



Centro Universitário de Brasília - UniCEUB

Faculdade de Ciências da Educação e Saúde - FACES

Curso de Bacharelado em Medicina

LARISSA MÜLLER MARQUES

**INDUÇÃO DA OVULAÇÃO, INSEMINAÇÃO INTRAUTERINA E TÉCNICAS DE
REPRODUÇÃO ASSISTIDA NO TRATAMENTO DA INFERTILIDADE SEM
CAUSA APARENTE: UMA REVISÃO GUARDA-CHUVA DE METANÁLISES
PUBLICADAS**

BRASÍLIA

2024

LARISSA MÜLLER MARQUES

**INDUÇÃO DA OVULAÇÃO, INSEMINAÇÃO INTRAUTERINA E TÉCNICAS DE
REPRODUÇÃO ASSISTIDA NO TRATAMENTO DA INFERTILIDADE SEM
CAUSA APARENTE: UMA REVISÃO GUARDA-CHUVA DE METANÁLISES
PUBLICADAS**

Monografia apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Médico pela Faculdade de Ciências da Educação e Saúde - FACES do Centro Universitário de Brasília (UnICEUB).

Orientador: Professor Bruno Ramalho de Carvalho

BRASÍLIA

2024

LARISSA MÜLLER MARQUES

**INDUÇÃO DA OVULAÇÃO, INSEMINAÇÃO INTRAUTERINA E TÉCNICAS DE
REPRODUÇÃO ASSISTIDA NO TRATAMENTO DA INFERTILIDADE SEM
CAUSA APARENTE: UMA REVISÃO GUARDA-CHUVA DE METANÁLISES
PUBLICADAS**

Monografia apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Médico pela Faculdade de Ciências da Educação e Saúde - FACES do Centro Universitário de Brasília (UniCEUB).

Orientador(a): Professor(a) Bruno Ramalho de Carvalho

BRASÍLIA, 11 de junho de 2024

BANCA AVALIADORA

Bruno Ramalho de Carvalho
Professor Orientador

Estella Sontag dos Reis
Professora Avaliadora

Stella Vieira Santos
Professora Avaliadora

INDUÇÃO DA OVULAÇÃO, INSEMINAÇÃO INTRAUTERINA E TÉCNICAS DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA NO TRATAMENTO DA INFERTILIDADE SEM CAUSA APARENTE: UMA REVISÃO GUARDA-CHUVA DE METANÁLISES PUBLICADAS

Larissa Müller Marques¹

RESUMO

Objetivo: Sintetizar as melhores evidências disponíveis sobre as abordagens terapêuticas para infertilidade sem causa aparente (ISCA) e seus desfechos reprodutivos. **Métodos:** Revisão guarda-chuva de metanálises selecionadas de acordo com as *diretrizes Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*, sobre o uso da indução da ovulação para coito programado, da inseminação intrauterina (IIU) e da fertilização in vitro (FIV) no tratamento da ISCA, quanto às taxas de gravidez clínica, gravidez em curso e nascidos vivos, e aos riscos associados. A pesquisa incluiu 10 artigos, destacando a eficácia e segurança das estratégias. **Resultados:** O coito programado não oferece benefícios aos casais com ISCA, quando comparado ao placebo ou a nenhum tratamento. Na IIU estimulada, as gonadotrofinas são mais eficazes que o citrato de clomifeno em aumentar as taxas de nascidos vivos, mas levam a riscos mais elevados de gravidez múltipla. A FIV oferece melhores taxas de nascidos vivos comparada à IIU não estimulada, mas não apresenta diferenças significativas frente à IIU estimulada com gonadotrofinas ou letrozol. O risco de síndrome de hiperestimulação ovariana em pacientes submetidos a IIU estimulada com doses medicamentosas elevadas e o potencial

¹ Graduanda do curso de Medicina, no CEUB. *E-mail:* larissa.zenthofer@gmail.com.br

de gravidez ectópica como resultado do procedimento em si, são preocupações críticas para os pacientes. **Conclusão:** A escolha entre as estratégias deve ser individualizada, considerando eficácia clínica, segurança, custos e preferências do paciente. IIU estimuladas com gonadotrofinas e FIV apresentam taxas de nascidos vivos semelhantes, mas com maior risco de complicações, principalmente gravidez múltipla. A necessidade de mais estudos é evidente para melhorar a compreensão dessas opções e otimizar tratamentos para ISCA.

Palavras-chave: *unexplained infertility treatment, Intrauterine insemination (IUI), IVF (in vitro fertilization), Assisted reproductive techniques (ART), Ovulation induction.*

Filtros aplicados: *Clinical Trial, Comparative Study, Meta-Analysis, Observational Study, Randomized Controlled Trial, in the last 5 years.*

Sumário:

- 1- Introdução (Pag. 6)
- 2- Métodos (Pag. 8)
- 3- INDUÇÃO DA OVULAÇÃO PARA COITO PROGRAMADO e resultados de gravidez (Pag. 10)
 - 3.1 INDUÇÃO DA OVULAÇÃO PARA COITO PROGRAMADO: taxas de gravidez, gravidez em curso e nascidos vivos (Pag. 10)
- 4- IIU e resultados de gravidez (Pag. 11)
 - 4.1 IIU: taxas de gravidez, gravidez em curso e nascidos vivos (Pag. 11)
- 5- FIV e resultados de gravidez (Pag. 13)
 - 5.1 FIV versus MANEJO EXPECTANTE (Pag. 13)
 - 5.2 FIV versus IIU: taxas de gravidez, gravidez em curso e nascidos vivos (Pag. 13)
- 6- ISCI e resultados de gravidez (Pag. 14)
 - 6.1 ISCI: taxas de gravidez, gravidez em curso e nascidos vivos (Pag. 14)

- 7- Outros resultados (Pag. 15)
 - 7.1 Riscos de gravidez múltipla (Pag. 15)
 - 7.2 Risco de aborto espontâneo (Pag. 16)
- 8- Limitações (Pag. 18)
- 9- Discussão (Pag. 19)
- 10- Conclusão (Pag. 20)
- 11- Referências bibliográficas (Pag. 20)

1 INTRODUÇÃO

De acordo com o novo relatório publicado pela Organização Mundial da Saúde (2023), a infertilidade é definida como “a incapacidade de conceber uma gravidez após 12 meses ou mais de relações sexuais regulares desprotegidas”. Essa condição afeta aproximadamente 17,5% dos casais em idade reprodutiva em todo o mundo, sendo predominante em 17,8% em países de baixa renda e 16,5% em países de baixa e média renda. A infertilidade sem causa aparente (ISCA) se insere dentro dessa estatística, e abrange um subconjunto importante de casais que procuram tratamento para infertilidade (OMS 2023). A ISCA é caracterizada, segundo Deidre et al. (2016) quando nenhuma etiologia é identificada após a avaliação da função ovulatória, de permeabilidade tubária e do sêmen.

Epidemiologicamente, a ISCA afeta cerca de 10% a 30% dos casais inférteis (Deidre et al. (2016), embora sua prevalência possa variar consideravelmente com base em fatores geográficos e etários (Mascarenhas et al., (2012). Essas variações destacam a complexidade da condição e a possível influência de fatores ambientais e genéticos não identificados.

A ISCA caracteriza-se como um diagnóstico desafiador, pois coloca tanto os médicos quanto os pacientes em uma jornada indefinida em busca de soluções. Essa condição não só amplifica o estresse emocional dos envolvidos, mas também impulsiona a busca por estratégias diagnósticas e terapêuticas inovadoras inférteis (Deidre et al. (2016).

Os tratamentos para a ISCA variam amplamente, incluindo a indução da ovulação para coito programado, IIU e FIV, medicamentos como citrato de clomifeno, letrozol e gonadotrofinas. A indução da ovulação com medicamentos é uma opção menos invasiva, frequentemente usada como primeira linha de tratamento, com menor eficácia e menos riscos que os tratamentos mais complexos. A IIU, muitas vezes combinada com estimulação ovariana, pode aumentar as taxas de gravidez em comparação com a relação sexual programada ou manejo expectante, especialmente quando as gonadotrofinas são utilizadas, apesar do maior risco de gravidez múltipla. A FIV, por outro lado, tende a ser mais eficaz do que a IIU sem estimulação em termos de taxas de nascidos vivos, mas é associada a custos mais elevados e maior complexidade do procedimento (Sunkara et al. (2023).

Na ausência de consenso sobre a melhor abordagem da ISCA, a individualização do tratamento é crucial. Considerações sobre custos e preferências dos pacientes devem ser integradas ao processo de decisão clínica, garantindo que as opções terapêuticas sejam não apenas clinicamente eficazes, mas também acessíveis e alinhadas com os valores e expectativas dos casais (Sunkara et al. (2023).

O objetivo dessa revisão guarda-chuva de metanálises publicadas, é explorar as tecnologias das abordagens terapêuticas que envolvem indução da ovulação para coito programado, inseminação intrauterina (IIU) e fertilização in vitro (FIV), sintetizando as evidências disponíveis sobre a eficácia e segurança dessas estratégias de tratamento, com foco nas taxas de gravidez clínica, gravidez em curso e nascidos vivos, bem como o risco de gravidez múltipla e de aborto espontâneo.

2 MÉTODOS

Revisão guarda-chuva de meta-análises, a partir da busca sistemática na base de dados PubMed, de artigos publicados até 06 de março, de acordo com as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Moher et al. 2009) (Figura 1), com objetivo de analisar comparativamente os resultados da indução da ovulação para coito programado, da IIU e da FIV no tratamento da ISCA.

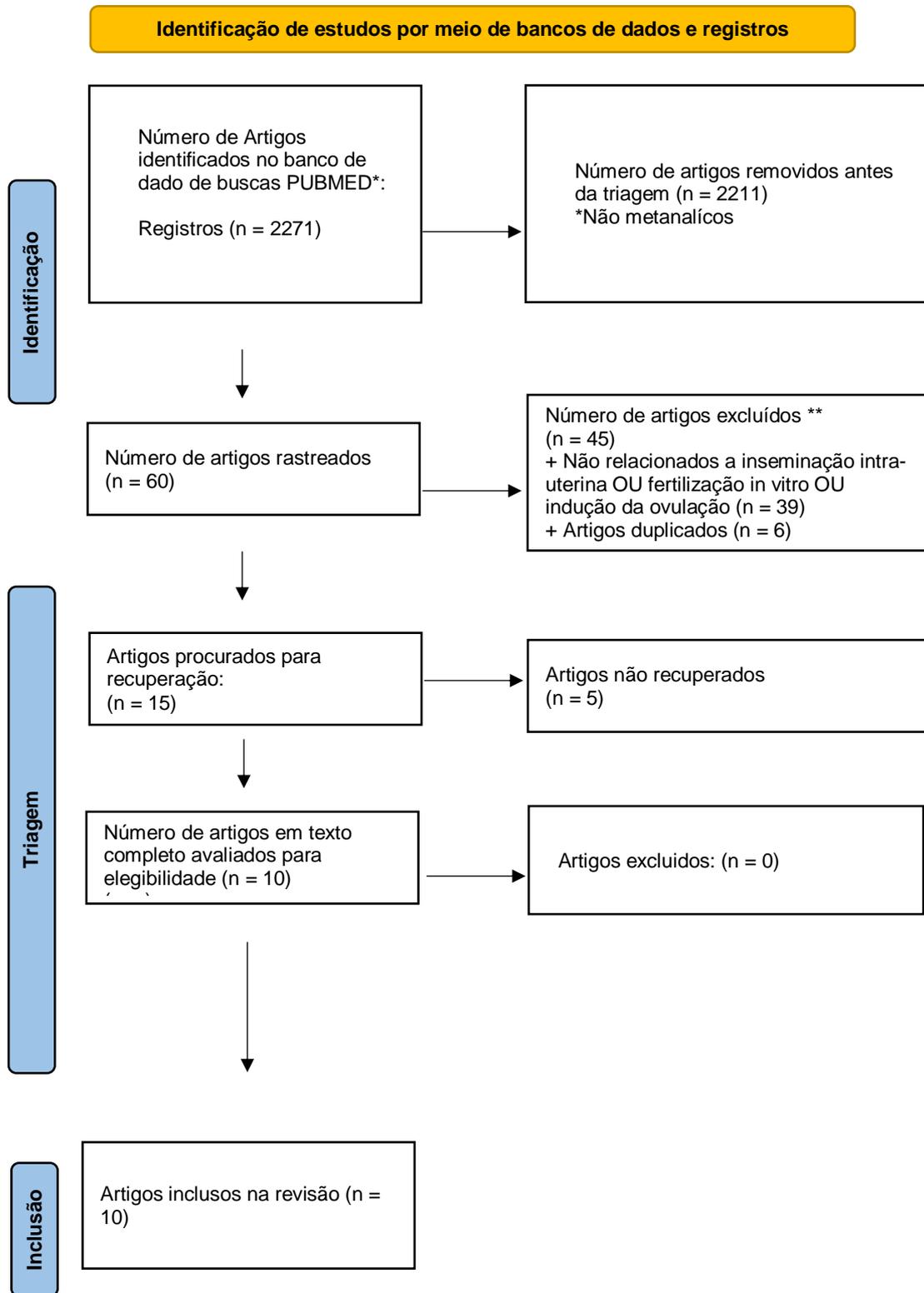


Figura 1 Diagrama de Fluxo PRISMA Modificado da estratégia de busca na literatura utilizada.

Na extração de dados foram exploradas as tecnologias das abordagens terapêuticas que envolvem a indução da ovulação para coito programado, IIU e FIV. Para síntese dos dados foram incluídas as evidências disponíveis sobre a eficácia e segurança dessas estratégias de tratamento, com foco nos desfechos de taxas de gravidez clínica, gravidez em curso e nascidos vivos, bem como o risco de gravidez múltipla e de aborto espontâneo.

Os artigos selecionados na análise preliminar foram avaliados em texto completo para determinar sua elegibilidade final. Após a triagem finalizada, um total de 10 artigos foram escolhidos para revisão.

3 INDUÇÃO DA OVULAÇÃO PARA COITO PROGRAMADO E RESULTADOS DE GRAVIDEZ

3.1. INDUÇÃO DA OVULAÇÃO PARA COITO PROGRAMADO: taxas de gravidez, gravidez em curso e nascidos vivos

Entre os estudos revisados, Hughes et al. (2010) abordaram a estratégia da indução da ovulação para coito programado visando determinar a eficácia do citrato de clomifeno em comparação com o placebo na resposta aos resultados de gravidez em mulheres com ISCA.

Hughes et al. (2010), identificaram 14 estudos potencialmente relevantes, dos quais foram inclusos 7, com 1159 participantes reunidos na revisão, com objetivo de abordar a estratégia da indução da ovulação para coito programado visando determinar a eficácia do citrato de clomifeno em comparação com o placebo ou nenhum tratamento na resposta aos resultados de gravidez em mulheres com ISCA, utilizando uma faixa de dose de 50 a 250 mg, administrados por via oral, por até 10 dias.

Os resultados mostraram que o coito programado não foi superior a placebo ou à ausência de tratamento no que diz respeito às taxas de gravidez clínica ou de nascidos vivos, independentemente do uso da gonadotropina coriônica (hCG) para desencadeamento da ovulação (sem hCG, OR 1,03, IC95% 0,64-1,66, $p = 0,91$; com hCG, OR 1,66, IC95% 0,56-4,80, $p = 0,35$) (Hugues et al, 2010). Observou-se que a heterogeneidade moderada entre os estudos variou de I^2 de 46% a 58%, respectivamente.

Com base nos estudos incluídos nesta revisão, não há evidência suficiente de que o coito programado com citrato de clomifeno melhore os resultados reprodutivos de mulheres com ISCA, quando comparado a nenhum tratamento ou placebo.

4 IIU E RESULTADOS DE GRAVIDEZ

4.1. IIU: taxas de gravidez, gravidez em curso e nascidos vivos

Sete estudos revisados abordaram IIU com ou sem estimulação ovariana no tratamento da ISCA, com objetivo principal de comparação entre a eficácia e segurança da estimulação ovariana utilizando de citrato de clomifeno, gonadotrofinas e letrozol quanto às taxas de nascidos vivos.

De acordo com Hughes et al (2010), a IIU após estimulação com citrato de clomifeno não aumenta as taxas de gravidez clínica ou nascidos vivos quando comparada a placebo ou nenhum tratamento (OR 2,40, IC95% 0,70-8,19, $p = 0,16$). Observou-se heterogeneidade moderada entre os estudos ($I^2 = 34\%$).

Wessel et al. (2022) afirmaram que a IIU realizada sob estimulação com gonadotrofinas aumenta a chance de nascidos vivo comparada ao estímulo com citrato de clomifeno (OR: 1,28; IC 95%: 1,10 - 1,49), com heterogeneidade de ($I^2 = 25\%$). Isso indica superioridade das gonadotrofinas sobre o citrato de clomifeno. O mesmo estudo mostra que não há diferença estatisticamente significativa entre letrozol e citrato de clomifeno nesse contexto quanto à taxa

de nascidos vivos (OR: 0,77; IC 95%: 0,58 -1,03). Na análise de segurança e efeitos adversos os autores indicaram que as gonadotrofinas aumentam significativamente o risco de gravidez múltipla em comparação com o citrato de clomifeno (OR: 2,17; IC 95%: 1,33 - 3,55).

Danhog et al. (2019) relatam que a IIU com gonadotrofinas comparadas ao ciclo natural ou ao citrato de clomifeno apresentou a maior taxa de nascidos vivos (OR: 1,46; IC 95%: 0,92 - 2,30) e gravidez em curso (OR: 1,39; IC 95%: 1,09 - 1,76), respectivamente. No entanto também houve aumento no risco de gravidez múltipla, embora os dados não sejam estatisticamente definitivos. Com base nestes resultados, os autores sugerem que a IIU com gonadotrofinas seja realizada dentro de um protocolo que inclua critérios rigorosos de cancelamento para equilibrar a eficácia e o risco de complicações

Zolton et al. (2020) sugeriram que as taxas de gravidez clínica e nascidos vivos podem variar significativamente dependendo do tipo de agente de estimulação utilizado, com algumas análises indicando resultados melhores com a utilização de gonadotrofinas na IIU. Foram descritas maiores taxas de nascidos vivos e gestação múltipla em pacientes recebendo gonadotrofinas em comparação com os agentes de estimulação ovariana oral com (OR: 1,09; IC: 95%) e (OR: 1,06; IC: 95%), respectivamente. A gravidez clínica foi maior em protocolos com políticas de cancelamento flexíveis ou doses de gonadotrofinas mais altas, com consequentes aumentos de gestação múltipla apresentando (OR: 1,20 e OR: 1,06), respectivamente

Ayeleke et al. (2019) discutiram o aumento do risco de síndrome de hiperestimulação ovariana (SHEO) e gravidez ectópica em grupos submetidos a IIU com estimulação ovariana. A SHEO tende a ser mais diretamente ligada ao tipo e à dose da medicação usada na estimulação ovariana, enquanto a gravidez ectópica está mais associada às características do procedimento de IIU e às condições anatômicas da paciente, demonstrando que protocolos cuidadosamente planejados e monitorados são essenciais para minimizar esses riscos e maximizar as chances de

uma gravidez segura e bem-sucedida. Sublinha-se, dessa forma, a necessidade de avaliação criteriosa para escolha terapêutica.

As análises indicam que as gonadotrofinas podem ser mais eficazes que o citrato de clomifeno em aumentar as chances de nascidos vivos em tratamentos de IIU, embora com um risco aumentado de complicações como gravidez múltipla e potencialmente SHEO. O citrato de clomifeno, em comparação, mostra-se menos eficaz em algumas análises, mas com menor risco associado. O letrozol apresenta uma eficácia comparável ao citrato de clomifeno, mostrando que não há diferenças significativas nas taxas de nascimentos vivos e gravidez múltipla entre os dois medicamentos, devendo ser considerado outros fatores na escolha para o tratamento, como efeitos colaterais, custos e preferências do paciente, além de características individuais como resposta ovariana prévia, Ayeleke et al. (2019)

A falta de uniformidade na definição de taxas de gravidez e a ausência de comparações diretas em muitos estudos limitam a aplicabilidade dos resultados para a prática clínica generalizada. Além disso, a maioria dos estudos foi realizada em centros únicos, o que pode afetar a elegibilidade dos resultados. A inclusão de grupos de controle rígidos e o ajuste para dúvidas são essenciais para futuras pesquisas na área.

5 FIV E RESULTADOS DE GRAVIDEZ

5.1 FIV VERSUS MANEJO EXPECTANTE

A fertilização in vitro (FIV), quando comparada com o manejo expectante, mostrou uma notável (OR: 22,0; IC 95%: % 2.56 a 189.37), para nascidos vivos, indicando uma probabilidade significativamente maior de alcançar nascidos vivos, embora a evidência seja de qualidade muito baixa. Isso sugere que, apesar da grande variação no IC, a FIV pode ser substancialmente mais eficaz em alcançar resultados de nascimentos vivos quando não há realização de nenhuma outra intervenção, Sunkara et al. (2023).

5.2 FIV VERSUS IIU: taxas de gravidez, gravidez em curso e nascidos vivos

A escolha entre FIV e IIU frequentemente depende da análise das taxas de gravidez clínica, gravidez em curso e nascidos vivos. Lai et al. (2023) e Sunkara et al. (2023) realizaram uma comparação detalhada desses indicadores em dois estudos metanalíticos.

Sunkara et al. (2023), relataram que comparativamente, a FIV é mais eficaz que à IIU não estimulada, apresentando uma (OR: 2,47; IC 95%: 1,19 - 5,12) para nascidos vivos.

Lai et al. (2023) mostraram que não há diferenças significativas em termos de nascidos vivos cumulativos, com uma (OR: 1,19; IC 95%: 0,81 – 1,74; I²: 42,4%) nos resultados de FIV e (OR: 0,78; IC: 95%: 0,41 – 1,50; I²: 0,0%) para IIU com estimulação ovariana (IIU-OS), não mostrando diferenças significativas nas taxas cumulativas de nascidos vivos de 50.3% para FIV e de 43.2% para IIU.

Esses resultados indicam que, embora a FIV possa não aumentar significativamente as taxas de nascidos vivos em comparação com a IIU estimulada, esta não é inferior e pode ser considerada uma opção viável de tratamento. Quanto à segurança, a FIV mostrou uma taxa de gravidez múltipla de 3.8%, comparativamente menor que a 5.2% observada para IIU, embora a diferença não seja estatisticamente significativa. Esse resultado sugere que a FIV pode ter uma vantagem em termos de reduzir o risco de gravidez múltipla, o que é uma consideração importante na escolha do tratamento devido às complicações potenciais associados, Lai et al. (2023).

6 ICSI E RESULTADOS DE GRAVIDEZ

6.1 ICSI: taxas de gravidez, gravidez em curso e nascidos vivos

Johnson et al. (2013) apresentaram uma análise detalhada da eficácia da ICSI em comparação com a FIV convencional, mostrando que o risco relativo de um oócito maduro fertilizar foi significativamente maior com o uso da ICSI apresentando uma (OR: 1,49; IC:

95%; 1,35 - 1,65). A taxa geral de fertilização por oócito submetido à ICSI foi de 67,5%, comparada a 47,8% para oócitos submetidos à FIV convencional.

Embora não haja um detalhamento sobre as taxas clínicas de gravidez ou nascidos vivos, a melhora significativa na fertilização dos oócitos pode indicar um impacto positivo nessas taxas. O autor também sugere que a maior eficiência de fertilização indica que mais embriões viáveis são gerados, aumentando teoricamente a possibilidade de uma gravidez bem-sucedida e subsequentemente nascidos vivos. Este dado reforça a superioridade da ICSI em casos de infertilidade sem causa aparente, sugerindo que a técnica é mais eficiente em superar os desafios de fertilização nesses casais, Johnson et al. (2013).

O estudo também aborda a taxa de falha total de fertilização (TFF), mostrando que a ICSI pode reduzir significativamente este risco. A falta de heterogeneidade significativa para a análise de TFF indica que os resultados são consistentes entre as pesquisas analisadas, fortalecendo a confiança na eficácia da ICSI em minimizar as falhas de fertilização. A variabilidade nos dados e o tamanho não comparável dos grupos de pacientes submetidos à transferência também limitam a capacidade de realizar uma metanálise conclusiva para esses desfechos. A pesquisa ressalta a necessidade de mais investigação para avaliar diretamente o impacto da ICSI sobre as taxas clínicas de gravidez e nascidos vivos, Johnson et al. (2013).

Os dados indicam que a ICSI é uma técnica promissora para melhorar as taxas de fertilização em casais com infertilidade sem causa aparente, sugerindo um potencial aumento nas taxas de gravidez clínica e de nascidos vivos, embora dados específicos sobre esses desfechos ainda sejam necessários. Sua eficácia em reduzir a TFF pode, ainda, justificá-la como uma estratégia de tratamento preferencial nesse contexto de infertilidade. Futuras pesquisas devem focar em expandir o entendimento dessas relações para melhor guiar o tratamento clínico e as decisões dos pacientes, Johnson et al. (2013).

7 OUTROS RESULTADOS

7.1 Riscos de gravidez múltipla

A preocupação com gravidez múltipla é predominante nos tratamentos de fertilidade, devido às complicações potenciais para a gestante e para o feto. A análise dos dados coletados nas revisões sistemáticas e metanálises utilizadas, fornecem insights valiosos sobre como as diferentes intervenções atuam no risco da gravidez múltipla, Danhog et al. (2019).

Segundo Danhog et al. (2019) e Wessel et al. (2020) a utilização de gonadotrofinas comparada ao citrato de clomifeno mostrou um aumento significativo no risco de gravidez múltipla. Uma análise específica de quatro estudos clínicos randomizados revelou que as gonadotrofinas resultaram em um (OR: 2,17; IC 95%: 1,33 - 3,55) para gravidez múltipla. Este aumento no risco está associado à capacidade das gonadotrofinas de estimularem a liberação de múltiplos folículos durante um ciclo de tratamento, ao contrário do clomifeno, que tende a resultar em uma estimulação ovariana menos intensa. A heterogeneidade encontrada nesses estudos ($I^2 = 69\%$) indica variações na maneira como as gonadotrofinas foram administradas ou nos protocolos de tratamento entre os diferentes estudos, o que pode influenciar os resultados.

7.2 Risco de aborto espontâneo

Entender as diferenças entre os riscos associados a cada tipo de tratamento é essencial para tomadas de decisões. O aborto espontâneo é uma preocupação constante e significativa para mulheres que se submetem a tratamentos de fertilidade. Os estudos e tratamentos da ISCA indicam riscos variados de aborto espontâneo associados às diferentes intervenções.

Sunkara et al. (2023) mostraram que a taxa de aborto espontâneo comparando a FIV com a IIU não estimulada, não foi significativamente diferente entre os grupos, apresentando uma (OR: 1,72; IC 95%: 0,14 – 21,25) para FIV, embora os dados disponíveis sejam de

qualidade muito baixa, o que limita a confiança nessas conclusões. A evidência fraca e a alta heterogeneidade dos resultados indicam que mais pesquisas são necessárias para esclarecer essa relação.

Qin et al. (2020), realizaram uma análise comparativa entre o clomifeno e o letrozol para a indução da ovulação em pacientes submetidos a IIU. Eles observaram que o uso de letrozol demonstrou uma tendência a taxas menores de aborto espontâneo em comparação com o uso de clomifeno. No entanto, a heterogeneidade dos resultados e a qualidade metodológica variável dos estudos originais podem limitar a robustez dessas conclusões. Os pesquisadores também observaram uma associação entre o letrozol e um endométrio mais espesso, sugerindo um ambiente uterino potencialmente mais favorável para a manutenção da gravidez. No entanto, ressaltam que são necessários estudos futuros com um rigor metodológico mais elevado para confirmar esses resultados.

Ayeleke et al. (2019) avaliaram a IIU com ou sem estimulação ovariana e, também destacam que não houve diferença significativa na taxa de aborto espontâneo entre os grupos tratados com IIU e os que seguiram o manejo expectante ou a relação sexual programada. Embora a IIU com estimulação ovariana esteja associada a um maior risco de gravidez múltipla e gravidez ectópica, esse risco não se traduz em uma maior taxa de abortos espontâneos nos estudos incluídos.

Ressalta-se também que embora a revisão dos textos não apresente dados muito específicos para o uso de gonadotrofinas em relação ao aborto espontâneo, é crucial considerar que tratamentos que aumentam as taxas de gravidez múltipla podem também elevar o risco de aborto. Gravidez múltipla está associada a um maior risco de complicações gestacionais, incluindo o aborto espontâneo, Ayeleke et al. (2019).

Em resumo, os autores mostram que os riscos de aborto espontâneo variam dependendo do tratamento utilizado, mas também reafirmam a presença de limitações metodológicas significativas e a variabilidade nos resultados.

8 LIMITAÇÕES

A revisão das metanálises sobre os tratamentos para ISCA apresentam várias limitações que afetam a confiabilidade e a generalização de suas conclusões. Uma das principais limitações é a heterogeneidade significativa entre os estudos, tanto em termos de metodologias quanto de populações estudadas. Essa variabilidade dificulta a comparação direta dos resultados e a elaboração de recomendações clínicas consensuais.

Outra limitação significativa é a qualidade metodológica dos estudos originais. Muitos estudos têm amostras pequenas e critérios metodológicos inconsistentes, o que reduz a validade externa dos achados.

Além disso, a falta de dados consistentes e robustos em alguns estudos, como a ausência de informações detalhadas sobre os desfechos de gravidez, compromete a capacidade de avaliar plenamente a eficácia e segurança dos tratamentos.

Por fim, os possíveis vieses dos pesquisadores e a falta de dados comparáveis são desafios recorrentes. As escolhas metodológicas e as interpretações feitas pelos pesquisadores podem refletir vieses pessoais ou institucionais, influenciando os resultados. No estudo que comparou gonadotrofinas com agentes orais de estimulação ovariana, foi observado um risco de viés relacionado a políticas de cancelamento flexíveis ou doses mais altas de gonadotrofinas, o que pode ter influenciado os resultados de gravidez múltipla. Além disso, a generalização dos resultados é limitada, pois muitos estudos focam em grupos demográficos específicos ou apresentam uma variabilidade significativa nos critérios de inclusão, tornando difícil aplicar os achados a uma população mais ampla.

9 DISCUSSÃO

Este estudo explorou as abordagens terapêuticas e os desfechos associados ao tratamento da infertilidade sem causa aparente (ISCA), uma condição que desafia tanto pacientes quanto profissionais da saúde devido à sua natureza enigmática e às implicações emocionais profundas para os casais afetados. As estratégias de tratamento investigadas, incluindo a indução da ovulação para coito programado, a IIU e a FIV, mostraram-se variáveis em eficácia, evidenciando a complexidade do manejo da ISCA.

Dentre os principais achados, destaca-se a variabilidade das taxas de sucesso entre os diferentes tratamentos. A FIV, em particular, mostrou uma eficácia superior em comparação com a IIU não estimulada, apresentando melhores taxas de gravidez clínica e nascidos vivos. Isso reforça o potencial da FIV como uma estratégia eficaz, especialmente em cenários onde outras modalidades falharam ou são menos adequadas. No entanto, a FIV e a IIU estimulada com gonadotrofinas ou letrozol não apresentaram diferenças significativas nas taxas cumulativas de nascidos vivos, indicando que a escolha entre essas opções pode depender de outros fatores, incluindo preferências dos pacientes, custos e considerações éticas relacionadas ao risco de gravidez múltipla.

As complicações associadas, como a síndrome de hiperestimulação ovariana e gravidez ectópica, especialmente em tratamentos que envolvem estimulação ovariana, são preocupações críticas que necessitam de consideração cuidadosa. O aumento no risco de gravidez múltipla com o uso de gonadotrofinas é particularmente notável, ressaltando a necessidade de estratégias para minimizar riscos enquanto se maximiza a eficácia.

As limitações deste estudo, incluindo a heterogeneidade dos dados e a qualidade frequentemente baixa das evidências, destacam a necessidade de pesquisa futura. Estudos adicionais devem focar em delineamentos mais rigorosos e amostras maiores para validar as

descobertas atuais e refinar as recomendações de tratamento para ISCA. Além disso, considerações sobre custos e preferências dos pacientes devem ser integradas ao processo de decisão clínica, garantindo que as opções de tratamento sejam não apenas clinicamente eficazes, mas também acessíveis e alinhadas com os valores e expectativas dos casais.

10 CONCLUSÃO

Em conclusão, este trabalho sublinha a importância de uma abordagem individualizada no tratamento da infertilidade sem causa aparente, com a escolha do tratamento sendo influenciada por uma combinação de eficácia clínica, segurança, considerações pessoais e financeiras. A jornada em busca de um tratamento eficaz para ISCA é complexa e multifacetada, exigindo uma fusão de ciência rigorosa, compaixão e perspicácia clínica para navegar com sucesso no caminho para a parentalidade para muitos casais em todo o mundo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ayeleke RO, Asseler JD, Cohlen BJ, Veltman-Verhulst SM. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Mar 3;3(3):CD001838. doi: 10.1002/14651858.CD001838.pub6
- Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod.* 2007 Jun;22(6):1506-12. doi: 10.1093/humrep/dem046. Epub 2007 Mar 21. Erratum in: *Hum Reprod.* 2007 Oct;22(10):2800.
- Danhof NA, Wang R, van Wely M, van der Veen F, Mol BWJ, Mochtar MH. IUI for unexplained infertility-a network meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2020 Jan 1;26(1):1-15. doi: 10.1093/humupd/dmz035.

Hughes E, Brown J, Collins JJ, Vanderkerchove P. Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;2010(1):CD000057. doi: 10.1002/14651858.CD000057.pub2

Johnson LN, Sasson IE, Sammel MD, Dokras A. Does intracytoplasmic sperm injection improve the fertilization rate and decrease the total fertilization failure rate in couples with well-defined unexplained infertility? A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2013 Sep;100(3):704-11Lai S, Wang R, van Wely M, Costello M, Farquhar C, Bensdorp AJ, Custers IM, Goverde AJ, Elzeiny H, Mol BW, Li W. IVF versus IUI with ovarian stimulation for unexplained infertility: a collaborative individual participant data meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2024 Mar 1;30(2):174-185. doi: 10.1093/humupd/dmad033

Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med.* 2012;9(12):e1001356. doi: 10.1371/journal.pmed.1001356. Epub 2012 Dec 18.

Nicoli A, Palomba S, Capodanno F, Fini M, Falbo A, La Sala GB. Pronuclear morphology evaluation for fresh in vitro fertilization (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI) cycles: a systematic review. *J Ovarian Res.* 2013 Sep 12;6(1):64. doi: 10.1186/1757-2215-6-64.

Qin F, Zhou Y, Huan L, Gui W. Comparison of clomiphene and letrozole for superovulation in patients with unexplained infertility undergoing intrauterine insemination: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020 Jul 31;99(31):e21006. doi: 10.1097/MD.00000000000021006.

Sunkara SK, Kamath MS, Pandian Z, Gibreel A, Bhattacharya S. In vitro fertilisation for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Sep 27;9(9):CD003357. doi: 10.1002/14651858.CD003357.pub5

Wessel JA, Danhof NA, van Eekelen R, Diamond MP, Legro RS, Peeraer K, D'Hooghe TM, Erdem M, Dankert T, Cohlen BJ, Thyagaraju C, Mol BWJ, Showell M, van Wely M, Mochtar MH, Wang R. Ovarian stimulation strategies for intrauterine insemination in couples with unexplained infertility: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2022 Aug 25;28(5):733-746. doi: 10.1093/humupd/dmac021.

Zolton JR, Lindner PG, Terry N, DeCherney AH, Hill MJ. Gonadotropins versus oral ovarian stimulation agents for unexplained infertility: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2020 Feb;113(2):417-425.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.09.042. Epub 2020 Jan 20