

Descritores

Casal infértil; Problemas de fertilidade; Infertilidade

Como citar?

Lamaita RM, Amaral MC, Cota AM, Ferreira MC. Propedêutica básica da infertilidade conjugal. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo); 2018. (Protocolo Febrasgo – Ginecologia, nº 46/Comissão Nacional Especializada em Reprodução Humana).

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

2. Rede Mater Dei de Saúde, Belo Horizonte, MG, Brasil.

* Este protocolo foi validado pelos membros da Comissão Nacional Especializada em Reprodução Humana e referendado pela Diretoria Executiva como Documento Oficial da Febrasgo. Protocolo Febrasgo de Ginecologia nº 46, acesse: <http://www.febrasgo.org.br/protocolos>

Propedêutica básica da infertilidade conjugal

Rívia Mara Lamaita¹, Maria Clara Magalhães dos Santos Amaral², Ana Márcia de Miranda Cota², Márcia Cristina França Ferreira^{1,2}

INTRODUÇÃO

A infertilidade, uma condição presente em 15% a 20% dos casais, acompanha o ser humano desde sua origem.⁽¹⁾ Nas últimas décadas, tem-se observado um aumento na demanda dos serviços especializados, e diversos fatores têm contribuído para esse fenômeno.⁽²⁾ A fecundabilidade dos casais tem sido prejudicada pela tendência progressiva da mulher em retardar a maternidade e pelo envelhecimento da população.⁽²⁾ Infertilidade é considerada a ausência de concepção após um ano de tentativa sem a utilização de um método contraceptivo ou a presença de outras morbidades.⁽³⁾ Alguns autores estendem esse período para dois anos quando se trata de casais jovens, na ausência de outros fatores importantes de risco. A propedêutica pode também ser antecipada para apenas seis meses de tentativa de gravidez em mulheres acima de 35 anos.⁽³⁾ Pode-se ainda classificar como infertilidade primária quando houve gestações prévias e infertilidade secundária, quando houve gestação prévia, embora não necessariamente com um nascido vivo.⁽⁴⁾ Fecundabilidade é a probabilidade de alcançar uma gestação em um ciclo menstrual (em torno de 20%).^(4,5) Fecundidade é a capacidade de alcançar uma gestação a termo em um ciclo menstrual (em torno de 15%).^(4,5) O termo “estéril” refere-se a qualquer um dos parceiros que apresente incapacidade de conceber (azoospermia, ausência de útero e outros). Nos casos em que há possibilidade de reversão do quadro (oligoastenospermia, anovulação etc.), emprega-se o termo “subfértil”.^(4,5) Espera-se um aumento entre 5% e 10% da infertilidade nas próximas décadas. A prevalência, segundo dados mundiais, pode diferir de acordo com a região estudada.⁽⁵⁾ Entre os casais que tentam a concepção, cerca de 50% ficarão grávidos em três meses, 60% engravidarão em seis meses e aproximadamente 85% engravidarão em um ano. Entre aqueles que não engravidaram no primeiro ano, 92% conceberão no segundo ano.⁽⁵⁾

ETIOLOGIA

A mulher apresenta uma queda de aproximadamente 11% da sua fertilidade para cada ano após os 30 anos de idade.^(6,7) As causas de infertilidade podem ser divididas em femininas e masculinas. No entanto, enfatiza-se que a abordagem deve sempre levar em conta o casal. Conquanto os distúrbios da fertilidade não sejam uma doença fisicamente identificável, seu impacto psicológico pode ser intenso, algumas vezes conduzindo a uma desabilidade social.^(8,9) Estima-se que 35% das causas estejam ligadas ao fator feminino, 30%, ao fator masculino, 20%, a ambos os parceiros e 15% dos casos permanecem sem um diagnóstico etiológico, apesar de instituída toda a propedêutica.⁽¹⁰⁾ Entre os fatores femininos, podem-se listar o tubário (14%), ovulatório (6%), diminuição da reserva ovariana ou ovariano (6%), endometriose (7%) e uterino (1%), ocorrendo múltiplas causas em 13% das pacientes.⁽¹⁰⁾

ABORDAGEM DO CASAL INFÉRTIL

Uma abordagem somente será adequada após uma anamnese detalhada e um exame físico geral e ginecológico minucioso.

ANAMNESE E EXAME FÍSICO

Na anamnese, é preciso avaliar a idade, o tempo de infertilidade e se a infertilidade é primária ou secundária, pois esses três aspectos estão relacionados ao prognóstico do tratamento. A história menstrual (tipo de ciclo, dismenorreia, muco), a história de contracepção prévia, a história obstétrica (gestações anteriores, curetagens), a história sexual e de frequência de coito, patologias pregressas (obesidade, hirsutismo, diabetes, alterações de tireoide, patologias autoimunes), cirurgias anteriores, principalmente pélvicas, a história de internações com dor pélvica, doença inflamatória pélvica (DIP) e uso de medicamentos também devem ser questionadas.⁽¹¹⁻¹³⁾ Com o intuito de afastar o estresse psicológico imposto ao chamado “coito programado”, uma frequência média nas relações sexuais de duas vezes por semana é considerada satisfatória.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ O tabagismo e o álcool contribuem para o declínio na fertilidade do casal, assim como o uso de maconha e cocaína, que promovem distúrbios na pulsatilidade, liberação dos hormônios e queda da espermatogênese.⁽¹⁶⁾ O índice da massa corporal é um importante parâmetro que deve ser avaliado na mulher que deseja gestar. É questionado, nesse sentido, se o excesso de peso ou o sobrepeso poderiam influenciar a fertilidade. Orientações sobre a normalização do peso antes da gravidez são, assim, importantes para evitar complicações obstétricas e fetais.⁽⁹⁾ O exame pélvico deve ser realizado em todas as pacientes, com inspeção cuidadosa da genitália externa e interna, à procura de alterações inflamatórias, adquiridas ou congênitas, como vulvovaginites, sinais de virilização e hímen íntegro – revelando, assim, as disfunções dos atos sexuais –, ou de presença de sinais de DIP.⁽¹³⁾ O parceiro deve ser indagado sobre o desenvolvimento puberal e a presença de alguma disfunção sexual e se já apresentou quadro de doenças sexualmente transmissíveis e/ou infecções geniturinárias.⁽¹²⁻¹⁴⁾ Deve-se questionar também se ele teve doenças que poderiam cursar com quadros de infertilidade masculina como caxumba, varicocele, torções testiculares e traumas na região genital, bem como cirurgias pregressas com hernioplastias e vasectomia.^(14,15) É importante perguntar também sobre o uso de anabolizantes ou hormônios masculinos em algum período da vida, devido à frequente associação com alterações seminais.^(14,15)

EXAMES COMPLEMENTARES

Fator tubário

A avaliação da permeabilidade das trompas é necessária, mas essa não é a única função tubária necessária para a concepção de sucesso. Atualmente, nenhum teste diagnóstico pode avaliar todos os aspectos. Os testes realizados para avaliar a patência tubária são a histerossalpingografia (HSG) e a videolaparoscopia.⁽¹⁶⁻¹⁹⁾

Histerossalpingografia: deve ser realizada na fase folicular do ciclo menstrual (6º a 11º dia do ciclo), com contraste iodado. Os achados na HSG foram classificados como não oclusão tubária, oclusão tubária unilateral ou oclusão tubária bilateral e fluxo de contraste prejudicado, se o contraste não foi mostrado além da porção ístmica da tuba uterina.⁽¹⁸⁾ A sensibilidade desse exame é em torno de 85% a 100% na identificação da oclusão tubária.⁽²⁰⁻²³⁾ É considerado um teste confiável e não invasivo e, quando utilizado em mulheres de baixo risco para patologias nas trompas, limita o número de laparoscopias desnecessárias.^(17,24,25) O teste *Chlamydia Antibody Titer* (CAT) positivo está associado com patologia tubária, embora um teste positivo requeira uma avaliação de *follow-up*, se o teste for negativo, é improvável observar patologia tubária em laparoscopia (7%-12%).^(18,22) Recentemente, para evitar a radiação e o contraste iodado, foi desenvolvida a histerossalpingografia com HyCoSy, que permite a triagem para a oclusão tubária utilizando a ultrassonografia. É uma alternativa eficaz para a HSG, principalmente em mulheres que não podem ser submetidas à HSG convencional.^(17,23-25) Não é um método disponível em nosso meio;

Videolaparoscopia: geralmente, é indicada quando a HSG sugere alteração importante, história de cirurgia pélvica anterior, infertilidade sem causa aparente, suspeita clínica de endometriose e avaliação para reversão de salpingotripsia. Devem ser indicadas laparoscopia e cromotubagem para mulheres com comorbidades conhecidas cujas patologias tubárias e outras patologias pélvicas possam ser avaliadas simultaneamente.⁽¹⁶⁾ Os achados da videolaparoscopia são classificados como normal, oclusão unilateral tubária ou oclusão tubária bilateral, proximal ou distal, e aderências.^(18,26,27) Tendo em vista a sua natureza invasiva, a laparoscopia é normalmente reservada como o último inquérito na propeidêutica.⁽²⁸⁾ Videolaparoscopia e cromotubagem são descritas como padrão-ouro, mas conseguem apenas uma descrição externa da relação do útero, trompas e ovários.⁽²⁸⁾ Os testes para avaliar a função tubária são limitados. Uma aparência normal não necessariamente reflete uma função normal. Por sua vez, identificar uma patologia tubária grave pode facilitar a escolha por fertilização *in vitro* (FIV), quando apropriado.^(27,28)

Fator ovulatório

Quase todos os métodos de avaliação da ovulação são indiretos, envolvendo dosagem de hormônios hipofisários e ovarianos e/ou crescimento folicular por ultrassom. Uma mulher com menstruação regular, provavelmente, está ovulando. Os testes apresentam a capacidade de quantificar a reserva existente nos ovários, porém não se relacionam com as chances de alcançar uma gravidez no mesmo ciclo ou durante os ciclos de tratamento e tampouco se com a qualidade oocitária. Esses fatos estão diretamente ligados à idade da mulher.^(12,29) Como avaliação, utilizam-se as dosagens hormonais:

Níveis séricos basais de hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH): são colhidos no terceiro dia do fluxo menstrual natural, isoladamente. As relações entre LH e FSH são importantes para o diagnóstico etiológico da disfunção, predizendo o tratamento adequado para cada situação. Se tanto o FSH quanto o LH são persistentemente baixos, associados, neste caso, a baixos valores de estradiol (menor que 40 pg/mL), suspeita-se de hipogonadismo hipogonadotrófico, que pode ser relacionado a problemas hipotalâmico-hipofisários. Estando a relação aumentada, maior que 2 (com LH elevado e FSH baixo), principalmente nas pacientes portadoras de hirsutismo, obesidade central e acne, a hipótese mais provável seria de síndrome dos ovários policísticos (SOP). A SOP pode também estar presente na relação normal de LH/FSH, constituindo a anovulação normogonadotrófica e, com frequência, associa-se a um aumento da resistência periférica à insulina. Se os níveis de FSH e LH apresentam-se persistentemente elevados, associados à diminuição do estradiol sérico, constituindo o hipogonadismo hipergonadotrófico em mulheres abaixo de 40 anos, suspeita-se de falência prematura ovariana e, menos comumente, da síndrome do ovário resistente e disgenesia gonadal. Nesse caso, é necessária a avaliação do cariótipo da paciente.^(12,19,30)

Medida de progesterona no meio da fase lútea: talvez o método mais adequado para assegurar a presença de ciclos ovulatórios seja a medida seriada da progesterona no meio da fase lútea, obtendo no mínimo duas medidas em dias alternados e devendo essas medidas ser maiores que 18 nmol/L (ou maiores que 5 ng/mL). No entanto, a relação custo-benefício desse método não é favorável à prática clínica.⁽¹⁹⁾ Existem métodos mais simples e menos onerosos na tentativa de comprovação da ocorrência da ovulação;

Curva de temperatura corporal basal: baseia-se na ação termogênica central da progesterona, elevando na segunda fase do ciclo a temperatura corpórea em 0,3 °C ou mais, devendo ser sustentada por 11 a 14 dias e cair no período menstrual, constituindo, assim, um ciclo bifásico. Suas desvantagens são a possibilidade de aproximadamente 20% dos ciclos ovulatórios ocorrerem sem o registro de uma curva bifásica, as dificuldades na padronização e análise do gráfico e o momento evidenciado pela curva como sendo a ocorrência da ovulação não corresponder ao do pico de LH, essencial para que haja a postura ovular. Outra desvantagem seria o estresse emocional que esse tipo de abordagem gera no casal, podendo afetar o seu comportamento sexual.⁽¹⁶⁾ Por não ser um método confiável em prever a ovulação, não é recomendado;⁽²⁾

Análise do muco cervical: devem ser avaliadas a quantidade, a abertura do orifício externo do colo uterino, a cristalização, a filância e a celularidade, constituindo o chamado Escore Cervical de Insler. Pela difícil correlação com ciclos ovulatórios, também não é recomendado como prática clínica.^(2,4,16)

Outras maneiras que podem ser empregadas na avaliação do fator ovulatório:

Biópsia de endométrio: obtenção de fragmentos do endométrio utilizando curetas apropriadas (Novak, Pipelle) dois a três dias antes do fluxo menstrual esperado e a ultrassonografia endovaginal seriada usada para documentar o fenômeno ovulatório mediante a análise do desenvolvimento folicular até seu rompimento e da evolução endometrial, não são utilizados rotineiramente devido à baixa correlação com prognóstico gestacional nos ciclos reprodutivos.^(2,4,16) O acesso à reserva ovariana, atualmente preconizado, pode ser avaliado indiretamente por meio da dosagem de FSH, estradiol e hormônio antimülleriano (HAM) e da contagem ultrassonográfica transvaginal de folículos antrais (CFA), realizadas na fase folicular inicial (2º ao 5º dia do ciclo menstrual). São exames que podem ser de grande utilidade como preditores da resposta ovariana ao tratamento de estimulação com drogas específicas. Alguns estudos sugerem que as combinações dessas avaliações com a idade da paciente são bons fatores prognósticos para o alcance e o sucesso da gravidez, tanto em mulheres inseridas nos programas de infertilidade quanto na população em geral. No entanto, esses são dados ainda controversos na literatura, e a idade da mulher permanece como o mais forte parâmetro correlacionado com boas chances de gestação.⁽³¹⁾

Dosagem do HAM: é atualmente a melhor medida disponível da reserva ovariana, sendo aplicável em uma variedade de situações clínicas, tais como tratamento de infertilidade (especialmente FIV), previsão de vida útil reprodutiva, disfunção ovariana (especialmente SOP) e quimioterapia ou cirurgia de ovário. Pode ser medido em qualquer dia do ciclo menstrual;

Valores de referência:⁽³²⁾ FSH (ideal – < 8 mUI/mL, ruim – entre 10 e 15 mUI/mL, mal prognóstico – > 15 mUI/mL); estradiol (< 50 a 70 pg/mL); HAM (baixa resposta < 0,5 a 1,0 ng/mL, valores normais entre 1,0 e 2,8 ng/mL, risco de hiper-resposta ou hiperestímulo ovariano > 2,8 ng/mL; CFA (baixa resposta – abaixo de 4 folículos entre 2 e 11 mm de diâmetro médio e risco de hiper-resposta ou hiperestímulo ovariano acima de 16 folículos);

Outros testes indicativos da reserva folicular: teste de estímulo ovariano ou teste do clomifeno, em que 100 mg de citrato de clomifeno são administrados à paciente nos dias 5 a 9 do ciclo menstrual e dosagens de FSH são feitas nos dias 3 e 10 desse mesmo ciclo, e soma dos dois resultados deve ser inferior a 26 mUI/mL.^(31,32) Outra dosagem possível é da inibina basal, no dia 3 do ciclo. Não possuem aplicabilidade clínica, retardam o diagnóstico e o tratamento dos pacientes e não são rotineiramente utilizados.^(31,32)

Fator cervical

Compreende as más-formações, as lesões neoplásicas ou benignas (pólipos, miomas etc.), as infecções diversas e os fatores imunológicos. As alterações ana-

tômicas causadas por procedimentos iatrogênicos ou cirúrgicos também podem contribuir para sua causa na infertilidade.⁽³³⁾

Teste pós-coito (TPC) ou teste de Sims-Huhner: teste controverso no contexto da propeidêutica em infertilidade e não utilizado. Sua finalidade é analisar a receptividade do muco cervical e a habilidade em permitir a sobrevivência e a migração dos espermatozoides em seu conteúdo. É de valor questionável na incapacidade de realizar o espermograma, em que, nesse caso, poderia evidenciar a presença de espermatozoides no ejaculado.⁽³³⁾

Fator uterino

Muitas vezes, o diagnóstico de anormalidade uterina é feito por exclusão. As más-formações congênitas variam desde a agenesia de qualquer porção do trato genital inferior associada ou não a más-formações renais (síndrome de Rokitanski-Kuster-Hauser), à presença de septos vaginais ou uterinos, más-formações müllerianas como o útero septado (associado mais frequentemente a perdas gestacionais precoces), o unicorno e o bicorno. Elas prejudicam a fertilidade tanto por interferirem no transporte do óvulo por obstrução do óstio tubário quanto por interferirem nos processos de implantação. Os leiomiomas uterinos são prejudiciais quando têm a capacidade de obstrução ou impedimento do processo de nidação. Os pólipos, exceto os de dimensões extremas, são questionáveis sobre sua capacidade de alterar o prognóstico da fertilidade. As sinequias resultantes de processos infecciosos ou procedimentos invasivos interferem como fator mecânico na implantação embrionária, obstruindo a passagem de gametas e, ainda, podendo levar à amenorreia.⁽³³⁾

Histerossalpingografia e ultrassonografia transvaginal ou em 3D: podem suspeitar de más-formações müllerianas e outras alterações na cavidade uterina.^(16,24,34)

Histeroscopia: não deve ser oferecida como parte da investigação inicial, porém é um método de visualização direta da cavidade uterina e da cérvix que permite confirmação de achados feitos por outros métodos. Pode também ser utilizada na terapêutica dessas lesões.⁽³⁵⁾

Videolaparoscopia e ressonância magnética: permitem a visualização da cavidade abdominal e pélvica e predizem a confirmação das más-formações uterinas e a localização de miomas uterinos. No entanto, são métodos mais invasivos ou de altíssimo custo e necessitam de avaliação criteriosa para sua indicação na propeidêutica de infertilidade.⁽¹⁷⁾

Fator masculino

Espermograma ou análise seminal: é a forma inicial de avaliação da causa masculina, sendo um exame essencial na investigação do casal infértil. Os parâmetros de referência, segundo a Organização Mundial de Saúde, são:^(35,36)

- Volume: $\geq 1,5$ mL;
- pH: $\geq 7,2$;
- Concentração espermática (número de espermatozoides/mL): > 15 milhões;
- Total espermatozoides no ejaculado: > 40 milhões;
- Motilidade progressiva (A + B): 32%;
- Vitalidade: 58%;
- Leucócitos: < 1 milhão/mL;
- Morfologia ou formas normais: $> 4\%$ (critério estrito de Kruger).

Se o resultado da primeira análise do sêmen é anormal, um teste de confirmação deve ser oferecido, devendo ser repetido, idealmente, em três meses após o diagnóstico de base para completar o ciclo de formação dos espermatozoides. No entanto, se tiver sido detectada uma alteração seminal importante, como azoospermia ou oligozoospermia severa, a repetição do teste deve ser realizada o mais rapidamente possível.⁽³⁷⁾

Anticorpos espermáticos: não deve ser oferecido, porque não há nenhuma evidência de tratamento eficaz para melhorar a fertilidade.^(16,37,38)

Fragmentação do DNA: vários testes têm sido desenvolvidos para medir as taxas de fragmentação do DNA, entre eles o teste de Tunel, que analisa especificamente o número de quebras no DNA. Valores iguais ou acima de 36% no Tunel indicam anormalidade. Como o teste não modifica o tratamento do casal, o uso rotineiro não está indicado.^(37,38)

RECOMENDAÇÕES FINAIS

1. A avaliação diagnóstica de infertilidade deve incluir uma história pessoal, reprodutiva e familiar detalhada associada a um exame físico completo.
2. A infertilidade envolve causas femininas e masculinas, portanto ambas devem ser investigadas.
3. A fertilidade diminui à medida que uma mulher se aproxima dos 40 anos de idade.
4. As mulheres abaixo de 35 anos de idade devem realizar a propeidêutica se não tiverem alcançado uma gravidez após um ano de relações sexuais sem proteção. Mulheres com idade superior a 35 anos devem procurar a avaliação após seis meses de tentativas sem sucesso. A análise de infertilidade pode ser imediata se houver história médica significativa para oligomenorreia, amenorreia, endometriose em estágio avançado ou qualquer outra condição que possa limitar a fertilidade.
5. A avaliação diagnóstica de infertilidade deve incluir a avaliação da função ovulatória, estrutura e patência do trato reprodutivo feminino e a análise do sêmen.
6. A HSG tem sido o teste-padrão para a permeabilidade tubária. A videolaparoscopia

é útil para fazer o diagnóstico de fatores peritoniais, avaliar endometriose em estágio avançado ou confirmar patologias tubárias.

7. O TPC e a biópsia endometrial não têm valor preditivo do potencial reprodutivo e não devem ser realizados de rotina.

REFERÊNCIAS

- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with the Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Optimizing natural fertility: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2017;107(1):52-8.
- Flynn N. Assessment and treatment for people with fertility problems: NICE guideline. *Br J Gen Pract*. 2014;64(618):50-1.
- Infertility revisited: the state of the art today and tomorrow. The ESHRE Capri Workshop. European Society for Human Reproduction and Embryology. *Hum Reprod*. 1996;11(8):1779-807. Review.
- World Health Organization (WHO). Manual for standardized investigation and diagnostic of the infertile couple. 2nd ed. Cambridge: WHO; 2000.
- Kamel RM. Management of the infertile couple: an evidence-based protocol. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010;8:21.
- Faddy MJ, Gosden RG. A model conforming the decline in follicle numbers to the age of menopause in women. *Hum Reprod*. 1996;11(7):1484-6.
- American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. *Fertil Steril*. 2014;101(3):633-4.
- Lashen H. Investigations for infertility. *Curr Obstet Gynaecol*. 2004;14(4):269-76.
- The ESHRE Capri Workshop. Infertility revisited: the state of the art today and tomorrow. *Hum Reprod*. 1996;11:1775-807.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015;103(6):e44-50.
- Mahany EB, Randolph JF Jr. Biochemical and Imaging Diagnostics in Endocrinology: predictors of Fertility. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46(3):679-89.
- Meczekalski B, Czyzyk A, Kunicki M, Podfigurna-Stopa A, Plociennik L, Jakiel G, et al. Erratum to: Fertility in women of late reproductive age: the role of serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels in its assessment. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(11):1267.
- Schlegel PN. Evaluation of male infertility. *Minerva Ginecol*. 2009;61(4):261-83.
- Krausz C. Male infertility: pathogenesis and clinical diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(2):271-85.
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Fertility: Assessment and treatment for people with fertility problems. London (UK): RCOG Press; 2004.
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. Nice Clinical Guideline. 2nd ed. London (UK): RCOG Press; 2013.
- Verhoeve HR, Coppus SF, van der Steeg JW, Steures P, Hompes PG, Bourdrez P, et al.; Collaborative Effort on the Clinical Evaluation in Reproductive Medicine. The capacity of hysterosalpingography and laparoscopy to predict natural conception. *Hum Reprod*. 2011;26(1):134-42.
- ESHRE Capri Workshop Group. Diagnosis and management of the infertile couple: missing information. *Hum Reprod Update*. 2004;10(4):295-307.
- International Federation of Fertility Societies. Global Standards of Infertility Care Standard 7. Assessment of tubal patency. Recommendations for Practice. [Dhiraj Gada for Standards and Practice Committee]. [Internet]. First release 11 h July 2011. Review October 2015. [cited 2019 Jan 21]. Available from: https://cdn.ymaws.com/www.iffs-reproduction.org/resource/resmgr/practice_standards/tubal_assessment_updated_oct.pdf
- Reis MM, Soares SR, Cancado ML, Camargos AF. Hysterosalpingo contrast sonography (HyCoSy) with SH U 454 (Echovist) for the assessment of tubal patency. *Hum Reprod*. 1998;13(11):3049-52.
- Lim CP, Hasafa Z, Bhattacharya S, Maheshwari A. Should a hysterosalpingogram be a first-line investigation to diagnose female tubal subfertility in the modern subfertility workup? *Hum Reprod*. 2011;26(5):967-71.
- de Almeida I, Souza C, Reginatto F, Cunha Filho JS, Facin A, Freitas F, et al. [Hysterosonosalingography and hysterosalpingography in the diagnosis of tubal patency in infertility patients]. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2000;46(4):342-5.
- Helpman L, Wolman I. Hysterosalpingo contrast sonography for the evaluation of the tubal factor in infertility investigation: review of literature. *Rev Gynaecol Pract*. 2003;3(4):171-6.
- Marci R, Marcucci I, Marcucci AA, Pacini N, Salacone P, Sebastianelli A, et al. Hysterosalpingocontrast sonography (HyCoSy): evaluation of the pain perception, side effects and complications. *BMC Med Imaging*. 2013;13:28.
- Tanahatoo SJ, Lambalk CB, Hompes PG. The role of laparoscopy in intrauterine insemination: a prospective randomized reallocation study. *Hum Reprod*. 2005;20(11):3225-30.
- Cheong YC, Li TC. Evidence-based management of tubal disease and infertility. *Curr Obstet Gynaecol*. 2005;15(5):306-13.
- Tanahatoo S, Lambalk C, McDonnell J, Dekker J, Mijatovic V, Hompes P. Diagnostic laparoscopy is needed after abnormal hysterosalpingography to prevent over-treatment with IVF. *Reprod Biomed Online*. 2008;16(3):410-5.
- Sunderam S, Chang J, Flowers L, Kulkarni A, Sentelle G, Jeng G, et al.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Assisted reproductive technology surveillance – United States, 2006. *MMWR Surveill Summ*. 2009;58(5):1-25.
- Shushan A, Eisenberg VH, Schenker JG. Subfertility in the era of assisted reproduction: changes and consequences. *Fertil Steril*. 1995;64(3):459-69.
- Bowen S, Norian J, Santoro N, Pal L. Simple tools for assessment of ovarian reserve (OR): individual ovarian dimensions are reliable predictors of OR. *Fertil Steril*. 2007;88(2):390-5.
- Nelson SM, Telfer EE, Anderson RA. The ageing ovary and uterus: new biological insights. *Hum Reprod Update*. 2013;19(1):67-83.
- Moghissi KS. Postcoital test: physiologic basis, technique, and interpretation. *Fertil Steril*. 1976;27(2):117-29.
- Zafarani F, Ahmadi F, Shahrzad G. Hysterosalpingography in The Assessment of Congenital Cervical Anomalies. *Int J Fertil Steril*. 2017;11(2):71-8.
- Bosteels J, Kasius J, Weyers S, Broekmans FJ, Mol BW, D'Hooghe TM. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(1):CD009461.
- Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HW, Behre HM, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update*. 2010;16(3):231-45.
- World Health Organization (WHO). WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. Geneva: WHO; 2010.
- Gatimel N, Moreau J, Parinaud J, Léandri RD. Sperm morphology: assessment, pathophysiology, clinical relevance, and state of the art in 2017. *Andrology*. 2017;5(5):845-62.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015;103(3):e18-25.