



A Importância da Avaliação Genética do Casal Infértil: uma Revisão Integrativa

The Importance of Genetic Assessment of the Infertile Couple: an integrative review

La importancia de la Evaluación Genética de la Pareja Infértil: una revisión integradora

Kamylla Santos Azambuja^{1*}, Mariana Cardoso Bertoco¹, Marcondes Paiva Serra¹.

RESUMO

Objetivo: Apresentar uma revisão breve atualizada sobre a importância avaliação genética do casal infértil.

Métodos: Trata-se de uma revisão integrativa. As bases de dados utilizadas foram PubMed, PEDro, LILACS e SciELO usando os MESH terms: 'genetic evaluation', 'infertile couple', 'couple genetics' e 'infertility assessment'. Foram encontrados 346 artigos, destes foram selecionados 17 artigos para esta revisão breve.

Resultados: A infertilidade é um grande problema de saúde pública. Graças aos avanços tecnológicos, os testes genéticos estão se tornando cada vez mais relevantes na medicina reprodutiva. Na presença ou suspeita importante de risco reprodutivo causado por alteração genética, a avaliação genética fornece um diagnóstico mais preciso do causador da infertilidade e permite que os casais saibam dos riscos de haver transmissão desse material genético para sua prole. A identificação de fatores genéticos tornou-se uma boa prática para o manejo adequado do casal infértil. **Considerações finais:** A infertilidade é um problema que afeta, além do casal, os serviços de saúde e o meio social. Os testes genéticos estão disponíveis para explorar a causa da infertilidade e avaliar o risco de um casal transmitir suas características genéticas, ter abortos de repetição ou até mesmo investigar falha em FIVs anteriores.

Palavras-chave: Infertilidade, Aconselhamento genético, Hereditariedade.

ABSTRACT

Objective: To present a brief updated review on the importance of genetic evaluation of the infertile couple.

Methods: This is an integrative review. The databases used were PubMed, PEDro, LILACS and Scielo using the MESH terms: 'genetic evaluation', 'infertile couple', 'couple genetics' and 'infertility assessment'. A total of 346 articles were found, of which 17 articles were selected for this brief review. **Results:** Infertility is a major public health problem. Thanks to technological advances, genetic testing is becoming increasingly relevant in reproductive medicine. In the presence or significant suspicion of reproductive risk caused by genetic alteration, genetic evaluation provides a more accurate diagnosis of the cause of infertility and allows couples to know the risks of having this genetic material transmitted to their offspring. The identification of genetic factors has become a good practice for the proper management of the infertile couple. **Final considerations:** Infertility is a problem that affects, in addition to the couple, health services and the social environment. Genetic

¹ Hospital Geral de Cuiabá, Cuiabá – MT. *E-mail: ka_azambuja@hotmail.com

tests are available to explore the cause of infertility and assess a couple's risk of passing on their genetic traits, having repeat miscarriages, or even investigating failure of previous IVFs.

Key words: Infertility, Genetic counseling, Heredity.

RESUMEN

Objetivo: Presentar una breve revisión actualizada sobre la importancia de la evaluación genética de la pareja infértil. **Métodos:** Esta es una revisión integradora. Las bases de datos utilizadas fueron PubMed, PEDro, LILACS y Scielo utilizando los términos MESH: 'evaluación genética', 'pareja infértil', 'genética de pareja' y 'evaluación de infertilidad'. Se encontraron un total de 346 artículos, de los cuales se seleccionaron 17 artículos para esta breve revisión. **Resultados:** La infertilidad es un importante problema de salud pública. Gracias a los avances tecnológicos, las pruebas genéticas son cada vez más relevantes en la medicina reproductiva. Ante la presencia o sospecha significativa de riesgo reproductivo por alteración genética, la evaluación genética proporciona un diagnóstico más preciso de la causa de la infertilidad y permite a las parejas conocer los riesgos de que este material genético se transmita a su descendencia. La identificación de factores genéticos se ha convertido en una buena práctica para el manejo adecuado de la pareja infértil. **Consideraciones finales:** La infertilidad es un problema que afecta, además de a la pareja, a los servicios de salud y al entorno social. Las pruebas genéticas están disponibles para explorar la causa de la infertilidad y evaluar el riesgo de una pareja de transmitir sus rasgos genéticos, tener abortos espontáneos repetidos o incluso investigar el fracaso de FIV anteriores.

Palabras clave: Infertilidad, Asesoramiento genético, Herencia.

INTRODUÇÃO

A infertilidade é considerada um grande problema de saúde pública, onde aproximadamente 1 em cada 6 pessoas, em todo o mundo, sofre durante algum momento da vida reprodutiva. Graças aos avanços tecnológicos, os testes genéticos estão se tornando cada vez mais relevantes na medicina reprodutiva (ALEIXO AM e ALMEIDA V, 2021).

Ainda que nem todos os casais desejem ter filhos, a maioria ainda pretende fazê-lo. Socialmente a procriação é um aspecto de valor social importante no que se refere à constituição familiar. A reprodução assistida tem sido a maneira que alguns casais com dificuldade em conceber naturalmente encontram de realizar seu desejo, embora seja um processo delicado e árduo para alguns deles. Além do impacto emocional pela impossibilidade de gerar um filho por si só, ainda se deparam com incertezas durante todo o tratamento (SOUZA AM, et al., 2017).

Geralmente a avaliação e pesquisa de infertilidade começa após 12 meses e tentativas; no entanto, pode ser indicado anteriormente quando já existem causas conhecidas de infertilidade ou se a mulher apresenta uma idade acima dos 35 anos. As causas mais comuns o: fator masculino, como anormalidades no esperma, fator feminino, como disfunção da ovulação e fator tubo-peritoneal e a infertilidade sem causa aparente (ALEIXO AM e ALMEIDA V, 2021).

O diagnóstico da infertilidade atinge atualmente cerca de 20% da população em idade reprodutiva. Ainda, segundo os autores, infelizmente alguns casais não conseguem lidar com esta situação, tornando-se essa uma situação frágil para o leito familiar, pois remete-se ao sentimento de incapacidade, de possuírem algum tipo de defeito capaz de impedir a reprodução (SOUZA AM, et al., 2017).

Dados epidemiológicos sugerem que a infertilidade feminina é responsável por cerca de 37% das causas do casal infértil, enquanto a masculina e feminina juntas respondem por cerca de 35% e a masculina isolada responde por cerca de 8%. O envolvimento de fatores genéticos na infertilidade humana é relatado por milhares de artigos disponíveis nas bases de dados de saúde (TAJEDDIN N, et al., 2020).

Mulheres portadoras de endometriose podem chegar a cerca de 50% de infertilidade, sugerindo uma associação importante entre a endometriose a infertilidade feminina. Os mecanismos desta associação ainda não são totalmente definidos. Alterações imunológicas, anormalidades anatômicas e prejuízos na função ovariana parecem ser alguns destes mecanismos (CAMPOS F, 2021).

Na presença ou alta suspeita de um risco reprodutivo de base genética, a avaliação genética fornece um diagnóstico mais preciso de infertilidade e fornece a oportunidade de informar o casal sobre o possível risco de transmissão para a prole. Como citado por Marques PP e Morais NA (2018), a infertilidade é vista como uma doença do sistema reprodutivo, caracterizada pela falha de se obter gravidez clínica após 12 meses ou mais de coito regular desprotegido.

Antes de iniciar o tratamento para infertilidade, o estado de saúde da paciente deve ser otimizado. Idealmente, essas questões são tratadas antes do encaminhamento a um especialista em infertilidade, sempre que possível. Estima-se que todo indivíduo saudável seja portador de 5 a 8 alterações genéticas associadas a doenças genéticas recessivas; portanto, mesmo na ausência de sintomas específicos, o planejamento familiar e a reprodução podem ser arriscados (LOPES DD, et al., 2020).

Casais que procuram a reprodução assistida desejam ter um filho biológico. Entretanto, muitas vezes não consideram o fato de que este meio pode causar mais danos em suas falhas. Vários casais necessitam repetir o tratamento para que haja sucesso, causando desistência e frustração quando o objetivo não é atingido. Não há dúvidas de que acompanhamento psicológico é necessário para aqueles que investem e alimentam suas expectativas na terapia de reprodução assistida, assim como após o desfecho da mesma (MARQUES PP e MORAIS NA, 2018).

O estado geral de saúde no ambiente reprodutivo está ganhando cada vez mais atenção e relevância clínica. Portanto, os especialistas em reprodução têm a tarefa de avaliar casais inférteis considerando sua saúde geral e reprodutiva, uma vez que as comorbidades podem influenciar a reprodução. A medicina está passando por uma importante transformação de uma abordagem reativa para uma preventiva: o futuro se concentrará no diagnóstico integrado, tratamento e prevenção de doenças em pacientes individuais (CAMPOS F, 2021).

O objetivo geral deste estudo foi realizar uma revisão sistemática atualizada, com a finalidade de demonstrar a importância da avaliação genética em casais inférteis, apresentando um breve aporte teórico sobre as causas da infertilidade e como a avaliação genética pode ajudar a lidar com esse problema enfrentado pelos casais com desejo reprodutivo incapazes de conceber naturalmente.

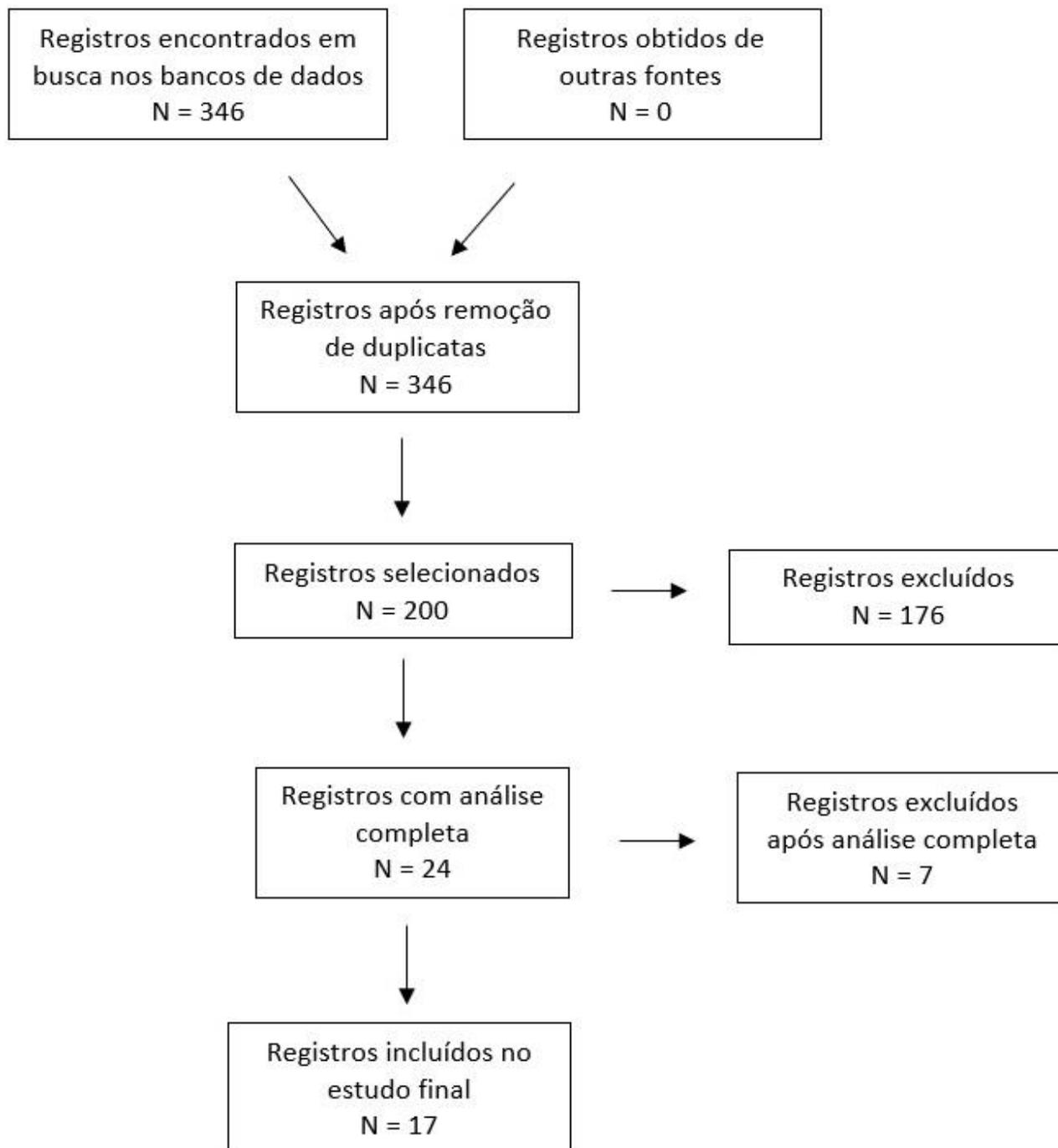
MÉTODOS

Este trabalho trata-se de uma revisão integrativa de literatura. Foram utilizadas as bases de dados PubMed, PEDro, LILACS e SciELO para pesquisas de artigos relevantes usando os seguintes MESH terms para a pesquisa bibliográfica: 'genetic evaluation', 'infertile couple', 'couple genetics' e 'infertility assessment'. Foram encontrados 346 artigos, destes foram selecionados 17 artigos para composição deste trabalho.

Como filtros, foram usados artigos com resultados compreendidos no período de 2017 a 2022 e em todos os idiomas. Excluíram-se artigos que não corroboram com o tema, não tinham veracidade ou não apresentavam dados relevantes para este estudo. Os critérios de inclusão foram artigos que abordavam a relação entre infertilidade e avaliação genética.

A **Figura 1** demonstra, por meio de um diagrama, como foi conduzido este estudo. Foram encontrados 346 registros nos bancos de dados pesquisados, não foram utilizados registros obtidos de outras fontes. Dos registros encontrados, após exclusão de duplicatas, foram selecionados 200 artigos relevantes para o tema abordado. A partir dos resumos, 176 artigos foram excluídos por não se comprometerem com o tema em específico. Foram analisados 24 artigos completos e, após esta análise, excluídos 7 trabalhos que não traziam dados relevantes, mantendo o número de 17 registros para a composição deste artigo de revisão breve.

Figura 1 – Diagrama de pesquisa.



Fonte: Azambuja KS, et al., 2022.

RESULTADOS

Após a busca nas bases de dados sobre o tema infertilidade e avaliação genética, foram encontrados 346 artigos publicados entre 2017 e 2022. Nesta revisão breve, foram considerados 16 artigos relevantes sobre o tema. Os registros selecionados estão apresentados no **Quadro 1**.

Quadro 1 - Síntese dos principais achados na base de dados.

N	Autores (Ano)	Principais achados
1	AGARWAL A, et al. (2019)	Estudo descritivo. Concluiu a necessidade de rastreamento em homens com infertilidade idiopática com testes simples e baratos.
2	ALEIXO AM, ALMEIDA V (2021)	Revisão descritiva. Aborda de forma geral os aspectos e definição da infertilidade.
3	CAMPOS F (2021)	Revisão de literatura. A endometriose demonstra ter relação direta com os mecanismos de infertilidade e compreender as manifestações da doença é fundamental para a possibilidade de uma gestação saudável.
4	CAPALBO A, et al. (2021)	Artigo de revisão. Avaliou maneiras de melhorar a extensão da avaliação de risco genético reprodutivo para a população em geral e casais de fertilização in vitro.
5	CHEUNG S, et al. (2019)	Estudo de coorte longitudinal que identificou mutações e expressão diferencial de genes específicos em homens que apresentam infertilidade.
6	HOUSTON BJ, et al. (2021)	Revisão sistemática. Identificou 104 genes ligados a 120 fenótipos ligados à infertilidade masculina.
7	JIAO S, et al. (2021)	Revisão narrativa. Fornece um amplo painel de mutações genéticas em várias formas típicas de infertilidade humana.
8	KATZ DJ, et al. (2017)	Artigo de revisão. Fornece uma visão geral do manejo especializado da infertilidade masculina e concluiu que homens inférteis devem ser encaminhados a um especialista de infertilidade.
9	LESLIE SW, et al. (2022)	Artigo de revisão narrativa. Avaliar um homem para infertilidade é identificar seus fatores contribuintes, oferecer tratamento, determinar se ele é candidato a técnicas de reprodução assistida e oferecer aconselhamento para condições irreversíveis e intratáveis.
10	LOPES DD, et al. (2020)	Revisão integrativa. Devido à Infertilidade sem causa aparente, transtornos de estresse, ansiedade e depressão tendem a concretizar-se, levando estas mulheres a terem uma percepção estereotipada de si mesmas.
11	MARQUES PP, MORAIS NA (2018)	Estudo de caso. Analisados três casais em terapia de reprodução assistida que evidenciaram a importância do apoio psicológico nesses casos.
12	OKUTMAN O, et al. (2018)	Revisão de literatura. Atualização sobre a genética da infertilidade masculina, os distúrbios genéticos que podem levar à infertilidade não sindrômica e os testes genéticos disponíveis.
13	SALOMAO PB, et al. (2018)	Estudo caso-controle. Avaliou a função sexual, ansiedade e depressão de mulheres inférteis em relação a um grupo controle. Ansiedade e depressão aumentaram o risco de disfunção sexual.
14	SHARMA RS, et al. (2018)	Revisão de literatura. O refinamento extensivo de técnicas no campo da tecnologia de reprodução assistida abre oportunidades para encontrar soluções para problemas de fertilidade para uma população mais ampla.
15	SOUZA AM, et al. (2017)	Estudo descritivo. Este estudo contemplou as experiências e vivências de casais inférteis que buscam, através da fertilização, a parentalidade biológica.
16	TAJEDDIN N, et al. (2020)	Estudo de caso. Determinou a expressão do gene myc no tecido uterino de mulheres com infertilidade assintomática.
17	TOMÁS C, METELLO JL (2019)	Revisão de literatura. Na presença de infertilidade e endometriose, no que diz respeito às técnicas de RA, a FIV/ICSI deverão ser consideradas como a primeira linha de tratamento, com um sucesso terapêutico comparável ao de outras causas de infertilidade.

Fonte: Azambuja KS, et al., 2022.

DISCUSSÃO

De acordo com um estudo sistemático realizado por Houston BJ, et al. (2021), a infertilidade humana masculina tem um componente genético notável, incluindo diagnósticos bem estabelecidos, como a síndrome de Klinefelter, microdeleções do cromossomo Y e causas monogênicas. Aproximadamente 4% de todos os homens inférteis agora são diagnosticados com uma causa genética, mas a maioria (60–70%) permanece sem um diagnóstico claro e são classificados como inexplicados (HOUSTON BJ, et al., 2021).

Em relação a infertilidade masculina, com base na análise seminal (embora infertilidade e alterações das características seminais não sejam sinônimos), o diagnóstico genético e o aconselhamento genético devem fazer parte de uma avaliação extensa desses pacientes e a avaliação clínica básica deve preceder qualquer indicação de análise genética (CAMPOS F, 2021).

A solicitação de testes genéticos inicialmente é recomendada quando a infertilidade está aparentemente relacionada a causas óbvias de alterações genéticas, no entanto devemos lembrar diferentes causas podem coexistir. A infertilidade feminina é classificada principalmente com base em critérios clínicos, especialmente anormalidades da função ovariana que resultam, muitas vezes, em ciclo menstrual anormal (TOMÁS C e METELLO JL, 2019).

Considerando que, em cerca de 60% dos casos, a saúde feminina está relacionada à causa principal de infertilidade, a endometriose, condição caracterizada por presença de tecido do endométrio fora do útero, é considerada um fator relevante, visto que prejudica a concepção. Estudos relatam que de 30 a 50% das mulheres com endometriose tem dificuldade de engravidar, sugerindo uma correlação entre esses problemas (CAMPOS F, 2021).

Os mecanismos de infertilidade associada à endometriose provavelmente envolvem mais de um fator: distorção de anatomia pélvica, disfunção dos tubos ovarianos, diminuição ovocitária, disfunção no transporte de gametas, entre outros fatores. Os folículos precursores dos ovócitos presentes nos ovários também diminuem em pacientes com endometriose. No escopo hormonal, a endometriose pode estar relacionada a resistência à progesterona, hormônio responsável por manter a gestação inicial (TOMÁS C e METELLO JL, 2019).

As manifestações clínicas da endometriose afetam a qualidade de vida das pacientes, desde o início dos sintomas até o diagnóstico e posterior tratamento, dificultando o trabalho, vida social e fertilidade da mesma. A infertilidade, na mulher com endometriose, é um dos sintomas mais tardiamente diagnosticado, tendo uma demora média de 5 anos entre o início do sintoma e seu diagnóstico, em comparação com mulheres que não têm essa queixa (CAMPOS F, 2021).

O tratamento de fertilidade ideal para pacientes acometidas por endometriose não é consenso. Mas a terapia de reprodução assistida possui a maior taxa de sucesso entre essas pacientes, equivalendo-se a taxa de sucesso em mulheres sem essa condição (TOMÁS C e METELLO JL, 2019).

Em relação a perda fetal recorrente, mesmo que não seja realmente uma causa de infertilidade primária, esta condição foi incluída nas indicações de avaliação genética dada sua relevância clínica e frequência de anormalidade genética masculina encontrada nesses casos que quando identificadas pode orientar o tratamento. O profissional de saúde começa a investigação com uma boa anamnese incluindo o histórico médico do casal, exame físico e o espermograma. Outros testes também podem ser necessários (LOPES DD, et al., 2020).

Se houver suspeita de anomalias genéticas ou cromossômicas, testes de especializados, como o cariótipo, podem ser recomendados para verificar o número e a estrutura dos cromossomos, bem como deleções ou translocações dos cromossomos masculinos (Y). Por exemplo, alguns homens herdam genes associados à fibrose cística que podem resultar em infertilidade devido a uma baixa contagem de espermatozoides. No entanto, esses homens não apresentam os outros sinais usuais de fibrose cística, como alterações pulmonares ou doença gastrointestinal (ALEIXO AM e ALMEIDA V, 2021).

Em suma, os defeitos de um único gene são mais prováveis de serem encontrados em pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico, o que pode ser devido a defeitos nos genes KAL ou nos genes do receptor

do hormônio liberador de gonadotrofina (KATZ DJ, et al., 2017). Dependendo dos resultados dos testes genéticos, o aconselhamento genético pode ser recomendado para garantir que um casal compreenda sua situação e a probabilidade (e implicação potencial) de transmitir um gene anormal a um filho (TOMÁS C e METELLO JL, 2019).

Acompanhando o progresso da biologia molecular, muitos estudos foram realizados nos últimos anos para esclarecer os mecanismos genéticos subjacentes aos distúrbios reprodutivos femininos. Além das anormalidades cromossômicas, as alterações na maturação sexual feminina ou na função reprodutiva podem ser causadas por defeitos genéticos em vários níveis do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano ou na biossíntese ou recepção de esteroides gonadais e adrenais (CAMPOS F, 2021).

Além disso, a possibilidade de defeitos de um ou vários genes em condições clínicas comuns, como a Síndrome do Ovário Policístico (SOP) ou Falência Ovariana Prematura (FOP), foram descritos recentemente. A avaliação genética feminina pode ser recomendada se houver suspeita de que anormalidades genéticas ou cromossômicas estão contribuindo para a infertilidade (ALEIXO AM e ALMEIDA V, 2021).

A partir dessa consideração, examina-se os distúrbios genéticos relacionados à infertilidade masculina e feminina e os subdivide de acordo com os sinais e sintomas observados pelo especialista durante a primeira consulta médica. Genes associados a condições clínicas raras e específicas devem ser avaliados; eles podem ser úteis, no contexto de um quadro clínico específico, para solicitar uma análise aprofundada usando um teste genético direcionado. Portanto, fornecem os principais pontos sobre a patologia genética, a modalidade atual de execução do teste e o manejo do paciente (TOMÁS C e METELLO JL, 2019).

O aconselhamento genético é fundamental para reconhecer o risco genético, encaminhar os pacientes de forma adequada e informá-los sobre questões genéticas relevantes para a tomada de decisão. Na verdade, a triagem de portadores pré-concepção fornece informações genéticas para vários distúrbios; assim, todos os casais portadores podem tomar decisões reprodutivas com base em seus resultados. O teste genético personalizado é uma ferramenta importante para melhorar os resultados de curto e longo prazo para as mães e seus bebês (CAMPOS F, 2021).

A confirmação de um diagnóstico clínico por meio de testes genéticos pode levar a um tratamento médico personalizado. Sintomas clínicos semelhantes podem ter diferentes variações genéticas. Especificamente, em situações clínicas mais raras, o aconselhamento e testes genéticos podem contribuir para a identificação específica da doença ou para a confirmação de um diagnóstico suspeito. A combinação das informações clínicas fornecidas e a causa genética identificada permitirá o desenvolvimento de uma estratégia diagnóstica-terapêutica personalizada (ALEIXO AM e ALMEIDA V, 2021).

Ainda em cima destes dados, o autor Jiao S, et al. (2021), infere que a fertilidade é um problema importante na saúde reprodutiva humana, e que a mesma afeta cerca de 15% dos casais em todo o mundo. Estima-se que metade dos casos de infertilidade tem um componente genético. Embora essa estimativa seja descrita na literatura, a maioria dessas causas ainda não são bem estabelecidas. O aparecimento de novas técnicas de sequenciamento genético tem facilitado a identificação de mutações gênicas relacionadas com a infertilidade nos últimos anos.

Para complementar, Capalbo A, et al. (2021) demonstrou que a expansão da análise de sequenciamento para características monogênicas e poligênicas adicionais causadoras da infertilidade, pode permitir que sejam desenvolvidos testes pré-conceptivos com melhor relação custo-benefício, que consigam identificar causas genéticas subjacentes da infertilidade. Essas causas eram definidas como inexplicáveis, até então. Dessa forma, pode-se realizar um quadro personalizado e individual da saúde reprodutiva, considerando a medicina genômica individualizada para cada casal.

Embora seja uma opção válida, algumas técnicas de reprodução assistida envolvem procedimentos invasivos ou o uso de fármacos que podem causar transtornos hormonais, especialmente nas pacientes mulheres. Esse desbalanço hormonal pode acarretar distúrbios sexuais e psicológicos importantes, agravando o problema de infertilidade e disfunção sexual que já existe nos casais com dificuldade de concepção natural. A duração da infertilidade aumenta o risco de disfunção sexual feminina e de distúrbios psiquiátricos nesses indivíduos (SALOMAO PB, et al., 2018)

Os painéis genéticos são os testes mais utilizados hoje em dia para determinar causas genéticas de infertilidade. A escolha de quais genes buscar nesses painéis depende do médico especialista em fertilidade. Ainda há uma necessidade crescente de novas pesquisas na área para descrever a causalidade entre os achados e a infertilidade em si, porém observa-se a evolução constante nesse tipo de pesquisa (OKUTMAN O, et al., 2018).

Os avanços no sequenciamento genético possibilitaram a melhoria no tratamento de desordens genéticas causadoras de infertilidade, além de possibilitar o diagnóstico de alterações hereditárias que dificultam a concepção. Desse modo, casais que não conseguem conceber seus filhos de modo natural podem entender as razões dessa impossibilidade e avaliar o risco de transmissão dos genes causadores para seus filhos (CALPABO A, et al., 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A infertilidade é definida como a incapacidade de um casal de conceber naturalmente após um ano de relações sexuais regulares sem proteção e este diagnóstico continua a ser um grande problema clínico e social. A pesquisa genética tem se expandido nos últimos anos, acompanhando o desenvolvimento de técnicas de Fertilização In Vitro (FIV). Os testes genéticos agora estão disponíveis para explorar a causa da infertilidade e avaliar o risco de um determinado casal transmitir suas características genéticas ou até mesmo de abortamentos de repetição e falha da implantação em FIVs anteriores. Isso permite que casais em risco para transmissão de alterações genéticas graves tomem uma decisão informada ao escolher uma reprodução assistida a fim de evitar de transmitir essas alterações. Também permite que os profissionais ofereçam um diagnóstico para mais preciso para a infertilidade tanto primária quanto secundária.

REFERÊNCIAS

1. AGARWAL A, et al. Male Oxidative Stress Infertility (MOSI): Proposed Terminology and Clinical Practice Guidelines for Management of Idiopathic Male Infertility. *World J Mens Health*, 2019; 37(3): 296-312.
2. ALEIXO AM, ALMEIDA V. Infertilidade. *Revista de Ciência Elementar*, 2021; 9(4).
3. CAMPOS F. A relação entre endometriose e infertilidade: uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Health Review*, 2021; 4(6): 24379-24390.
4. CAPALBO A, et al. Preconception genome medicine: current state and future perspectives to improve infertility diagnosis and reproductive and health outcomes based on individual genomic data. *Human Reproduction Update*, 2021; 27(2).
5. CHEUNG S, et al. Genetic and epigenetic profiling of the infertile male. *PLoS One*, 2019; 21;14(3): e0214275.
6. HOUSTON BJ, et al. A systematic review of the validated monogenic causes of human male infertility: 2020 update and a discussion of emerging gene–disease relationships. *Human Reproduction Update*, 2021.
7. JIAO S, et al. Molecular genetics of infertility: loss-of-function mutations in humans and corresponding knockout/mutated mice. *Human Reproduction Update*, 2021; 27(1): 154–189,.
8. KATZ DJ, et al. Male infertility - The other side of the equation. *Aust Fam Physician*, 2017; 46(9): 641-646.
9. LESLIE SW, et al. *Male Infertility*. StatPearls Publishing, 2022.
10. LOPES DD, et al. Impacto da infertilidade na psique feminina e a atuação do psicólogo: revisão integrativa. *Anais de psicologia do UNIFUNECS*, 2020; 7(7).
11. MARQUES PP, MORAIS NA. A vivência de casais inférteis diante de tentativas inexitosas de reprodução assistida. *Av. Psicol. Latinoam*, 2018; 36(2).
12. OKUTMAN O, et al. Genetic evaluation of patients with non-syndromic male infertility. *J Assist Reprod Genet*, 2018; 35(11): 1939-1951.
13. SALOMAO PB, et al. Sexual Function of Women with Infertility. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet*, 2018; 40(12).
14. SHARMA RS, et al. Infertility & assisted reproduction: A historical & modern scientific perspective. *Indian J Med Res*, 2018; 148(Suppl): S10-S14.
15. SOUZA AM, et al. Casais inférteis e a busca pela parentalidade biológica: uma compreensão das experiências envolvidas. *Pensando fam.*, 2017; 21(2).
16. TAJEDDIN N, et al. Evaluation of Myc Gene Expression as a Preventive Marker for Increasing the Implantation Success in the Infertile Women. *Int J Prev Med*, 2020; 11: 18.
17. TOMÁS C, METELLO JL. Endometriose e infertilidade - onde estamos? *Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa*, 2019; 13(4): 235-241.