



# Diagnóstico Molecular da Infertilidade

## **Infertilidade Masculina e Feminina**

A fertilidade é a capacidade natural de um indivíduo ou casal de conceber e produzir descendência. Esta capacidade depende de vários fatores biológicos, relacionados tanto à saúde reprodutiva masculina quanto feminina.

Já a infertilidade é a incapacidade de conceber após um ano de tentativas regulares de gravidez sem o uso de contraceptivos.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a infertilidade afeta cerca de 186 milhões de indivíduos no mundo, dos quais 20–30% são causados por fatores masculinos, 20–35% por fatores femininos e o restante são fatores do casal. No Brasil, aproximadamente 8 milhões de indivíduos não conseguem ter filhos.

A infertilidade possui múltiplas causas. Infecções sexualmente transmissíveis, alterações cromossômicas e a presença de mutações no DNA associadas à fibrose cística podem causar infertilidade em homens e mulheres. Em relação a infertilidade feminina, podemos destacar a endometrite crônica (EC), as trombofilias e a síndrome do X frágil. Já entre as causas de infertilidade masculina, destacamos as microdeleções no cromossomo Y.

## **Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST)**

As infecções sexualmente transmissíveis (IST), são causadas por vírus, bactérias, fungos e protozoários, e transmitidas por meio de contato sexual com indivíduos infectados, sem uso de preservativo. Essas doenças podem se manifestar através de bolhas, verrugas, feridas e corrimentos, ou podem não apresentar sintomas.

Quando não tratadas, podem trazer danos permanentes tanto no trato reprodutor feminino quanto no masculino, podendo acarretar complicações graves, como a infertilidade.

## ISTs e infertilidade feminina

A saúde reprodutiva feminina é fortemente influenciada pela microbiota vaginal. A vaginose bacteriana, causada pela *Gardnerella vaginalis*, e a inflamação do trato genital superior, doença inflamatória pélvica (DIP), causada por outros patógenos, como a *Chlamydia trachomatis* e a *Neisseria gonorrhoeae*, são importantes fatores causadores de infertilidade e problemas na gestação, como partos prematuros, abortos espontâneos, gravidez ectópica, infertilidade tubária e infecção materno-fetal.

Portanto, é fundamental o diagnóstico e tratamento adequados para prevenir a infertilidade e outras complicações relacionadas a essas infecções.

### Exames disponíveis para diagnóstico de ISTs

Nome do exame	Patógenos analisados	Código DB	Código TUSS
PAINEL DST - DETECÇÃO POR PCR DETECÇÃO DE DST'S (7 PATÓGENOS)	<i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Trichomonas vaginalis</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i> <i>Ureaplasma parvum</i>	DSTPC	40314278*  Não está no sistema: 40314243
PAINEL DST 4 PATÓGENOS DETECÇÃO POR PCR	<i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Trichomonas vaginalis</i>	DSTSIF	Não está no sistema: 40314278* 40314243
PAINEL DE ÚLCERA GENITAL	Herpes simples <i>Treponema pallidum</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> granuloma inguinal (donovanose) <i>Chlamydia trachomatis</i> (tipos L1, L2, L3) <i>Candida ssp</i> infecções bacterianas secundárias	PUGPCR	Não está no sistema: 40314278*
CHLAMYDIA TRACHOMATIS E NEISSERIA GONORRHOEAE - DETECÇÃO POR PCR	<i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	CTNG	40314278*  novo no sistema: 40314537  Não está no sistema: 40314243

Nome do exame	Patógenos analisados	Código DB	Código TUSS
UREAPLASMA PARVUM E UREAPLASMA UREALITYCUM – DETECÇÃO POR PCR	<i>Ureaplasma urealyticum</i> <i>Ureaplasma parvum</i>	UPCR	40314278*
[DB EXPRESS] PAINEL ISTS – START (7 PATÓGENOS)	<i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Trichomonas vaginalis</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i> <i>Ureaplasma parvum</i>	DSTPCX	
UREAPLASMA UREALITYCUM – DETECÇÃO POR PCR	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	UUPCR	40314278
COMBO PAINEL MOLECULAR PARA DST E SÍFILIS Liberação em 24h**	<i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Herpes simplex 2 (HSV1/HSV2)</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Treponema pallidum</i> <i>Trichomonas vaginalis</i> <i>Ureaplasma (urealyticum/parvum)</i>	DSTSIFX	

\* Código TUSS genérico para detecção de agentes infecciosos por PCR. Verifique com o convênio referente à aceitação do uso desse código.

\*\*DB Express: DSPTCX e DSTSIFX: resultados em até 24h **após a chegada da amostra no laboratório**. Consulte com seu representante a disponibilidade desses exames na sua região

Caso necessário, também realizamos a pesquisa dos patógenos de forma isolada. Qualquer dúvida, acesse nosso [Guia de Exames](#).

## Anormalidades cromossômicas

Anormalidades cromossômicas são importantes causas de infertilidade em homens e mulheres, influenciando tanto a qualidade dos óvulos e espermatozoides quanto o desenvolvimento embrionário. Estima-se que alterações cromossômicas, tanto numéricas quanto estruturais, sejam responsáveis por 2 a 14% da infertilidade masculina e até 10% da infertilidade feminina. Além disso, anormalidades cromossômicas no feto, como as aneuploidias, onde há um número anormal de cromossomos, são causas comuns de abortos espontâneos e falhas no desenvolvimento.

### Exames disponíveis para detecção de anormalidades cromossômicas

Nome do exame	Código DB	Código TUSS
CARIÓTIPO BANDA G CONSTITUCIONAL	CARBG	40501051
CARIÓTIPO DE RESTOS OVULARES	CARO	40501124
ANÁLISE DE PRODUTOS DE CONCEPÇÃO	ANÁLISE DE PRODUTOS DE CONCEPÇÃO	

## Fibrose cística

A Fibrose Cística, conhecida também como Doença do Beijo Salgado ou Mucoviscidose, é uma doença autossômica recessiva causada por mutações no gene Regulador da Condutância Transmembrana em Fibrose Cística (CFTR). Mutações no CFTR alteram o transporte de íons cloro e sódio através das membranas celulares, o que leva ao acúmulo de muco espesso e pegajoso nos pulmões, pâncreas e outros órgãos, afetando suas funções.

A fibrose cística pode afetar a fertilidade tanto em homens quanto em mulheres, embora seja mais comumente associada à infertilidade masculina. Nos homens, a doença frequentemente causa obstrução do ducto deferente, um fenômeno conhecido como azoospermia obstrutiva, decorrente da ausência congênita bilateral do ducto deferente (CBAVD). Este problema impede a passagem dos espermatozoides, levando à infertilidade na maioria dos casos, apesar de os homens continuarem a produzir espermatozoides. Nas mulheres, embora seja menos comum, a fibrose cística pode impactar a fertilidade devido ao espessamento do muco cervical, que dificulta a passagem dos espermatozoides.

## Exames disponíveis para deteção de Fibrose cística

Nome do exame	Código DB	Código TUSS
FIBROSE CÍSTICA - PESQUISA DA MUTAÇÃO F508	FC508	40314065
FIBROSE CÍSTICA - PESQUISA DE CINCO MUTAÇÕES DF508 - G542X - G551D - R553X - N1303K	FC5M	
FIBROSE CÍSTICA - SEQUENCIAMENTO COMPLETO DO GENE CFTR	CFTR	40503801
ESTUDO DE DELEÇÕES E DUPLICAÇÕES PARA A FIBROSE CÍSTICA - MLPA	CFTRML	
PAINEL DE 12 MUTAÇÕES PARA FIBROSE CÍSTICA	EMFS	
FIBROSE CÍSTICA - PESQUISA DA MUTAÇÃO N1303K	FC130	40314065
FIBROSE CÍSTICA - PESQUISA DA MUTAÇÃO - G542X	FC542	40314065
FIBROSE CÍSTICA - PESQUISA DA MUTAÇÃO - R553X	FC553	40314065
FIBROSE CÍSTICA - PESQUISA DA MUTAÇÃO - G551D	G551D	

# Infertilidade masculina

## Microdeleções no cromossomo Y

O cromossomo Y desempenha um papel essencial na determinação do sexo masculino, sendo fundamental no desenvolvimento dos testículos e na espermatogênese. Este cromossomo contém uma região crítica conhecida como AZF (*Azoospermia Factor*), subdividida em três partes: AZFa, AZFb, e AZFc, localizadas no braço longo do cromossomo. Estas regiões são vitais para a produção de espermatozoides, e microdeleções nelas podem resultar em condições variando de oligozoospermia (baixa contagem de espermatozoides) a azoospermia (ausência de espermatozoides), ambas associadas à infertilidade masculina. Pesquisas indicam que até 10% dos homens com infertilidade severa apresentam microdeleções na região AZFc do cromossomo Y.

Além disso, o gene SRY, localizado no braço curto do cromossomo Y, é essencial para o desenvolvimento testicular. As mutações ou ausência do gene SRY podem impedir o desenvolvimento normal dos testículos, resultando em condições que afetam a identidade sexual e reprodutiva dos indivíduos afetados.

Para diagnosticar microdeleções no cromossomo Y, utilizam-se testes específicos que investigam a presença de sequências de DNA específicas (*STS - Sequence-tagged Sites*) dentro das regiões AZF, além de técnicas como análise de microarranjos cromossômicos e hibridização fluorescente in situ (FISH), capazes de identificar as microdeleções nas áreas AZFa, AZFb, e AZFc.

A prevalência significativa de microdeleções no cromossomo Y entre homens inférteis ressalta a importância de uma avaliação genética detalhada nesses casos, abrindo caminho para intervenções mais precisas e tratamentos eficazes, oferecendo esperança para muitos casais enfrentando desafios na reprodução.

## Exames disponíveis para detecção de microdeleções no cromossomo Y

Nome do exame	Código DB	Código TUSS
ESTUDO DE MICRODELEÇÃO NO CROMOSSOMO Y	DELY	
PAINEL DE INFERTILIDADE MASCULINA	PFERT	
SRY - SEQUENCIAMENTO	SRYS	40503100
TESTE DE FRAGMENTAÇÃO DO DNA ESPERMÁTICO	ESPER	

# Infertilidade Feminina

## Endometrite crônica

A endometrite crônica é caracterizada por uma inflamação persistente do endométrio, comumente diagnosticada por meio de exames histopatológicos, que identificam a presença anormal de plasmócitos. Métodos complementares, como a histeroscopia e análises de microbioma, também são utilizados para detecção de patógenos específicos. Testes genéticos, como PCR em tempo real e o Sequenciamento de Nova Geração (NGS), são empregados para quantificar DNA bacteriano, auxiliando na identificação precisa dos agentes causadores e na orientação do tratamento. Essa abordagem multidisciplinar é essencial para tratar a condição e mitigar seus efeitos sobre a fertilidade.

As bactérias mais comumente analisadas no diagnóstico de endometrite crônica são:

- *Enterococcus spp.*
- *Streptococcus spp.*
- *Staphylococcus spp.*
- *Enterobacteria* (e.g. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*)
- *Mycoplasma spp.*
- *Ureaplasma spp.*
- *Chlamydia trachomatis*
- *Neisseria gonorrhoeae*

### Exames disponíveis para diagnóstico de endometrite crônica

Nome do exame	Código DB	Código TUSS
ANÁLISE DA ENDOMETRITE CRÔNICA	ALICE	

## Trombofilia

A trombofilia é uma condição genética caracterizada pela predisposição ao desenvolvimento de trombose devido a anomalias no sistema de coagulação e está presente em uma proporção significativa de casos de perda gestacional recorrente. A hipercoagulabilidade está associada a abortos de repetição e à falha da implantação do embrião no útero.

Algumas mutações associadas à trombofilia, como a mutação no gene da protrombina (G20210A) e a mutação no fator V de Leiden (R506Q), constituem importantes fatores de risco para o desenvolvimento de tromboembolismo venoso e a formação de coágulos durante a gestação. A mutação no fator V de Leiden em heterozigose está associada a um risco duas a três vezes maior de perda fetal, além de possivelmente outras complicações da gravidez, como pré-eclâmpsia/eclâmpsia, alteração no crescimento fetal e descolamento de placenta.

## Exames disponíveis para diagnóstico de trombofilia

Nome do exame	Código DB	Código TUSS
PROTROMBINA - MUTAÇÃO G20210A	PRPCR	40319326
DETECÇÃO DA MUTAÇÃO G20210A DO GENE PROTROMBINA FATOR V DE LEIDEN - PESQUISA DA MUTAÇÃO	F5PCR	40314057
FATOR V DE LEIDEN - PROTROMBINA FATOR V DE LEIDEN (G1691A) E PROTROMBINA (G20210A) - PESQUISA DE MUTAÇÃO	F5F2	40314057 40319326
MTHFR - MUTAÇÕES C677T E A1298C	MTHFR	
MTHFR - MUTAÇÃO C677T	C677	
MTHFR - MUTAÇÃO A1298C	A1298	
PAINEL DE TROMBOFILIAS - FATOR V DE LEIDEN (G1691A), PROTROMBINA (G20210A), MTHFR (C677T, A1298C)	PTROMB	40314057, 40319326
ENZIMA CONVERSORA ANGIOTENSINA I/D - ECA - POLIMORFISMO	ECA	
FATOR II (PROTROMBINA) E FATOR V (LEIDEN) PARA TROMBOFILIAS	F25END	
PAINEL DE TROMBOFILIAS - FATOR V DE LEIDEN (G1691A), PROTROMBINA (G20210A), MTHFR (C677T, A1298C) + PLASMINOGÊNIO TISSULAR (4G/5G - PAII) -POLIMORFISMO	PTROP	
PAINEL NGS PARA TROMBOFILIA	PNGST	
PESQUISA DAS MUTAÇÕES A1298C, C677T (MTHFR) E C536T (TFPI)	TROMB3	

## Síndrome do X frágil

A Síndrome do X Frágil é causada por uma mutação no gene FMRI, que resulta no alongamento de uma sequência de CGG no cromossomo X. Quando essa sequência excede 200 repetições, ocorre a inibição da produção normal da proteína FMRP, essencial para o desenvolvimento neurológico, resultando nos sintomas característicos da síndrome. Mulheres portadoras de pré-mutações, com repetições de 55 a 200 CGG, têm um risco aumentado de desenvolver insuficiência ovariana primária associada ao X frágil (FXPOI), que é uma causa significativa de disfunção ovariana.

A prevalência de FXPOI em mulheres com pré-mutação varia, mas estudos sugerem que cerca de 20% dessas mulheres desenvolvem insuficiência ovariana primária ao longo de sua vida reprodutiva, uma taxa significativamente maior do que a observada na população geral, que é de aproximadamente 1%.

A análise genética do gene FMRI permite identificar a presença de pré-mutações e estimar o risco de desenvolvimento de condições associadas, como FXPOI. A determinação precisa do número de repetições CGG é primordial para o diagnóstico correto e o aconselhamento genético apropriado.

### Exames disponíveis para diagnóstico da síndrome do X frágil

Nome do exame	Código DB	Código TUSS
X FRÁGIL - PESQUISA POR PCR - HOMENS E MULHERES	XFRAP	40314235
ESTUDO DA SÍNDROME DE X-FRÁGIL POR SOUTHERN BLOT	XFRAS	

### Alterações no sistema imunológico

O sistema imunológico participa ativamente do processo de fertilização. Por meio dele, ocorre uma série de mecanismos que contribuem para o curso normal da gestação. Por isso, disfunções nas células imunológicas estão relacionadas às causas de infertilidade feminina.

### Exames disponíveis para diagnóstico de alterações imunológicas

Nome do exame	Código DB	Código TUSS
GENOTIPAGEM KIR	KIRGE	
GENÓTIPO KIR + HLA-C	KIRHLA	

## Diagnóstico de infertilidade feminina por imuno-histoquímica

A imuno-histoquímica é uma técnica significativa no diagnóstico de infertilidade feminina, especialmente para identificar condições subclínicas que impactam a fertilidade, como a endometrite crônica e a endometriose. Ela permite a detecção específica de células inflamatórias e outros marcadores no tecido endometrial, oferecendo uma abordagem mais precisa para identificar patologias que podem não ser evidentes em exames padrão. Isso facilita um diagnóstico mais acurado e a implementação de tratamentos específicos, potencialmente melhorando as taxas de sucesso da concepção em mulheres com dificuldades de engravidar. diagnóstico correto e o aconselhamento genético apropriado.

## Exames de imuno-histoquímica disponíveis para diagnóstico de infertilidade feminina

Nome do exame	Material	Código DB	Código TUSS
PAINEL DE IMUNO-HISTOQUÍMICA PEQUENO - ATÉ 5 MARCADORES	Bloco de parafina	IHQP	40601170
ANATOMOPATOLÓGICO DE BIÓPSIAS GERAIS	Amostra em formol	BIOP	40601110, 40601196, 40601269
Teste de compatibilidade genética 600	Sangue total	CGT600	

## Indicações

- Casais que estão com dificuldades de conceber
- Mulheres que experimentaram falhas de implantação ou abortos recorrentes
- Mulheres com reserva ovariana diminuída ou falência ovariana prematura
- Mulheres com ciclos menstruais irregulares, amenorreia ou problemas de ovulação
- Casais com histórico de doenças genéticas na família
- Homens com oligospermia ou azoospermia

## Como solicitar?

Escrever na solicitação médica o nome do patógeno, gene ou doença que se deseja investigar seguido pela metodologia desejada. Se possível, usar o código DB do exame.

Exemplo 1: Pesquisa de X frágil por PCR (XFRAP)

Exemplo 2: Pesquisa gene MTHFR mutação A1298C por PCR (A1298)

## Referências

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33603438/> Rabinowitz MJ, Huffman PJ, Haney NM, Kohn TP. Y-Chromosome Microdeletions: A Review of Prevalence, Screening, and Clinical Considerations. *Appl Clin Genet.* 2021;14:51-59. Published 2021 Feb 12. doi:10.2147/TACG.S267421
- Fan Y, Silber SJ. Y Chromosome Infertility. 2002 Oct 31 [Updated 2019 Aug 1]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al, editors. *GeneReviews*\* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1339/>
- Ahmad A, Ahmed A, Patrizio P. Cystic fibrosis and fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2013;25(3):167-172. doi:10.1097/GCO.0b013e32835f1745
- Castro, J., Machado, D. & Cerca, N. Unveiling the role of Gardnerella vaginalis in polymicrobial Bacterial Vaginosis biofilms: the impact of other vaginal pathogens living as neighbors. *ISME J* 13, 1306–1317 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41396-018-0337-0>
- Kairys N, Carlson K, Garg M. Gardnerella Vaginalis. [Updated 2023 Nov 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459350/>  
<https://www.cff.org/managing-cf/fertility-women-cf>
- Yasuo T, Kitaya K. Challenges in Clinical Diagnosis and Management of Chronic Endometritis. *Diagnostics.* 2022; 12(11):2711. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12112711>
- Liu X, Chen Y, Ye C, et al. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2021;36(5):1213-1229. doi:10.1093/humrep/deab010
- Hamed B, Feulefack J, Khan A, Sergi C. Association between factor V Leiden mutation and recurrent pregnancy loss in the middle east countries: a Newcastle-Ottawa meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;302(2):345-354. doi:10.1007/s00404-020-05610-6  
<https://www.nichd.nih.gov/health/topics/fxpoi/conditioninfo>  
<https://fragilex.org/understanding-fragile-x/fxpoi-primary-ovarian-insufficiency/>  
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnmol.2017.00290/full>
- Hunter JE, Berry-Kravis E, Hipp H, et al. FMRI Disorders. 1998 Jun 16 [Updated 2019 Nov 21]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al, editors. *GeneReviews*\* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1384/>

## Saiba mais

 [dbmolecular.com.br](http://dbmolecular.com.br)

 [assessoria.molecular@dbdiagnosticos.com.br](mailto:assessoria.molecular@dbdiagnosticos.com.br)

  0800 643 0376