejaculação. Para se solucionar este problema, coloca-se um cateter na bexiga para introduzir uma solução salina tamponada e, em seguida, recolher a mistura sémen/tampão após a ejaculação. Em alternativa, o homem pode beber um líquido alcalino num período anterior à ejaculação. Após a ejaculação, a bexiga é esvaziada normalmente e a mistura de sémen e urina são recolhidos e tratados em laboratório (Ahlen e Hertle, 2000).

Anejaculação

As lesões da medula espinhal ou dos nervos pélvicos, as doenças vasculares, determinadas medicações e distúrbios psicológicos podem causar ausência de erecção e/ou de ejaculação (anejaculação). São relativamente frequentes nos casos das lesões vertebro-medulares, traumáticas (quedas, acidentes de viação, agressões) ou por tumores da medula espinhal, que geralmente se acompanham de paraplegia. Também são frequentes nos casos das lesões dos nervos pélvicos secundários à cirurgia oncológica abdominal ou às doenças neurodegenerativas. São também frequentes nas doenças que obstruem os vasos sanguíneos, como a diabetes, as doenças cardiovasculares e os acidentes cerebrovasculares. A anejaculação pode também ser de causa psíquica (Ahlen e Hertle, 2000).

Azoospermia obstrutiva

A azoospermia obstrutiva (AZO) deve-se a uma obstrução ou a ausência congénita dos canais genitais excretores. Nestes casos, o testículo não tem a produção de espermatozóides alterada, mas a excreção está comprometida, pelo que no ejaculado não se observam espermatozóides. Na ausência congénita dos canais deferentes

(CBAVD), provocada por mutações do gene da fibrose quística (CFTR), os pacientes devem efetuar ecografia renal (existem casos associados a malformpações dos rins) e ecografia pélvica (para verificar se existem malformações das vesículas seminais ou malformações/obstrução dos canais ejaculadores). A esposa também deve efetuar o rastreio genético, uma vez que a população caucasiana é portadora de mutações (25%). A obstrução dos CDF também pode ser secundária à tentativa de recanalização dos CDF por anomalias da junção com o EPD, após vasectomia (método contracetivo masculino: laqueação dos CDF), bem como durante a cirurgia de correção de hérnia inguinal (herniorrafia). Mais frequentemente, a AZO é secundária a infeções genitais (tuberculose; doenças de transmissão sexual: sífilis, gonorreia, clamídea, micoplasma, micoses, HPV, herpes genital) e a cirurgia escrotal (correção de hidrocelo, varicocelo, remoção de quistos de epidídimo, exérese de tumores testiculares), que originam obstrução dos EPD (Behre et al, 2000c; Nieschlag et al., 2000; Grangeia et al., 2004, 2005, 2008; Chen et al., 2012).

Azoospermia secretora

A azoospermia secretora (AZS) tem múltiplas causas, genéticas e secundárias. Nestes casos, o testículo não produz espermatozóides ou produz espermatozóides em número insuficiente. Pode ser devida a criptorquidia, anomalias do cariótipo, mutações genéticas do cromossoma Y, distúrbios endócrinos, infeção testicular (parotidite), exposição a tóxicos ambientais e profissionais, ou a QT/RT (Nieschlag et al., 2000).

Causa desconhecida (idiopática)

Cerca de 10% dos casos de infertilidade parecem apresentar todo o sistema genital sem problemas, mas mesmo assim são inférteis (ASRM, 2006). Este parâmetro foi já avaliado na parte feminina, mas vários testes masculinos foram desenvolvidos e estão disponíveis (Kamp et al., 2001; Fernandes et al., 2002; Grangeia et al., 2004, 2005, 2008; Almeida et al., 2005; Ferras et al., 2007; Soares et al., 2012).

Lesões do escroto

Hidrocelo. Acumulação congénita de líquido no escroto na túnica vaginalis. Causa diminuição da qualidade do sémen.
Varicocelo. Varizes do escroto. Causa diminuição da qualidade do sémen. Não se sabe exatamente de que forma isto afeta a fertilidade, mas uma teoria predominante afirma

que as varizes levam a um aumento da temperatura nos testículos. Este aquecimento compromete a produção de espermatozóides. As varizes devem ser eliminadas através de cirurgia a partir do momento em que o varicocelo incomoda ou se torna observável.

Quistos do epidídimo. Podem ser congénitos ou secundários a infeções. Podem causar azoospermia obstrutiva.

Torção testicular. De causa acidental, pode levar à remoção cirúrgica do testículo (orquidectomia).

Traumatismos escrotais. Podem causar azoospermia secretora (Nieschlag et al., 2000).

Tumores malignos

Os tumores malignos obrigam frequentemente a QT, RT e à remoção cirúrgica do órgão. Quer a QT, quer a RT são agentes esterilizantes dos testículos (Behre et al, 2000).

Anomalias anatómicas

Alteração da morfologia dos genitais externos (disgenesia gonadal, alterações do tamanho e forma do pénis (micropénis) bem como da localização do meato urinário (hipospádias; epispádias). Alterações do tamanho e localização dos testículos (hipotrofia: diminuição moderada do volume; atrofia: diminuição marcada do volume; criptorquidia; anorquidia: ausência congénita do testículo) (Ahlen e Hertle, 2000; Nieschlag et al., 2000).

Anomalias congénitas

Estas anomalias causam AZO como na CBAVD, AZS como na criptorquidia e nas alterações cromossómicas, estruturais (numéricas, translocações, 47,XXY) ou genéticas (CFTR, AZF) (Kamp et al., 2001; Fernandes et al., 2002; Grangeia et al., 2004, 2005, 2008; Ferras et al., 2007; Soares et al., 2012). As outras anomalias anatómicas e hormonais foram descritas acima (Behre et al, 2000)

6. Fertilização, desenvolvimento embrionário e implantação

Se o ovócito for fertilizado, começa a dividir-se rapidamente e move-se em direção ao útero pelos cílios que estão presentes no epitélio de revestimento da trompa do Falópio. As células do ovócito fertilizado dividem-se e tornam-se mais pequenas à

medida que aumentam em número. No quarto dia, com mais de 16 células (mórula), desenvolve uma zona cheia de fluido no seu interior (blastocelo ou cavidade blastocélica) e denomina-se blastocisto. Um pequeno número de células na periferia (epiblasto) está destinado a originar os tecidos fetais, enquanto que as restantes (trofectoderme: epitélio simples pavimentoso sob a zona pelúcida) originam a placenta. No sexto ou sétimo dia após a fertilização, o blastocisto alcança a cavidade uterina, a ZP desintegra-se focalmente, o embrião sai (eclosão) e implanta-se no endométrio. A placenta invade os tecidos da mãe e desenvolve uma ligação firme e o fornecimento de sangue para a gravidez que terá lugar (Assou et al., 2011; Chi et al., 2011; Parks et al., 2011; Haouzi et al., 2012; Xu et al., 2012; Rosenbluth et al., 2013).

7. O efeito da idade

Tanto a fertilidade feminina como a masculina são afetadas pela idade. Os ovários da mulher contêm todos os seus ovócitos desde o nascimento e não serão produzidos mais ovócitos ao longo da sua vida. Deste modo, pode-se afirmar que o envelhecimento do ovário decorre com o aumento da idade da mulher. Ao chegar perto dos quarenta anos, o número de folículos primordiais disponíveis nos ovários diminuiu para um nível em que a conceção se torna mais improvável. Em termos de alterações genéticas acumuladas, quando a mulher ovula, o ovócito tem a idade da mulher e há uma diminuição da fertilidade a partir dos 30 anos e um aumento de riscos para o feto a partir dos 40 anos (exemplo: Trissomia 21). Quando uma mulher atinge a menopausa perde a sua capacidade de conceber. Nesta altura, os ovários já não contêm folículos capazes de se desenvolver e amadurecer. Contudo o útero ainda é capaz de suportar uma gravidez, mesmo depois de as suas reservas de ovócitos estarem esgotadas. Foram divulgados casos que ilustraram este facto. Mulheres na casa dos cinquenta a sessenta anos deram à luz, como resultado de tratamento com ovócitos doados.

Existem muitos relatos de homens que foram pais na casa dos setenta o que provavelmente é verdade. No entanto, a maioria dos homens passa por uma redução gradual da produção de testosterona e de espermatozóides à medida que vai envelhecendo. Também tem menor capacidade de manter ereção para permitir a relação sexual. Aos cinquenta e cinco anos a qualidade de espermatozóides é consideravelmente afetada. Após esta idade, existe igualmente um risco crescente de se gerarem deficiências cromossómicas, tais como o Síndrome de Down na mulher (Rolf e Nieschlag, 2000; Grondahl et al., 2010; Wang et al., 2012; Nelson et al., 2013).

8. Estilo de vida e infertilidade

Uma série de fatores relacionados com o estilo de vida e com problemas médicos passados (ver acima) podem reduzir as hipóteses de gravidez.

As substâncias contidas no revestimento do cigarro e a nicotina são tóxicas para os ovócitos, os espermatozóides, embriões e feto. Se algum dos parceiros fumar, reduz as hipóteses de engravidar naturalmente ou através de tratamentos de fertilidade. Além disso, há cada vez mais provas de que a exposição passiva ao fumo do cigarro pode ser prejudicial praticamente na mesma medida. Os fumadores demoram cerca de trinta por cento mais tempo a conseguir conceber do que os não fumadores e, com o tratamento de FIV a proporção de ovócitos que são fertilizáveis será vinte a trinta por cento menor (Dechanet et al., 2011). O consumo de álcool pode afetar níveis importantes de hormonas nos homens e nas mulheres e interferir na produção de espermatozóides e no funcionamento dos mesmos. Os efeitos fetais também são conhecidos (Ramlau-Hansen et al., 2010). O mesmo tipo de efeitos é referido ao uso de estupefacientes (Crean et al., 2011). Um estudo inglês realizado investigou os efeitos de diversos fatores sobre a fertilidade de 2112 mulheres grávidas. Foram colocadas perguntas a homens e mulheres sobre a sua idade e hábitos de consumo de tabaco e álcool. O estudo recolheu ainda informações sobre o consumo de chá e café, peso, nível de vida, consumo de drogas e frequência das relações sexuais. Os resultados demonstraram que o estilo de vida tem um impacto significativo sobre a fertilidade. A influência do tabaco, álcool e chá/café parece depender da quantidade consumida. Para além dos efeitos de cada um destes fatores sobre a fertilidade, o estudo demonstrou igualmente que a fertilidade diminui ainda mais quando estão presentes simultaneamente diversos fatores de risco.

Para além destes fatores, o peso da mulher tem efeito sobre a probabilidade de engravidar e a probabilidade de ter uma gravidez sem problemas. A relação entre a altura e o peso é normalmente calculada como índice de massa corporal (IMC). Este é calculado através de uma fórmula em que o peso corporal (em quilos) é dividido pela altura da pessoa (em metros) ao quadrado. Os valores normais do IMC situam-se entre os vinte e os vinte e cinco. As mulheres cujo IMC seja inferior a vinte ou superior a vinte e cinco têm uma hipótese de conceção reduzida e quanto maior for o valor para além de vinte e cinco, pior será o efeito sobre as hipóteses de engravidar, para além da probabilidade de abortar, ter diabetes gestacional, pré-eclampsia e infeções pós-parto ser também maior.

Os hábitos alimentares, têm por isso e por outros fatores, uma importância crucial na fertilidade de ambos os sexos (Teerds et al., 2011; Toledo et al., 2011; Bermejo-Alvarez et al., 2012; Codner et al., 2012; Eslamian et al., 2012; Gaskins et al., 2012). A

estes fatores associam-se de igual modo o estilo de vida (Campagne, 2013), o stress (Anderheim et al., 2005; Lopes et al., 2010; Matthiesen et al., 2011), a atividade física (Wise et al., 2011) bem como os tóxicos ambientais (Caserta et al., 2011).

A infertilidade é frequentemente determinada por fatores sobre os quais a pessoa afetada não tem qualquer controlo, tais como uma doença congénita ou hereditária, bem como a exposição à QT/RT. No entanto, é importante que os dois membros do casal tenham consciência de que podem influenciar alguns dos fatores que afetam a fertilidade. Um aspeto final diz respeito ao atraso da idade da conceção da mulher, que se encontra relacionado com a questão profissional (Morgan et al., 2012; Moratalla 2011).

9. Diagnóstico da infertilidade

O número de exames de fertilidade que o casal irá necessitar depende da complexidade do seu problema (Edwards e Brody, 1995; Farhi, 2011).

Análises ao sangue

Será necessário efetuar análises à toxoplasmose, sífilis, citomegalovírus e rubéola, pois podem afetar o feto se a doença for contraída durante a fase inicial da gravidez. Um hemograma completo irá avaliar o estado de saúde geral e garantir que não sofre de anemia, de alterações leucocitárias ou das plaquetas. Serão necessárias análises ao sangue adicionais para verificar os seus níveis hormonais e algumas destas colheitas têm de ser realizadas em alturas específicas do ciclo menstrual da mulher. Os níveis de FSH e de LH são geralmente medidos no início do período menstrual da mulher e dão indicação sobre a reserva ovárica e a qualidade dos ovócitos que está a amadurecer nos ovários. A progesterona é medida cerca de uma semana antes do início do período menstrual para avaliar se a mulher esta a ovular normalmente. Os níveis da hormona da tiróide também devem ser medidos. Estes controlam o índice de funcionamento das células corporais (índice metabólico). Se a glândula tiróide da mulher estiver pouco activa, isto pode interferir com a qualidade dos ovócitos que ela liberta, podendo, também aumentar o risco de aborto. Da mesma forma, devem ser analisadas evidências de uma infeção prévia com Clamídia, o que pode danificar ou bloquear as trompas do Falópio. Recomenda-se, também, que os casais que efetuem tratamentos de RMA se submetam a análises à Hepatite B e C e ao VIH. A análise destas infecções tem diversos propósitos. Um deles é avaliar a própria saúde do paciente e os riscos para o feto. O segundo está relacionado com a preocupação sobre a segurança e saúde do

pessoal que lida com o sangue ou tecidos destes pacientes (Behre et al., 2000a; Lunenfeld et al., 2004; Sá et al., 2006; Hickman et al., 2008).

Ecografia

Na sua primeira visita a um especialista este deverá realizar uma ecografia endovaginal.

O exame produz uma imagem através das ondas sonoras. À medida que as ondas agitam diferentes partes do corpo, os ecos formam uma imagem. Uma ecografia permite ao especialista avaliar o estado dos ovários e do útero. É possível avaliar se os folículos estão a desenvolver-se ou se existem problemas tais como ovários poliquísticos. Além disso, o útero é examinado para verificar se o endométrio é normal, adequado à fase em que se encontra no seu ciclo menstrual, e se existem quaisquer problemas do miométrio, tais como fibromiomas (tumores não cancerígenos que se desenvolvem no útero), ou deficiências de desenvolvimento do útero. No entanto, geralmente, a ecografia não é capaz de diagnosticar situações como a endometriose pélvica (situação em que o tecido se assemelha ao revestimento interno do útero se encontra na pélvis) ou o bloqueio das trompas de Falópio. A avaliação dos ovários ao nível das dimensões e número de folículos visíveis fornece a reserva ovárica. Nalguns centros especializados, estão disponíveis outras técnicas de ultra-sons. Por vezes são utilizados estudos sobre o desenvolvimento nos folículos e o fluxo de sangue em torno dos ovários (estudos do fluxo Doppler). A ecografia também é fundamental no homem, para estudo do escroto, testículo, EPD, CDF, vesículas seminais, canais ejaculadores e vasos sanguíneos (Hickman et al., 2008; Behre et al., 2000).

Histerosalpingografia

Trata-se dum raio-X para verificar se a cavidade do seu útero é normal e se as trompas do Falópio estão permeáveis. Ao introduzir um corante no útero, que aparece branco nas películas de Raios-X é dada a informação sobre qualquer bloqueio ou torção das trompas. Ele revela também, se existe hidrossalpinge. A permeabilidade tubar também é testada como complemento de uma laparoscopia/celioscopia (Hickman et al., 2008).

Laparoscopia/Celioscopia

Normalmente trata-se de uma intervenção com anestesia geral. Implica a realização de um pequeno corte na secção no abdómen, geralmente logo abaixo do umbigo para que não se note a cicatriz. Uma laparoscopia permite efetuar um exame cuidadoso dos ovários, útero e trompas de Falópio e pode identificar ovários poliquísticos e fibromiomas do útero, bem como os focos de endometriose.

É também injetado um corante azul através do colo do útero e do útero, que pode ser observado claramente por um cirurgião à medida que passa pelas trompas do Falópio e é libertado livremente pelas extremidades das mesmas, se estiverem permeáveis e saudáveis. O corante azul é totalmente inofensivo e é eliminado pela urina da mulher num prazo de algumas horas. Se as trompas estiverem cicatrizadas ou torcidas o seu revestimento pode ser afectado. Outra evidência disto pode ser os elevados níveis de anticorpos da análise à clamídia, o que sugere que esta infecção ainda poderá estar ativa. As aderências (faixas de tecido cicatricial) e a endometriose podem também distorcer as trompas do Falópio ou ovários, sendo a melhor forma de tratamento a cirurgia (Hickman et al., 2008).

Histeroscopia

A histeroscopia é um exame direto do interior do útero, efetuado com um endoscópio, para verificar a cavidade do seu útero e as aberturas para a extremidade interior das trompas do Falópio. Isto pode permitir a visualização de quaisquer aderências ou pólipos na cavidade do útero e se necessário removê-los (Hickman et al., 2008).

Espermograma

Este capítulo já foi descrito acima em detalhe.

Teste pós-coital

Este teste pode ser realizado se a contagem de espermatozóides parecer normal e se a ovulação e a permeabilidade das trompas de Falópio tiverem sido confirmadas. Permite verificar se os espermatozóides sobrevivem normalmente no muco cervical da mulher. É recolhida, com uma seringa uma amostra do muco do cérvix da mulher, cerca

de doze horas depois do casal ter tido relações sexuais e é imediatamente examinado ao microscópio. Se forem encontrados mais de três espermatozóides móveis em cada campo de visualização ao microscópio, considera-se um teste positivo. Se não forem observados espermatozóides móveis, pode existir um problema de funcionamento quanto à sua capacidade de penetrar no muco ou quanto à sua capacidade de sobrevivência. O muco cervical da mulher também pode ser anormal por conter anticorpos contra os espermatozóides ou apresentar uma fluidez e pH alterados (Hickman et al., 2008).

10. Tratamentos e técnicas de RMA

No seu sentido mais lato, o termo RMA abrange qualquer tratamento destinado a melhorar as probabilidades de conceção de casais com infertilidade. Na linguagem quotidiana, este termo é reservado para as intervenções que visam auxiliar a fertilização aproximando os espermatozóides do ovócito, como é o caso da inseminação artificial ou inseminação intra-uterina (IIU), ou para os casos em que a fertilização ocorre fora do corpo, num laboratório, como acontece com a FIV e a ICSI. Esta secção apresenta uma síntese das técnicas de RMA.

Indução da ovulação

A indução da ovulação (IO) é usada sobretudo na presença de mulheres com ciclos menstruais irregulares (oligomenorreia), mas em que os restantes parâmetros de rastreio (ecografia endovaginal, histerosalpingografia, espermograma, doseamentos hormonais, etc, e em que não existe história familiar de anomalias cromossómicas) se encontram normais. Os métodos mais utilizados para induzir a ovulação incluem o citrato de clomifeno e a FSH. Estimula-se o ovário para produzir 1-3 folículos dominantes. Requer monotorização ecográfica apertada para que não ovulem mais do que dois folículos. A ovulação decorre naturalmente ou é induzida pela gonadotrofina coriónica humana (HCG). Por essa altura o casal procede a relações sexuais (Edwards e Brody, 1995; Geyter et al., 2000).

Inseminação intra-uterina

Na inseminação intra-uterina (IIU), após indução ovárica como acima descrita (e com os mesmos critérios de seleção), são introduzidos espermatozóides selecionados diretamente na cavidade uterina através de um fino e maleável cateter. O sémen é

objecto de pré-tratamento no laboratório para separar os espermatozóides do líquido seminal. É uma técnica utilizada nos casos em que a IO falhou (3-6 tentativas mensais), nos casos de muco cervical inadequado, nos problemas de ereção e na necessidade de se usar espermatozóides criopreservados. Necessita de que os parâmetros seminais não estejam muito afastados do limite da normalidade. A probabilidade de engravidar é aproximadamente de 10-27% em cada ciclo de IIU (Edwards e Brody, 1995; Prietl et al., 2000).

Fertilização in vitro

Inicialmente usada no fator de infertilidade tubar é atualmente é utilizada noutras causas de infertilidade feminina, tais como anovulação, endometriose, SOP, etc, desde que os valores seminais não estejam gravemente afetados. Em relação a esta última restrição, devem existir mais do que um milhão de espermatozóides com motilidade rápida no total do ejaculado e mais de quatro por cento de espermatozóides morfologicamente normais (Costa et al., 2011). Para além dos estudos acima mencionados, o casal tem de fazer um cariótipo. De seguida procede-se à hiperestimulação controlada do ovário. Existem dois métodos principais de estimulação, um em que se administra um agonista da GnRH e outro que requer o uso de um antagonista da GnRH. Com o agGnRH, o tratamento tem início 7-10 dias antes do início do período menstrual do ciclo anterior ao que está previsto para ocorrer estimulação. O agGnRH faz com que as hormonas da mulher sejam temporariamente suprimidas. No protocolo com antagGnRH, logo após a menstruação a mulher aplica FSH e após 6-7 dias as próprias hormonas da mulher serão suprimidas utilizando o antagGnRH. Por vezes há necessidade de se adicionar à FSH a gonadotrofina menopáusica humana (HMG). A monitorização do desenvolvimento dos folículos é feita através de ecografias seriadas e análises ao sangue (medição dos níveis de estrogénio). Assim que os folículos estejam maduros é administrada uma injeção de HCG, de modo a desencadear as fases finais de desenvolvimento dos folículos ováricos e ovulação. Cerca de 36h mais tarde, os folículos são aspirados sob controlo ecográfico (Edwards e Brody, 1995; Rabe et al., 2000; Geyter et al., 2000; Pinto et al., 2009). A taxa média de sucesso por cada ciclo de FIV depende do tipo e número de embriões transferidos, mas a transferência de blastocistos dá uma taxa de gravidez clínica de aproximadamente 60%.

Microinjeção intracitoplasmática de espermatozóides

A ICSI é utilizada em casos cujas causas de infertilidade se devem a um fator masculino grave, haja necessidade de proceder à extração de espermatozóides testiculares por TESE, no diagnóstico genético préimplantação (DGPI) (para evitar a contaminação pelos espermatozóides aderentes à zona pelúcida e pelas células foliculares que rodeiam o ovócito aspirado), nas falhas de fertilização ou implantação com FIV e nos seropositivos. Alguns dos critérios para a ICSI são a existência de menos de um milhão de espermatozóides com motilidade rápida no total do ejaculado e menos de quatro por cento de espermatozóides morfologicamente normais (Costa et al., 2011). O procedimento consiste na microinjeção de um único espermatozóide (selecionado) num ovócito com a ajuda de um microscópio invertido de platina aquecida e micropipetas.

Descrito pela primeira vez em 1992 (Palermo et al., 1992; Van Steirteghem et al., 1993), este método não se destina apenas à utilização em casais em que se verifica infertilidade masculina grave: pode ser também utilizado nos casos em que os espermatozóides do homem apresentam uma qualidade normal, mas o procedimento de FIV convencional não produziu quaisquer embriões ou embriões com qualidade suficiente (Tesarik et al, 1994; Edwards e Brody, 1995; Tesarik e Sousa, 1995; Palermo et al., 2000; Geyter et al., 2000; Van Steirteghmen, 2007; Sá et al., 2008). A taxa média de sucesso por cada ciclo de ICSI depende do tipo e número de embriões transferidos, mas a transferência de blastocistos dá uma taxa de gravidez clínica de aproximadamente 60%.

Biópsia testicular para extracção de espermatozóides

Muitas vezes o homem não consegue libertar espermatozóides na ejaculação (azoospermia) e nesses casos deverá realizar-se uma técnica de extracção testicular de espermatozóides (TESE). Esta técnica pode ser realizada no mesmo dia em que se recolhem os ovócitos da mulher ou um a dois dias antes. Os espermatozóides viáveis recolhidos e não utilizados são criopreservados para utilização futura, evitando-se repetir a TESE. A TESE também é usada em situações de anejaculação, nos casos com aumento da fragmentação do ADN dos espermatozóides, bem como na azoospermia obstrutiva. A biópsia pode ser aspirativa nos casos em que se prevê a presença de espermatozóides testiculares ou aberta nos restantes casos (Devroey et al., 1996; Sousa et al., 1999, 2002; Sá et al., 2008; Tournaye, 2011; Dabaja 2013). A taxa média de sucesso por cada ciclo de TESE-ICSI depende da causa da azoospermia, bem como do

tipo e número de embriões transferidos, mas a transferência de blastocistos dá uma taxa de gravidez clínica de aproximadamente 40%.

Transferência intra-uterina de embriões

Vários fatores interferem na decisão do número de embriões a transferir nomeadamente a idade materna, reserva ovárica, qualidade embrionária (número de blastómeros, tamanho e/ou forma dos blastómeros, grau de fragmentação, presença de blastómeros multinucleados e espessura da ZP), quantidade de embriões, número de ciclos pré-falhados e posição do casal quanto às gravidezes múltiplas. Nos casos em que a mulher tenha menos de trinta e cinco anos deverá ser transferido um embrião num primeiro ciclo com boa resposta ovárica e com embriões de qualidade, caso contrário deverão ser transferidos dois embriões. Em caso de insucesso, no quarto ciclo poderão ser transferidos três embriões. Caso a idade da mulher se situe entre os trinta e seis a trinta e nove anos será transferido um embrião se houver boa resposta ovárica e embriões de qualidade, senão serão transferidos dois embriões (maioria dos casos). Se dois ciclos falharem deverá aumentar-se para três embriões. Por fim, se a mulher tiver idade superior a quarenta anos deverão inicialmente ser transferidos dois embriões e caso o primeiro ciclo falhe aumentar para três. A preparação do endométrio no final da estimulação é um fator determinante na capacidade de implantação do embrião. Os embriões de boa qualidade que não forem utilizados podem ser criopreservados e utilizados posteriormente. (Pinto et al., 2009; Costa et al., 2011; Jones et al., 2011; Sousa et al., 2012).

Complicações da hiperestimulação controlada do ovário

O síndrome de hiperestimulação do ovário (SHO) é a principal complicação dos ciclos com hiperestimulação controlada do ovário, podendo ser ligeira, moderada ou grave (com hospitalização). Atualmente, com o uso de um agGnRH em vez da HCG para a maturação e ovulação, este risco tornou-se praticamente nulo (Pundir et al., 2012).

Seropositivos

Desde que o médico responsável pelo seguimento do paciente assegure que a carga viral é suficientemente reduzida para não haver riscos de transmissão, o paciente colhe uma amostra de sémen. Este é preparado por gradientes específicos e os

espermatozóides selecionados são numa parte mantidos em quarentena em azoto líquido enquanto a outra parte vai para análise molecular. Se o resultado deste teste vier negativo os espermatozóides do paciente podem utilizados em RMA por ICSI. No caso das mulheres sero positivas, o mesmo se aplica (Pena et al., 2003; Garrido et al., 2006).

Doação de gâmetas e de embriões

A doação de ovócitos, espermatozóides e embriões é uma prática corrente e legalizada no nosso País. Na mulher é muito importante para os casos de falhas de implantação, insuficiência ovárica, anomalias congénitas dos ovários e ooforectomia. Nos homens, o mesmo se aplica (Sauer, 1999).

Maturação in vitro de gâmetas

A maturação in vitro de ovócitos é uma prática corrente. A maturação in vitro de folículos a partir de biópsias do ovário e de espermatozóides a partir de biópsias testiculares ainda não resultaram em resultados clínicos (Kupler e Diedrich, 2000; Demirtas et al., 2008; Sá et al 2008).

Criopreservação de gâmetas, embriões e tecido gonadal

A criopreservação de ovócitos e embriões é uma prática corrente (Shalom-Paz et al., 2010; Edgar et al., 2012; Sousa et al., 2012). A criopreservação de ovócitos tem várias finalidades, tais como, conservar ovócitos excedentários ou elaborar banco de ovócitos de dadora. A criopreservação de embriões permite conservar os embriões excedentários. A criopreservação de tecido ovárico para futuro transplante destina-se a criopreservar tecido antes de QT/RT, havendo vários casos de sucesso (Donnez et al., 2004; Donnez et al., 2010; Jadoul et al., 2010; Smitz et al., 2010; Revel et al., 2011; Rosendahl et al., 2011). Atualmente tenta-se usar um agGnRH antes do tratamento para preservar a função ovárica, evitando a criopreservação de biópsias do córtex ovárico. A criopreservação de espermatozóides é muito antiga e tem todo o sucesso. Destina-se a preservar a fertilidade antes de QT/RT, no caso de TESE, nos seropositivos e dadores (Hagenas et al., 2010; Bizet et al., 2012). A criopreservação de suspensões de células testiculares (Sá et al., 2012; Poels et al., 2013) ou de tecido testicular é já prática corrente (Keros et al., 2007). Porém, o seu uso em transplantes pós QT/RT dos pacientes ainda não foi efetuado (Wyns et al., 2010; ISFP, 2012). A criopreservação tem também sido

alvo de profundos estudos éticos (Brugger, 2009; Cohen, 2009). Pela Lei portuguesa, os embriões excedentários criopreservados devem ser reutilizados num prazo de 3 anos, com possível extensão a 6 anos a pedido do casal. Após esse período os embriões podem ser doados para adoção, colocados em cultura até degenerarem ou doados para investigação.

Diagnóstico genético pré-implantação (DGPI)

O DGPI surgiu como alternativa ao diagnóstico pré-natal (DPN), de modo a não ser necessário a amniocentese nem o abortamento médico. Mais recentemente, para algumas situações, desenvolveu-se o teste de determinação do DNA fetal na corrente sanguínea da mãe, mas este teste apenas permite evitar ou melhor conduzir o DPN (Wright e Burton, 2009).

O DGPI geralmente é realizado em casos de doenças genéticas hereditárias dos progenitores, em que haja um risco superior ou igual a 25% de transmissão ao feto, casos de anomalias do cariótipo dos progenitores, com risco igual ou superior a 25% de transmissão ao feto, três ou mais abortamentos de repetição; dois ou mais tratamentos FIV/ICSI sem gravidez; mulheres de idade superior a 35 anos (despiste de aneuploidias), necessidade de procriação de irmão/irmã para recolha de sangue de cordão umbilical (casos de crianças com doença hemato-oncológica a necessitar de transplante de medula óssea mas sem dador compatível de medula óssea ou de sangue de cordão umbilical. A seleção efectua-se pelos genes HLA). Algumas das doenças frequentemente envolvidas a este tipo de tratamento são a fibrose quística, polineuropatia amiloidótica familiar (doença dos pezinhos ou de Corino de Andrade), doença de Machado-Joseph (Açores), doença de Huntington, distrofia muscular, neurofibromatose, hemofilia, talassemia, atraso mental ligado ao cromossoma X, doença de Tay-Sachs, doença de Fabry, doenças ligadas aos cromossomas sexuais e as translocações cromossómicas parentais (Carvalho et al., 2001; Alves et al., 2002; Liebaers et al., 2010; Handyside, 2010; Wells, 2010; Harton et al., 2011; Mastenbroek et al., 2011; Sugiura-Ogasawara et al., 2012).

No DGPI, os embriões obtidos através de um procedimento de ICSI são submetidos a exames destinados a detectar defeitos hereditários, antes de serem transferidos. Após a fertilização, são retiradas 1-2 células do embrião com 8 células (aproximadamente 3 dias de vida) com a ajuda de uma micropipeta. O material genético destas células é examinado e os resultados são conhecidos um dia depois. Após o diagnóstico, são apenas transferidos os embriões não afetados. O DGPI é um procedimento

extremamente avançado, sendo relativamente reduzido o número de clínicas que o realizam.

Seguimento das crianças nascidas por RMA

O desenvolvimento da conceção por RMA, origina vários problemas como o tratamento dos casais inférteis poder levar ao aparecimento do mesmo problema nos filhos, ou a transmissão de novas doenças devido à estimulação dos ovários e manipulação dos gâmetas e embriões. Para já, as crianças nascidas têm sido rastreadas apertadamente e não se descobriu um aumento significativo de doenças ligadas ao imprinting genómico (Hiura et al., 2012), visão e audição (Ludwig et al., 2010), desenvolvimento (Van Steirteghem et al., 1999; Ludwig e Diedrich, 2000; Basatemur et al., 2010; Savage et al., 2011), sistemas cardio-metabólico (Yeung e Druschel, 2012), anomalias congénitas (Wen et al., 2012; Fedder et al., 2013; Pinborg et al., 2013), outcomes obstétricos e perinatais (Pandey et al., 2012), autismo (Lehti et al., 2013) e desenvolvimento neurológico (Hediger et al., 2013).

Empréstimo benévolo de útero

Esta situação está destinada às mulheres com agenesia congénita do útero ou com histerectomia (ASRM, 2012). A nossa Lei deverá ser promulgada ainda este ano.

Considerações psicológicas dos casais submetidos a RMA

Os casais inférteis passam por um sofrimento psicológico intenso, em relação a si próprios, à família, amigos, sociedade e trabalho. Particularmente a mulher sofre imenso durante a ânsia dos resultados dos seus tratamentos. Por isso, as unidades de RMA dispõem de psicólogo residente (Oberpening et al., 2007; Sousa e Sá, 2008c; Volgsten et al., 2010; Johansson et al., 2011; Van Dongen et al., 2012).

11. Implicações médico-legais

O tratamento de casais inférteis com recurso a procedimentos laboratoriais iniciou-se, em Portugal, em Maio de 1985, com a execução da IIU. A realização do primeiro ciclo terapêutico de FIV, em Portugal, remonta a Julho de 1985 e a primeira criança

Portuguesa nasceu em Fevereiro de 1986. Por ICSI, a primeira criança em Portugal nasceu em 1994, por TESE-ICSI em 1996 e por DGPI em 2001.

Estima-se que já tenham nascido mais de 5 milhões de crianças como resultado do uso de técnicas de RMA e de acordo com um relatório realizado em 2011, há já países europeus em que 3% ou mais das crianças nascidas resultam de RMA. É o caso da Dinamarca (4,1%), da Eslovénia (3,6%), da Bélgica (3,3%), da Finlândia (3,3%) e da Suécia (3,3%). Portugal apresenta o segundo valor mais baixo dos Estados Membros com 0,9% de nascimentos, sendo seguido apenas por Malta, com 0,54%, país que não possui regulamentação para RMA (Reproductive Health Report, 2011).

Mesmo encontrando-se num nível técnico-científico semelhante aos dos países mais avançados, dispor de vários centros de RMA e ter sido recentemente criado um banco público de gâmetas, Portugal ainda não consegue dar resposta a todos os cidadãos que necessitam de recorrer a estas técnicas, sobretudo por falta de seguimento desde o início por especialistas em RMA e devido à forte redução de recursos financeiros e hospitalares.

Em Portugal, a RMA foi regulada em pela Lei n.º 32/2006, de 26 de Julho, sendo esta aplicada à "IIU, FIV, ICSI, transferências de embriões, gâmetas ou zigotos, DGPI e a outras técnicas laboratoriais de manipulação gametica ou embrionária equivalentes".

O projeto de Lei nº137//XII/1ª (PS) para além de referenciar a possibilidade do recurso à maternidade de substituição, alarga o âmbito dos beneficiários das técnicas de RMA, rejeitando no entanto o carácter subsidiário, nomeadamente o acesso a mulheres solteiras, casais homosexuais, e o uso de gâmetas e embriões *post mortem*.

Legislação em vigor

Segundo a (Alínea b) do n.º 2 do artigo 30.º da Lei n.º 32/2006, de 26 de Julho compete ao Conselho Nacional de Procriação medicamente assistida "estabelecer as condições em que devem ser autorizados os centros onde são ministradas as técnicas de RMA, bem como os centros onde sejam preservados gâmetas ou embriões". Assim, está definido que o centro deve possuir os recursos necessários às atividades que desenvolve, em termos de pessoal, instalações, equipamento e materiais, sistemas de registo e informação, e de segurança. O centro deve implementar um Sistema de Gestão da Qualidade certificado de acordo com a norma NP EN ISO 9001:2000. Os profissionais diretamente envolvidos nas atividades de obtenção, processamento, preservação, armazenamento e distribuição de gâmetas, tecido germinal e embriões devem ter qualificação específica para tais funções. O Diretor do centro é um médico especialista em Ginecologia/Obstetrícia, em Genética Médica, em Endocrinologia ou em Urologia,

reconhecido pela Ordem dos Médicos, com experiência mínima de três anos na área da RMA. Nos centros dedicados exclusivamente à prática de inseminação artificial, a equipa médica deve ser constituída, no mínimo, por um médico ginecologista/obstetra. Os centros deverão assegurar o apoio de médico(s) especialista(s) de outras especialidades (nomeadamente Urologia, Anestesia, Genética Médica) sempre que as normas da boa prática clínica o imponham e nos centros dedicados à prática das técnicas de fertilização *in vitro*/microinjeção intracitoplasmática de espermatozóides, a equipa de embriologia clínica deve ser constituída por, pelo menos, dois técnicos com grau de licenciatura ou superior nas áreas de medicina, biologia, bioquímica ou farmácia, com treino específico e tempo suficiente de experiência prática em técnicas de RMA. As diferentes zonas de trabalho devem estar bem individualizadas. Os centros devem dispor, no mínimo, de uma sala de consulta, uma sala para recolha de esperma, uma sala para recolha de ovócitos e tecido germinal, uma sala de repouso, um laboratório de Andrologia, um laboratório de Embriologia, um gabinete para o pessoal de laboratório/ sala de reuniões, espaço para arquivos, outros espaços de apoio (receção, área de espera, instalações sanitárias, vestiários; compartimento para lavagem, preparação e esterilização de material).

Segundo o Despacho (extrato) n.º 10789/2009 desenvolveu-se um Sistema de Informação de apoio à fertilidade e à Reprodução Medicamente Assistida — FERTIS — permitindo conhecer a realidade epidemiológica em termos de infertilidade, monitorizar o processo de acesso às técnicas de reprodução medicamente assistida, garantir o rigor no seguimento dos casais, contribuir para a redução dos tempos de espera e assegurar uma correcta referenciação e transparência na relação complementar entre o Serviço Nacional de Saúde (SNS) e o setor privado que venha a ser contratualizado para a realização de técnicas de RMA. Pretendia-se que esta iniciativa aumentasse efetivamente a resposta das instituições do SNS na área da infertilidade e aprovasse o início de um programa de formação de profissionais do SNS na área da infertilidade, que abrangesse centenas de médicos de família e médicos ginecologistas/obstetras, com o objetivo de reforçar as competências dos profissionais nesta matéria.

O Despacho n.º 10910/2009, veio alterar o regime de comparticipação de alguns medicamentos utilizados nas técnicas de RMA tornando o acesso aos mesmos, menos dependente do estatuto sócioeconómico dos casais. Deste modo, é criado um regime especial de comparticipação, no âmbito do tratamento de infertilidade, sendo os medicamentos abrangidos comparticipados pelo escalão B. Os medicamentos abrangidos por este regime especial de comparticipação são aqueles que representam um maior encargo em cada ciclo de tratamento, designadamente as gonadotropinas, os antagonistas hipofisários e os análogos da hormona libertadora de gonadotropina. Assim, alguns medicamentos destinados ao tratamento da infertilidade, em especial os da

reprodução medicamente assistida, são comparticipados pelo escalão B (69 %), os medicamentos abrangidos pelo presente despacho apenas podem ser prescritos por médicos no contexto do tratamento da infertilidade, devendo o médico prescritor fazer, na receita, menção expressa do presente despacho.

Segundo a Lei 67/98 de 26 de Outubro, o tratamento de dados pessoais deve processar-se de forma transparente e no estrito respeito pela reserva da vida privada, bem como pelos direitos, liberdades e garantias fundamentais.

Os centros de RMA, mediante a Lei 80/2010 de 26 de Abril, dispõem de, pelo menos, dois médicos especialistas em ginecologia/obstetrícia, preferencialmente com a subespecialidade de medicina da reprodução, podendo um deles ser o director. Os centros de RMA dispõem de pessoal com experiência e competências compatíveis com a RMA, integrando, no mínimo, dois técnicos detentores de licenciatura ou grau superior nas áreas de Medicina, Biologia, Bioquímica ou Farmácia.

A Lei 12/2005 refere que a informação de saúde, incluindo os dados clínicos registados, resultados de análises e outros exames subsidiários, intervenções e diagnósticos, é propriedade da pessoa, sendo as unidades do sistema de saúde os depositários da informação, a qual não pode ser utilizada para outros fins que não os da prestação de cuidados e a investigação em saúde e outros estabelecidos pela lei. Além disso o titular da informação de saúde tem o direito de, querendo, tomar conhecimento de todo o processo clínico que lhe diga respeito. O processo clínico só pode ser consultado por médico incumbido da realização de prestações de saúde a favor da pessoa a que respeita ou, sob a supervisão daquele, por outro profissional de saúde obrigado a sigilo e na medida do estritamente necessário à realização das mesmas, sem prejuízo da investigação epidemiológica, clínica ou genética que possa ser feita sobre os mesmos.

Em afinidade com o prescrito pela Portaria n.º 154/2009 , de 9 de Fevereiro, a Portaria n.º 67/2011 , de 4 de Fevereiro, que revogou a primeira, determinou a aplicação de um regime de financiamento por preço compreensivo, abrangendo todos os atos médicos associados aos vários tipos de tratamento de procriação medicamente assistida identificados pela Direção-Geral da Saúde e pela Administração Central do Sistema de Saúde, I. P., com a colaboração de peritos da especialidade, resultando na Portaria 273/2012. Deste modo, os custos definidos no anexo da presente portaria compreendem todos os exames e tratamentos necessários à realização de reprodução medicamente assistida. Além disso, nas situações em que o tratamento não esteja integrado no programa nacional de saúde reprodutiva é aplicável o anexo III do Regulamento das Tabelas de Preços a praticar pelo Serviço Nacional de Saúde, aprovado pela Portaria n.º 132/2009, de 30 de Janeiro, cuja última alteração foi introduzida pela Portaria n.º 19/2012, de 20 de Janeiro. À faturação de consulta como

consulta de apoio à fertilidade não se aplica o preço para a consulta externa e respetiva faturação constante do Regulamento das Tabelas de Preços a praticar pelo Serviço Nacional de Saúde, aprovado pela Portaria n.º 132/2009, de 30 de Janeiro, cuja última alteração foi introduzida pela Portaria n.º 19/2012, de 20 de Janeiro.

Lei da RMA; acesso dos casais às técnicas de RMA; subespecialidade em RMA; comparticipação dos medicamentos; proteção dos dados; requisitos (estabelece normas de funcionamento das Unidades de RMA, com vistoria frequente).

A Associação Portuguesa de Infertilidade (API) apoia os casais na informação, formação, apoio judicial, apoio medicamentoso e apoio psicológico. http://www.apfertilidade.org/web/index.php

A Sociedade Portuguesa de RMA apoia na informação, e recebe as informações detalhadas de todos os tratamentos de RMA, colocando a sua base de dados na rede europeia. http://www.spmr.pt/clinicasinfertilidade.aspx

OBJETIVOS

Em 2005 o número de crianças concebidas devido a tratamento de RMA representou cerca de 0,9% do total de crianças nascidas em Portugal e cinco anos após este número aumentou significativamente, atingindo em 2010 os 2,2%. Este incremento está provavelmente relacionado com o aumento da informação, mudança de atitudes em relação à infertilidade e à maior disponibilidade de unidades de medicina da reprodução em Portugal.

O presente estudo teve como objetivo caracterizar os casais que apresentam problemas de infertilidade e que procuraram solução nas consultas de infertilidade da unidade de medicina da reprodução do Hospital de São João, no Porto.

METODOLOGIA

Este estudo baseou-se num estudo epidemiológico transversal e retrospetivo de uma amostra dos utentes das consultas de infertilidade do Serviço de Medicina da Reprodução do Hospital de São João, no Porto, desde 1 de Janeiro de 2005 a 31 de Dezembro de 2011.

Um estudo epidemiológico no ramo das ciências da saúde é o estudo da ocorrência, distribuição e fatores determinantes dos eventos relacionados com a saúde numa população e, nos últimos anos, a epidemiologia tem aperfeiçoado as suas metodologias de modo a compreender melhor a relação causa/doença.

Foi realizado um estudo retrospetivo uma vez que é relativamente simples de aplicar, não requer muitos custos e gera facilmente novas hipóteses de trabalho.

As variáveis a analisar foram gentilmente cedidas pelo Serviço de Medicina de Reprodução. Foram selecionados todos os casais que iniciaram e concluíram ciclos de tratamento entre 2005-2011, representando um total de 1660 casais.

Antes do levantamento de dados tornou-se necessário formular hipóteses e colocar questões que constam na Tabela 1.

Tabela 1. Hipóteses de estudo

1	A maioria dos casais procura apoio junto das unidades de saúde quando a idade se começa a aproximar do limite estabelecido para se iniciar um tratamento, em lugar de procurar logo após dois anos sem conseguirem efectivamente uma gravidez.
2	São muitos os casais que recorrem a unidades de saúde fora do seu distrito de residência.
3	Qual o concelho do distrito do Porto com mais adesão a este serviço?
4	Valores anormais para o índice de massa corporal da mulher podem alterar as possibilidades de conceção.
5	Ainda existem casais a procurar ajuda sem alterar os seus hábitos, mesmo sabendo que estes podem afetar o seu problema.
6	A infertilidade primária é o tipo de infertilidade mais comum.
7	Qual será o fator de infertilidade com maior prevalência?
8	Qual a percentagem de casais que ainda desconhece a causa da sua infertilidade?
9	O número de ciclos realizados por ano tem vindo a aumentar.
10	A percentagem de casais que efetivamente consegue levar a cabo uma gravidez apenas com recurso à indução de ovulação é reduzida.
11	Qual o tipo de tratamento que mais se adequa a cada fator de infertilidade (masculino, feminino, ambos)?
12	Qual a percentagem de casais, de entre os que recorrem a este serviço, que consegue uma gravidez?

Variáveis em estudo

As variáveis que foram recolhidas ao longo do estudo foram:
1. Dados demográficos: idade, distrito e concelho de residência, estado civil, profissão, altura, peso, hábitos tabágicos e/ou etílicos.
2. Dados de avaliação: tipo de infertilidade, causa de infertilidade, ciclos de tratamento efetuados e ciclos com sucesso (gravidez clínica).

Desenvolvimento de estudo

Após verificarmos o número de ciclos efetuados, em média, num ano, decidiu-se fazer um estudo retrospetivo dos últimos 6 anos, entre 2005 e 2011, de modo a se obter uma amostra significativa. Além disso, visto tratar-se de uma tese de mestrado não seria viável realizar um estudo prospetivo uma vez que teriam que ser recolhidos dados de vários anos e desse modo não se conseguia terminar o estudo em tempo útil. Assim, conseguiu-se em vários meses concluir o levantamento de dados de 1660 casais para posterior análise.

Recolha de dados

Entre 2005 e 2007, os dados foram recolhidos a partir dos processos clínicos, enquanto que entre 2008 e 2011 obtiveram-se os dados a partir de base informatizada. Efetuou-se uma divisão de anos estruturada da seguinte forma: 2005-07, 2008, 2009, 2010 e 2011.

Foi criada uma ficha Excel constituída por 12 colunas:

1. Idade da mulher no início do tratamento
2. Concelho de residência
3. Distrito de residência
4. Profissão
5. Altura da mulher
6. Peso da mulher
7. Hábitos (tabaco e álcool)
8. Estado Civil
9. Tipo de Infertilidade do casal
10. Causa da infertilidade (Masculino, feminino, ambos ou desconhecida)
11. Tratamento efectuado (FIV, ICSI, DGPI, IIU, IO)
12. Ciclo com sucesso? (Sim, não)

RESULTADOS

A amostra foi constituída por 1660 casais que estão ao abrigo do artigo 6º da Lei nº32/2006 de 26 de Julho, ou seja, ”apenas as pessoas casadas que não se encontrem separadas judicialmente de pessoas e bens, ou separadas de facto, ou as que, sendo de sexo diferente, vivam em condições análogas às dos cônjuges há pelo menos dois anos podem recorrer a técnicas de RMA”.

Assim, 100% dos casais foram considerados como casados no que refere ao estado civil, visto só poderem receber tratamento nas condições acima referidas (Tabela 2).

Tabela 2. Estado civil

		Frequency	Percent	Cumulative Percent
Valid	Casados	1660	100,0	100,0
	Total	1660	100,0	

No que se refere à “Faixa etária” das mulheres, de acordo com o gráfico 1 (Tabela 3-Anexo A), observou-se uma predominância dos 30-34 anos com 38,2% de incidência, seguindo-se a dos 35-39 (36,1%), a dos 25-29 (14,8%) e a dos 40-45 (8,8%). A faixa etária com menor percentagem de incidência foi a dos 20-24 anos, com apenas 2,2% das 1660 mulheres. Não foram observados casos com menos 20 anos neste estudo nem foram observados casos com mais de 42 anos de idade.

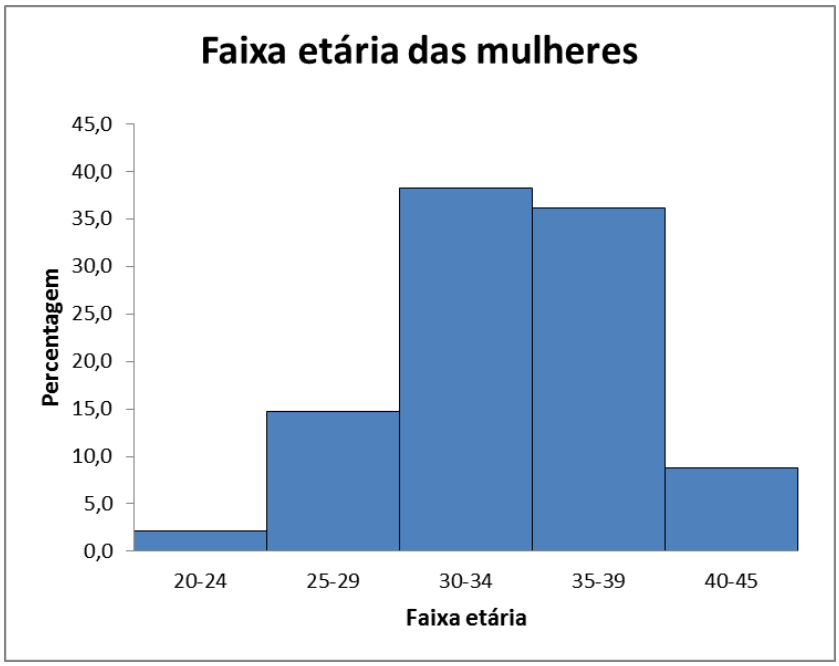


Gráfico 1. Faixa etária das mulheres

Os casais foram distribuídos inicialmente pelos distritos de residência, como se pode observar no Gráfico 2. Neste não se incluiu o distrito do Porto devido a ser o de maior incidência, com 68,9% dos 1660 casais e este valor se encontrar muito afastado do distrito que surge em segundo lugar, o de Braga (10,0%). De seguida vem o distrito de Viana do Castelo (5,6%), Aveiro (3,6%), Lisboa (2,7%), Vila Real (2,1%), Viseu (1,8%) e Bragança (1,6%). Abaixo de 1% temos Leiria (0,8%), Coimbra (0,7%), Santarém (0,6%), Setúbal e Castelo Branco (0,5%), Faro e Guarda (0,2%) e por fim Beja, Évora e os arquipélagos da Madeira e Açores (0,1%). Os dados encontram-se agrupados na Tabela 4-Anexo A.

Analisando os concelhos pertencentes ao distrito do Porto (Gráfico 3; Tabela 5-Anexo A) verificou-se que a maioria dos 1143 casais residia nos concelhos de Gondomar (10,4%), Maia (15,8%), Matosinhos (13%), Porto (12,4%) e Valongo (12,7%). Os outros concelhos incluíram o de Vila Nova de Gaia (7,3%), Vila do Conde (5,8%), Paredes (4,3%), Póvoa do Varzim (3,6%), Paços de Ferreira (2,4%), Penafiel (2,1%), Santo Tirso e Trofa (2,0%), Lousada (1,7%), Felgueiras (1,6%), Amarante (1,3%), Marco de Canaveses (1,0%) e Baião (0,5%).

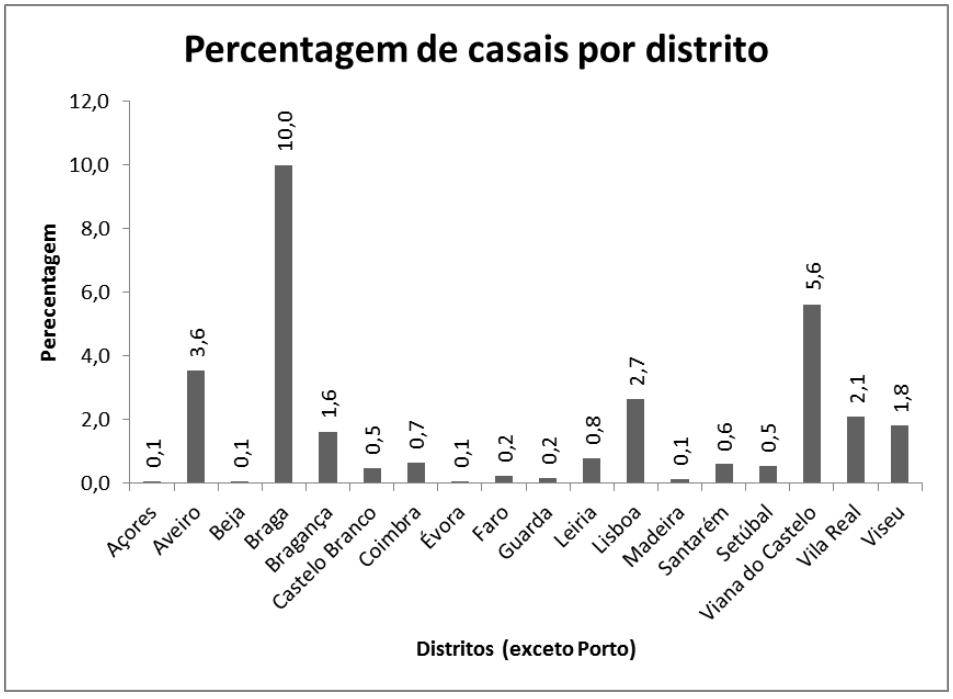


Gráfico 2. Distribuição dos casais por distrito de residência

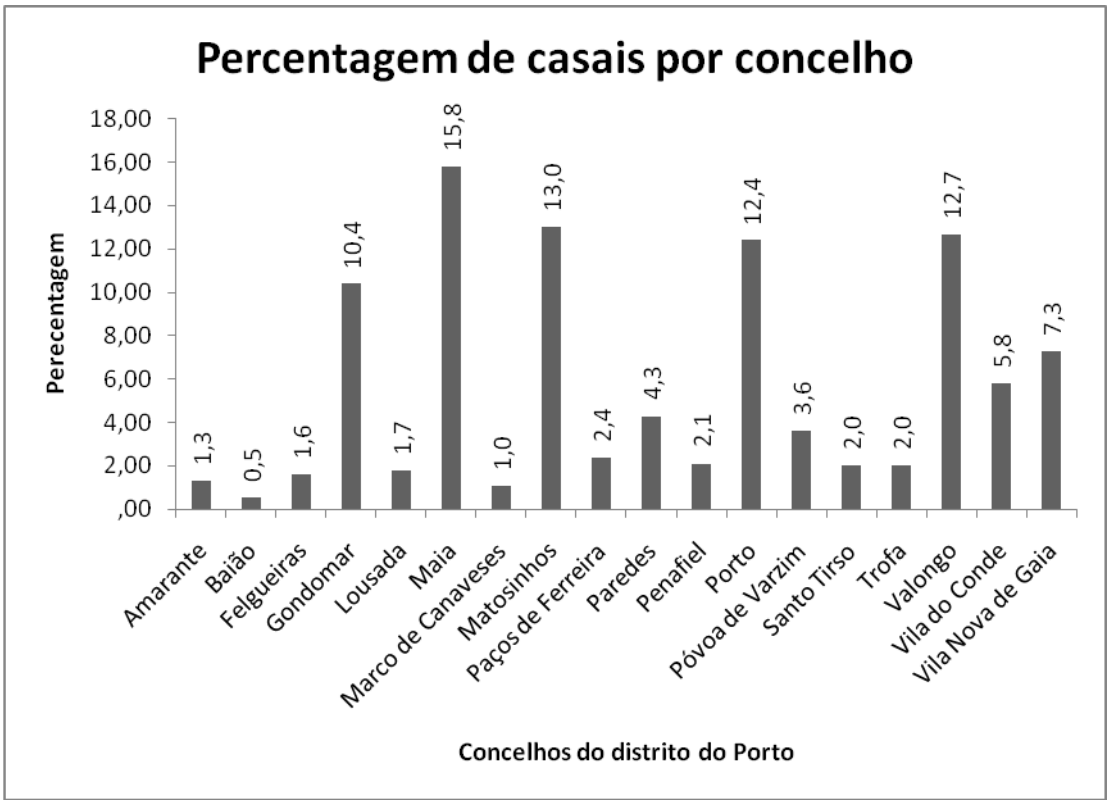


Gráfico 3. Distribuição de casais por concelho (Porto)

Foram analisadas as profissões dos casais no sentido de procurar se este fator apresentava algum dado relevante, uma vez que já se relacionou noutros estudos a profissão com a prevalência de infertilidade. Para isso, as mulheres e os homens foram agrupados em oito grupos, sendo a única diferença entre mulheres e homens a existência de um grupo denominado Doméstica e Motorista, respetivamente, uma vez que foram encontrados em números superiores aos dos grupos inicialmente formados.

Observando o Gráfico 4 verifica-se que as mulheres enquadraram-se maioritariamente nos profissionais de formação intermédia (29,10%), seguidas nos profissionais de formação superior (13,55%), desempregadas (10,42%), domésticas (6,87%), profissionais de saúde (3,86%), profissionais de serviços públicos (2,89%) e estudantes (0,42%). Não se conseguiu obter os dados profissionais de 32,89% das mulheres.

Os homens (Gráfico 5), tal como as mulheres, enquadraram-se maioritariamente no grupo dos profissionais de formação intermédia (36,20%), seguindo-se os profissionais de formação superior (11,93%), desempregados (11,87%), motoristas (2,65%), Profissionais de serviços públicos (2,29%), profissionais de saúde (1,87%) e estudantes (0,30%). Não se conseguiu obter informação sobre os dados profissionais de 32,89% dos homens. Todos os dados relativos às profissões podem ser observados nas Tabelas 6 e 7-Anexo A.

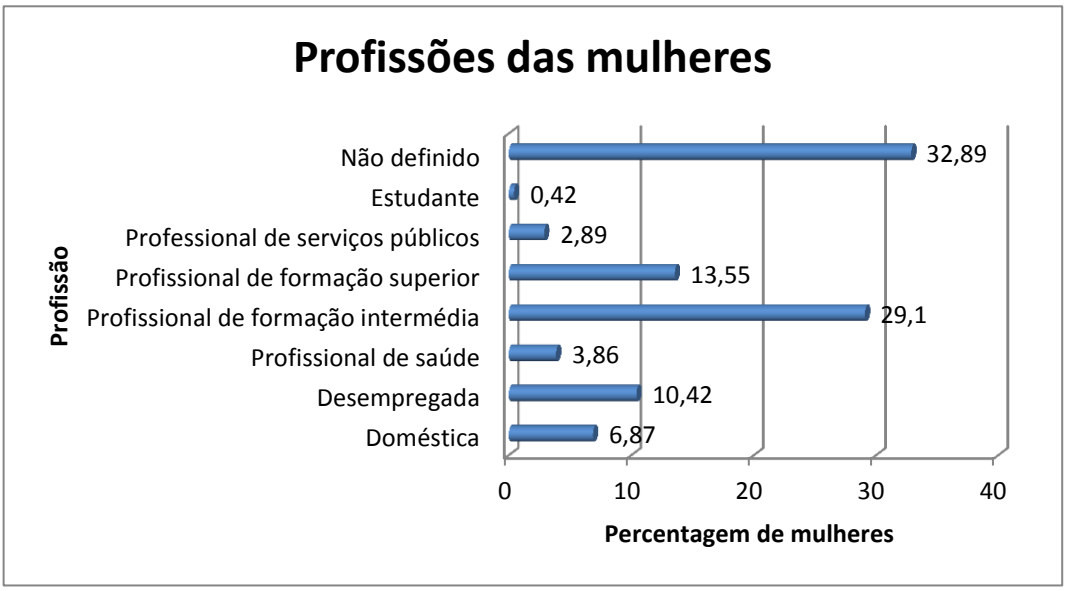


Gráfico 4. Profissão das mulheres em estudo

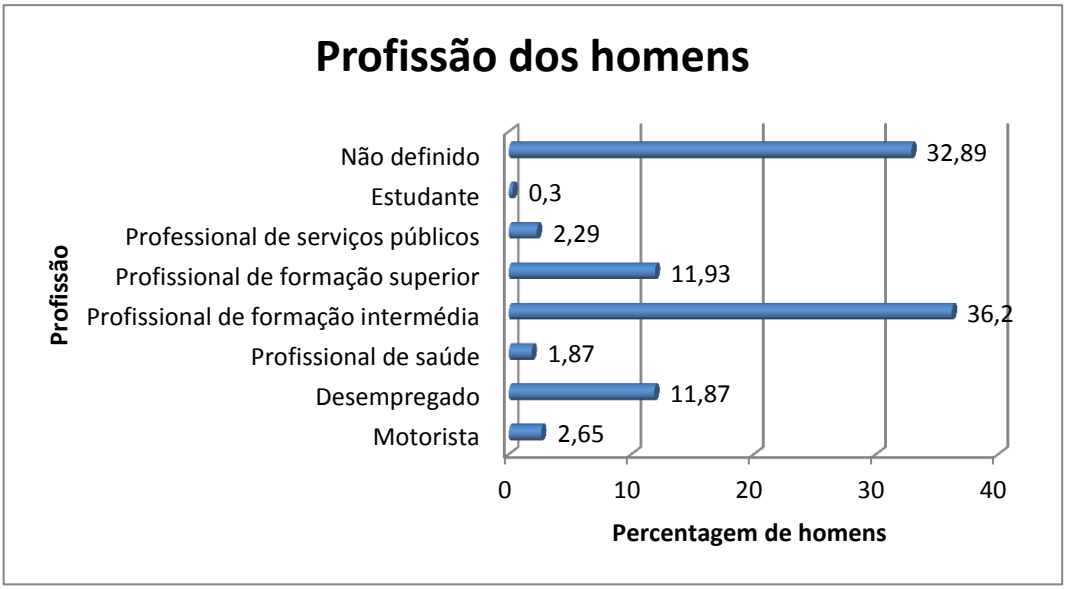


Gráfico 5. Profissão dos homens em estudo

Quanto aos dados relativos à altura e peso das mulheres, estes foram utilizados para calcular o IMC permitindo assim agrupá-las em baixo peso (<18,5), eutrofia (18,5-24,99), sobre peso (25-29,99) e obesidade (≥30,00). Deste modo, de um total de 1619 mulheres, observou-se que mais de metade (54,8%) encontrava-se em eutrofia, 27,3% em sobre peso, 14,7% em obesidade e 3,2% com baixo peso, estando estes valores registados no Gráfico 6 e na Tabela 8 - Anexo A.

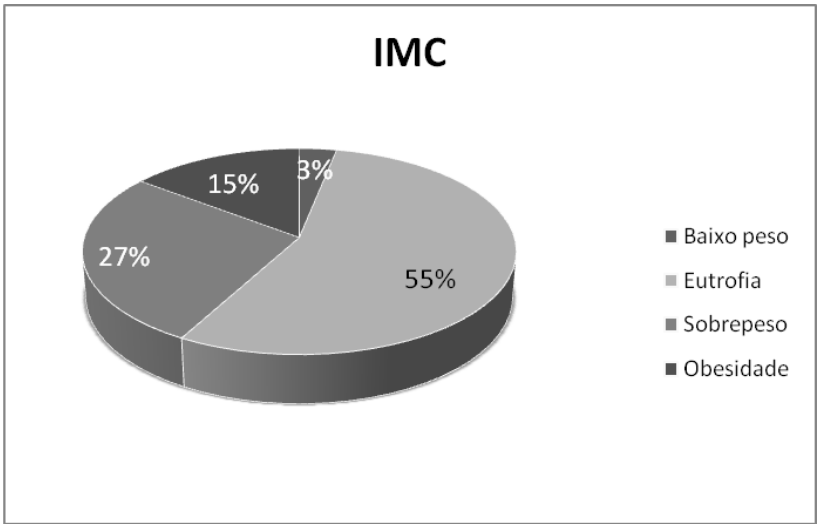


Gráfico 6. Distribuição do índice de massa corporal das mulheres

Relativamente aos hábitos foram levantados dados sobre os hábitos tabágicos e etílicos das mulheres. Observou-se que de 79,3% (num total 1660) de dados existentes sobre o tabaco, 82,5% são não fumadoras e 17,5% são fumadoras (Gráfico 7 e Tabela 9-Anexo A). Das duzentas e trinta mulheres fumadoras 21,7% fumam até 4 cigarros por dia, 23,5% entre a 5-9, 29,6% entre 10-14, 1,7% entre 15-19, 20,9% entre 20-24 e 2,6% fumam mais 24 cigarros por dia, tal como se pode observar o Gráfico 8 e na Tabela 10-Anexo A.

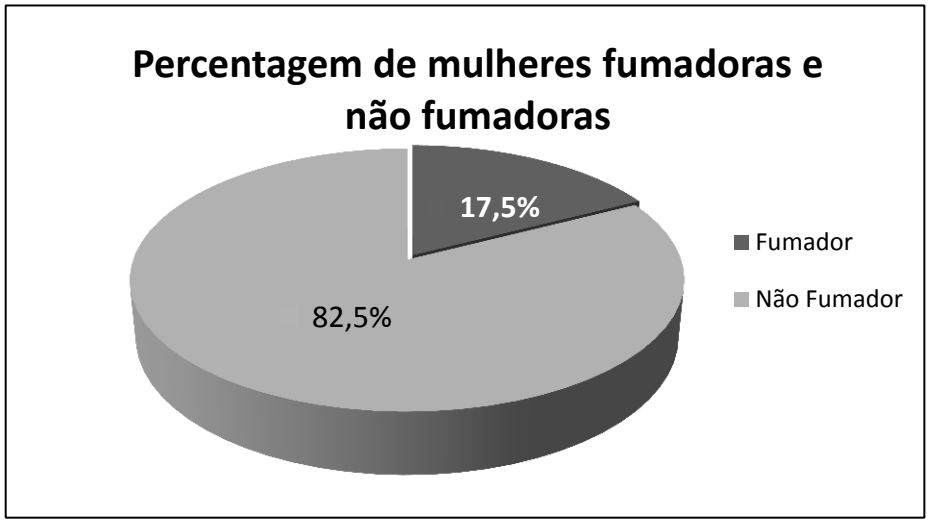


Gráfico 7. Percentagem de mulheres fumadoras e não fumadoras

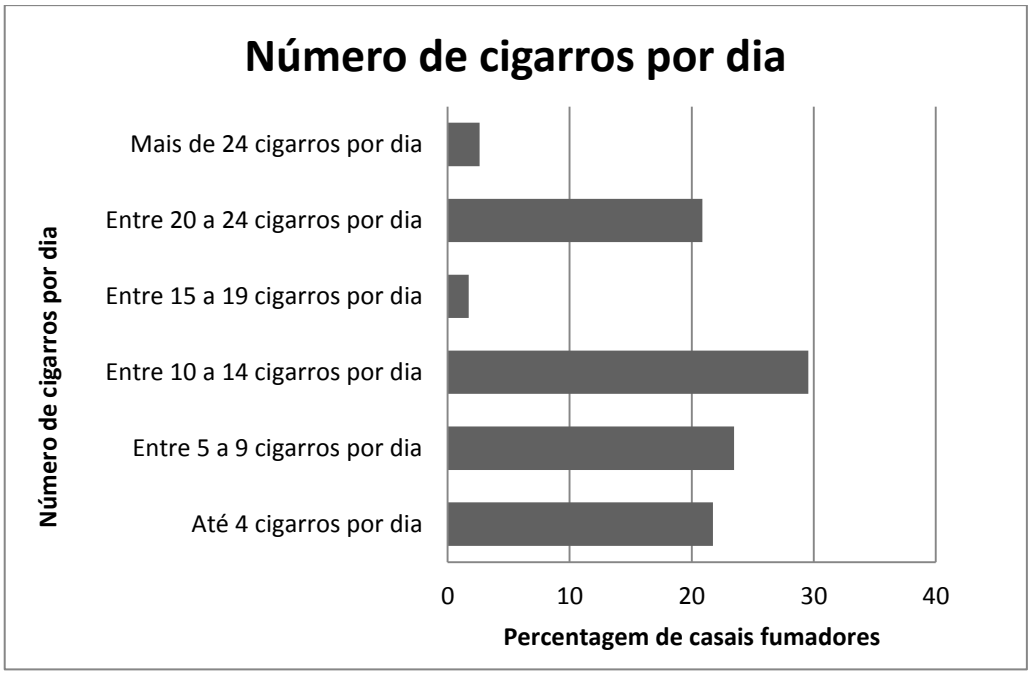


Gráfico 8. Número de cigarros fumados por dia pelas mulheres

No que toca a hábitos etílicos apenas foram obtidos dados de 1316 mulheres e observou-se que 13,7% não consome álcool, 30,2% consomem até dois copos por dia, 45,6% de 2-6 copos e 10,5% mais de 6 copos por dia. Estes resultados podem ser observados no Gráfico 9 e na Tabela 11-Anexo A.

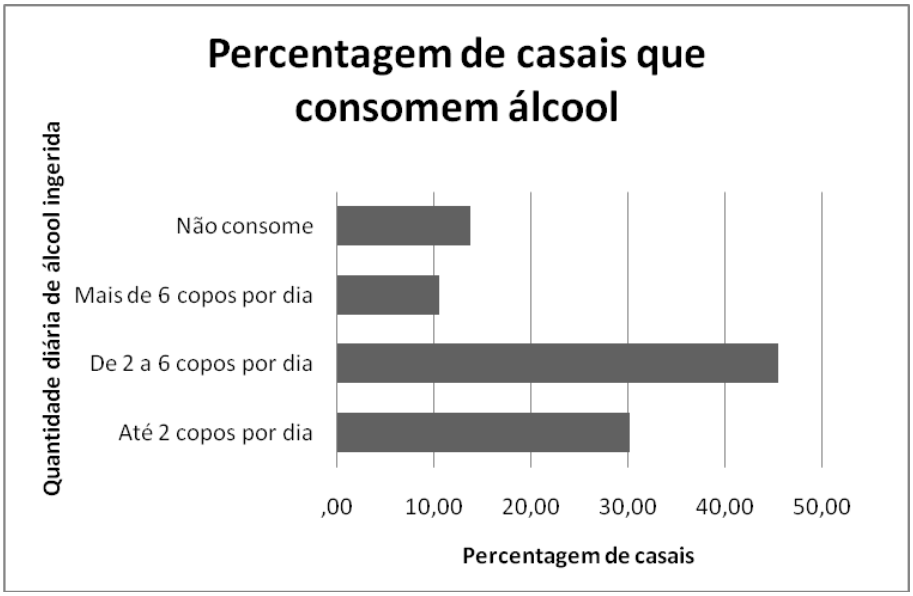


Gráfico 9. Quantidade de álcool ingerida diariamente pelas mulheres

A infertilidade primária é o tipo de infertilidade que a maior parte dos casais em estudo apresentou, representando 74% do total dos 1660 casais, ficando os restantes 26% atribuídos a infertilidade secundária (Gráfico 10 e Tabela 12-Anexo A).



Gráfico 10. Tipo de infertilidade

Observando o Gráfico 11 e a Tabela 13-Anexo A, a principal causa de infertilidade encontrada foi a devida a fatores masculinos (44,3%), seguindo-se a de causa mista (28,0%), causa feminina (20,5%) e desconhecida (7,2%).

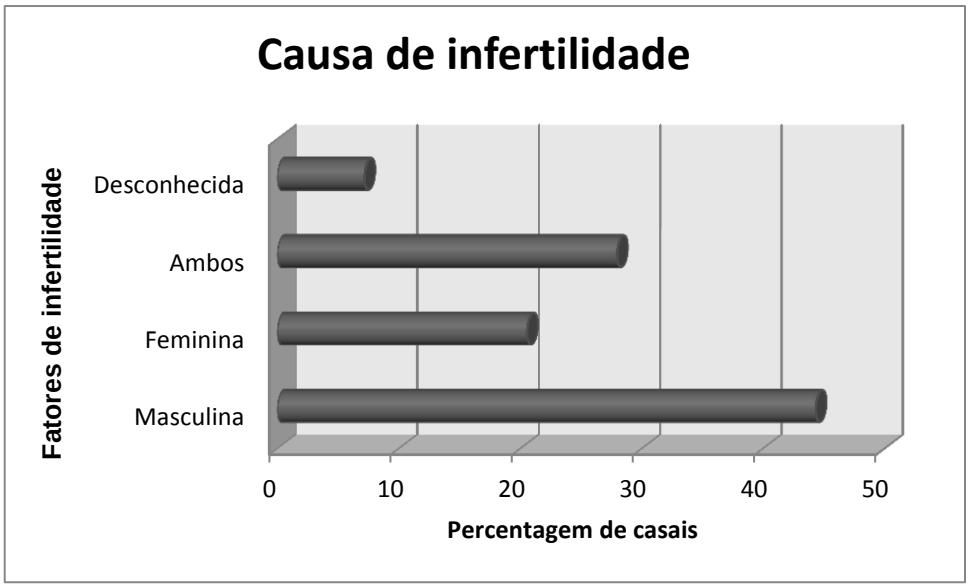


Gráfico 11. Distribuição dos fatores de infertilidade

O Gráfico 12 (Tabela 14-Anexo A) mostra a evolução das causas de infertilidade ao longo dos anos em estudo. Entre 2005/07 a infertilidade de causa masculina representava 20,6%, 16,5% em 2008, 20,5% em 2010 e 19,6% em 2011. A infertilidade de causa feminina entre 2005/07 representava 23,8%, 16,5% em 2008, 19,7% em 2009, 20,6% em 2010 e 19,5% em 2011. Em relação à causa mista de infertilidade, entre 2005/07 representavam 24,2%, 16,7% em 2008, 18,6% em 2009, 21,0% em 2010 e 19,6% em 2011. A causa de infertilidade desconhecida entre 2005/07 representava 32,7%, 12,0% em 2008, 14,7% em 2009, 18,0% em 2010 e 22,7% em 2011.

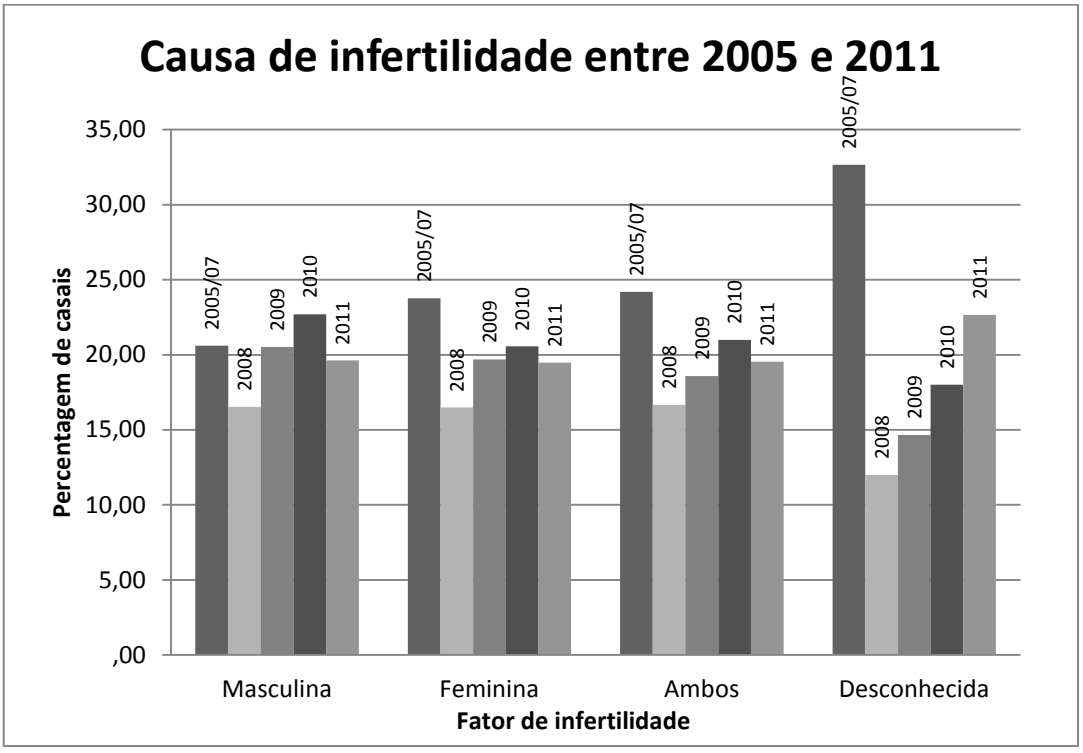


Gráfico 12. Evolução dos principais fatores de infertilidade ao longo dos anos

Em relação ao número de ciclos efetuados ao longo dos anos em estudo, pode-se observar no Gráfico 13 (Tabela 15-Anexo A) que o tipo de tratamento que efetuado em maior escala foi a ICSI (59,8%) de um total de 2245 ciclos realizados entre 2005 e 2011, seguindo-se a FIV (21,4%), DGPI (9,1%), IIU (8,5%) e IO (1,2%).

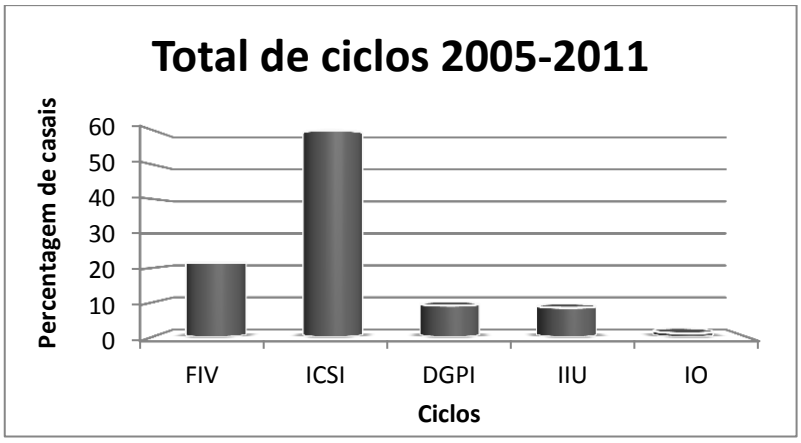


Gráfico 13. Percentagem de ciclos realizados entre Janeiro de 2005 e Dezembro de 2011

No Gráfico 14 (Tabela 16-Anexo A) apresenta-se a evolução do número de ciclos efetuados entre 2005 e 2011. A FIV entre 2005/07 foi utilizada em 25,9% dos casos, tendo depois decrescido, 21,6% em 2008, 21,3% em 2009, 19,3% em 2010 e 18,5% em 2011. Em relação aos ciclos ICSI observou-se um aumento progressivo, 54,1% entre 2005/07, 59,2% em 2008, 62,6% em 2009, 64,7% em 2010 e 58,8% em 2011. Os ciclos realizados com DGPI também aumentaram progressivamente, 4,6% entre 2005-07, 11,8% em 2008, 10,6% em 2009, 11,0% em 2010 e 8,8% em 2011. Os ciclos por IIU foram diminuindo ao longo dos anos, 12,5% entre 2005/07, 7,4% em 2008, 5,5% em 2009, 4,8% em 2010, e 11,7% em 2011. Por fim, a IO foi aplicada a 2,9% dos casais em 2005/07, não tendo sido registados casos em 2008 e 2009, surgindo um caso (0,2%) em 2010 e aumentando para 2,3% em 2011.

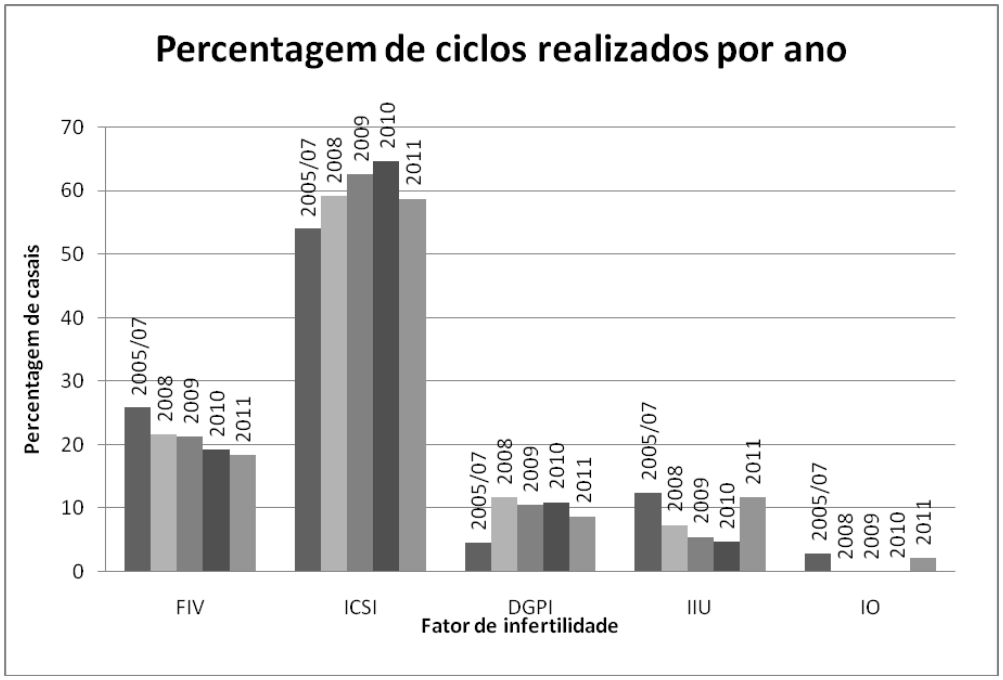


Gráfico 14. Percentagem de ciclos realizados por ano

A relação entre o número de ciclos efetuados em cada ano e o número de casais que conseguiram obter uma gravidez clínica (saco com embrião) por ciclo efetuado pode ser observado no Gráfico 15 (Tabela 17-Anexo A). Entre 2005/07, 30,5% dos ciclos resultaram em gravidez clínica, 23,6% em 2008, 22,9% em 2009, 32,2% em 2010 e 35,6% em 2011.

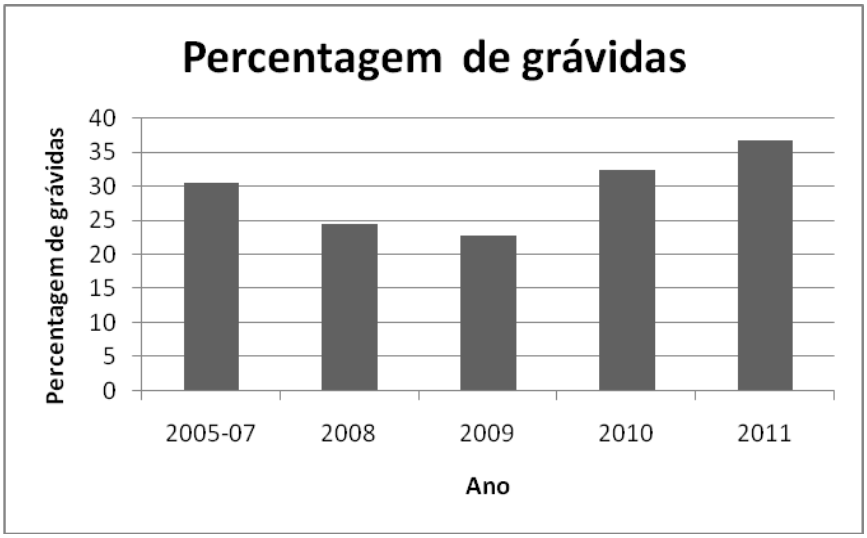


Gráfico 15. Relação entre ciclos efetuados e ciclos em que se obteve uma gravidez clínica

O Gráfico 16 (Tabela 17-Anexo A) é um resumo dos dados obtidos que relaciona o tipo de ciclos efetuados em que se obteve sucesso (gravidez clínica) por cada ano estudado. Em relação aos ciclos FIV, a taxa de gravidez clínica foi de 46,3% entre 2005/07, 34,2% em 2008, 33,3% em 2009, 29,0% em 2010 e 39,0% em 2011. Em relação aos ciclos ICSI, 25,0% engravidaram entre 2005/07, 23,6% em 2008, 20,1% em 2009, 35,3% em 2010 e 44,1% em 2011. Por DGPI, 29,2% dos casais obtiveram uma gravidez entre 2005/07, 14,0% em 2008, 13,0% em 2009, 20,8% em 2010 e 25,6 % em 2011. Com IIU, obtiveram-se 15,4% de gravidezes entre 2005/07, 18,5% em 2008, 29,2% em 2009, 34,8% em 2010 e 9,6% em 2011. Por fim, a IO permitiu que 60,0% dos casais que a realizaram engravidasse entre 2005/07, em 2008 e 2009 nenhum casal fez IO, em 2010 apenas um casal realizou indução da ovulação não tenho conseguido engravidar e 10,0% dos casais conseguiram em 2011.

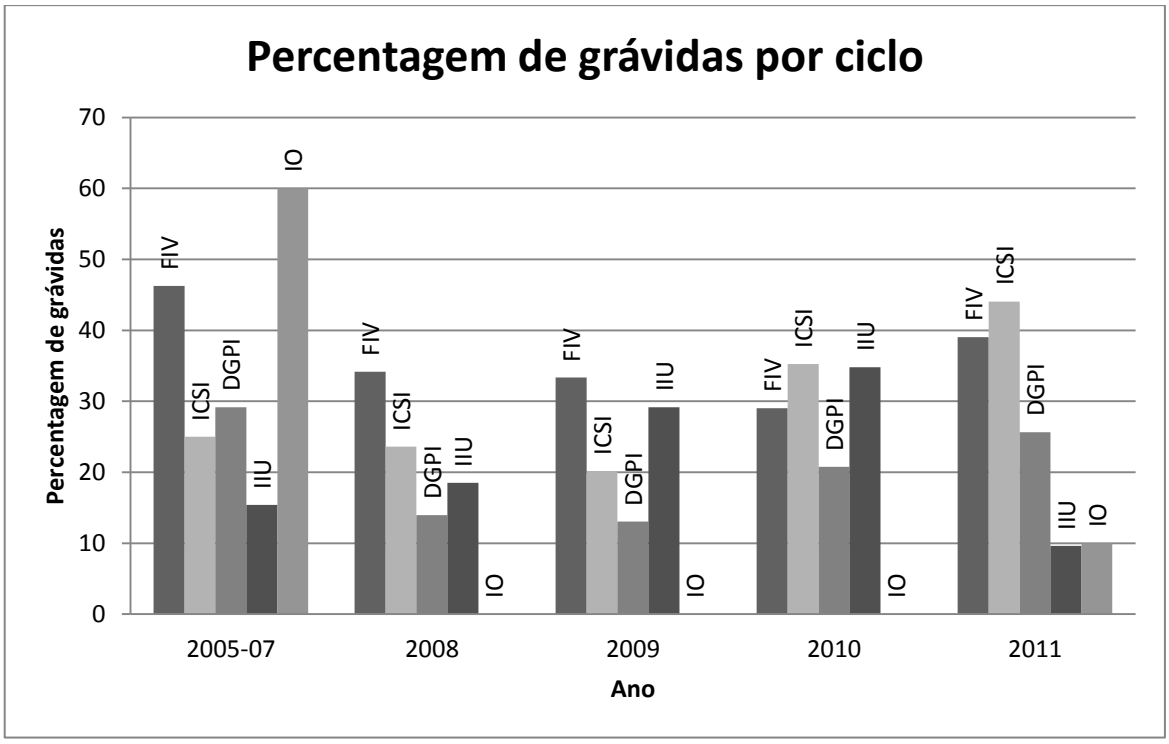


Gráfico 16. Evolução do número de ciclos efetuados com sucesso ao longo dos anos

Os Gráficos 17 a 21 (Tabelas 19 a 22-Anexo A) relacionam a causa de infertilidade com o tipo de tratamento que foi realizado, permitindo deste modo compreender qual a técnica que se aplicou com mais frequência a cada causa diagnosticada. Analisando os casais aos quais foi utilizada a FIV, verifica-se que a principal causa foi feminina representando 38,0% dos casos, seguida da causa masculina (26,2%), causa mista (25,8%) e desconhecida (10,0%). Em relação aos ciclos ICSI, o principal fator de infertilidade foi o masculino (53,2%), seguindo-se os casos de causa mista (31,6%), fator feminino (11,1%) e desconhecido (4,1%). Nos ciclos de DGPI predominou o fator masculino (48,3%), seguido do fator feminino (30,2%), causa mista (16,1%) e causa desconhecida (5,4%). Relativamente aos casos tratados por IIU, observou-se fator masculino (33,5%), fator feminino (30,4%), causa mista (20,9%) e causa desconhecida (15,2%). Os ciclos IO foram aplicados principalmente a casos cuja causa de infertilidade era feminina (57,7%), seguindo-se os casos de causa desconhecida (27,0%), causa mista (11,5%) e causa masculina (3,8%). Os dados podem ser observados no Gráfico 20 e Tabela 21 do Anexo A.

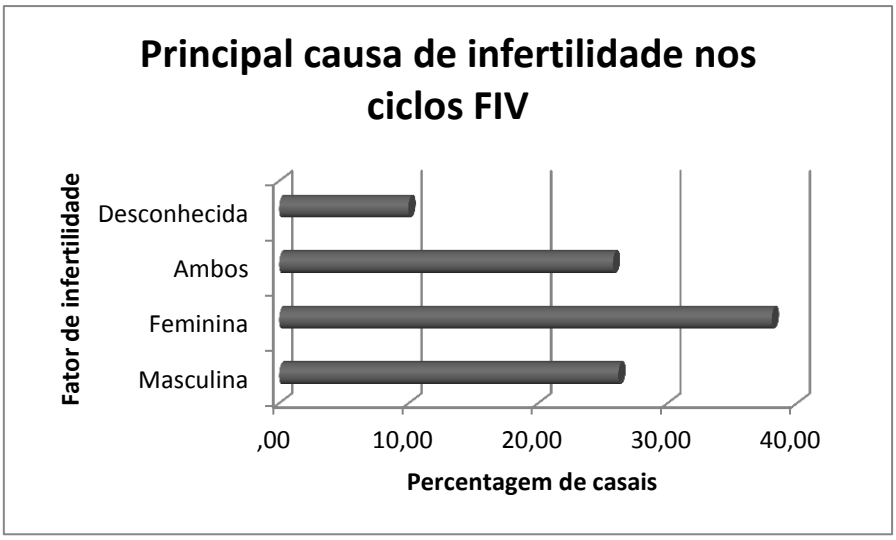


Gráfico 17. Principal causa de infertilidade nos ciclos FIV

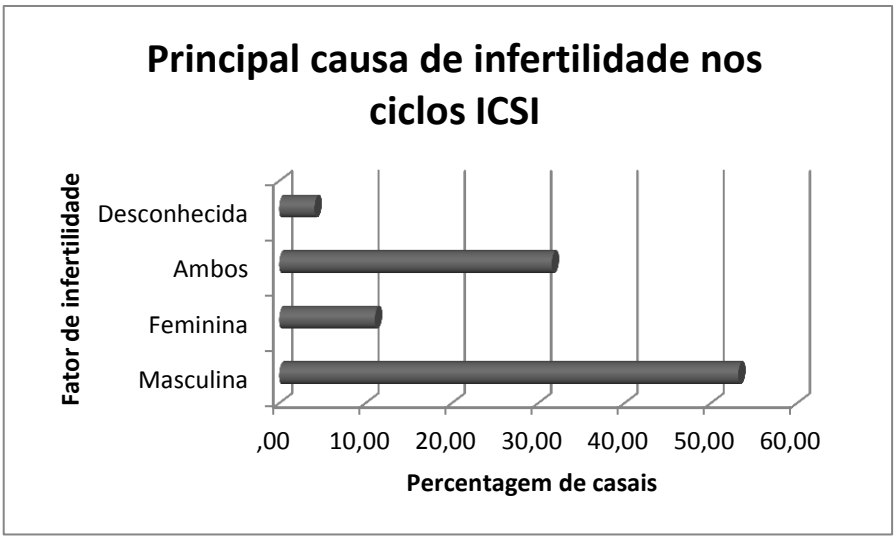


Gráfico 18. Principal causa de infertilidade nos ciclos ICSI

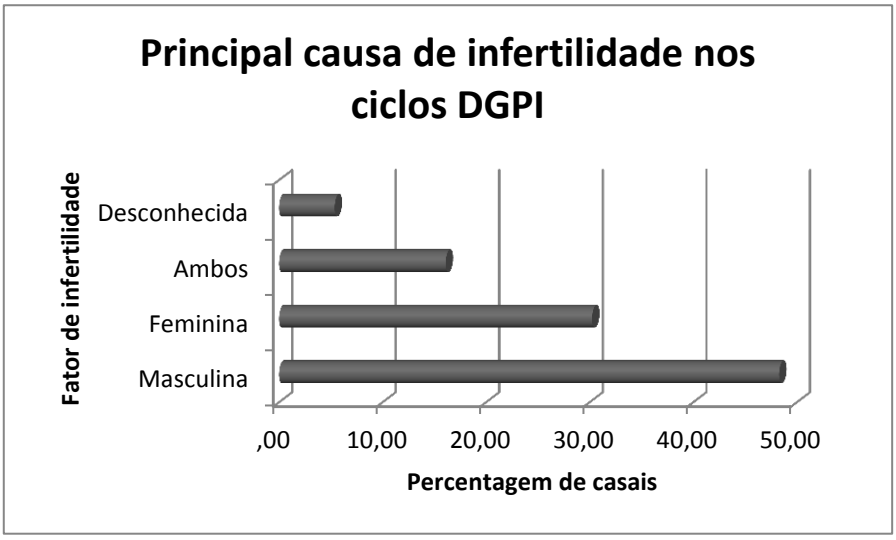


Gráfico 19. Principal causa de infertilidade nos ciclos DGPI

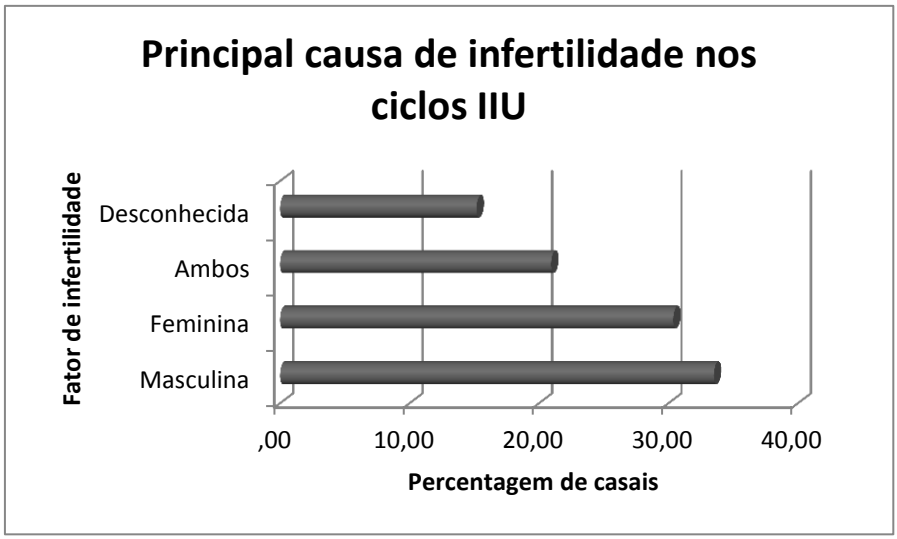


Gráfico 20. Principal causa de infertilidade nos ciclos IIU

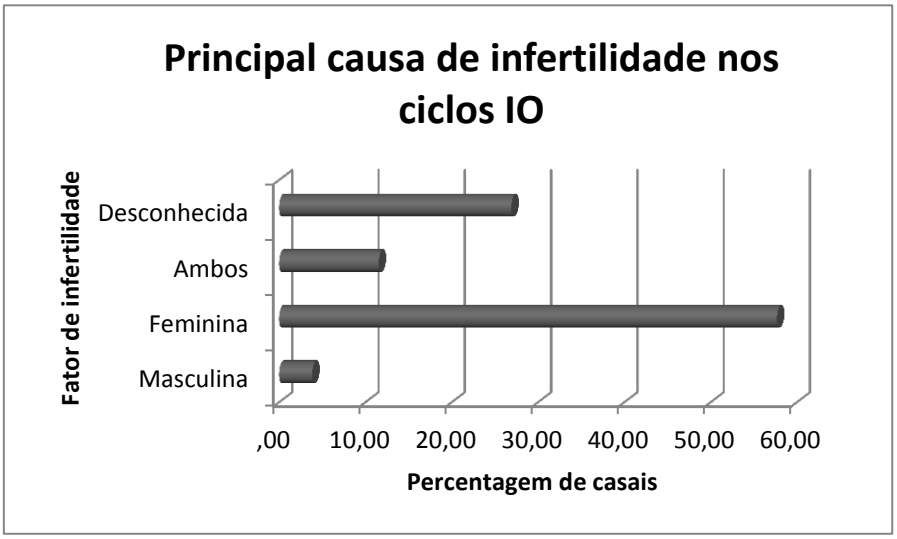


Gráfico 21. Principal causa de infertilidade nos ciclos IO

Por sua vez, os Gráficos 22 a 26 revelam-nos qual o número de ciclos efetuados com sucesso (em que houve gravidez clínica) em cada tipo de tratamento, relacionando-o com a causa diagnosticada. Através do Gráfico 22 (Tabela 23-Anexo A) observa-se que os ciclos FIV apresentam maior taxa de gravidez quando a causa diagnosticada era feminina (40,8% dos casais), seguindo-se os casos de causa masculina (24,6%), de causa mista (24,0%) e desconhecida (10,6%).

Por sua vez, nos ciclos ICSI foi obtida uma maior taxa de sucesso nos casos de causa masculina (57,4%), seguindo-se os de causa mista (25,9%), de causa feminina (12,5%) e causa desconhecida (4,2%). (Gráfico 23, Tabela 24-Anexo A).

Em relação ao DGPI (Gráfico 24, Tabela 25-Anexo A), os casos com mais sucesso foram aqueles cuja causa era feminina (50,0%), sendo 31,2% nos casos de causa

masculina e 18,8% nos casos de causa mista. Não foi encontrado nenhum caso de DGPI em casais de infertilidade com causa desconhecida.

Na IIU, as principais causas foram masculina (37,1%) e feminina (31,4%), seguindo-se as causas mistas (14,3%) e de causa desconhecida (17,1%) (Gráfico 25, Tabela 26-Anexo A).

Dos 26 casos que realizaram IO, dez engravidaram, dos quais 40,0% tinham causa feminina, 40,0% causa desconhecida e em 20,0% a causa devia-se a ambos (Gráfico 26, Tabela 27-Anexo A).

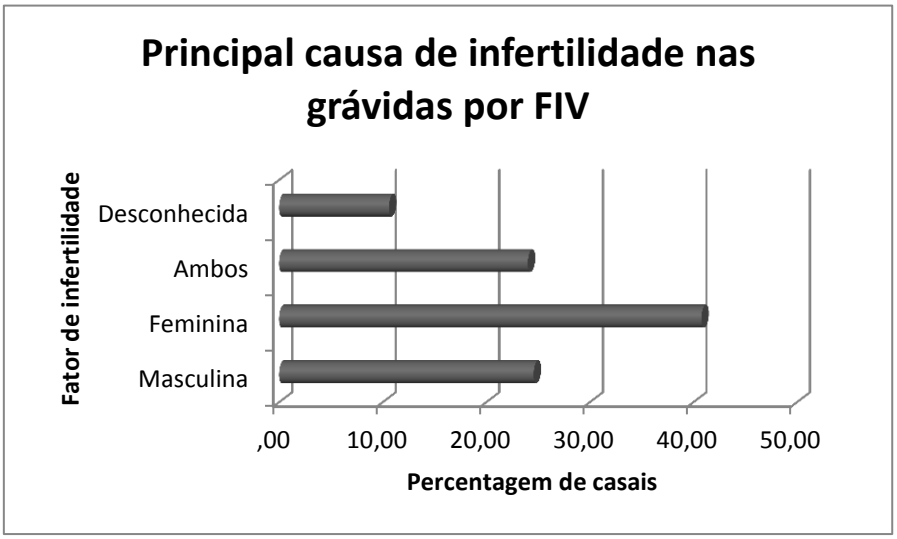


Gráfico 22. Principal causa de infertilidade nas grávidas que realizaram FIV

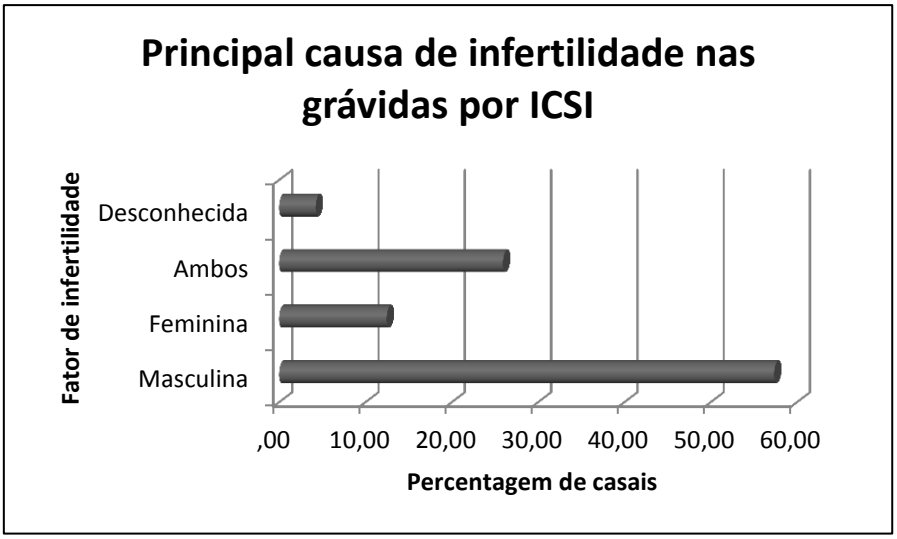


Gráfico 23. Principal causa de infertilidade nas grávidas que realizaram ICSI

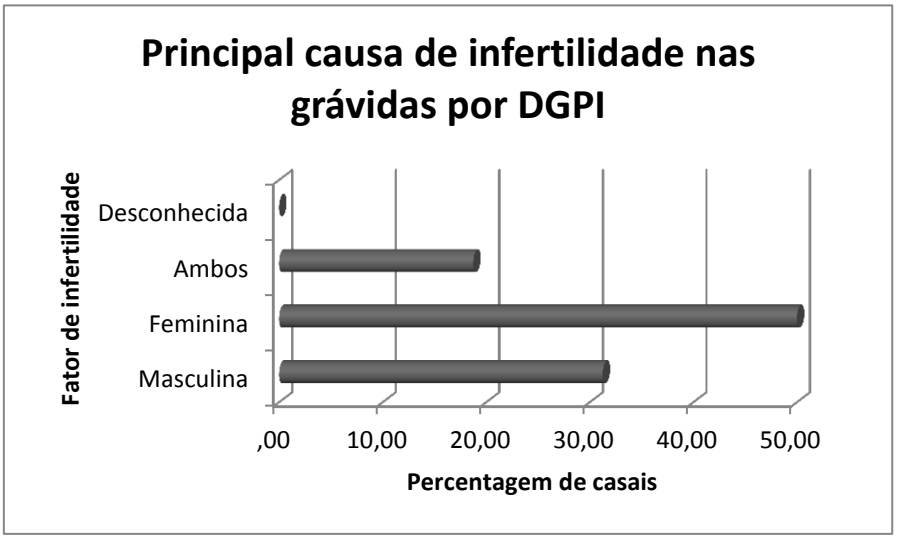


Gráfico 24. Principal causa de infertilidade nas grávidas que realizaram DGPI

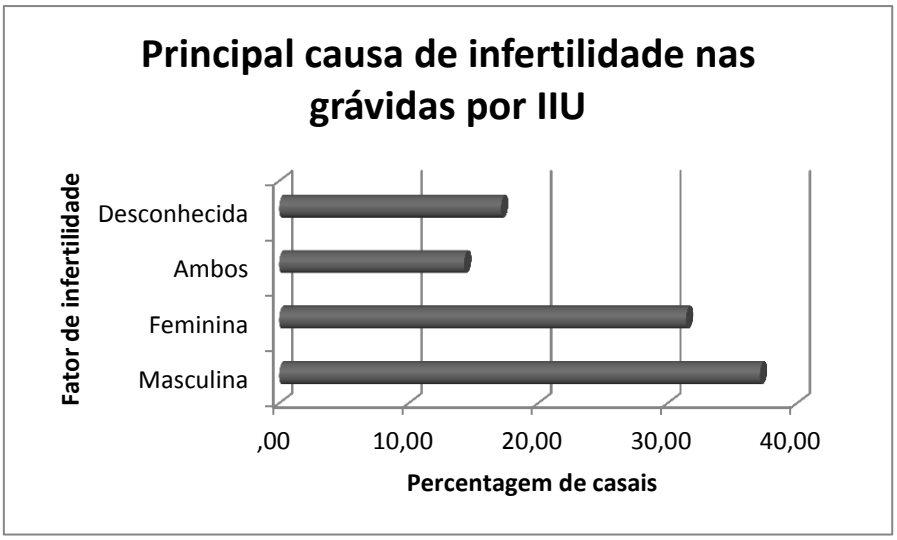


Gráfico 25. Principais causas de infertilidade nas grávidas que realizaram IIU

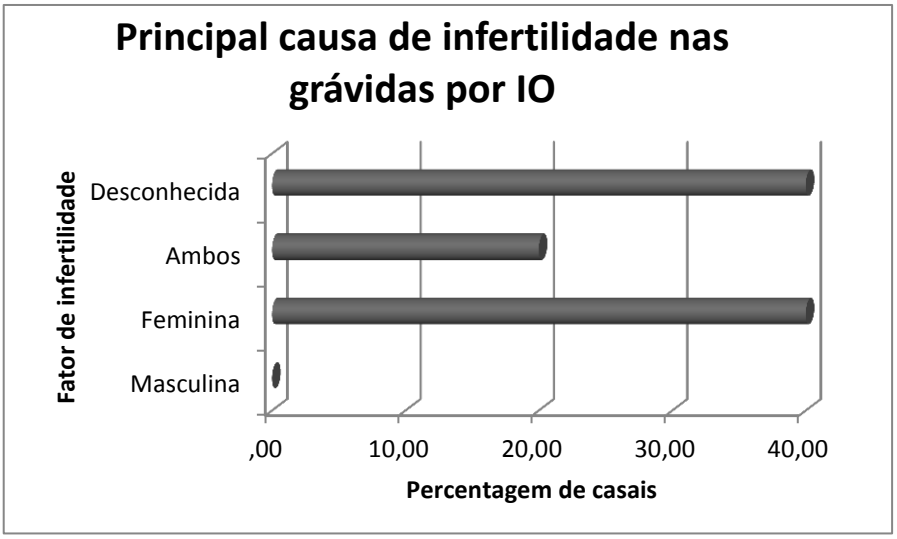


Gráfico 26 Principal causa de infertilidade nas grávidas que realizaram IO

DISCUSSÃO

Após análise dos resultados verifica-se que a maioria dos casais, 74,3%, procura apoio junto das unidades de saúde quando as mulheres têm entre 30 a 39 anos. Estes valores podem dever-se ao facto de que hoje em dia o casamento e a gestação de um filho passaram a ser coisas que podem ser pensadas separadamente. A mulher inicialmente fora educada para casar e constituir família como prioridade, e ao longo do tempo incluiu na sua vida outros objetivos, ampliando seus horizontes. Agora o sucesso profissional e a independência financeira já não são necessidades apenas masculinas. Somadas a essas mudanças sociais, a maturidade, um importante atributo da evolução emocional, estimula que os casamentos, ou as propostas de uniões estáveis, sejam cada vez mais realizados mais tarde. Pensar mais sobre os próprios interesses e objetivos tornou a gravidez um ato mais cuidadoso, assumindo claramente um carater de escolha. A decisão de ter ou não um filho tornou-se apenas em um, entre muitos outros objetivos a serem alcançados, e sua prioridade depende das características pessoais de cada homem e de cada mulher. A sociedade foi educada para ser fértil e não está totalmente preparada para a possibilidade de infertilidade, simplesmente porque a ideia era improvável para uniões de jovens casais. Com o passar da idade biologicamente mais fértil, as possibilidades naturalmente diminuem e as hipóteses de uma gravidez caem a cada ano (Wang et al, 2012; Klein e Sauer, 2000; Moratalla et al, 2011; Spandorfer, 1997; Grondahl et al, 2010; Leridon, 2005). Nos últimos anos, a idade de procriação tem vindo a aumentar e pode-se explicar este facto uma vez que existe maior esperança de vida, métodos contracetivos mais eficazes e uma maior aposta na vida profissional. Não devido a problemas de fertilidade mas porque assim o entendem, os casais adiam a gravidez, e por vezes quando decidem levar a cabo uma gravidez já não conseguem, uma vez que tal como se viu anteriormente, a idade afeta a reprodução. Há cada vez mais mulheres a continuar os seus estudos, surgindo posteriormente a perspetiva de uma carreira e, nalguns casos, um filho é visto como um entrave à sua vida profissional.

Ao longo do estudo observou-se também que existem casais que procuram apoio fora do seu distrito de residência. Apesar de 68,9% dos 1660 casais realizarem tratamento na sua área de residência, 31,1% deslocaram-se ao Porto no sentido de conseguirem levar a cabo uma gravidez. Embora as causas de infertilidade possam ser femininas, masculinas ou de ambos, é importante lembrar que constitui um problema do casal. Cada elemento do casal responde de forma singular, de acordo com a sua personalidade, experiências de vida e recursos emocionais para lidar com a frustração, dor e tantos outros aspetos associados ao problema. Assim, no meio de informações e desinformações, o surgimento da RMA passou a significar, para muitos casais, a última

tentativa na procura de um filho biológico, mas também tem sido fonte de sofrimento e frustrações. Apesar de saber da probabilidade de fracasso em termos de obter uma gravidez, o desejo de “tentar tudo o que for possível” prevalece na decisão dos casais que recorrem à Medicina da Reprodução e por vezes, após realizarem ciclos de tratamento na sua área de residência sem obterem sucesso procuram apoio noutros centros, mesmo que para isso se tenham que deslocar para outra zona.

Em relação às profissões não foi obtida nenhuma informação relevante, contudo sabe-se que existem fatores ocupacionais relacionados com a infertilidade, estando os mesmos ligados à profissão ou ao contato do indivíduo com esses fatores. Ten et al, associa essencialmente a exposição a químicos à fraca qualidade de espermatozóides, contudo não foram registados casos de homens expostos a químicos que originassem diferenças significativas. No entanto, surgiram mais casos de condutores de longo curso, não tendo originado também diferenças significativas, que segundo Claman poderão estar associados a uma mortalidade perinatal. O aumento da temperatura corporal que ocorre com os motoristas, trabalhadores de caldeiras, trabalhadores junto a fornos e fontes de radiação, indivíduos que passam horas consecutivas sentados no escritório, e o uso de roupa apertada pode provocar perda da qualidade do sémen. A manipulação de produtos químicos, como pesticidas pode causar também danos tanto nos ovários como nos testículos (Ten et al, 2008; Claman 2004; Campagne, 2013; Wise et al,2011).

O IMC da mulher é muito importante quando se estuda um casal em reprodução assistida. Tal como foi referido anteriormente se a mulher for obesa ou muito magra pode ter problemas de ovulação. Estudos revelam que os ovários das mulheres obesas sofrem alterações, como inflamação e altos níveis de gordura, influenciando no desenvolvimento dos óvulos e reduzindo a fertilidade (Pasquali, 2007; Codner, 2012). Analisando os resultados relativos ao IMC das mulheres, observa-se que apenas 53,5% dos casais em estudo se encontram entre valores normais, significando isto que cerca de metade terá os seus parâmetros alterados devido a distúrbios na alimentação, por exemplo.

Apesar de não ser alvo de estudo neste trabalho, é importante salientar que estudos recentes mostraram que o sémen de homens obesos é mais pobre em espermatozóides, confirmando a hipótese de que o IMC é um dos fatores que influencia a fertilidade. À medida que a idade aumenta, o efeito do IMC na mobilidade dos espermatozóides entre os obesos diminui bastante (Teerds et al., 2011; Toledo et al., 2011; Bermejo-Alvarez et al., 2012; Codner et al., 2012; Eslamian et al., 2012; Gaskins et al., 2012). Porém, o problema pode ser reversível quando ocorre a diminuição de peso.

O casal que deseja ter filhos deve ter conhecimento do impacto negativo que o peso e a percentagem de gordura corporal podem acarretar no processo reprodutivo. A

população deve ser educada e aconselhada na sua dieta de modo a não influenciar a sua reprodução.

Sabe-se que hábitos como o tabaco, a ingestão de bebidas alcoólicas e drogas podem afetar a fertilidade. O fumo atua contraindo os vasos e diminui o volume de sangue nos testículos podendo levar a lesões com o passar dos anos. Na mulher o efeito é mais devastador podendo inibir a ovulação, alterar o transporte dos embriões pelas trompas, influenciar a implantação no útero e causar retardo no crescimento fetal (Dechanet et al., 2011). Apesar de não terem sido obtidos dados relativos aos hábitos de 20,7% dos casais em estudo e ao contrário do que seria esperado, observou-se um maior número de não fumadores (82,5%) do que de fumadores (17,5%), podendo isto significar que a população infértil está mais informada dos riscos inerentes ao seu estado de infertilidade, bem como sobre o feto.

O álcool afeta o metabolismo do fígado alterando a degradação hormonal podendo levar a distúrbios na ovulação e na produção de espermatozóides viáveis (Grodstein et al, 1994), por isso este parâmetro foi avaliado no estudo. Verificou-se que apenas 13,7% de 1316 casais não consomem álcool e que a maior parte (45,6%) consome entre dois a seis copos de álcool por dia. Isto significa que a maioria está a beber mais do que o que é aconselhado, ou seja mais de dois copos por dia. Deste modo, o álcool poderá estar a influenciar mais a infertilidade do que o tabaco, neste grupo de casais. Um estudo semelhante a este, aplicado em vários centros de medicina de reprodução do país poderia confirmar, ou não, esta teoria, visto que este estudo apenas foi realizado num grupo de casais duma região, não podendo ser generalizado a toda a população (Dechanet et al., 2011; Grodstein et al, 1994; Ramlau-Hansen et al; 2010).

O uso de drogas não foi estudado contudo sabe-se que afeta diretamente a produção hormonal do cérebro em ambos os sexos e a produção de espermatozóides e hormonas masculinas pelos testículos (Crean et al, 2011). Ao longo do estudo verificou-se que existem casais serodiscordantes a realizar tratamentos de infertilidade, contudo, e uma vez que não era o âmbito deste estudo, não foram levantados dados sobre esta temática, pelo que seria necessário realizar um estudo posterior que acompanhasse este parâmetro e identificasse alguns aspetos relevantes neste tipo de casais.

É de realçar também, que alguns tipos de medicação podem levar deliberadamente ou involuntariamente à infertilidade, nomeadamente os anticoncetivos, quando usados por longos períodos, bem como alguns medicamentos usados no tratamento da hipertensão, que podem diminuir a capacidade fértil do indivíduo (Potashnik et al, 1999).

Assim, pode-se concluir que a alimentação e os hábitos são muito importantes para quem está a tentar engravidar, não só para conceção, mas para a manutenção de uma gravidez saudável. A melhoria dos hábitos da população está dependente da informação

prestada pela informação geral, dos *media* e pelos serviços de saúde, dependendo no entanto da vontade da população em mudá-los.

A maioria dos casais em estudo, 74,0% enquadra-se na infertilidade primária, ou seja, nunca conseguiram engravidar e os restantes 26,0% têm infertilidade secundária, ou seja, já estiveram grávidos no passado (gravidez de termo ou não) mas não estão a conseguir obter nova gravidez. Alguns casos de infertilidade secundaria são, por exemplo casos em que um dos elementos do casal realizou tratamentos de quimioterapia ou radioterapia e a sua fecundidade ficou comprometida, ou então com o surgimento do primeiro filho, passou a existir mais stress no casal, comprometendo a sua fertilidade. Contudo, isto não significa que a secundária seja menos dolorosa para o casal do que a infertilidade primária, todos os casais inférteis sofrem grandes pressões psicológicas.

Nos casais estudados, observou-se que a maior parte é infértil devido a causas masculinas, 44,3% contra os 20,5% de causa feminina. As alterações no espermograma foram os principais motivos de infertilidade encontrados. Como se viu anteriormente, os hábitos diários influenciam muito a fertilidade, comprometendo a produção de espermatozóides. A motilidade destes é essencial para haver fecundação, caso contrário não conseguirão deslocar-se ao longo do útero em direção às trompas do Falópio. A resistência dos mesmos ao muco cervical é também importante para o seu trajeto. Estas situações são apenas umas numa vasta lista de problemas masculinos que afetam a fertilidade, daí se verificar infertilidade de causa masculina em grandes proporções (Ahlen e Hertle, 2000; Nieschlag et al., 2000).

No grupo em estudo verificou-se que apenas 7,2% desconheciam a causa do seu problema, valores estes que são positivos neste estudo uma vez que nos estudos realizados anteriormente se refere uma taxa de 10,0% de casais que não conhecem a causa do seu problema (ASRM, 2006). Contudo é importante continuar-se a ampliar a informação, bem como a formação clínica, de modo a que se possa reduzir ainda mais este valor.

Observou-se que a maioria dos casais realizou a ICSI como forma de tratamento, tal facto pode ser explicado uma vez que a principal causa de infertilidade encontrada tinha origem masculina. A indução da ovulação, apesar de ser um método menos invasivo apresenta uma percentagem de realização menor, contudo sabe-se que a maioria dos casais não consegue obter uma gravidez apenas com um estímulo da ovulação e até porque normalmente esta técnica é utilizada quando o problema de infertilidade se encontra na ovulação da mulher. Assim, explica-se o aumento de ciclos ICSI devido à maioria dos casais apresentarem problemas com origem masculina.

Analisando os gráficos que relacionam a causa de infertilidade com o tratamento realizado verifica-se que quando a principal causa de infertilidade é feminina é aplicada

uma FIV. Isto explica-se uma vez que não haverá problemas na mobilização dos espermatozóides e na sua capacidade de fecundar o ovócito, logo eles conseguirão fecundar o ovócito quando colocados junto ao mesmo numa placa e posteriormente o embrião que resultar é implantado na cavidade uterina. Observando o número de grávidas por ciclo FIV verifica-se que a maior parte dos casais que realizaram a FIV com sucesso tinham problemas femininos, 40,8% contra 24,6% de causa masculina, confirmando os valores discutidos anteriormente. A taxa de gravidez obtida por FIV neste estudo foi de 37,2%.

Por sua vez, e tal como foi referido anteriormente, os ciclos ICSI são realizados maioritariamente quando se está perante uma infertilidade masculina grave já que há uma alteração na concentração, motilidade ou morfologia dos espermatozóides e estes sozinhos não conseguem fecundar o ovócito necessitando de serem inseridos diretamente no ovócito. Analisando o número de grávidas por ICSI verifica-se que a maior parte dos casais que conseguiram engravidar através desta técnica tinham problemas masculinos, representando estes 57,4% dos casais que realizaram ICSI. Dos casais cuja causa de infertilidade era feminina apenas 12,5% conseguiu engravidar, comprovando o que foi dito anteriormente. A taxa de gravidez por ICSI neste estudo foi de 29,9%.

Dentro dos ciclos ICSI, realiza-se diagnóstico genético pré-implantação quando há um risco de transmissão de doenças genéticas hereditárias dos progenitores para o feto, as quais podem ser cromossómicas, como por exemplo as translocações, ou génicas, como por exemplo as doenças de Corino de Andrade, Huntington, Machado-Joseph, entre outras, ou quando existem situações de falhas repetidas de implantação sem causa aparente, hemofilia ou seleção HLA. Contudo nem todas as unidades de RMA o executam uma vez que é uma técnica muito avançada e dispendiosa. No estudo foi aplicado o DGPI a 9,1% dos casais sendo 48,3% devido a causas masculinas contra 30,2% de causas femininas, 16,1% devido a causas de infertilidade em ambos os progenitores e apenas 5,4% de causa desconhecida. A maior parte dos casais que conseguiram engravidar por DGPI, a causa de infertilidade era feminina com 50,0% e 31,2% era de causa masculina. Estes dados não permitem estabelecer uma relação causa/tratamento/gravidez visto não se tratar de doenças relacionadas diretamente com a reprodução. A taxa de gravidez obtida neste estudo foi de 15,6% contudo visto apenas terem sido realizados 205 DGPI este número não será totalmente real. Estudos apontam para que a taxa de gravidez de DGPI seja semelhante à taxa de gravidez ICSI, sendo a última neste estudo de 29,9% em 1342 ciclos.

Nos 8,5% de ciclos relativos à IIU verificaram-se valores equiparáveis de causa masculina e de causa feminina, 33,5% contra 30,4% respetivamente, 20,9% devido a causas de infertilidade em ambos os progenitores e 15,2% de causa desconhecida. Estes

valores refletem o esperado uma vez que a IIU é utilizada principalmente em casos de fatores de infertilidade ligeiros, por exemplo disfunção ovulatória ligeira mas com trompas e endométrio normais, ou em casos de alterações ligeiras no espermograma ou então casos de azoospermia com recurso a espermatozóides doados (Edwards e Brody, 1995; Prietl et al., 2000). Quando um casal recorre a RMA pela primeira vez e não há nenhum diagnóstico específico, tenta-se a IIU uma vez que facilita o trajeto para a fecundação sem ser uma técnica demasiado invasiva e sem manipulação de embriões. Os dados referentes à taxa de gravidez por IIU mostraram que não houve diferenças em termos de causa de infertilidade, tendo-se verificado que quando a causa é masculina se observa 37,1% de taxa de gravidez e quando é de causa feminina observa-se 31,4%, facto que era esperado uma vez que se trata duma técnica aplicada a casais com fatores de infertilidade ligeira. Foi obtida uma taxa de gravidez de 18,3% para a IIU neste estudo.

A IO foi a técnica aplicada em casos cuja causa de infertilidade era maioritariamente feminina (57,7%), sendo apenas 3,8% de causa masculina, o que se explica uma vez que esta técnica é utilizada em casos de disfunção ligeira de ovulação sem alterações na morfologia uterina nem alterações ao nível masculino. Esta técnica assegura o crescimento folicular e a ovulação espontânea com suplementos hormonais daí representar apenas 1,2% dos ciclos estudados. A maior parte dos casais que recorre a este tipo de tratamento possui causas de infertilidade que sem a utilização de fármacos não conseguirá engravidar. Muitos destes pacientes antes de recorrerem a uma unidade de medicina da reprodução já recorreram ao seu médico de família, tendo já sido efetuada a administração de hormonas para indução da ovulação sem sucesso. Visto apenas terem sido observadas 26 IO durante o estudo, aos 38,5% de taxa de gravidez não se pode atribuir demasiada relevância. Seria necessário obter um número maior de IO para aproximar o valor da taxa de gravidez à realidade.

Neste estudo não foi analisado o número de casais inscritos para a doação de ovócitos e espermatozóides, contudo seria interessante realizar um estudo que mostrasse a informação que está a chegar à população sobre esta temática e a sensibilização das pessoas para a mesma.

A maternidade de substituição ou empréstimo benévolo de útero tem vindo ultimamente a ser muito discutida e já foi elaborado o projeto lei que regulamenta este assunto. Esta será utilizada em casos de histerectomia, ausência congénita do útero ou incapacidade uterina de implantação.

Segundo a Dra. Cláudia Vieira, Presidente da Associação Portuguesa de Fertilidade, "o número total de crianças nascidas através de técnicas de RMA poderia ser mais elevado se existissem mais apoios. Para além deste facto, o aumento do número de

nascimentos por si só é uma mais-valia, até porque ajuda a combater o atual saldo negativo da natalidade que o nosso país atravessa".

O documento do Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida (CNPMA) refere que, em 2010, nasceram 1.952 crianças através das técnicas mais complexas de RMA: Fertilização In Vitro (FIV), Injeção Intracitoplasmática de Espermatozóides (ICSI), Transferência de Embriões Criopreservados (TEC), Doação de Ovócitos (DO) e Diagnóstico Genético Pré-Implantação (DGPI). A este número acrescem 269 crianças nascidas de Inseminação Intra-Uterina (IIU).

Conclui-se que existem vários métodos que tornam possível a conceção em casais inférteis. O casal deve procurar apoio especializado assim que passe um ano de vida sexual e não consiga alcançar uma gravidez ou que tenha abortamentos de repetição e submeter-se a todos os exames necessários, devendo depois definir um caminho até à possível gestação. Foram abordados os métodos existentes mas muitas vezes a medicina moderna não consegue reverter o relógio biológico porque infelizmente o principal motivo da procura nas clínicas privadas de RMA é por causa da idade avançada da mulher. Independentemente do motivo de infertilidade e sem achar culpados para o tal problema e depois de analisar com profundidade a reprodução humana podemos concluir que se trata de uma das reproduções mais complexas que existe e é um exemplo do que a seleção natural é capaz de fazer sendo um processo avançado no que diz respeito à maioria dos processos biológicos. Assim, sintetizando, nos 1660 casais observou-se que a idade avançada do ovário não foi um dado relevante, visto a maioria encontrar-se na faixa etária dos 30-34 anos, o consumo de tabaco não foi um dado significativo na infertilidade destes casais uma vez que a maioria era não fumadora, assim como o consumo de álcool. A infertilidade primária foi o principal tipo de infertilidade a surgir nesta Unidade devido principalmente a alterações no elemento masculino do casal, sendo a ICSI o tratamento mais aplicado ao longo destes anos.

Neste estudo foi ainda possível criar e actualizar parte dos dados da Unidade de Medicina da Reprodução do Hospital de São João.

BIBLIOGRAFIA

Ahlen, H. V., & Hertle, L. (2000). Disorders of sperm deposition. In E. Nieschlag, & H. Behre, *Male reproductive health and dysfunction* (2nd ed., pp. 191-221). Berlim: Springer.

Almeida, C., Cardoso, M. F., & Sousa, M. (2005). Quantitative study of caspase-3 activity in semen and after swim-up preparation in relation to sperm quality. *Human Reprodution, 20*(5), pp. 1307-1313.

Alves, C., Carvalho, F., & Cremades, N. (2002). Unique (Y;13) translocation in a male with oligozoospermia: cytogenetic and molecular studies. *European Journal of Human Genetics, 10*, pp. 467-474.

Alves, C., Sousa, M., & Silva, J. (2002). Preimplantation genetic diagnosis using FISH for carriers of Robertsonian translocations: the Portuguese experience. *Prenatal diagnosis, 22*, pp. 1153-1162.

Anderheim, L., Holter, H., & Bergh, C. (2005). Does psychological stress affect the outcome of in vitro fertilization? *Human reproduction, 20*(10), pp. 2969-2975.

Antunes, A., et al. (2003). Síndrome antifosfolípido revisitado a propósito de dois casos clínicos. *Acta Reumatologia Portuguesa, 28*, 107-113.

ASRM. (2006). Effectiveness and treatment for unexplained infertility. *Fertility and Sterility, 86*(4), pp S111-S114.

ASRM. (2012). Recommendations for practices utilizing gestational carriers: an ASRM Practice Committee guideline. *Fertility and Sterility, 97*(6), pp 1301-1308

Assou, S. et al. (2011). Dynamic changes in gene expression during human early embryo development: from fundamental aspects to clinical applications. *Human Reprodution, 17*(2), pp. 272-290.

Baramki, T. A. (2008). Congenital uterine malformations and reproduction. In Botros, *Infertility and assisted reproduction* (pp. 327-332). Cambridge University Press.

Basatemur, E., Shevlin, M., & Sutcliffe, A. (2010). Growth of children conceived by IVF and ICSI up to 12 years of age. *Reproductive BioMedicine Online, 20*, pp. 144-149.

Behre H. et al. (2000). Disease of the seminal ducts. In E. N. Behre, *Male Reproductive health and dysfuntcion* (2nd ed., pp. 177-187). Berlim: Springer.

Behre H. et al. (2000). Diagnosis of male infertility and hypogonadism. In E. N. Behre, *Male reproductive health and dysfunction* (2nd ed., pp. 90-121). Berlim: Springer.

Bermejo-Alvarez, P., Rosenfeld, C. S., & Roberts, R. M. (2012). Effect of maternal obesity on estrous cyclicity, embryo development and blastocyst gene expression in a mouse model. *Human reproduction, 27*(12), pp. 3513-3522.

Bizet, P. et al.(2012). Sperm cryopreservation before cancer treatment: a 15-year monocentric experience. *Reproductive BioMedicine Online, 24*, pp. 321-330.

Boivin, J. et al. (2007). International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potencial need and demand for infertility medical care. *Human Reprodution, 22*(6), 1506-1512.

Botros et al (2007). *Infertility and assisted reproduction.* NY: Cambridge University Press.

Brugger, E. C. (2009). "Other selves": moral and legal proposals regarding the personhood of cryopreserved. *Theoretical Medicine and Bioethics, 30*, pp. 105-129.

Cakmak, H., & Taylor, H. S. (2011). Implantation failure: molecular mechanisms and clinical treatment. *Human Reproduction, 17*(2), pp. 242-253.

Campagne, D. M. (2013). Can male fertility be improved prior to assisted reproduction through the control of uncommonly factors? *International Journal of Fertility and Sterility, 6*(4), pp. 214-223.

Cardoso, S. M. (2011). *Conferência: As leis da IVG e da PMA – Uma apreciação bioética.* Porto.

Carvalho, F., Sousa, M., & Fernandes, S. (2001). Preimplantationgenetic diagnosis for familial amyloidotic polyneuropathy. *Prenatal diagnosis, 21*, pp. 1093-1099.

Carvalho, J. S., & Santos, A. (2009). Estudo Afrodite - Caracterização da Infertilidade em Portugal.

Caserta, D. et al. (2011). Environment and women's reproductive health. *Human Reproduction, 17*(3), pp. 418-433.

Chen, H. et al. (2012). Regulation of male fertility by CFTR and implications in male infertility. *Human Reproduction, 18*(6), pp. 703-713.

Chi, H.-J. et al. (2011). Fragmentation of embryos is associated with both necrosis and apoptosis. *Fertility and Sterility, 96*(1), pp 187-192

Claman, P. (2004). Men at Risk: occupation and male infertility. *Sexuality, Reproduction & Menopause, 2*(1), pp. 19-23.

Codner, E., Merino, P. M., & Tena-Sempere, M. (2012). Female reproduction and type I diabetes: from mechanisms to clinical findings. *Human Reproduction, 18*(5), pp. 568-585.

Costa, A. R., Beires, J., & Montenegro, N. (2011). Protocolos de ginecologia e medicina da reprodução. Lisboa: Lidel.

Crean, R. D. et al. (2011). An evidence-based review of acute and log-term effects of cannabis use on executive cognitive functions. *Journal of Addiction Medicine, 5*(1), pp 1-8

Dabaja, A. A., & Schelegel, P. N. (2013). Microdissection testicular sperm extraction: an update. *Asian Journal of Andrology, 15*, pp. 35-39.

Dechanet, C. et al. (2011). Effects of cigarrete smoking on reproduction. *Human reproduction, 17*(1), pp. 76-95.

Demirol, A., & Gurgan, T. (2007). Comparison of different gonadotrophin preparations in intrauterine insemination cycles for the treatment of unexplained infertility: a prospective, randomized study. *Human Reproduction, 22*(1), pp. 97-100.

Demirtas, E., & et, a. (2008). In vitro maturation of human oocytes. In Botros, *Infertility and assisted reproduction* (pp. 448-456). Cambridge University Press.

Devroey, P. et al (1996). Outcome of intracytoplasmic sperm injection with testicular spermatozoa in obstructive and non-obstructive azoospermia. *Human Reproduction, 11*(5), pp. 1015-1018.

Dixit, H. et al. (2010). Genes governing premature ovarian failure. *Reproductive BioMedicine*(20), pp. 724-740.

Donnez, J. et al. (2004). Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet, 364*, pp. 1405-1410.

Donnez, J. et al (2010). Ovarian tissue cryopreservation and transplantation in cancer patients. *Best practice & research clinal obstetrics and gynaecology, 24*, pp. 87-100.

Dória, S. et al. (2009). An efficient protocol for the detection of chromosomal abnormalities in spontaneous miscarriages or foetal deaths. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 147*, pp. 144-150.

Dória, S., Lima, V., & Sousa, M. (2010). Application of touch FISH in the study of mosaic tetraploidy and maternal cell contamination in pregnancy losses. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 27*, pp. 657-662.

Dória, S. et al. (2010). Gene expression pattern of IGF2, PHLDA2; PEG10 and CDKN1 imprinted genes in spontaneous miscarriages or foetal deaths. *Epigenetics, 5*(5), pp. 1-7.

Edgar, D. H., & Gook, D. A. (2012). A critical appraisal of cryopreservation (slow cooling versus vitrification) of human oocyte. *Human Reproduction, 18*(5), pp. 536-554.

Edwards, R. G., & Brody, S. A. (1995). *Principles and practice of assisted human reproduction.* London: W.B. Saunders Company.

EIM. (2012). Assisted reproductive technology in Europe, 2007: results generated from European registers by ESHRE. *Human Reproduction, 27*(4), pp. 954-966.

ESHRE. (2012). Assisted reproductive technology in Europe, 2008: results generated from European registers by ESHRE. *27*, pp. 2571-2584.

Eslamian, G., Amirjannati, N., Rashidkhani, B., Sadeghi, M.-R., & Hekmatdoost, A. (2012). Intake of food groups and idiopathic asthenozoospermia: a case-control study. *Human Reproduction, 27*(11), pp. 3328-3336.

Farhi, J., & Ben-Haroush, A. (2011, January). Distribution of causes of infertility in patients attending primary fertility clinics in Israel. *IMAJ, 13*, pp. 51-54.

Fedder, J. et al. (2013). Neonatal outcome and congenital malformations in children born after ICSI with testicular or epididymal sperm: a controlled national cohort study. *Human Reproduction, 28*(1), pp. 230-240.

Fernandes, S., Huellen, K., & Gonçalves, J. (2002). High frequency of DAZ1/DAZ2 gene deletions in patients with severe oligospermia. *Molecular Human Reproduction, 8*(3), pp. 286-298.

Ferras, C., Zhou, X., & Sousa, M. (2007). DNA mismatch repair gene hMLH3 variants in meiotic arrest. *Fertility and Sterility, 88*(6), pp. 1681-1683.

Garcia-Velasco, J. A. (2007). High-dose recombinant LH add-back strategy using high-dose GnRH antagonist is an innovative protocol compared with standard GnRH antagonist. *Reproductive BioMedicine Online, 15*(3), pp. 280-287.

Garrido, N. (2006). The effectiveness of modified sperm washes in severely oligoasthenozoospermic men infected with human immunodeficiency and hepatitis C viruses. *Fertility and Sterility, 86*(5), pp. 1544-1546

Gaskins, A. J et al. (2012). Dietary patterns and semen quality in young men. *Human Reproduction, 27*(10), pp. 2899-2907.

Geyter, C. D. (2000). Assisted fertilization. In Behre, & Nieschlag, *Male reproductive health and dysfunction* (2nd ed., pp. 337-359). Berlim: Springer.

Gnoth, C. et al (2005). Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Human Reprodution, 20*(5), 1144-1147.

Grangeia, A., Barro-Soria, R., & Carvalho, F. (2008). Molecular and functional characterization of CBAVD-causing mutations located in CFTR Nucleotide-Binding Domains. *Cellular Physiology and Biochemistry, 22*, pp. 79-92.

Grangeia, A. et al. (2005). A novel missense mutation P1290S at exon-20 of the CFTR gene in a Portuguese patient with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Fertility and Sterility, 83*(2), pp. 448-451

Grangeia, A., Niel, F., & Carvalho, F. (2004). Characterization os cystic fibrosis conductance transmembrane regulator gene mutations and IVS8 poly(T) variants in Portuguese patients with congenital absence of the vas deferens. *Human reproduction, 19*(11), pp. 2502-2508.

Grodstein, F., Goldman, M. B., & Cramer, D. W. (1994). Infertility in women and moderate alcohol use. *American Journal of Public Health, 84*(9), pp. 1429-1432.

Grondahl, M. L. et al. (2010). Gene expression profiles of single human mature oocytes in relation to age. *Human Reproduction, 25*(4), pp. 957-968.

Gunnell, D., & Edwings, P. (1994). Infertiliy prevalence, needs assesment and purchasing. *Journal of Public Health Medicine, 16*, pp. 29-35.

Hagenas, I. et al. (2010). Clinical and bichemical correlates of successful semen collection for cryopreservation from 12-18-year-old patients: a single-center study of 86 adolescents. *Human Reproduction, 25*(8), pp. 2031-2038.

Handyside, A. H. (2010). Preimplantation genetic diagnosis after 20 years. *Reproductive BioMedicine Online*(21), pp. 280-282.

Haouzi, D. et al. (2012). Insights into human endometrial receptivity from transcriptomic and proteomic data. *Reproductive BioMedicine Online*(24), pp. 23-34.

Harton, G. L. et al. (2011). ESHRE PGD consortium best practice guidelines for amplification-based PGD. *Human Reproduction, 26*(1), pp. 33-40.

Hediger, M. L. et al. (2013). Assisted reproductive technologies and children's neurodevelopment outcomes. *Fertility and Sterility, 99*(2).

Hickman, T. N. (2008). Evaluation of the infertile female. In Botros, *Infertility and assisted reproduction* (pp. 55-70). NY: Cambridge university Press.

Hiura, H. et al. (2012). Characterization of DNA methylation errors in patientes with imprinting disorders conceived by assisted reproduction technologies. *Human Reproduction, 27*(8), pp. 2541-2548.

Hubayter, Z. R., & Muasher, S. J. (2008). Ectopic and heterotopic pregnancies following in vitro fertilization. In Botros, *Infertility and assisted reproduction* (pp. 619-629). NY: Cambridge university Press.

ICMART. (2009). World Collaborative Report on Assisted Reproductive Technology, 2002. *Human Reproduction, 24*, pp. 2310-2320.

ISFP. (2012). Recommendations for fertility preservation in patients with lymphoma, leukemia, and breast cancer. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 29*, pp. 465-468.

Jadoul, P., Dolmans, M.-M., & Donnez, J. (2010). Fertility preservation in girls during childhood: is it feasible, efficient and safe and to whom should it be proposed? *Human Reproduction, 16*(6), pp. 617-630.

Jaslow, C. R., Carney, J. L., & Kutteh, W. H. (2010). Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *93*(4).

Johansson, M., & Hellstrom, A.-L. (2011). Severe male infertility after failed ICSI treatment - a phenomenological study of men´s experiences. *Reproductive Health, 4*(8).

Jones, C., Christensen, A., & Salihu, H. (2011). Prediction of individual probabilities of livebirth and multiple birth events following in vitro fertilization(IVF): a new

outcomes counselling tool for IVF providers and patients using HFEA metrics. *Journal of experimental & clinical assisted reproduction*.

Kamp, C. et al. (2001). High deletion frequency of the complete AZFa sequence in men with Sertoli-cell-only syndrome. *Molecular Human Reproduction, 7*(10), pp. 987-994.

Keros, V. et al. (2007). Methods of cryopreservation of testicular tissue with viable spermatogonia in pre-pubertal boys undergoing gonadotoxic cancer treatment. *Human Reproduction, 22*(5), pp. 1384-1395.

Kupker, W., & Diedrich, K. (2000). OOcyte maturation in vivo and in vitro: Principles of regulation. In T. Rabe, *Manual on assisted reproduction* (2nd ed., pp. 503-517). Berlim: Springer.

Lehti, V., et al. (2013). Autism spectrum disorders in IVF children: a national case-control study in Finland. *Human Reproduction, 28*(3), pp. 812-818.

Libaers, I. et al. (2010). Report on a consecutive series of 581 children born after blastomere biopsy for preimplantation genetic diagnosis. *Human Reproduction, 25*(1), pp. 275-282.

Lopes, I. M. (2010). *Infertilidade, qualidade de vida e sua aplicação médico-legal.* Porto: ICBAS.

Ludwig, A. et al. (2010). Assessment of vision and hearing in children conceived spontaneously and by ICSI: a prospective controlled, single-blinded follow-up study. *Reproductive BioMedicine Online, 20*, pp. 391-397.

Lunefeld, B., & Steirteghem, A. V. (2004). Infertility in the third millenium: implications for the individual, family and society. *Human Reprodution, 10*(4), pp. 317-326.

Makrigiannakis A., Rolaki, A. (2007). Luteogenic hormones act through a vascular endothelial growth factor-dependent mechanism to up-regulate alfa5- beta1 and alfav-beta3 integrins, promoting the migration and survival of human luteinized granulosa cells. *The american journal of pathology, 170*(5), pp. 1561-1572.

Manandhar G. et al. (2006). Centrosomal protein centrin is not detectable during early pre-implantation development but reappears during late blastocyst stage in porcine embryos. *Society for reproduction and fertility, 132*, 423-434.

Mastenbroek, S. et al. (2011). Preimplantation genetic screening: a systematic review and meta-analysis of RCTs. *Human Reproduction, 17*(4), pp. 454-466.

Matthiesen, S. M. et al. (2011). Stress, distress and outcome of assisted reproductive technology (ART): a meta-analysis. *Human Reproduction, 26*(10), pp. 2763-2776.

May, K., et al. (2010). Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review. *Human Reproduction, 16*(6), pp. 651-674.

Meschede D. et al. (2000). Disorders of androgen target organs. In E. N. Behre, *Male reproductive health and dysfunction* (2nd ed., pp. 223-239). Berlim: Springer.

Moratalla, N. L., & Ortega, S. P. (2011, Maio). Delay the age of procreation, decline in fertility and increased use of assisted reproduction: risk of birth defects. *Cuadernos de Bioética, 22*(75), 259-272.

Morgan, S. et al. (2012). How do chemotherapeutic agents damage the ovary? *Human Reproduction, 18*(5), pp. 525-535.

Nielsen, H. S. (2011). Secondary recurrent miscarriage and H-Y immunity. *Human Reproduction, 17*(4), pp. 558-574.

Nieschlag, E., & Behre, H. M. (2000). *Andrology - Male reproductive health and dysfunction.* Berlim: Springer.

Nieschlag, E. (2000). Classification of andrological disorders. In E. N. Behre, *Male reproductive health and dysfunction* (2nd ed., pp. 83-89). Berlim: Springer.

Oberpening, R. (2000). The psichology of fertility disorders. In E. Nieschlag, & H. Behre, *Male Reproductive health and dysfunction* (2nd ed., pp. 377-394). Berlim: Springer.

Palermo, G., & Joris, H. (1992). Pregnancy after intracytoplasmatic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet, 340*, pp. 17-18.

Pandey, S. et al. (2012). Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction, 18*(5), pp. 485-503.

Parks, J. C. et al. (2011). Blastocyst gene expression correlates with implantation potential. *Fertility and Sterility, 95*(4).

Pasquali, R., & L. Patton, A. G. (2007). Obesity and infertility. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity, 14*(6), pp. 482-487.

Pena, J. E., Thornton, M. H., & Sauer, M. V. (2003). Assessing the clinical utility of in vitro fertilization with intracytoplasmatic sperm injection in human immunodeficiency virus type 1 serodiscordant couples: report of 113 consecutive cycles. *Fertility and Sterility, 80*(2).

Pinborg, A. et al. (2013). Congenital anomalies after assisted reproductive technology. *Fertility and Sterility, 99*(2).

Pinto, F., Oliveira, C., & Cardoso, M. (2009). Impact of GnRH ovarian stimulation protocols on intracytoplasmatic sperm injection outcomes. *Reproductive Biology and Endocrinology, 5*(7).

Poels, J. et al. (2013). Vitrification preserves proliferation capacity in human spermatogonia. *Human Reproduction, 28*(3), pp. 578-589.

Potashnik, G. et al (1999). Fertility Drugs and the Risk of Breast and Ovarian Cancers: Results of a Long-term Follow-Up Study. *Obstetrical & Gynecological Survey, 54*(9), pp. 579-581.

Prietl, G. et al. (2000). Artificial intrauterine insemination: Nonivasive management of subfertile couples. In T. Rabe, *Manual on assisted reproduction* (pp. 601-656). Berlim: Springer.

Pundir, J. et al (2012). Meta-analysis of GnRH antagonist protocols: do they reduce the risk of OHSS in PCOS? *Reproductive BioMedicine Online*(24), pp. 6-22.

Rabe, T., Strowitzki, T., & Diedrich, K. (2000). *Manual on assisted reproduction* (2º ed.). Berlim: Springer.

Ramlau-Hansen, C et al. (2010). Maternal alcohol consumption during pregnancy and semen quality in the male offspring: two decades of follow-up. *Human Reproduction, 25*(9), pp. 2340-2345.

Ray, A., Shah, A., & Anil Gudi, R. H. (2012). Unexplained infertility: an update and review of practice. *Reproductive BioMedicine Online*(24), pp. 591-602.

Revel, A. et al. (2011). MicroRNAs are associated with human embryo implantation defects. *Human Reproduction, 26*(10), pp. 2830-2840.

Rolf, C., & Nieschlag, E. (2000). The aging male. In E. N. Behre, *Male reproductive health and dysfunction* (2nd ed., pp. 419-430). Berlim: Springer.

Rosenbluth, E. et al. (2013). MicroRNA expression in the human blastocyst. *Ferility and Sterility, 99*(3).

Rosendahl, M. et al. (2011). Cryopreservation of ovarian tissue for a decade in Denmark: a view of the technique. *Reproductive BioMedicine Online, 22*, pp. 162-171.

Rostad, B., Shei, B., & Sundby, J. (2006). Fertility in Norwegian women: results from a population-based health survey. *American Journal of Public Health, 34*, 5-10.

Sá, R., Cremados, N., & Malheiro, I. (2012). Cryopreservation of human testicular diploid germ cell suspensions. *Journal of Andrology, 44*, pp. 366-372.

Sá, R., Neves, R., & Fernandes, S. (2008). Cytological and expression studies and quantitative analysis of the temporal and stage-specific effects os follicle-stimulating hormone and testosterone during coccultures of the normal human seminiferous epithelium. *Biology of Reproduction, 79*, pp. 962-975.

Sá, R., Sousa, M., & Barros, A. (2006). Manual do casal infértil. (Amadeu Soares, Ed.) *Biologia na Noite*, Editora Afrontamento

Saravelos, S. H., & Li, T.-C. (2012). Unexplained recurrent miscarriage: how can we explain it? *Human Reproduction, 27*(7), pp. 1882-1886.

Sauer, M. V. (1999). Egg donation: the lessons from comercial ativities. In R. Jansen, & D. Mortmer, *Towards reproductive and certainty: Fertility of genetics beyond 1999* (pp. 137-144). London: The parthenon publishing group.

Savage, T. et al. (2011). Childhood outcomes of assisted reproductive technology. *Human Reproduction, 26*(9), pp. 2392-2400.

Shalom-Paz, E. et al. (2010). fertility preservation for breast-cancer patients using IVM followed by oocyte or embryo vitrification. *Reproductive BioMedicine, 21*, pp. 566-571.

Smitz, J. et al. (2010). Current achievements and future research directions in ovarian tissue culture, in vitro follicle development and transplantation: implications for fertility preservation. *Human Reproduction, 16*(4), pp. 395-414.

Soares, A. R., Costa, P., & Silva, J. (2012). AZFb microdeletion and oligozoospermia - which mechanisms? *American Society for Reproductive Medicine, 9*(4).

Sousa, M., & Sá, R. (2008). Sofrimento e constrangimento na reprodução. *2*(28), pp. 195-205.

Sousa, M., Barros, A., & Takahashi, K. (1999). Clinical efficacy of spermatid conception: analysis using a new spermatid classification scheme. *Human Reproduction, 15*(5), pp. 1279-1286.

Sousa, M., Cremades, N., & Silva, J. (2002). Predictive value of testicular histology in secretory azoospermic subgroups and clinical outcome after microinjection of fresh and frozen-thawed sperm and spermatids. *Human Reproduction, 17*(7), pp. 1800-1810.

Sousa, M., Cunha, M., & Viana, P. (2012). Outcomes of human blastocyst transfer after slow-freezing using sequential cluture: a clinical report. *Archives of Gynecology and Obstetrics, 285*, pp. 1473-1478.

Steptoe, P., & Edwards, R. (1978). Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet, 2*, 366.

Stinermann, J., Samson, A., & Bernard, J.-P. (2013). Day-specific probabilities of conception in fertile cycles resulting in spontaneous pregnancies. *Human reproduction, 28*(4), pp. 1110-1116.

Sugiura-Ogasawara, M. et al. (2012). Abnormal embryonic karyotype is the most frequent cause of recurrent miscarriage. *Human Reproduction, 27*(8), pp. 2297-2303.

Teerds, K., Rooji, D. G., & Keijer, J. (2011). Functional relationship between obesity and male reproduction: from humans to animal models. *Human Reproduction, 17*(5), pp. 667-683.

Templeton, A. (2000). Infertility and the establishment of pregnancy - overview. *British Medical Bulletin, 56*, pp. 87-577.

Ten, J. et al. (2008). Occupational and Lifestyle Exposures on Male Infertility: A Mini Review. *The Open Reproductive Science Journal, 1*, pp. 16-21.

Tesarik, J., & Sousa, M. (1995). Key elements of a highly efficient dislocation sperm injection technique: Ca2+ fluxes and oocyte cytoplasmatic. *Fertility and Sterility, 64*(4), pp. 770-776.

Tesarik, J., Sousa, M., & Testart, J. (1994). Human oocyte activation after intracytoplasmatic sperm injection. *Human Reproduction, 9*(3), pp. 511-518.

Timothy, N. et al. (2007). Evaluation of the Infertile Female. In Botros, *Infertility and assisted reproduction* (pp. 55-69). Cambridge University Press.

Toledo, E., Burgo, C.-L.-d., Rui-Zambrana, A., Donazar, M., Navarro-Blasco, I., Marinez-Gonzales, M. A., et al. (2011). Dietary patterns and dificulty conceiveing: a nested case-control study. *Fertility and Sterility, 96*(5), pp1149-1153.

Tournaye, H. (2011). How to predict fatherhood for men with non-obstructive azoospermia opting for TESE-ICSI? *Human Reproduction, 26*(12), pp. 3213-3214.

Van Dongen, A.. et al. (2012). Feasibility of screening patients for emotional risk factors before in vitro fertilization in daily clinical practice: a process evaluation. *Human Reproduction, 27*(12), pp. 3493-3501.

Van Steirteghem, A. C. et al. (1993). High fertilization and implantation rates after intracytoplasmatic sperm injection. *Human Reproduction, 8*(7), pp. 1061-1066.

Volgsten, H. et al (2010). Personality traits associated with depressive and anxiety disorders in infertile woman and men undergoing in vitro fertilization treatment. *Acta Obstetricia et Gynecologica*(89), pp. 27-34.

Wang, Y. A., Farquhar, C., & Sullivan, E. A. (2012). Donor age is a major determinant of success of oocyte donation/recipient programme. *Human Reproduction, 27*(1), pp. 118-125.

Wardle, P., & Cahill, D. (2005). Understanding Infertility. Family Doctor Publications Limited.

Weinbauer, G., & et, al. (2001). Quantitative Analysis of Spermatogenesis and Apoptosis in the Common Marmoset (Callithrix jacchus) Reveals High Rates of Spermatogonial Turnover and High Spermatogenic Efficiency. *Biology of reprodution, 64*, pp. 120-126.

Wells, D. (2010). Embryo aneuploidy and the role of morphologial and genetic screening. *Reproductive BioMedicine Online, 21*, pp. 274-277.

Wen, J. et al. (2012). Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmatic sperm injection: a meta-analysis. *Fertility and Sterility, 97*(6).

Wilkes, S. et al. (2009). Epidemiology and management of infertility: a population based study in UK primary care. *Family Practice, 26*(4), 269-274.

Wise, L. A. et al. (2011). Physical activity and semen quality among men attending an infertility clinic. *Fertility and Sterility, 95*(3).

Wright, C. F., & Burton, H. (2009). The use of cell-free fetal nucleic acids in maternal blood for non-invasive prenatal diagnosis. *Human Reproduction Update, 15*(1), pp. 139-151.

Wyns, C. et al (2010). Options for fertility preservation in prepubertal boys. *Human Reproduction, 16*(3), pp. 312-328.

Xu, Y.-W., et al.(2012). Differentially expressed microRNAs in human oocytes. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* .

Yarali, H., et al. (2009). Antagonist/letrozole protocol in poor ovarian responders for intracytoplasmic sperm injection: a comparative study with the microdose flare-up protocol. *Fertility and Sterility, 92*(1), pp. 231-235.

Yeung, E. H., & Druschel, C. (2012). Cardiometabolic health of children coneived by assisted reproductive technologies. *Fertility and Sterility, 99*(2).

Zini, A. et al. (2011). Antisperm antobodies are not associated with pregnancy rates after IVF and ICSI: systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction, 26*(6), pp. 1288-1295.

ANEXO A

Tabela 3 Faixa etária das mulheres

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	20-24	36	2,2	2,2	2,2
	25-29	245	14,8	14,8	16,9
	30-34	634	38,2	38,2	55,1
	35-39	599	36,1	36,1	91,2
	40-45	146	8,8	8,8	100,0
	Total	1660	100,0	100,0	

Tabela 4 Distribuição dos casais por distrito de residência

		Frequency	Percent	Cumulative Percent
Valid	Açores	1	0,1	0,1
	Aveiro	59	3,6	3,6
	Beja	1	0,1	3,7
	Braga	166	10,0	13,7
	Bragança	27	1,6	15,3
	Castelo Branco	8	0,5	15,8
	Coimbra	11	0,7	16,4
	Évora	1	0,1	16,5
	Faro	4	0,2	16,7
	Guarda	3	0,2	16,9
	Leiria	13	0,8	17,7
	Lisboa	44	2,7	20,4
	Madeira	2	0,1	20,5
	Porto	1143	68,9	89,3
	Santarém	10	0,6	89,9
	Setúbal	9	0,5	90,5
	Viana do Castelo	93	5,6	96,1
	Vila Real	35	2,1	98,2
	Viseu	30	1,8	100,0
	Total	1660	100,0	

Tabela 5 Distribuição de casais por concelho (Porto)

		Frequency	Percent	Cumulative Percent
Valid	Amarante	15	1,3	1,3
	Baião	6	0,5	1,8
	Felgueiras	18	1,6	3,4
	Gondomar	119	10,4	13,8
	Lousada	20	1,7	15,6
	Maia	181	15,8	31,4
	Marco de Canaveses	12	1,0	32,5
	Matosinhos	149	13,0	45,5
	Paços de Ferreira	27	2,4	47,9
	Paredes	49	4,3	52,1
	Penafiel	24	2,1	54,2
	Porto	142	12,4	66,7
	Póvoa de Varzim	41	3,6	70,3
	Santo Tirso	23	2,0	72,3
	Trofa	23	2,0	74,3
	Valongo	145	12,7	87,0
	Vila do Conde	66	5,8	92,7
	Vila Nova de Gaia	83	7,3	100,0
	Total	1143	100,0	

Tabela 6 Profissão das mulheres

		Frequency	Percent	Cumulative Percent
Valid	Doméstica	114	6,87	6,87
	Desempregada	173	10,42	17,29
	Profissional de saúde	64	3,86	21,14
	Profissional de formação intermédia	483	29,10	50,24
	Profissional de formação superior	225	13,55	63,80
	Profissional de serviços públicos	48	2,89	66,69
	Estudante	7	0,42	67,11
	Não definido	546	32,89	100,00
	Total	1660	100	

Tabela 7 Profissão dos homens

		Frequency	Percent	Cumulative Percent
Valid	Motorista	44	2,65	2,65
	Desempregado	197	11,87	14,52
	Profissional de saúde	31	1,87	16,39
	Profissional de formação intermédia	601	36,20	52,59
	Profissional de formação superior	198	11,93	64,52
	Profissional de serviços públicos	38	2,29	66,81
	Estudante	5	0,30	67,11
	Não definido	546	32,89	100,00
	Total	1660	100	

Tabela 8 Distribuição das mulheres pelo índice de massa corporal

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Baixo peso	51	3,1	3,2	3,2
	Eutrofia	888	53,5	54,8	58,0
	Sobrepeso	442	26,6	27,3	85,3
	Obesidade	238	14,3	14,7	100,0
	Total	1619	97,5	100,0	
Missing	(Ausente)	41	2,5		
	Total	1660	1660	100,0	

Tabela 9 Percentagem de casais fumadores e não fumadores

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Fumador	230	13,9	17,5	17,5
	Não Fumador	1086	65,4	82,5	100,0
	Total	1316	79,3	100,0	
Missing	(Ausente)	344	20,7		
Total		1660	100,0		

Tabela 10 Numero de cigarros fumados em média pelos casais por dia

		Frequency	Percent	Cumulative Percent
Valid	Até 4 cigarros por dia	50	21,7	21,7
	Entre 5 a 9 cigarros por dia	54	23,5	45,2
	Entre 10 a 14 cigarros por dia	68	29,6	74,8
	Entre 15 a 19 cigarros por dia	4	1,7	76,5
	Entre 20 a 24 cigarros por dia	48	20,9	97,4
	Mais de 24 cigarros por dia	6	2,6	100,0
	Total	230	100,0	

Tabela 11 Consumo de álcool pelo casal

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Até 2 copos por dia	398	24,0	30,2	30,2
	De 2 a 6 copos por dia	600	36,1	45,6	75,8
	Mais de 6 copos por dia	138	8,3	10,5	86,3
	Não consome	180	10,8	13,7	100,0
	Total	1316	79,3	100,0	
Missing	(Ausente)	344	20,7		
	Total	1660	100,0		

Tabela 12 Tipo de infertilidade

		Frequency	Percent	Cumulative Percent
Valid	Primária	1228	74,0	74,0
	Secundária	432	26,0	100,0
	Total	1660	100,0	

Tabela 13 Distribuição dos fatores de infertilidade pelos casais em estudo

		Frequency	Percent	Cumulative Percent
Valid	Masculina	736	44,3	44,3
	Feminina	341	20,5	64,9
	Ambos	464	28,0	92,8
	Desconhecida	119	7,2	100,0
	Total	1660	100,0	

Tabela 14 Causa de infertilidade entre 2005 e 2011

			Frequency	Percent	Cumulative Percent	Valid Percent
Valid	Masculina	2005/07	207	20,6	20,6	
		2008	166	16,5	37,2	
		2009	206	20,5	57,7	
		2010	228	22,7	80,4	
		2011	197	19,6	100,0	
		Total	1004	100		44,72
	Feminina	2005/07	111	23,8	23,8	
		2008	77	16,5	40,3	
		2009	92	19,7	60,0	
		2010	96	20,6	80,5	
		2011	91	19,5	100,0	
		Total	467	100		20,80
	Ambos	2005/07	151	24,2	24,2	
		2008	104	16,7	40,9	
		2009	116	18,6	59,5	
		2010	131	21,0	80,4	
		2011	122	19,6	100,0	
		Total	624	100		27,80
	Desconhecida	2005/07	49	32,7	32,7	
		2008	18	12,0	44,7	
		2009	22	14,7	59,3	
		2010	27	18,0	77,3	
		2011	34	22,7	100,0	
		Total	150	100		6,68
Total			2245			100

Tabela 15 Percentagem de ciclos realizados entre Janeiro de 2005 e Dezembro de 2011

		Frequency	Percent	Cumulative Percent
Valid	FIV	481	21,4	21,4
	ICSI	1342	59,8	81,2
	DGPI	205	9,1	90,3
	IIU	191	8,5	98,8
	IO	26	1,2	100,0
Total		2245	100,0	

Tabela 16 Número de ciclos realizados por ano

			Frequency	Percent	Cumulative Percent	Valid Percent
Valid	2005/07	FIV	134	25,9	25,9	
		ICSI	280	54,1	79,9	
		DGPI	24	4,6	84,6	
		IIU	65	12,5	97,1	
		IO	15	2,9	100,0	
		Total	518	100		23,07
	2008	FIV	79	21,6	21,6	
		ICSI	216	59,2	80,8	
		DGPI	43	11,8	92,6	
		IIU	27	7,4	100,0	
		IO	0	0,0	100,0	
		Total	365	100		16,26
	2009	FIV	93	21,3	21,3	
		ICSI	273	62,6	83,9	
		DGPI	46	10,6	94,5	
		IIU	24	5,5	100,0	
		IO	0	0,0	100,0	
		Total	436	100		19,42
	2010	FIV	93	19,3	19,3	
		ICSI	312	64,7	84,0	
		DGPI	53	11,0	95,0	
		IIU	23	4,8	99,8	
		IO	1	0,2	100,0	
		Total	482	100		21,47
	2011	FIV	82	18,5	18,5	
		ICSI	261	58,8	77,3	
		DGPI	39	8,8	86,0	
		IIU	52	11,7	97,7	
		IO	10	2,3	100,0	
		Total	444	100		19,78
Total			2245			100,00

Tabela 17 Percentagem de grávidas por ciclos efetuados

			Frequency	Frequency pregnants	Percent	Valid Percent
Valid	2005/07	FIV	134	62	46,3	
		ICSI	280	70	25,0	
		DGPI	24	7	29,2	
		IIU	65	10	15,4	
		IO	15	9	60,0	
		Total	518	158		24,05
	2008	FIV	79	27	34,2	
		ICSI	216	51	23,6	
		DGPI	43	3	7,0	
		IIU	27	5	18,5	
		IO	0	0	0,0	
		Total	365	86		13,09
	2009	FIV	93	31	33,3	
		ICSI	273	55	20,1	
		DGPI	46	7	15,2	
		IIU	24	7	29,2	
		IO	0	0	0,0	
		Total	436	100		15,22
	2010	FIV	93	27	29,0	
		ICSI	312	110	35,3	
		DGPI	53	10	18,9	
		IIU	23	8	34,8	
		IO	1	0	0,0	
		Total	482	155		23,59
	2011	FIV	82	32	39,0	
		ICSI	261	115	44,1	
		DGPI	39	5	12,8	
		IIU	52	5	9,6	
		IO	10	1	10,0	
		Total	444	158		24,05
Total			2245	657	29,3	100,00

Tabela 18 Principal causa de infertilidade nos ciclos FIV

			Frequency	Percent	Cumulative Percent	Valid Percent
Valid	Masculina	2005/07	29	23,0	23,0	
		2008	21	16,7	39,7	
		2009	26	20,6	60,3	
		2010	24	19,0	79,4	26,2
		2011	26	20,6	100,0	
		Total	126	100,0		
	Feminina	2005/07	56	30,6	30,6	
		2008	27	14,8	45,4	
		2009	39	21,3	66,7	
		2010	35	19,1	85,8	
		2011	26	14,2	100,0	38,0
		Total	183	100,0		
	Ambos	2005/07	31	25,0	25,0	
		2008	25	20,2	45,2	
		2009	23	18,5	63,7	
		2010	25	20,2	83,9	25,8
		2011	20	16,1	100,0	
		Total	124	100,0		
	Desconhecida	2005/07	18	37,5	37,5	
		2008	6	12,5	50,0	
		2009	5	10,4	60,4	
		2010	9	18,8	79,2	10,0
		2011	10	20,8	100,0	
		Total	48	100,0		
Total			481			100,0

Tabela 19 Principal causa de infertilidade nos ciclos ICSI

			Frequency	Percent	Cumulative Percent	Valid Percent
Valid	Masculina	2005/07	142	19,9	19,9	
		2008	116	16,2	36,1	
		2009	150	21,0	57,1	
		2010	169	23,7	80,8	
		2011	137	19,2	100,0	
		Total	714	100,0		53,2
	Feminina	2005/07	26	17,4	17,4	
		2008	30	20,1	37,6	
		2009	31	20,8	58,4	
		2010	35	23,5	81,9	
		2011	27	18,1	100,0	
		Total	149	100,0		11,1
	Ambos	2005/07	99	23,3	23,3	
		2008	64	15,1	38,4	
		2009	82	19,3	57,8	
		2010	94	22,2	80,0	
		2011	85	20,0	100,0	
		Total	424	100,0		31,6
	Desconhecida	2005/07	13	23,6	23,6	
		2008	6	10,9	34,5	
		2009	10	18,2	52,7	
		2010	14	25,5	78,2	
		2011	12	21,8	100,0	
		Total	55	100,0		4,1
Total			1342			100,0

Tabela 20 Principal causa de infertilidade nos ciclos DGPI

			Frequency	Percent	Cumulative Percent	Valid Percent
Valid	Masculina	2005/07	9	9,1	9,1	
		2008	23	23,2	32,3	
		2009	22	22,2	54,5	
		2010	25	25,3	79,8	
		2011	20	20,2	100,0	
		Total	99	100,0		48,3
	Feminina	2005/07	8	12,9	12,9	
		2008	8	12,9	25,8	
		2009	15	24,2	50,0	
		2010	19	30,6	80,6	
		2011	12	19,4	100,0	
		Total	62	100,0		30,2
	Ambos	2005/07	4	12,1	12,1	
		2008	9	27,3	39,4	
		2009	7	21,2	60,6	
		2010	7	21,2	81,8	
		2011	6	18,2	100,0	
		Total	33	100,0		16,1
	Desconhecida	2005/07	3	27,3	27,3	
		2008	3	27,3	54,5	
		2009	2	18,2	72,7	
		2010	2	18,2	90,9	
		2011	1	9,1	100,0	
		Total	11	100,0		5,4
Total			205			100,0

Tabela 21 Principal causa de infertilidade nos ciclos IIU

			Frequency	Percent	Cumulative Percent	Valid Percent
Valid	Masculina	2005/07	27	42,2	42,2	
		2008	6	9,4	51,6	
		2009	8	12,5	64,1	
		2010	10	15,6	79,7	
		2011	13	20,3	100,0	
		Total	64	100,0		33,5
	Feminina	2005/07	13	22,4	22,4	
		2008	12	20,7	43,1	
		2009	7	12,1	55,2	
		2010	6	10,3	65,5	
		2011	20	34,5	100,0	
		Total	58	100,0		30,4
	Ambos	2005/07	14	35,0	35,0	
		2008	6	15,0	50,0	
		2009	4	10,0	60,0	
		2010	5	12,5	72,5	
		2011	11	27,5	100,0	
		Total	40	100,0		20,9
	Desconhecida	2005/07	11	37,9	37,9	
		2008	3	10,3	48,3	
		2009	5	17,2	65,5	
		2010	2	6,9	72,4	
		2011	8	27,6	100,0	
		Total	29	100,0		15,2
Total			191			100,0

Tabela 22 Principal causa de infertilidade nos ciclos IO

			Frequency	Percent	Cumulative Percent	Valid Percent
Valid	Masculina	2005/07	0	0,0	0,0	
		2008	0	0,0	0,0	
		2009	0	0,0	0,0	
		2010	0	0,0	0,0	
		2011	1	100,0	100,0	3,8
		Total	1	100,0		
	Feminina	2005/07	8	53,3	53,3	
		2008	0	0,0	53,3	
		2009	0	0,0	53,3	
		2010	1	6,7	60,0	
		2011	6	40,0	100,0	57,7
		Total	15	100,0		
	Ambos	2005/07	3	100,0	100,0	
		2008	0	0,0	100,0	
		2009	0	0,0	100,0	
		2010	0	0,0	100,0	
		2011	0	0,0	100,0	11,5
		Total	3	100,0		
	Desconhecida	2005/07	4	57,1	57,1	
		2008	0	0,0	57,1	
		2009	0	0,0	57,1	
		2010	0	0,0	57,1	
		2011	3	42,9	100,0	27,0
		Total	7	100,0		
Total			26			100,0

Tabela 23 Principal causa de infertilidade nas grávidas por FIV

			Frequency	Percent	Cumulative Percent	Valid Percent
Valid	Masculina	2005/07	11	25,0	25,0	
		2008	7	15,9	40,9	
		2009	8	18,2	59,1	
		2010	6	13,6	72,7	
		2011	12	27,3	100,0	
		Total	44	100,0		24,6
	Feminina	2005/07	32	43,8	43,8	
		2008	8	11,0	54,8	
		2009	14	19,2	74,0	
		2010	12	16,4	90,4	
		2011	7	9,6	100,0	40,8
		Total	73	100,0		
	Ambos	2005/07	12	27,9	27,9	
		2008	9	20,9	48,8	
		2009	8	18,6	67,4	
		2010	5	11,6	79,1	
		2011	9	20,9	100,0	
		Total	43	100,0		24,0
	Desconhecida	2005/07	7	36,8	36,8	
		2008	3	15,8	52,6	
		2009	1	5,3	57,9	
		2010	4	21,1	78,9	
		2011	4	21,1	100,0	
		Total	19	100,0		10,6
Total			179			100,0

Tabela 24 Principal causa de infertilidade nas grávidas por ICSI

			Frequency	Percent	Cumulative Percent	Valid Percent
Valid	Masculina	2005/07	29	12,6	12,6	
		2008	30	13,0	25,7	
		2009	40	17,4	43,0	
		2010	73	31,7	74,8	
		2011	58	25,2	100,0	
		Total	230	100,0		57,4
	Feminina	2005/07	18	36,0	36,0	
		2008	6	12,0	48,0	
		2009	2	4,0	52,0	
		2010	10	20,0	72,0	
		2011	14	28,0	100,0	
		Total	50	100,0		12,5
	Ambos	2005/07	17	16,3	16,3	
		2008	13	12,5	28,8	
		2009	12	11,5	40,4	
		2010	23	22,1	62,5	
		2011	39	37,5	100,0	
		Total	104	100,0		25,9
	Desconhecida	2005/07	6	35,3	35,3	
		2008	2	11,8	47,1	
		2009	1	5,9	52,9	
		2010	4	23,5	76,5	
		2011	4	23,5	100,0	
		Total	17	100,0		4,2
Total			401			100,0

Tabela 25 Principal causa de infertilidade nas grávidas por DGPI

			Frequency	Percent	Cumulative Percent	Valid Percent
Valid	Masculina	2005/07	3	30,0	30,0	
		2008	1	10,0	40,0	
		2009	4	40,0	80,0	
		2010	1	10,0	90,0	31,2
		2011	1	10,0	100,0	
		Total	10	100,0		
	Feminina	2005/07	3	18,8	18,8	
		2008	1	6,3	25,0	
		2009	3	18,8	43,8	
		2010	7	43,8	87,5	50,0
		2011	2	12,5	100,0	
		Total	16	100,0		
	Ambos	2005/07	1	16,7	16,7	
		2008	1	16,7	33,3	
		2009	0	0,0	33,3	
		2010	2	33,3	66,7	18,8
		2011	2	33,3	100,0	
		Total	6	100,0		
	Desconhecida	2005/07	0	0	0,0	
		2008	0	0	0,0	
		2009	0	0	0,0	
		2010	0	0	0,0	0,0
		2011	0	0	0,0	
		Total	0	0		
Total			32			100,00

Tabela 26 Principal causa de infertilidade nas grávidas por IIU

			Frequency	Percent	Cumulative Percent	Valid Percent
Valid	Masculina	2005/07	6	46,2	46,2	
		2008	1	7,7	53,8	
		2009	4	30,8	84,6	
		2010	1	7,7	92,3	31,2
		2011	1	7,7	100,0	
		Total	13	100,0		
	Feminina	2005/07	3	27,3	27,3	
		2008	3	27,3	54,5	
		2009	1	9,1	63,6	
		2010	2	18,2	81,8	31,4
		2011	2	18,2	100,0	
		Total	11	100,0		
	Ambos	2005/07	1	20,0	20,0	
		2008	0	0,0	20,0	
		2009	0	0,0	20,0	
		2010	3	60,0	80,0	14,3
		2011	1	20,0	100,0	
		Total	5	100,0		
	Desconhecida	2005/07	0	0,0	0,0	
		2008	1	16,7	16,7	
		2009	2	33,3	50,0	
		2010	2	33,3	83,3	
		2011	1	16,7	100,0	
		Total	6	100,0		17,1
Total			35			100,00

Tabela 27 Principal causa de infertilidade nas grávidas por IO

			Frequency	Percent	Cumulative Percent	Valid Percent
Valid	Masculina	2005/07	0	0,0	0,0	
		2008	0	0,0	0,0	
		2009	0	0,0	0,0	
		2010	0	0,0	0,0	0,0
		2011	0	0,0	0,0	
		Total	0	0,0		
	Feminina	2005/07	4	100,0	100,0	
		2008	0	0,0	100,0	
		2009	0	0,0	100,0	
		2010	0	0,0	100,0	40,0
		2011	0	0,0	100,0	
		Total	4	100,0		
	Ambos	2005/07	2	100,0	100,0	
		2008	0	0,0	100,0	
		2009	0	0,0	100,0	
		2010	0	0,0	100,0	20,0
		2011	0	0,0	100,0	
		Total	2	100,0		
	Desconhecida	2005/07	3	75,0	75,0	
		2008	0	0,0	75,0	
		2009	0	0,0	75,0	
		2010	0	0,0	75,0	40,0
		2011	1	25,0	100,0	
		Total	4	100,0		
Total			10			100,00

Observações:

Frequency – número de casais cuja variável se aplica.

Percent – relação entre o número de casais cuja variável se aplica e o número total de casais.

Cumulative Percent - soma da percentagem do elemento considerado com todas as anteriores.

Valid Percent – percentagem válida para a variável a estudar.