




C A P Í T U L O 10

SAÚDE REPRODUTIVA E ENDOCRINOLOGIA: AVANÇOS NO MANEJO DA INFERTILIDADE

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8631825010810>

Leandro de Oliveira Reckel

Graduando em Medicina
Centro Universitário do Espírito Santo - UNESC

Thaysa Guasti Cometti

Graduanda em Medicina
Centro Universitário do Espírito Santo - UNESC

Lara Christina de Sousa

Graduanda em Medicina
Centro Universitário do Espírito Santo - UNESC

Maria Vitória Soares Casagrande

Graduanda em Medicina
Centro Universitário do Espírito Santo - UNESC

Mirelly Aparecida Nolasco Frinhani

Graduanda em Medicina
Centro Universitário do Espírito Santo - UNESC

Filippe Sampaio Almeida Cardoso

Graduando em Medicina
Centro Universitário do Espírito Santo - UNESC

Raynne Ferrari Silva

Graduanda em Medicina
Centro Universitário do Espírito Santo - UNESC

Wellington Modenese
Graduando em Medicina
Centro Universitário do Espírito Santo - UNESC

Morgana Abreu do Nascimento
Graduanda em Medicina
Centro Universitário do Espírito Santo - UNESC

Rafael Adolfo de Oliveira e Silva
Graduando em Medicina
Faculdade Multivix Vitória

RESUMO : A infertilidade é uma condição de impacto global, afetando entre 8% e 15% dos casais em idade reprodutiva, com causas multifatoriais que incluem distúrbios endócrinos, fatores metabólicos, genéticos e ambientais. Este capítulo apresenta uma revisão abrangente sobre os avanços na endocrinologia reprodutiva, no diagnóstico e nas estratégias terapêuticas voltadas ao manejo da infertilidade. São discutidos desde a fisiologia do eixo hipotálamo–hipófise–gônadas e o papel de biomarcadores como o hormônio anti-Mülleriano (AMH) e a inibina B, até a incorporação de tecnologias como inteligência artificial, sequenciamento genético e técnicas de reprodução assistida (TRA). Destacam-se inovações como a maturação in vitro de oócitos, preservação da fertilidade, terapias regenerativas com células-tronco e plasma rico em plaquetas, além de abordagens personalizadas integrando endocrinologistas, ginecologistas, andrologistas e embriologistas. O texto também explora perspectivas futuras, incluindo edição genética com CRISPR-Cas9, bioimpressão 3D de tecidos reprodutivos e avanços na criopreservação. Ao enfatizar uma medicina reprodutiva centrada no paciente, multidisciplinar e baseada em evidências, o capítulo aponta caminhos para maximizar taxas de sucesso, reduzir riscos e mitigar o impacto emocional e financeiro da infertilidade.

PALAVRAS- CHAVE: Infertilidade; endocrinologia reprodutiva; reprodução assistida; biomarcadores; preservação da fertilidade.

REPRODUCTIVE HEALTH AND ENDOCRINOLOGY: ADVANCES IN INFERTILITY MANAGEMENT

ABSTRACT: Infertility is a global health issue affecting 8–15% of couples of reproductive age, with multifactorial causes including endocrine disorders, metabolic, genetic, and environmental factors. This chapter provides a comprehensive review of advances in reproductive endocrinology, diagnosis, and therapeutic strategies for infertility management. Topics include the physiology of the hypothalamic–pituitary–gonadal

axis, the role of biomarkers such as anti-Müllerian hormone (AMH) and inhibin B, and the integration of technologies like artificial intelligence, genetic sequencing, and assisted reproductive technologies (ART). Innovations such as in vitro oocyte maturation, fertility preservation, regenerative therapies with stem cells and platelet-rich plasma, and personalized approaches involving endocrinologists, gynecologists, andrologists, and embryologists are highlighted. Future perspectives address gene editing with CRISPR-Cas9, 3D bioprinting of reproductive tissues, and advances in cryopreservation. By emphasizing patient-centered, multidisciplinary, evidence-based reproductive medicine, the chapter outlines strategies to maximize success rates, reduce risks, and alleviate the emotional and financial burden of infertility.

KEYWORDS: Infertility; reproductive endocrinology; assisted reproduction; biomarkers; fertility preservation.

INTRODUÇÃO

A infertilidade é classificada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma enfermidade do sistema reprodutor, definida pela incapacidade de alcançar uma gestação confirmada clinicamente após um período mínimo de 12 meses de relações sexuais regulares e sem método contraceptivo, sendo que sua prevalência é estimada entre 8% e 15% dos casais em idade fértil e, portanto, configura um problema de saúde de alcance mundial. Essa condição acarreta repercussões médicas, emocionais e socioeconômicas relevantes, razão pela qual o progresso no campo da endocrinologia reprodutiva tem sido essencial para esclarecer os mecanismos causais e viabilizar estratégias de diagnóstico e tratamento mais eficazes (Mascarenhas *et al.*, 2012).

As origens da infertilidade são múltiplas e frequentemente interligadas, envolvendo fatores femininos, masculinos ou mistos, e, entre os de natureza feminina, os distúrbios endócrinos merecem especial atenção. Isso porque alterações como a síndrome dos ovários policísticos (SOP), a falência ovariana precoce, as disfunções da glândula tireoide e a hiperprolactinemia influenciam diretamente a ovulação e a capacidade de implantação embrionária (Goodarzi *et al.*, 2011). No que se refere ao componente masculino, disfunções hormonais como o hipogonadismo hipogonadotrófico, a resistência aos andrógenos e as falhas na secreção pulsátil de gonadotrofinas comprometem a produção de espermatozoides, o que agrava o quadro clínico (Poppe; Velkeniers, 2004).

O eixo hipotálamo-hipófise-gônadas exerce função primordial na fisiologia da reprodução, pois regula a liberação de hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH). Esses mediadores são indispensáveis para o desenvolvimento folicular, a ovulação e a

síntese de esteroides sexuais, de modo que qualquer alteração nesse eixo pode resultar em anovulação, falhas de implantação ou azoospermia, o que evidencia a relevância do conhecimento aprofundado da endocrinologia reprodutiva para a prática clínica (Herbison, 2016).

Nos últimos anos, o emprego de marcadores bioquímicos como o hormônio anti-Mülleriano (AMH) e a inibina B consolidou-se como ferramenta de grande utilidade na avaliação da reserva ovariana e na estimativa da função testicular. Esses parâmetros possibilitam não apenas diagnósticos mais precoces, mas também prognósticos mais precisos sobre a resposta a protocolos de estimulação ovariana (Broer *et al.*, 2014), sendo complementados por métodos de imagem cada vez mais sofisticados, como a ultrassonografia tridimensional e a dopplerfluxometria, que ampliam a acurácia e favorecem um planejamento terapêutico individualizado.

A introdução das tecnologias de reprodução assistida (TRA) transformou o panorama do tratamento da infertilidade, já que técnicas como a fertilização in vitro (FIV), a injeção intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI) e a maturação in vitro de oócitos (IVM) oferecem alternativas viáveis para casos graves ou refratários a abordagens convencionais (Devroey; Van Steirteghem, 2004; Walls *et al.*, 2015). Quando integradas a uma avaliação endócrina detalhada, essas modalidades permitem protocolos sob medida, com melhores taxas de êxito e menor risco de eventos adversos, como a síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO).

Além das intervenções laboratoriais, tornou-se evidente a influência de fatores metabólicos, ambientais e comportamentais sobre a função reprodutiva, pois elementos como a resistência insulínica, o excesso de peso, o estresse oxidativo e as alterações no microbioma do trato reprodutivo podem reduzir a fertilidade e prejudicar os desfechos gestacionais (Qiao; Feng, 2011). Nesse sentido, a adoção de estratégias combinadas que incluam mudanças no estilo de vida, controle de comorbidades e terapias farmacológicas específicas tem demonstrado resultados mais consistentes.

Por fim, é fundamental compreender a infertilidade como uma condição que requer uma abordagem multidisciplinar, envolvendo endocrinologistas, ginecologistas, andrologistas, embriologistas e especialistas em saúde mental. A aplicação de um cuidado centrado no paciente, associada ao uso racional de tecnologias emergentes e ao conceito de medicina personalizada, configura-se como caminho promissor para maximizar as chances de sucesso reprodutivo, reduzir complicações e mitigar o impacto emocional e financeiro desse desafio (Cakmak; Rosen, 2013).

ASPECTOS ENDÓCRINOS DA REPRODUÇÃO

A reprodução humana depende de um sistema endócrino complexo e interligado, cujo funcionamento harmônico é essencial para garantir a fertilidade. Nesse contexto, o eixo hipotálamo–hipófise–gônadas ocupa posição central, controlando uma série de processos neuroendócrinos fundamentais para a gametogênese e para a regulação dos ciclos reprodutivos (Herbison, 2016). O hipotálamo secreta o hormônio liberador de gonadotrofinas em pulsos regulares, que por sua vez estimulam a hipófise anterior a liberar os hormônios luteinizante e folículo-estimulante. Dessa forma, esses hormônios atuam diretamente nas gônadas, promovendo a produção de gametas e de hormônios esteroides sexuais, fundamentais para o funcionamento do sistema reprodutor.

No sexo feminino, o FSH é responsável por estimular o desenvolvimento dos folículos ovarianos, que contêm os oócitos em diferentes estágios de maturação, enquanto o LH desencadeia a ovulação, isto é, a liberação do óvulo maduro, além de manter a função do corpo lúteo, que produz progesterona (Goodarzi *et al.*, 2011). O equilíbrio entre estrogênio e progesterona é imprescindível para a preparação do endométrio, possibilitando a implantação do embrião e a manutenção inicial da gestação. Assim, qualquer desequilíbrio nesse sistema hormonal, seja decorrente de distúrbios endócrinos primários ou de fatores metabólicos associados, pode prejudicar a fertilidade e aumentar o risco de abortamentos.

No sexo masculino, a regulação hormonal apresenta particularidades, mas também depende da ação conjunta do LH e do FSH. O LH estimula as células de Leydig a produzirem testosterona, principal hormônio androgênico, enquanto o FSH atua sobre as células de Sertoli, que sustentam e promovem a maturação dos espermatogônios em espermatozoides maduros (Goodarzi *et al.*, 2011). A testosterona é, além disso, crucial para o desenvolvimento e a manutenção das características sexuais secundárias e para o comportamento sexual. Por conseguinte, disfunções hormonais que afetem esse eixo, como o hipogonadismo hipogonadotrófico, podem levar a uma redução significativa da produção espermática (oligozoospermia) ou à ausência total de espermatozoides (azoospermia), comprometendo a fertilidade masculina.

Dentre as condições que afetam a endocrinologia reprodutiva feminina, destaca-se a síndrome dos ovários policísticos (SOP), um quadro caracterizado por hiperandrogenismo, anovulação crônica e múltiplos folículos ovarianos subdesenvolvidos. Essa síndrome frequentemente está associada à resistência insulínica e à obesidade, o que agrava o desequilíbrio hormonal e complica o tratamento (Goodarzi *et al.*, 2011). Além da SOP, alterações na função tireoidiana, como o hipotireoidismo e o hipertireoidismo, influenciam negativamente o ciclo

menstrual e podem causar infertilidade devido à modulação inadequada da liberação de gonadotrofinas (Poppe; Velkeniers, 2004). Portanto, o diagnóstico e o manejo dessas condições são essenciais para restabelecer a fertilidade.

Outro fator importante a ser considerado é a hiperprolactinemia, condição caracterizada pelo aumento da secreção de prolactina, que inibe a secreção pulsátil de GnRH, causando diminuição dos níveis de LH e FSH e resultando, consequentemente, em anovulação e amenorreia (Melled *et al.*, 2011). No homem, níveis elevados de prolactina podem causar disfunção erétil e reduzir a libido, impactando diretamente a capacidade de concepção. Por isso, a avaliação dos níveis séricos de prolactina é imprescindível no exame inicial de infertilidade.

Além desses hormônios clássicos, fatores metabólicos e sinais periféricos, como a leptina, têm papel fundamental na regulação da reprodução. Produzida pelo tecido adiposo, a leptina informa ao hipotálamo sobre as reservas energéticas disponíveis, regulando, assim, a liberação de GnRH (Melled *et al.*, 2011). É por isso que tanto o estado de desnutrição quanto a obesidade extrema podem levar a disfunções reprodutivas, como a amenorreia em mulheres e diminuição da espermatogênese em homens, por meio da interferência na sinalização hormonal central.

Os avanços laboratoriais também têm possibilitado a mensuração de biomarcadores mais específicos, como o hormônio anti-Mülleriano (AMH), que reflete a reserva ovariana, e a inibina B, indicativa da função testicular (Broer *et al.*, 2014). Esses marcadores, aliados a exames de imagem, como a ultrassonografia transvaginal e testes hormonais dinâmicos, facilitam a personalização do diagnóstico e a elaboração de planos terapêuticos mais precisos, otimizando o manejo da infertilidade.

Por fim, a endocrinologia reprodutiva está em constante evolução, graças a descobertas recentes nas vias moleculares e genéticas que regulam a função gonadal e a sinalização hormonal. Essas inovações abrem caminho para terapias cada vez mais eficazes, incluindo abordagens farmacológicas específicas e técnicas de preservação da fertilidade. Dessa forma, a compreensão aprofundada dos aspectos endócrinos da reprodução é indispensável para o sucesso no tratamento da infertilidade e para a promoção da saúde reprodutiva como um todo.

AVANÇOS NO DIAGNÓSTICO DA INFERTILIDADE

Nas últimas décadas, a compreensão da infertilidade passou por avanços notáveis, impulsionados por descobertas científicas e pela incorporação de tecnologias inovadoras nos protocolos diagnósticos. Entre as ferramentas de maior impacto, o hormônio anti-Mülleriano desponta como um marcador hormonal robusto da reserva ovariana, apresentando a vantagem de manter níveis estáveis ao longo

do ciclo menstrual, o que reduz a influência das variações hormonais fisiológicas e proporciona uma avaliação mais consistente quando comparado ao hormônio folículo-estimulante ou à contagem de folículos antrais (Lehmann *et al.*, 2014). Essa característica confere ao AMH um papel central não apenas na triagem inicial, mas também no planejamento individualizado dos tratamentos de reprodução assistida, permitindo maior previsibilidade sobre a resposta ovariana à estimulação controlada.

Além disso, evidências recentes apontam que a integração do AMH com outros parâmetros, como a contagem de folículos antrais obtida por ultrassonografia transvaginal, aumenta significativamente a acurácia diagnóstica (Broer *et al.*, 2014). Tal abordagem combinada possibilita estratificar com maior precisão o prognóstico reprodutivo, identificar pacientes com risco de hiper-resposta ou baixa resposta à estimulação ovariana e ajustar protocolos antes mesmo do início do tratamento. Essa visão mais holística, aliada a algoritmos preditivos baseados em dados populacionais, contribui para a otimização dos recursos e para a redução de ciclos ineficazes.

No campo da infertilidade masculina, a avaliação do sêmen evoluiu de uma análise puramente morfológica e funcional para a investigação molecular, com destaque para a fragmentação do DNA espermático (SDF) como biomarcador de integridade genômica (Agarwal *et al.*, 2021). Altos índices de fragmentação têm sido associados a menor taxa de fecundação, aumento de abortos espontâneos e pior prognóstico em técnicas de fertilização *in vitro* (FIV) e injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) (Simon *et al.*, 2017). Testes como SCSA, TUNEL e SCD vêm sendo progressivamente incorporados à prática clínica, oferecendo uma avaliação quantitativa objetiva que complementa o espermograma tradicional e orienta decisões terapêuticas mais precisas.

Importante ressaltar que a aplicação desses testes de SDF tem implicações diretas no manejo clínico. Por exemplo, pacientes com altos níveis de fragmentação podem se beneficiar de abordagens específicas, como a seleção espermática por técnicas de microfluídica ou magneticamente assistida (MACS), as quais demonstram potencial para melhorar as taxas de fertilização e a viabilidade embrionária (Bungum *et al.*, 2007). Adicionalmente, a identificação precoce de alterações no DNA espermático permite investigar e corrigir fatores subjacentes, como estresse oxidativo e varicocele, antes de recorrer às técnicas de reprodução assistida.

Nesse contexto, a correção cirúrgica da varicocele é um exemplo de intervenção com benefícios documentados para a qualidade seminal e a integridade do DNA espermático. Metanálises apontam que a varicocelectomia pode reduzir significativamente o índice de fragmentação, refletindo melhorias na função reprodutiva e, potencialmente, nas taxas de sucesso de tratamentos de fertilização (Cho; Agarwal; Yu, 2016). Embora nem todos os pacientes apresentem resposta

uniforme, a decisão terapêutica baseada em dados moleculares agrega maior racionalidade à conduta clínica.

O avanço das técnicas de imagem também trouxe contribuições expressivas. A ultrassonografia tridimensional, por exemplo, tem se mostrado útil para a avaliação detalhada da morfologia uterina e para a detecção de anomalias estruturais associadas à infertilidade, como septos, miomas submucosos e aderências intrauterinas (Cho; Agarwal; Yu, 2016). Além disso, a histeroscopia diagnóstica mantém-se como padrão ouro para a visualização direta da cavidade uterina, sendo frequentemente indicada após achados suspeitos na ultrassonografia ou na histerossomografia.

Recentemente, a inteligência artificial (IA) e o aprendizado de máquina começaram a desempenhar um papel relevante no diagnóstico da infertilidade. Modelos de IA aplicados à análise de imagens embrionárias têm sido capazes de prever com maior precisão a viabilidade dos embriões, superando, em alguns casos, a avaliação morfológica convencional realizada por embriologistas experientes (Khosravi *et al.*, 2019). Esses sistemas utilizam algoritmos treinados com milhares de imagens e dados clínicos, proporcionando uma ferramenta adicional para a seleção embrionária e, conseqüentemente, para o aumento das taxas de implantação.

Além disso, abordagens baseadas em IA têm sido exploradas na avaliação seminal, permitindo estimar parâmetros como motilidade e morfologia com alta acurácia e rapidez (Cherouveim; Velmahos; Bormann., 2023). A perspectiva de integrar análises automatizadas com testes moleculares, como SDF, sinaliza um futuro em que a triagem e a seleção de gametas serão mais precisas, rápidas e custo-efetivas.

Por fim, os avanços no diagnóstico da infertilidade representam não apenas um ganho técnico, mas uma mudança paradigmática na forma como os profissionais de saúde abordam os casais inférteis. O uso combinado de marcadores hormonais, genéticos e funcionais, associado a tecnologias de imagem avançadas e algoritmos inteligentes, cria as condições para uma medicina reprodutiva personalizada, focada na causa individual de cada caso e orientada por evidências robustas. Essa integração de ferramentas diagnósticas não apenas melhora a precisão e a eficácia das intervenções, mas também favorece um cuidado mais humano, ao reduzir tentativas mal sucedidas e o desgaste emocional inerente ao processo.

NOVAS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

FARMACOTERAPIA AVANÇADA

O emprego de moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (SERMs), como o citrato de clomifeno, permanece como primeira linha para indução de

ovulação em mulheres com anovulação, sobretudo naquelas com síndrome dos ovários policísticos (SOP), devido ao seu baixo custo e ampla disponibilidade (Legro *et al.*, 2014). Apesar de sua eficácia histórica, estudos recentes têm mostrado que sua taxa de nascimento vivo pode ser superada por terapias alternativas, o que estimulou a busca por estratégias farmacológicas mais personalizadas (Amer *et al.*, 2023). A escolha entre SERMs e outros agentes deve considerar fatores como perfil hormonal, índice de massa corporal e histórico de resposta a tratamentos prévios, a fim de maximizar os resultados reprodutivos.

Paralelamente, os inibidores de aromatase (IA), com destaque para o letrozol, têm emergido como alternativa eficaz, promovendo bloqueio temporário da aromatização de andrógenos em estrogênios e induzindo, por retroalimentação, maior secreção de gonadotrofinas (Franik *et al.*, 2018). Tal mecanismo permite resposta ovulatória mais previsível, menor risco de hiperestimulação e melhores taxas de gestação clínica, especialmente em pacientes resistentes ao clomifeno (Amer *et al.*, 2023). Além disso, o letrozol apresenta menor impacto no endométrio quando comparado ao clomifeno, o que potencialmente favorece a implantação embrionária (Legro *et al.*, 2014).

Por sua vez, os análogos e antagonistas do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) desempenham papel central no controle de ciclos em reprodução assistida, evitando picos prematuros de LH e reduzindo a ocorrência de síndrome de hiperestimulação ovariana (ESHRE Guideline Group, 2020). O uso de antagonistas, em particular, possibilita protocolos mais curtos e flexíveis, com menor exposição hormonal e custos reduzidos, sem prejuízo das taxas de gravidez (Al-Inany *et al.*, 2016). Essas vantagens têm levado a um aumento progressivo da adoção desses protocolos, sobretudo em pacientes com alto risco de complicações.

TECNOLOGIAS DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA (TRA)

A fertilização in vitro (FIV) associada à injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) representa um marco na superação de fatores masculinos severos, pois permite a fecundação mesmo com concentrações muito baixas ou espermatozoides de baixa motilidade. Essa técnica revolucionou o tratamento da infertilidade masculina, sendo atualmente utilizada inclusive em casos de azoospermia obstrutiva, por meio da extração cirúrgica de espermatozoides diretamente dos epidídimos ou testículos. No entanto, seu uso expandiu-se além das indicações originais, levantando discussões sobre critérios de aplicação e custo-efetividade (Palermo *et al.*, 1992).

Outra inovação relevante é a maturação in vitro de oócitos (IVM), que evita ou minimiza a estimulação ovariana, sendo especialmente indicada para pacientes

com SOP e risco elevado de hiperestimulação ovariana (Chian *et al.*, 2004). A IVM também tem valor na preservação de fertilidade em mulheres com diagnóstico recente de câncer, permitindo a coleta rápida de oócitos imaturos antes do início da quimioterapia ou radioterapia (Siristatidis *et al.*, 2025). Avanços nas condições de cultura e suplementação têm melhorado as taxas de maturação e desenvolvimento embrionário, tornando essa técnica cada vez mais competitiva frente à FIV convencional.

A preservação da fertilidade por meio de criopreservação de gametas e tecido gonadal também é um campo em franca expansão (Donnez; Dolmans, 2017). A vitrificação de oócitos oferece taxas de sobrevivência, fertilização e gestação comparáveis às obtidas com óvulos frescos, permitindo que mulheres adiem a maternidade sem comprometer suas chances futuras (Cobo *et al.*, 2008). Já o congelamento de tecido ovariano, além de preservar a função endócrina, possibilita transplante subsequente e até concepção natural, embora ainda seja considerado experimental em alguns países (Donnez; Dolmans, 2017).

TERAPIAS INOVADORAS

A aplicação experimental de células-tronco na regeneração ovariana tem despertado grande interesse como alternativa para mulheres com insuficiência ovariana prematura (Herraiz *et al.*, 2018). Ensaios clínicos iniciais demonstraram recuperação parcial da função endócrina e até gestações espontâneas em alguns casos, embora o número de participantes e o tempo de seguimento ainda sejam limitados (Kim; Kim, 2024). A potencialidade dessa abordagem reside na capacidade das células-tronco de modular o microambiente ovariano, estimular a angiogênese e favorecer a foliculogênese.

O uso de plasma rico em plaquetas (PRP) para rejuvenescimento endometrial representa outra frente inovadora. Estudos piloto mostram aumento significativo da espessura endometrial e melhora na vascularização após infusões intrauterinas de PRP, com impacto positivo nas taxas de implantação e gravidez clínica (Chang *et al.*, 2015). Essa técnica pode beneficiar especialmente mulheres com endométrio refratário ou histórico de falhas repetidas de implantação, embora sejam necessários ensaios randomizados de maior escala para confirmar sua eficácia.

Por fim, a modulação do microbioma reprodutivo surge como campo promissor para otimizar o sucesso das técnicas de reprodução assistida. Alterações na composição microbiana vaginal e endometrial têm sido associadas a menores taxas de implantação e maior risco de aborto precoce (Moreno *et al.*, 2016). Intervenções como probióticos específicos e antibióticos direcionados estão sendo investigadas como ferramentas

para restaurar um ambiente reprodutivo saudável, potencializando assim as chances de uma gestação bem-sucedida (Koedooder *et al.*, 2019).

ABORDAGEM INTEGRADA E MEDICINA PERSONALIZADA

INTEGRAÇÃO ENTRE ENDOCRINOLOGISTAS, GINECOLOGISTAS, ANDROLOGISTAS E EMBRIOLOGISTAS

A infertilidade, por sua natureza complexa e multifatorial, demanda uma investigação que ultrapasse a visão isolada de uma única especialidade médica. Nesse sentido, torna-se imprescindível que endocrinologistas, ginecologistas, andrologistas e embriologistas atuem de maneira sinérgica e coordenada, de modo a englobar desde a avaliação minuciosa do perfil hormonal até a análise morfológica e funcional dos gametas e embriões (Broer *et al.*, 2014).

Por exemplo, enquanto o endocrinologista se concentra em diagnosticar e tratar alterações hormonais como a síndrome dos ovários policísticos, disfunções tireoidianas ou hipogonadismo, o ginecologista volta-se para a identificação e correção de anomalias anatômicas, como endometriose ou malformações uterinas. Simultaneamente, o andrologista foca no estudo aprofundado dos fatores masculinos, incluindo a qualidade seminal e alterações genéticas, e o embriologista aplica técnicas laboratoriais de alto rigor para maximizar a qualidade e a viabilidade dos embriões formados (Vander Borgh & Wyns, 2018).

Além disso, quando essa rede de especialistas atua de forma integrada, os protocolos terapêuticos podem ser construídos de maneira muito mais precisa e ajustada à realidade de cada paciente, o que se traduz em aumento significativo das taxas de sucesso e redução de complicações, como a síndrome de hiperestimulação ovariana. A comunicação constante entre os profissionais permite que detalhes importantes não sejam negligenciados e que múltiplos fatores sejam tratados simultaneamente, evitando que o paciente percorra um caminho fragmentado e prolongado até o diagnóstico definitivo. Assim, as condutas são alinhadas, os exames são racionalizados e as intervenções são realizadas no momento mais oportuno, favorecendo a efetividade do tratamento (Cakmak; Rosen, 2013).

Paralelamente, essa abordagem interprofissional proporciona um ambiente propício para a rápida incorporação de avanços científicos e tecnológicos, já que a troca de experiências entre diferentes áreas impulsiona a atualização constante das práticas. Dessa maneira, não apenas o tratamento se torna mais eficaz, como também mais humano e centrado no paciente, levando em consideração as suas necessidades clínicas, emocionais e sociais. Portanto, ao unir esforços e compartilhar responsabilidades, a equipe multidisciplinar fortalece o cuidado integral e amplia

as possibilidades de alcançar resultados satisfatórios mesmo em casos complexos de infertilidade (Goodarzi *et al.*, 2011).

USO DE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL PARA PREDIÇÃO DE RESPOSTA OVARIANA E ESCOLHA DE EMBRIÕES

O advento da inteligência artificial (IA) representa um marco transformador na medicina reprodutiva, pois amplia as possibilidades de análise, previsão e tomada de decisão baseadas em grandes volumes de dados clínicos e laboratoriais. No campo da estimulação ovariana, por exemplo, algoritmos de aprendizado de máquina são capazes de integrar variáveis como idade da paciente, níveis de hormônio anti-Mülleriano, contagem de folículos antrais e histórico de respostas anteriores, criando modelos preditivos que orientam a escolha de protocolos personalizados. Essa abordagem permite não apenas reduzir o risco de baixa ou hiper-resposta, mas também otimizar a obtenção de oócitos maduros e viáveis para os procedimentos subsequentes (Broer *et al.*, 2014).

De forma complementar, a IA tem encontrado aplicação crescente nos laboratórios de embriologia, principalmente por meio da análise automatizada de imagens obtidas com tecnologia time-lapse. Esses sistemas, treinados com milhares de registros de embriões e seus respectivos desfechos, conseguem identificar padrões sutis de desenvolvimento e morfologia que se correlacionam com maiores chances de implantação. Como resultado, a seleção embrionária torna-se mais precisa, reduzindo a necessidade de transferências múltiplas e, consequentemente, o risco de gestações múltiplas, que estão associadas a complicações obstétricas e neonatais (Khosravi *et al.*, 2019).

No entanto, é fundamental reconhecer que a incorporação plena dessa tecnologia exige a superação de desafios éticos, técnicos e regulatórios. Entre eles, destaca-se a necessidade de validação contínua dos algoritmos em diferentes populações, a padronização de métodos de coleta e análise de dados e a garantia de transparência nos critérios de decisão automatizada. Assim, quando utilizada como ferramenta complementar e não substitutiva do julgamento clínico humano, a IA tem potencial para transformar a prática reprodutiva, oferecendo soluções mais rápidas, custo-efetivas e com maior previsibilidade de resultados (Cherouveim; Velmahos; Bormann., 2023).

INTERVENÇÕES DE ESTILO DE VIDA (NUTRIÇÃO, EXERCÍCIOS, CONTROLE DO ESTRESSE)

A adoção de hábitos saudáveis constitui um pilar fundamental na abordagem integrada da infertilidade, pois aspectos relacionados à alimentação, à atividade física e ao manejo do estresse exercem influência direta sobre a função reprodutiva. Uma dieta balanceada, rica em antioxidantes, vitaminas e minerais essenciais, contribui para a redução do estresse oxidativo, a melhora da qualidade dos gametas e o equilíbrio hormonal. Em contrapartida, padrões alimentares inadequados, caracterizados pelo consumo excessivo de açúcares simples e gorduras saturadas, podem agravar a resistência insulínica e promover processos inflamatórios sistêmicos, prejudicando tanto a fertilidade feminina quanto a masculina (De Souza *et al.*, 2010).

Da mesma forma, a prática regular de exercícios físicos, quando realizada de forma moderada e supervisionada, desempenha papel importante no controle do peso corporal, na melhora da sensibilidade à insulina e na regulação de processos metabólicos que influenciam a ovulação e a espermatogênese. Entretanto, é importante ressaltar que a atividade física excessiva, associada à baixa disponibilidade energética, pode ter efeito inverso, ocasionando distúrbios menstruais e diminuição da produção espermática. Por isso, recomenda-se que o plano de exercícios seja individualizado e adaptado às condições clínicas e aos objetivos do paciente (De Souza *et al.*, 2010).

Além disso, o manejo eficaz do estresse é essencial, uma vez que altos níveis de cortisol e outras catecolaminas têm o potencial de interferir na secreção pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofinas, afetando negativamente a ovulação e a produção de espermatozoides. Nesse sentido, intervenções como práticas de mindfulness, meditação, terapia cognitivo-comportamental e acompanhamento psicológico especializado contribuem não apenas para a redução da ansiedade, mas também para a melhora da adesão ao tratamento e, possivelmente, para o aumento das taxas de concepção, reforçando a importância de integrar o cuidado emocional ao manejo clínico da infertilidade (Rooney; Domar., 2018).

PERSPECTIVAS FUTURAS

A edição genética, especialmente com a tecnologia CRISPR-Cas9, tem ganhado destaque como uma ferramenta inovadora capaz de transformar a prevenção de doenças hereditárias relacionadas à infertilidade, uma vez que permite a modificação precisa de genes defeituosos em embriões antes da implantação, o que pode diminuir significativamente a transmissão de enfermidades genéticas para as gerações futuras. Contudo, apesar do enorme potencial dessa tecnologia, seu uso clínico ainda enfrenta diversos desafios, incluindo questões técnicas como efeitos fora do

alvo e mosaicos genéticos, além de considerações éticas e regulatórias que exigem cautela e regulamentação rigorosa para garantir a segurança e a integridade dos procedimentos (Doudna; Charpentier, 2020; Haapaniemi *et al.*, 2021). Por isso, embora a CRISPR represente uma fronteira promissora, é essencial que seu desenvolvimento ocorra dentro de um quadro ético e científico robusto.

Paralelamente, a bioimpressão 3D tem emergido como uma solução promissora para a regeneração de tecidos reprodutivos, pois possibilita a criação de estruturas tridimensionais que mimetizam a arquitetura natural dos órgãos, o que é fundamental para restaurar funções perdidas em casos de insuficiência ovariana ou falência testicular. Além disso, os avanços em biomateriais e biorreatores têm facilitado o crescimento celular e a vascularização desses tecidos impressos, possibilitando que essas estruturas possam ser integradas funcionalmente ao organismo após transplante, fato que amplia as perspectivas para tratamentos inovadores que visam não apenas a preservação, mas a recuperação completa da fertilidade (Murphy; Atala, 2020).

Além disso, os avanços na criobiologia têm desempenhado papel essencial no prolongamento da viabilidade dos gametas e embriões congelados, sobretudo por meio de técnicas aprimoradas de vitrificação que evitam a formação de cristais de gelo e, conseqüentemente, aumentam a sobrevivência celular e a qualidade dos materiais descongelados. Dessa maneira, essas melhorias resultam em taxas de sucesso mais elevadas nos ciclos de reprodução assistida subsequentes (Murphy; Atala, 2020).

A preservação de tecidos gonadais, como ovário e testículo, para pacientes submetidos a tratamentos agressivos também tem evoluído significativamente, ampliando as opções para a preservação da fertilidade, especialmente em casos pediátricos ou emergenciais, nos quais a obtenção de gametas maduros não é viável (Donnez; Dolmans, 2021). Finalmente, a busca por crioprotetores mais eficazes e menos tóxicos, bem como métodos para armazenamento em ultra-longo prazo, continua em expansão, o que reforça o compromisso da medicina reprodutiva em garantir a máxima segurança e funcionalidade dos gametas e embriões congelados, ampliando as possibilidades para o planejamento familiar e a proteção da fertilidade ao longo da vida (Walker; Lanes; Ginsburg *et al.*, 2022).

CONCLUSÃO

Os avanços recentes na compreensão da endocrinologia reprodutiva e nas tecnologias aplicadas ao diagnóstico e tratamento da infertilidade têm revolucionado a prática clínica, tornando possível uma abordagem cada vez mais precisa e individualizada. O conhecimento aprofundado do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas,

aliado ao uso de biomarcadores confiáveis como o hormônio anti-Mülleriano e a inibina B, permite diagnósticos mais precoces e acurados, bem como o planejamento de protocolos terapêuticos sob medida.

A incorporação de técnicas modernas de reprodução assistida, como a fertilização in vitro, a injeção intracitoplasmática de espermatozoides, a maturação in vitro de oócitos e a criopreservação de gametas e tecidos, tem ampliado as possibilidades para casais com causas complexas de infertilidade. Paralelamente, terapias emergentes, incluindo o uso de células-tronco, plasma rico em plaquetas e modulação do microbioma reprodutivo, representam promissoras fronteiras na restauração da fertilidade.

A integração multidisciplinar entre endocrinologistas, ginecologistas, andrologistas, embriologistas, nutricionistas e psicólogos reforça o conceito de cuidado integral, não apenas abordando a dimensão fisiológica, mas também o impacto emocional e social da infertilidade. Além disso, a introdução da inteligência artificial na predição de resposta ovariana, seleção embrionária e análise seminal inaugura uma nova era de precisão e eficiência nos tratamentos.

O futuro da medicina reprodutiva caminha para soluções ainda mais inovadoras, como a edição genética com CRISPR-Cas9 para prevenção de doenças hereditárias, a bioimpressão 3D de tecidos reprodutivos e o aperfeiçoamento contínuo das técnicas de criopreservação. Essas tecnologias têm potencial para transformar o prognóstico de inúmeros pacientes, mas exigem vigilância ética, regulamentação rigorosa e validação científica para garantir segurança e equidade no acesso.

Em síntese, o sucesso no manejo da infertilidade dependerá da capacidade de unir ciência de ponta, personalização terapêutica e cuidado centrado no paciente. Essa combinação é fundamental para maximizar as taxas de gestação, minimizar riscos, reduzir custos e oferecer não apenas a possibilidade biológica de conceber, mas também uma experiência terapêutica mais humana, acolhedora e sustentável.

REFERÊNCIAS

AGARWAL, A. *et al.* Sperm DNA fragmentation: a critical assessment of clinical utility. **Asian Journal of Andrology**, v. 22, n. 1, p. 11-21, 2021.

AL-INANY, H. *et al.* Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 4, p. CD001750, 2016.

AMER, S. *et al.* Letrozole versus clomiphene citrate for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: an updated systematic review and meta-analysis. **Human Reproduction Update**, v. 29, n. 1, p. 1–14, 2023.

BROER, S. L. *et al.* Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. **Human Reproduction Update**, v. 20, n. 3, p. 322-336, 2014.

BROER, S. L. *et al.* Anti-Müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. **Human Reproduction Update**, v. 20, n. 5, p. 688–701, 2014.

BUNGUM, M. *et al.* Sperm DNA integrity assessment in prediction of assisted reproduction outcome. **Human Reproduction**, v. 26, n. 1, p. 122-129, 2007.

CAKMAK, H.; ROSEN, M. P. Ovarian stimulation in cancer patients. **Fertility and Sterility**, v. 99, n. 6, p. 1476–1484, 2013.

RUSSEL L, S. J. *et al.* Autologous platelet-rich plasma infusion improves endometrial thickness in patients with refractory thin endometrium. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, v. 39, n. 6, 2022.

CHEROUVEIM, P.; VELMAHOS, C.; BORMANN, C. L. Artificial intelligence for sperm selection-a systematic review. **Fertil Steril**, v. 120, n. 1, 2023.

CHIAN, R. *et al.* In-vitro maturation of human oocytes. **Reproductive Biomedicine Online**, v. 8, n. 2, p. 148–166, 2004.

CHO, C. L.; AGARWAL, A.; YU, S. Varicocele and male infertility: evidence for treatment? **Asian Journal of Andrology**, v. 22, n. 2, p. 149-150, 2016. DOI: 10.4103/aja.aja_152_19.

COBO, A. *et al.* Vitrification: an effective new approach to oocyte banking and preserving fertility in cancer patients. **Clinical Translational Oncology**, v. 14, p. 787–795, 2008.

DE SOUZA, M. J. *et al.* High frequency of luteal phase deficiency and anovulation in recreational women runners. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, 95(9), 4908–4918, 2010.

DEVROEY, P.; VAN STEIRTEGHEM, A. A review of ten years experience of ICSI. **Human Reproduction Update**, v. 10, n. 1, p. 19–28, 2004.

DONNEZ, J.; DOLMANS, M. Fertility preservation in women. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 17, p. 1657–1665, 2017.

DONNEZ, J.; DOLMANS, M. Ovarian cortex transplantation: 60 reported live births brings the success and worldwide expansion of the technique towards routine clinical practice. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, v. 34, p. 325–331, 2015.

DOUDNA, J. A.; CHARPENTIER, E. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. **Science**, v. 346, n. 6213, p. 1258096, 2014.

ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation. Ovarian stimulation for IVF/ICSI. **European Society of Human Reproduction and Embryology**, 2020.

FRANIK, S. *et al.* Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 5, p. CD010287, 2018. GOODARZI, M. O. *et al.* Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 7, n. 4, p. 219–231, 2011.

HAAPANIEMI, E. *et al.* CRISPR-Cas9 genome editing induces a p53-mediated DNA damage response. **Nature Medicine**, v. 24, n. 7, p. 927–930, 2018.

HERBISON, A. E. Control of puberty onset and fertility by gonadotropin-releasing hormone neurons. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 12, n. 8, p. 452–466, 2016.

HERRAIZ, S. *et al.* Fertility rescue and ovarian follicle growth promotion using stem cell therapies. **Fertility and Sterility**, v. 110, n. 3, p. 408–417, 2018.

KHOSRAVI, P. *et al.* Deep learning enables robust assessment and selection of human blastocysts after in vitro fertilization. **NPJ Digital Medicine**, v. 2, n. 21, p. 1-9, 2019.

KIM, H. K.; KIM, T. J. Current Status and Future Prospects of Stem Cell Therapy for Infertile Patients with Premature Ovarian Insufficiency. **Biomolecules**, v. 14, n. 2, 2024.

KOEDOODER, R. *et al.* The vaginal microbiome as a predictor for outcome of IVF/ICSI: a prospective study. **Human Reproduction**, v. 34, n. 6, p. 1042–1054, 2019.

LAURENT, J. LEHMANN, P. *et al.* Anti-Müllerian hormone (AMH): a reliable biomarker of oocyte quality in IVF. **Annales d'Endocrinologie**, v. 76, n. 1 Suppl, p. 1S20-1S26, 2014.

LEGRO, R. S. *et al.* Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. **New England Journal of Medicine**, v. 371, p. 119–129, 2014.

MASCARENHAS, M. N. *et al.* National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. **PLoS Medicine**, v. 9, n. 12, e1001356, 2012.

MELMED, S. *et al.* Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An Endocrine Society clinical practice guideline. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 96, n. 2, p. 273–288, 2011.

MORENO, I. *et al.* Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 215, n. 6, p. 684–703, 2016.

MURPHY, S. V.; ATALA, A. 3D bioprinting of tissues and organs. **Nature Biotechnology**, v. 32, n. 8, p. 773–785, 2014.

PALERMO, G. *et al.* Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. **Lancet**, v. 340, n. 8810, p. 17–18, 1992.

POPPE, K.; VELKENIERS, B. Thyroid disorders in infertile women. **Annales d'Endocrinologie**, v. 65, n. 3, p. 190–195, 2004.

QIAO, J.; FENG, H. Assisted reproductive technology in China: compliance and non-compliance. **Reproductive BioMedicine Online**, v. 23, n. 5, p. 519–522, 2011.

ROONEY, K. L.; DOMAR, A. D. The relationship between stress and infertility. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, 20(1), 41–47, 2018.

SIMON, L. *et al.* Sperm DNA damage measured by the alkaline Comet assay as an independent predictor of male infertility and in vitro fertilization success. **Fertility and Sterility**, v. 107, n. 4, p. 848-856.e5, 2017.

SIRISTATIDIS, C. S. *et al.* In vitro maturation in subfertile women with polycystic ovary syndrome. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 6, p. CD006606, 2025.

TOURNAYE, H. Surgical sperm recovery for intracytoplasmic sperm injection: which method is to be preferred? **Oxford University Press**, v. 14, n. 1, 1999.

VANDER BORGHT, M.; WYNS, C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. **Clinical Biochemistry**, v. 62, p. 2–10, 2018.

WALKER, Z.; LANES, A.; GINSBURG, E. Oocyte cryopreservation review: outcomes of medical oocyte cryopreservation and planned oocyte cryopreservation. **Reprod Biol Endocrinol**, v. 7, n. 20, 2022.

WALLS, M. L. *et al.* In vitro maturation as an alternative to standard in vitro fertilization for patients diagnosed with polycystic ovaries: a comparative analysis of fresh, frozen and cumulative cycle outcomes. **Human Reproduction**, v. 30, n. 1, p. 88-96, 2015.