



FIBROSE CÍSTICA E INFERTILIDADE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA SOBRE OS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS E POSSIBILIDADES REPRODUTIVAS

CYSTIC FIBROSIS AND INFERTILITY: AN INTEGRATIVE REVIEW ON PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS AND REPRODUCTIVE POSSIBILITIES

Laoane Cristyne dos Santos Alves¹
Jannaina Ferreira de Melo Vasco²

Resumo

A fibrose cística, uma doença genética autossômica recessiva decorrente de mutações no gene CFTR, manifesta-se sistemicamente e impõe desafios significativos à função reprodutiva. No sexo masculino, a principal complicação é a azoospermia obstrutiva, causada majoritariamente pela ausência congênita bilateral dos ductos deferentes, enquanto no feminino, a concepção natural é dificultada por fatores como o espessamento do muco cervical, disfunções ovulatórias e alterações endometriais. O presente estudo objetiva realizar uma revisão integrativa da literatura para elucidar os mecanismos fisiopatológicos que conectam a fibrose cística à infertilidade e discutir as principais tecnologias reprodutivas disponíveis para esses pacientes. A metodologia consistiu em uma pesquisa bibliográfica qualitativa, com busca em bases de dados científicas nacionais e internacionais como PubMed, Google Acadêmico e SciELO, que resultou na seleção de artigos, teses e dissertações pertinentes, publicados nos últimos dez anos. A análise dos dados evidencia que a infertilidade masculina é predominantemente anatômica, ao passo que a feminina possui um caráter multifatorial, influenciado por aspectos hormonais, nutricionais e inflamatórios. A discussão aponta que os avanços nas técnicas, como a fertilização in vitro (FIV) e a injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), contornam eficazmente as barreiras reprodutivas. Conclui-se que, embora a fibrose cística apresente obstáculos à fertilidade, as modernas abordagens terapêuticas e reprodutivas, como o aconselhamento e o diagnóstico genético pré-implantacional (PGD), ampliam substancialmente as perspectivas de parentalidade. Tais avanços, aliados à constante evolução da Reprodução Humana Assistida (RHA), reforçam a possibilidade de indivíduos com fibrose cística realizarem o sonho de ter filhos com autonomia e segurança, contornando a infertilidade e minimizando o risco de transmissão da doença.

Palavras-chave: Fibrose cística; Gene CFTR; Infertilidade; Reprodução assistida; Fisiopatologia reprodutiva.

Abstract

Cystic fibrosis, an autosomal recessive genetic disorder resulting from mutations in the CFTR gene, manifests systemically and poses significant challenges to reproductive function. In males, the main complication is obstructive azoospermia, caused mainly by congenital bilateral absence of the vas deferens, while in females, natural conception is hampered by factors such as thickening of cervical mucus, ovulatory dysfunction, and endometrial changes. The present study aims to conduct an integrative review of the literature to elucidate the pathophysiological mechanisms that connect cystic fibrosis to infertility and discuss the main reproductive technologies available for these patients. The methodology consisted of a qualitative bibliographic search of national and international scientific databases such as PubMed, Google Scholar, and SciELO, which resulted

¹ Acadêmica do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR). Endereço para correspondência: laoanecris@gmail.com

² Docente do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR). Endereço para correspondência: jannaina.vasco@utp.br



in the selection of relevant articles, theses, and dissertations published in the last ten years. The analysis of the data shows that male infertility is predominantly anatomical, while female infertility is multifactorial, influenced by hormonal, nutritional, and inflammatory aspects. The discussion points out that advances in techniques such as in vitro fertilization (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI) effectively circumvent reproductive barriers. It is concluded that, although cystic fibrosis presents obstacles to fertility, modern therapeutic and reproductive approaches, such as counseling and preimplantation genetic diagnosis (PGD), substantially expand the prospects for parenthood. These advances, combined with the constant evolution of Assisted Human Reproduction (AHR), reinforce the possibility for individuals with cystic fibrosis to realize their dream of having children independently and safely, overcoming infertility and minimizing the risk of disease transmission.

Keywords: Cystic fibrosis; CFTR gene; Infertility; Assisted reproduction; Reproductive pathophysiology.

1 Introdução

A fibrose cística é uma doença genética autossômica recessiva causada por mutações no gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR). Embora seja amplamente estudada em relação aos seus efeitos respiratórios e digestivos, a doença imunogênica resulta em disfunções de vários órgãos, e suas consequências no sistema reprodutor masculino e feminino, especialmente nas possibilidades reprodutivas, ainda não são suficientemente exploradas. Diante disso, é fundamental investigar os impactos da fibrose cística na saúde reprodutiva dos pacientes, principalmente porque se trata de um aspecto importante na qualidade de vida destes indivíduos.

As mutações no gene CFTR, responsáveis pelas manifestações sistêmicas da fibrose cística, comprometem significativamente a fertilidade em ambos os sexos. Nos homens, uma das complicações frequentemente observadas é a diminuição da fertilidade, relacionada a alterações nos parâmetros seminais e na função testicular, devido a essas mutações, que estão diretamente relacionadas à ausência congênita bilateral dos ductos deferentes (CBAVD), levando à azoospermia obstrutiva, mesmo com produção testicular preservada (Athanzio et al., 2017). Enquanto nas mulheres, impõe à fertilidade feminina os distúrbios ovulatórios e alterações endometriais. O espessamento das secreções cervicais e as alterações do ambiente uterino e tubário reduzem a mobilidade espermática e dificultam a fecundação, embora a função ovariana geralmente permaneça intacta (Garcia et al., 2019).

Ao compreender os diferentes mecanismos fisiopatológicos que afetam a fertilidade em homens e mulheres com fibrose cística, é possível direcionar estratégias de aconselhamento genético e reprodução assistida com maior precisão, contribuindo para a ampliação das possibilidades reprodutivas desses indivíduos (Hildebrand et al., 2020).

O presente estudo tem como finalidade a análise de métodos reprodutivos em casos de pacientes que possuem a mutação genética responsável pela causa da Fibrose Cística. A análise do tema será abordada tanto para casos em pacientes do sexo masculino quanto para o sexo feminino.



2 Metodologia

A pesquisa adota uma abordagem qualitativa, do tipo bibliográfica, com o objetivo de revisar e analisar criticamente a literatura disponível sobre a fibrose cística e sua relação com a infertilidade, além de as possibilidades reprodutivas. A pesquisa foi realizada por meio da consulta a bases de dados científicas como PubMed, Scopus, Google Acadêmico e SciELO. De fevereiro a dezembro de 2025, foram selecionados livros relacionados à FC, teses, dissertações e artigos, no idioma português e inglês, publicados nos últimos 10 anos.

3 Discussão

3.1 Introdução à Fibrose Cística

A fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva originada do cruzamento dos pais do indivíduo: a doença só se manifesta se existirem 2 alelos recessivos. É caracterizada por mutações no gene CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), que se localiza no braço longo do cromossomo 7 (locus 7q31), que dividido em 27 éxons e dá origem a uma proteína composta de 1.480 aminoácidos (Lopes et al., 2024). Mais de 2.000 mutações já foram identificadas nesse gene, sendo a mais comum a deleção da fenilalanina na posição 508 ($\Delta F508$). Essa mutação resulta em uma proteína mal dobrada, que é degradada antes de alcançar a membrana celular. Conforme o Cystic Fibrosis Mutation Database, as mutações no gene CFTR podem ser classificadas em seis categorias distintas (Araújo; Passos, 2022).

A proteína CFTR desempenha a função de canal de cloro, sendo essencial para o transporte de íons através da membrana celular. Quando funcional, atua como uma via reguladora, permitindo a entrada e saída de substâncias nas células. No entanto, na presença de mutações que caracterizam a Fibrose Cística (FC), a proteína apresenta anormalidades estruturais e funcionais, comprometendo o transporte iônico. Essa disfunção resulta em desidratação e produção de secreções mucosas mais densas e viscosas (Araújo; Passos, 2022). Além de atuar como canal de cloro, a proteína CFTR exerce também a função de reguladora de condutância, influenciando de forma moduladora outros canais iônicos, como os de sódio (Na^+) e potássio (K^+), além de atuar sobre o transporte de proteínas e processos celulares diversos, tais como a liberação de ATP, a secreção de bicarbonato e a produção de óxido nítrico. Uma de suas interações mais relevantes ocorre com o canal epitelial de sódio (ENaC), com o qual a CFTR co-regula o transporte de Na^+ (Infield et al., 2021).

Do ponto de vista epidemiológico, a fibrose cística é considerada uma das doenças genéticas mais comuns entre caucasianos, com uma incidência estimada de 1 para cada 2.500 nascimentos vivos em populações europeias. No Brasil, a frequência é estimada em 1 caso para cada 7.500 nascidos vivos, com grande variabilidade regional devido à miscigenação populacional (Lúcio et al., 2024).



O diagnóstico da Fibrose Cística (FC) é realizado por meio da triagem neonatal, um procedimento essencial para a detecção precoce da doença, especialmente considerando a natureza crônica e progressiva da FC. Essa triagem é baseada na dosagem de tripsinogênio imunorreativo (TIR) e, caso o resultado inicial seja alterado, é complementada por testes confirmatórios, como o teste do suor. O processo de coleta para o exame pode ser realizado por diferentes abordagens, sendo considerado o padrão ouro o método de Gibson-Cooke. Quando os resultados do teste do suor são inconclusivos, a análise de DNA pode ser utilizada como ferramenta complementar ou substitutiva para garantir maior precisão diagnóstica. Esse processo em duas fases permite a detecção e a confirmação do diagnóstico, o que é crucial para o início imediato do acompanhamento e tratamento da condição (Araújo; Passos, 2022).

As manifestações clínicas da fibrose cística costumam surgir na infância, com sinais respiratórios persistentes, como tosse crônica, infecções de repetição e produção de escarro espesso. Ao longo do tempo, a obstrução dos brônquios leva a bronquiectasias, insuficiência respiratória e comprometimento progressivo da função pulmonar (Morais, 2020). Além do sistema respiratório, o sistema digestivo é fortemente afetado, principalmente pela insuficiência pancreática exócrina, que prejudica a digestão e a absorção de nutrientes. No contexto nutricional, pacientes com FC apresentam elevado gasto energético basal e enfrentam dificuldades para manter o estado nutricional adequado, podendo levar a quadros de desnutrição, déficit de crescimento e má absorção de vitaminas lipossolúveis, exigindo suplementação contínua (Morais, 2020).

Outro aspecto importante é o impacto da FC sobre o sistema reprodutor, principalmente devido à presença de secreções espessas que obstruem ductos e dificultam a função normal dos órgãos genitais. Essa condição afeta a fertilidade e será explorada com mais profundidade nos tópicos seguintes (Serrano, 2016). A análise conjunta dos dados disponíveis sugere que, embora a infertilidade masculina na FC seja predominantemente causada por fatores anatômicos, os distúrbios hormonais também contribuem para a disfunção reprodutiva (Martins et al., 2020).

O surgimento de medicamentos moduladores do CFTR, que atuam corrigindo o defeito da proteína causadora da doença, é uma nova perspectiva para o manejo clínico da fibrose cística (Vieira et al., 2022). Os moduladores de CFTR, como os potenciadores e corretores, são medicamentos que visam restaurar a função da proteína CFTR. Os potenciadores, como o ivacaftor (IVA), aumentam a frequência de abertura do canal CFTR, enquanto os corretores, como o lumacaftor (LUM) e o tezacaftor (TEZ), auxiliam no dobramento e transporte da proteína para a superfície celular. Estudos clínicos demonstraram que o tratamento com IVA resultou em melhora significativa da função pulmonar e redução dos sintomas da FC. Embora esses fármacos ainda não estejam acessíveis a todos os pacientes, eles representam um avanço significativo na medicina personalizada (Zaher et al. 2021).



3.2 Sistema reprodutivo masculino

3.2.1 Exame diagnóstico inicial

O exame inicial no processo diagnóstico da fertilidade masculina é o espermograma, que oferece informações relevantes sobre a atividade germinativa e o funcionamento das glândulas sexuais acessórias e dos epidídimos. Essa análise é composta por duas etapas: a macroscópica e a microscópica. A análise macroscópica avalia aspectos físicos do sêmen, como viscosidade, coloração, pH, coagulação, aspecto, liquefação e volume. Já a microscópica contempla parâmetros como motilidade espermática, concentração, morfologia, contagem de leucócitos e vitalidade celular. Dessa forma, a fertilidade não está relacionada exclusivamente à quantidade de espermatozoides, mas à sua funcionalidade. Anomalias qualitativas como astenozoospermia (motilidade reduzida), teratozoospermia (morfologia anormal) e aspermia (ausência de ejaculado) podem estar presentes em determinados casos e interferem significativamente na capacidade reprodutiva (Lopes, 2021).

3.2.2 Alterações anatômicas da FC

A ausência bilateral congênita dos canais deferentes (CBAVD) constitui a principal anormalidade anatômica observada em homens com fibrose cística (FC) e é uma das principais causas de infertilidade masculina nessa população. Essa condição compromete o transporte dos espermatozoides para a uretra, resultando em azoospermia obstrutiva, embora a espermatogênese testicular se mantenha funcional. Estima-se que aproximadamente 98% dos homens com FC apresentem CBAVD, o que os torna inférteis, apesar da produção preservada de espermatozoides (McCallum et al., 2023). Além da obstrução anatômica, alterações bioquímicas e funcionais no fluido seminal também são frequentemente descritas. Estudos mais recentes indicam que o sêmen de pacientes com FC apresenta volume reduzido, baixa concentração de frutose e pH alterado, refletindo disfunções nas glândulas sexuais acessórias, como a vesícula seminal e a próstata. Tais alterações contribuem para um ambiente seminal desfavorável, mesmo em casos em que há alguma passagem de esperma (Campbell et al., 2023).

3.2.3 Genética e aconselhamento

A análise genética é uma ferramenta essencial no diagnóstico das alterações seminais em indivíduos com FC. Diversas mutações no gene Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR), tais como F508del, 5T e R117H, têm sido fortemente associadas ao fenótipo de CBAVD. Assim, é recomendável que homens com ausência bilateral dos canais deferentes, mesmo na ausência de manifestações respiratórias típicas da doença, sejam avaliados geneticamente.



Essa análise é fundamental tanto para o aconselhamento genético quanto para a definição das opções reprodutivas disponíveis (De Souza Das et al., 2018).

3.2.4 Aspectos hormonais

Outro aspecto relevante envolve a função hormonal nesses pacientes. Evidências sugerem que uma parcela significativa dos homens com FC apresenta hipogonadismo, caracterizado por níveis reduzidos de testosterona total e livre. Essa condição pode influenciar negativamente a libido, a função erétil e a qualidade do sêmen. Embora a produção de testosterona em pacientes com FC geralmente se mantenha dentro de níveis considerados fisiológicos, existem relatos de hipogonadismo hipogonadotrófico em casos mais graves, especialmente entre aqueles com desnutrição acentuada ou envolvimento hepático (Carvalho et al., 2021). A espermatogênese pode ser comprometida de forma indireta por esse perfil hormonal alterado, ainda que o fator determinante da infertilidade masculina na FC seja a obstrução anatômica dos ductos deferentes. Entretanto, mesmo em pacientes com vias deferentes íntegras ou submetidos a técnicas de recuperação espermática, o ambiente testicular pode estar desfavorável à maturação dos espermatozoides devido à alteração no eixo hipotálamo-hipófise-gônadas (Costa et al., 2020).

3.2.5 Avanços em reprodução assistida

Apesar das limitações impostas pelas alterações seminais, os avanços nas técnicas de reprodução assistida têm possibilitado que muitos homens com FC realizem o desejo de paternidade. A obtenção de espermatozoides diretamente do epidídimo ou testículo, seguida pela fertilização por injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), tem se mostrado altamente eficaz. Os índices de sucesso reprodutivo obtidos com essas técnicas são comparáveis aos observados em outros quadros de infertilidade obstrutiva, o que reforça a importância do encaminhamento precoce desses pacientes a centros especializados em reprodução humana assistida (Sabanegh et al., 2016).

3.2.6 Fatores externos/comportamentais

Adicionalmente, deve-se considerar a influência de fatores externos e comportamentais sobre a qualidade seminal. O estilo de vida tem se mostrado um fator determinante na ocorrência de disfunções na espermatogênese. Diversos hábitos e condições clínicas, como obesidade, sedentarismo, varicocele, diabetes mellitus e tabagismo, estão associados à redução da qualidade do sêmen. Tais fatores devem ser cuidadosamente avaliados, uma vez que contribuem para o comprometimento da função reprodutiva masculina (Sabanegh et al., 2016).



3.3 Sistema reprodutivo feminino

3.3.1 Alterações gerais na FC e impacto na fertilidade

As alterações cervicais e do muco cervical, causadas pela disfunção da proteína CFTR, impactam diretamente na mobilidade espermática e, conseqüentemente, na fertilidade das pacientes. Além dos desafios já conhecidos que a fibrose cística (FC) impõe à fertilidade feminina, os distúrbios ovulatórios e as alterações endometriais constituem um importante conjunto de fatores que impactam negativamente a capacidade reprodutiva das mulheres afetadas. Estudos recentes reforçam que a irregularidade menstrual é frequente nessas pacientes, com ciclos anovulatórios ou oligomenorreicos sendo relatados com elevada incidência. A origem multifatorial desses distúrbios está amplamente associada ao comprometimento sistêmico da doença, em especial à desnutrição crônica e ao desequilíbrio hormonal induzido pelo estado inflamatório persistente (Garcia et al., 2019).

3.3.2 Aspectos nutricionais e hormonais

No contexto nutricional, a má absorção intestinal característica da FC leva à deficiência de macro e micronutrientes essenciais para a regulação do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, comprometendo a produção de gonadotrofinas e, por consequência, a ovulação regular (Oliveira et al., 2017). A carência de gorduras e vitaminas lipossolúveis, como as vitaminas A, D, E e K, associada à perda proteica, afeta diretamente a produção de hormônios sexuais como o estradiol e a progesterona, fundamentais para o desenvolvimento folicular e a manutenção do ciclo menstrual (Fernandes et al., 2022).

3.3.3 Inflamação sistêmica e estresse oxidativo

Paralelamente, a inflamação sistêmica e o estresse oxidativo, intensificados pela disfunção pulmonar crônica, podem alterar a sinalização hormonal periférica e central. O aumento de citocinas inflamatórias, como IL-6 e TNF- α , tem sido relacionado à disfunção ovariana, favorecendo o desenvolvimento de ciclos anovulatórios e falhas na ovogênese (Zhang et al., 2022). Em pacientes com insuficiência pancreática grave, essas alterações são ainda mais pronunciadas, resultando em amenorreia secundária em uma proporção significativa de casos (Gomes et al., 2021).

3.3.4 Alterações endometriais diretas (CFTR)

No que diz respeito ao ambiente uterino, há evidências crescentes de que a proteína CFTR, cuja mutação é a base da fisiopatologia da FC, é expressa em níveis relevantes no tecido endometrial. A sua disfunção compromete a homeostase iônica e a secreção de fluidos no útero, afetando a espessura e a receptividade endometrial, fatores essenciais para a implantação do embrião.



Essas alterações podem resultar em um endométrio inadequadamente preparado para a nidação, reduzindo as chances de implantação embrionária bem-sucedida, mesmo quando a fertilização ocorre normalmente (Patel et al., 2021).

3.3.5 Muco cervical

O epitélio cervical é responsável pela produção do muco cervical, cuja composição e viscosidade variam ao longo do ciclo menstrual, facilitando ou dificultando a passagem dos espermatozoides. Na fibrose cística, a mutação no gene CFTR provoca uma alteração na regulação iônica do epitélio, causando uma secreção de muco mais espesso e viscoso, que dificulta o transporte espermático (Nguyen et al., 2019). Estudos demonstram que esse muco alterado possui menor concentração de água e íons essenciais, como bicarbonato, o que prejudica o ambiente favorável para a motilidade dos espermatozoides (Kumar et al., 2021). Além disso, a alteração no pH do muco cervical, normalmente levemente alcalino durante o período fértil, tende a ficar mais ácido em mulheres com FC, reduzindo a sobrevivência espermática e a capacidade de fertilização (Silva et al., 2018).

3.3.6 Gestação em mulheres com FC

Além das alterações cervicais, mulheres com fibrose cística frequentemente apresentam irregularidades ovulatórias. A desnutrição crônica, comum em pacientes com FC, altera o eixo hipotálamo-hipófise-ovário, resultando em ciclos menstruais anovulatórios ou oligomenorreicos (Fernandes et al., 2022). A deficiência nutricional, principalmente em vitaminas lipossolúveis e minerais essenciais, influencia a síntese e a regulação hormonal, afetando a liberação de hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH) (Oliveira et al., 2017). O ambiente endometrial também sofre modificações relevantes. A presença de inflamação sistêmica e a alteração direta na expressão do CFTR nas células endometriais contribuem para uma receptividade uterina reduzida, dificultando a implantação embrionária (Gomes et al., 2021). Tais mudanças podem estar associadas a um aumento nas taxas de aborto espontâneo e falhas repetidas na concepção, conforme apontam estudos longitudinais recentes (Ramos et al., 2023).

A gestação em mulheres com fibrose cística requer cuidados especiais devido aos riscos aumentados de complicações maternas e fetais. A função pulmonar reduzida, a desnutrição e o estado inflamatório crônico podem prejudicar a evolução da gravidez e o resultado do parto (Miller et al., 2017). Entretanto, com avanços no tratamento multidisciplinar e suporte adequado, o prognóstico tem melhorado significativamente, permitindo que muitas pacientes realizem gestações com sucesso (Rodriguez et al., 2023).



3.3.7 Avaliação clínica e exames

A avaliação clínica do sistema reprodutivo feminino em pacientes com fibrose cística deve ser abrangente e contínua. A anamnese detalhada, incluindo histórico menstrual, sintomas ginecológicos e informações sobre fertilidade, é o ponto de partida. Exames laboratoriais hormonais, como dosagem de estradiol, progesterona, LH, FSH e prolactina, são importantes para detectar desequilíbrios que possam afetar a fertilidade (Medeiros et al., 2018). Outro fator relevante é o papel do hormônio antimülleriano (AMH), marcador da reserva ovariana nas mulheres e da função das células de Sertoli nos homens. Em pacientes do sexo feminino com FC, níveis diminuídos de AMH têm sido associados a uma menor capacidade reprodutiva, mesmo na ausência de amenorreia ou irregularidade menstrual significativa (Kumar et al., 2021). Além disso, exames de imagem, principalmente a ultrassonografia transvaginal, auxiliam na avaliação da morfologia ovariana e da espessura endometrial, contribuindo para o diagnóstico de alterações anatômicas e funcionais (Pereira et al., 2021). Em alguns casos, a histeroscopia ou biópsia endometrial podem ser indicadas para investigar causas específicas de infertilidade ou anormalidades uterinas (Costa et al., 2019).

3.4 Reprodução Humana Assistida

A Reprodução Humana Assistida (RHA) é um campo em constante evolução que tem revolucionado o tratamento da infertilidade conjugal. Definida pela manipulação de ao menos um dos gametas, a RHA oferece caminhos para a concepção quando a via natural não é possível, adaptando-se a uma sociedade com conceitos de família cada vez mais diversos. As técnicas de RHA, outrora consideradas impossíveis, como a Inseminação Intrauterina (IIU), a Fertilização In Vitro (FIV), a Injeção Intracitoplasmática de Espermatozóides (ICSI) e a Transferência de Embriões Congelados (TEC), tornaram-se realidade, permitindo que indivíduos e casais que enfrentam a infertilidade realizem o sonho de ter filhos. No Brasil, a prática é balizada pela Lei de Biossegurança nº 11.105/2005 e pela Resolução CFM nº 2.013/2013, que visam garantir a ética e evitar abusos nos procedimentos. A infertilidade é reconhecida como uma doença pela Organização Mundial da Saúde (OMS), justificando seu tratamento e a busca por soluções inovadoras (Souza; Alves, 2016).

A jornada da reprodução assistida é uma narrativa de persistência e inovação. Seus primórdios remontam a tentativas de inseminação artificial em animais na Idade Média, com o primeiro sucesso em humanos atribuído ao médico inglês Jon Hunter em 1790. O século XX marcou um divisor de águas com os resultados de Pincus em fertilização in vitro com óvulos de coelhos e os sucessos de Rock e Menki em fertilização com óvulos humanos em 1944. O nascimento de Louise Brown em 1978, o primeiro bebê concebido por FIV e transferência de embrião, inaugurou uma nova era na medicina reprodutiva. No Brasil, o campo começou a se desenvolver com a fundação da Sociedade Brasileira de Esterilidade (SBE) em 1947, culminando no nascimento de Anna Paula Caldeira em 1984, o primeiro bebê brasileiro por FIV, impulsionando a criação de diversos centros de RHA no



país. Entre as diversas técnicas de RHA, a inseminação intrauterina, ou inseminação artificial, é um procedimento de baixa complexidade amplamente utilizada, que consiste na deposição de sêmen preparado diretamente no útero da paciente durante o período ovulatório. Esse procedimento é geralmente indicado para casais com disfunção ovulatória, alterações seminais leves a moderadas, fator cervical (problemas no muco cervical que dificultam a passagem dos espermatozóides) ou infertilidade sem causa aparente. A preparação seminal em laboratório seleciona os espermatozóides de melhor motilidade e morfologia, otimizando as chances de fertilização. Frequentemente, a IIU é associada à estimulação ovariana controlada para induzir o desenvolvimento de múltiplos folículos, elevando a probabilidade de sucesso (Scielo, 2021.; Dias, 2025). Os desafios da IIU incluem a sua eficácia limitada em comparação com técnicas de alta complexidade e a necessidade de uma seleção criteriosa dos pacientes. Geralmente, a IIU não é recomendada por mais de três ciclos consecutivos, e a falha em obter gravidez após essas tentativas leva à consideração de técnicas mais complexas, como a FIV. A idade materna avançada e a qualidade espermática comprometida são fatores que reduzem as chances de sucesso (Souza; Alves, 2016; Dias, 2025).

A Fertilização In Vitro (FIV) é uma das mais complexas e amplamente utilizadas técnicas de reprodução assistida, envolvendo a fertilização de óvulos e espermatozóides fora do corpo feminino, em ambiente laboratorial controlado. O processo da FIV é multifásico, iniciando-se com a estimulação ovariana controlada, onde medicamentos são administrados para induzir o desenvolvimento de múltiplos folículos. Segue-se a aspiração folicular para a coleta dos óvulos e, simultaneamente, a coleta do sêmen. A fertilização ocorre em placas de cultura, e os embriões resultantes são cultivados in vitro antes de serem selecionados para transferência ao útero materno (Medeiros, 2022). A FIV é classicamente indicada para uma vasta gama de condições, incluindo obstrução tubária, infertilidade por fator masculino grave, infertilidade sem causa aparente que não respondeu a tratamentos mais simples, e falha em ciclos anteriores de IIU. As taxas de sucesso da FIV são influenciadas por diversos fatores, destacando-se a idade da mulher. Embora as taxas de gestação e parto por ciclo variem entre 20% e 40%, estudos mostram uma taxa cumulativa de gravidez de até 80% após três tentativas. A qualidade dos embriões, a resposta ovariana à estimulação e a saúde uterina são igualmente determinantes. Globalmente, milhões de nascimentos já foram viabilizados por RHA, com a FIV sendo a técnica mais proeminente nesse cenário (Souza; Alves, 2016).

A Injeção Intracitoplasmática de Espermatozóides (ICSI) representa uma evolução da FIV, particularmente eficaz em casos de infertilidade masculina severa. A técnica envolve a microinjeção de um único espermatozóide diretamente no citoplasma de um óvulo maduro, utilizando uma agulha microscópica e micromanipuladores (Scielo, 2014; Graciano, 2014). Este método contorna barreiras naturais de fertilização, sendo um tratamento primário para homens com baixa contagem, motilidade reduzida ou morfologia espermática alterada. A ICSI revolucionou o manejo da infertilidade masculina, permitindo a utilização de espermatozóides obtidos do ejaculado, epidídimo ou testículos (Santos, 2017). As taxas de sucesso da ICSI são notavelmente elevadas, com a fertilização pós-ICSI variando de 30% a 90% e taxas de gestação reportadas em torno de 35% (Scielo, 2014).



Os desafios da ICSI incluem a necessidade de padronização na seleção de pacientes e a variabilidade nos resultados de fertilização, que podem ser afetados por fatores como radicais livres no sêmen, anomalias cromossômicas e defeitos proteicos nos gametas (Scielo, 2014). Embora a ICSI tenha sido fundamental para superar a infertilidade masculina, há preocupações éticas sobre a omissão da seleção natural do espermatozóide e o risco potencial de transmissão de anomalias genéticas, embora técnicas como o PGD possam mitigar esses riscos. A expertise técnica e o equipamento especializado são essenciais para o sucesso do procedimento (Graciano, 2014; Santos, 2017).

A Transferência de Embriões Congelados (TEC) é uma etapa crucial nos ciclos de reprodução assistida, especialmente após a Fertilização In Vitro (FIV) e a Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI). Essa técnica permite que embriões excedentes de um ciclo de FIV/ICSI sejam criopreservados para uso futuro, evitando a necessidade de um novo ciclo completo de estimulação ovariana e coleta de óvulos (SBRA, 2022). O processo envolve o descongelamento cuidadoso dos embriões, que são então avaliados quanto à sua qualidade e viabilidade antes de serem transferidos para o útero da paciente. A preparação do endométrio, essencial para a implantação embrionária, pode ser realizada com estradiol e progesterona ou através de um ciclo natural, conforme a indicação médica (Scielo, 2021).

Os desafios da TEC incluem a garantia da sobrevivência embrionária após o descongelamento, embora a vitrificação tenha minimizado consideravelmente esse risco. A seleção dos embriões mais viáveis e a otimização da preparação endometrial são fatores críticos para o sucesso da implantação. Além disso, as clínicas de reprodução assistida enfrentam a responsabilidade da manutenção e armazenamento dos embriões congelados, o que envolve aspectos contratuais e éticos complexos relacionados ao tempo de congelamento e ao destino dos embriões não utilizados (SBRA, 2022).

A genética desempenha um papel fundamental na Reprodução Humana Assistida (RHA), atuando no diagnóstico e na prevenção de condições hereditárias. A citogenética revelou que alterações nos cromossomos, como a deleção do cromossomo Y e outras anomalias que resultam em síndromes genéticas, estão frequentemente associadas à infertilidade. A agenesia dos canais deferentes, por exemplo, é uma das principais causas de infertilidade masculina e pode ser uma manifestação da fibrose cística (FC), destacando a importância da investigação genética nesses casos. Diante da complexidade das questões genéticas, o Diagnóstico Pré-Implantacional (PGD) e o Pre-implantation Genetic Screening (PGS) tornaram-se ferramentas rotineiras para a seleção de embriões livres de mutações. Essa tecnologia permite a detecção de síndromes cromossômicas comuns, oferecendo uma opção valiosa para casais que buscam evitar a recorrência de uma condição específica. O PGS, em particular, expandiu a análise para outros cromossomos, com o objetivo de otimizar as taxas de gravidez e de sucesso do tratamento. A prevalência do gene mutante para fibrose cística é significativa: aproximadamente 1 em cada 30 caucasianos é portador, o que a torna uma preocupação constante na medicina reprodutiva e justifica a inclusão do PGD como uma ferramenta essencial para casais com risco de transmitir a doença (Cantanhede, 2020).



O PGD pode ser realizado em diferentes estágios do desenvolvimento embrionário, sendo o quinto dia (estágio de blastocisto) o mais comum devido à maior quantidade de células disponíveis para análise e menor risco ao embrião. Diversos métodos moleculares são empregados na análise genética, incluindo FISH, PCR, aCGH e Sequenciamento de Nova Geração (NGS), cada um com suas aplicações específicas para identificar mutações gênicas ou alterações cromossômicas. Entretanto, o PGD enfrenta desafios éticos complexos, especialmente em relação à seleção de embriões, o descarte de embriões com defeitos genéticos e o potencial para a discriminação genética (Lopes; Rodrigues, 2017; Andrade, 2022). Além disso, nem todas as mutações genéticas podem ser detectadas, e o custo do procedimento pode ser um fator limitante para o acesso (Rease, 2024).

A reprodução humana também desempenha um papel crucial na avaliação da reserva ovariana, um fator determinante para o sucesso das técnicas de RHA, especialmente em mulheres acima de 38 anos. A reserva ovariana refere-se à capacidade ovariana de produzir oócitos de boa qualidade e embriões com potencial de implantação. A diminuição do número e da qualidade dos oócitos, principalmente associada à idade da mulher, causa dificuldades reprodutivas. Métodos como a dosagem sérica basal de FSH, estradiol, inibina B, teste do clomifeno e a ultrassonografia para contagem de folículos antrais são utilizados para essa avaliação. O Hormônio Antimülleriano (HAM) tem se mostrado um marcador promissor da função ovariana. Produzido pelas células granulosas de folículos pré - antrais e antrais, o HAM inibe o recrutamento dos folículos primordiais e diminui a sensibilidade folicular ao FSH. Seus níveis plasmáticos permanecem constantes entre 18 e 29 anos, caindo rapidamente a partir dos 30 anos. A pesquisa com células-tronco embrionárias também se insere nesse cenário de avanços, sendo permitida no Brasil pela Lei de Biossegurança desde 2005, com o uso de embriões humanos inviáveis ou congelados há mais de três anos. As células-tronco embrionárias (ES) são indiferenciadas e possuem pluripotência, ou seja, a capacidade de se diferenciar em tecidos dos três folhetos embrionários (endoderma, mesoderma e ectoderma). Elas podem ser mantidas em estado indiferenciado por tempo quase indefinido e induzidas a se diferenciar em tipos celulares específicos *in vitro*, como células precursoras hematopoéticas ou nervosas, sendo utilizadas como modelo para o desenvolvimento embrionário precoce e em transplantes em modelos animais para doenças como Parkinson e trauma de medula espinhal. Embora a clonagem terapêutica, que visa gerar células ES geneticamente idênticas a um indivíduo para criar tecidos imunocompatíveis ou estudar doenças genéticas, seja um instrumento poderoso de pesquisa, ela é proibida no Brasil (Cantanhede, 2020).

3.5 Preservação da fertilidade

A preservação da fertilidade masculina é um aspecto crucial no manejo de pacientes com condições genéticas que afetam o sistema reprodutor, como a fibrose cística (FC). A FC, causada por mutações no gene CFTR, frequentemente resulta na Agenesia Bilateral Congênita dos Ductos Deferentes (CBAVD), condição que leva à azoospermia obstrutiva, onde os espermatozoides são



produzidos nos testículos, mas não conseguem ser transportados para o ejaculado (Sociedade Brasileira de Urologia, 2019). Nesses casos, a criopreservação de espermatozoides é um método confiável e amplamente estabelecido para garantir a paternidade futura, mesmo que o homem não ejacule espermatozoides devido à obstrução (Agarwal et al, 2015).

Além disso, outra opção seria o congelamento de tecido testicular, que ainda é considerado experimental para algumas aplicações mais amplas, surge como uma alternativa promissora para a obtenção de gametas masculinos (Jadoul et al., 2017). Essa técnica envolve a biópsia do testículo para a recuperação de espermatozoides diretamente do epidídimo ou do tecido testicular. Esses espermatozoides recuperados podem então ser utilizados em técnicas de alta complexidade, como a Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI), para viabilizar a fertilização e a formação de embriões, permitindo que homens com FC e CBAVD se tornem pais biológicos (Cantanhede, 2020). A coleta do sêmen pode ser realizada por masturbação em indivíduos com fibrose cística que não apresentam a CBAVD. As amostras são subsequentemente congeladas a -196°C e armazenadas por tempo indeterminado em nitrogênio líquido, sendo utilizadas em técnicas de reprodução assistida quando necessário (Agarwal et al, 2015).

Outras abordagens para a preservação da fertilidade masculina, como a supressão hormonal com agonistas GnRH, têm se mostrado ineficazes na prática clínica e, portanto, não são uma opção viável para pacientes com fibrose cística que buscam salvaguardar sua capacidade reprodutiva. O avanço nas pesquisas com células-tronco e o aprimoramento das técnicas de criopreservação de tecido esperam tornar essa abordagem mais viável e com melhores taxas de sucesso no futuro para a população com FC (Agarwal et al, 2015).

Para mulheres com fibrose cística que desejam preservar a fertilidade, as opções incluem técnicas de reprodução assistida, como a fertilização in vitro (FIV), que contorna os problemas causados pelo muco espesso e irregularidades ovulatórias (Febrasgo, 2023). A FIV envolve a estimulação ovariana para produzir múltiplos óvulos, que são coletados e fertilizados em laboratório, com os embriões resultantes sendo transferidos para o útero (Febrasgo, 2023).

A tecnologia também desempenha um papel importante, com avanços como a vitrificação de óvulos e embriões, que permite o congelamento eficiente para uso futuro (Ibrra, 2024). Além disso, o diagnóstico genético pré-implantacional (PGD) pode ser utilizado para testar embriões para a fibrose cística, garantindo que apenas embriões não afetados sejam implantados.

Conclusão

A fibrose cística é uma doença que, por muito tempo, impôs barreiras significativas e dolorosas. Ao causar a produção de muco espesso, ela interfere na saúde de vários órgãos, e seu impacto na fertilidade pode ser devastador, afetando a maioria dos homens e criando desafios complexos para as mulheres. No entanto, a fibrose cística não é apenas sobre as dificuldades que ela traz, mas também sobre a esperança que a ciência tem proporcionado. Hoje, graças aos avanços



no diagnóstico precoce, em tratamentos inovadores e, principalmente, nas técnicas de reprodução assistida, esse cenário está mudando. A capacidade de usar procedimentos como a ICSI para ajudar os homens a se tornarem pais biológicos e o diagnóstico genético pré-implantacional (PGD) que reduz significativamente a possibilidade de transmissão da doença para os descendentes, transformou a realidade de muitas pessoas.

Em suma, a fibrose cística é mais do que uma condição clínica; é um complexo genético que exige um manejo multidisciplinar devido aos seus mecanismos fisiopatológicos. O tratamento individualizado, as tecnologias de reprodução assistida, o devido acompanhamento contínuo e pesquisas futuras se mostraram ferramentas eficazes, que melhoraram a qualidade de vida e a longevidade, demonstrando a importância da integração da genética, endocrinologia e medicina reprodutiva para superar os desafios impostos por essa doença.

Referências

AGARWAL, A., MULGUND, A., HAMADA, A., CHYATTE, M.R. Uma visão única sobre a infertilidade masculina em todo o mundo. *Reprod Biol Endocrinol* 13 , 37 (2015). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12958-015-0032-1>. Acesso em 10 abr 2025.

ANDRADE DOS SANTOS, K., BANHATO, L., BRITO DE SA, M., CASARIN, J. N., COELHO UCHÔA, W. M., GONÇALVES, C. A., GOMES PEREIRA JUNIOR, O., MORAIS ROCHA, P. B., OLIVEIRA, K. S., REIS ROSÁRIO, W., SANTOS SILVA, L., SOUSA SILVEIRA, P. P., VIANA DE SOUSA, C. Diagnóstico genético pré-implantacional (PGD) e a sua aplicação na reprodução humana. 2022. *BRAZILIAN Journals Publicações* Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/download/48837/pdf/122058>. Acesso em: 1 jun. 2025.

ARAÚJO, R. C. S. de; PASSOS, M. A. N. A fibrose cística: uma revisão de literatura. *Revista JRG de Estudos Acadêmicos*, [S.l.], v. 1, n. 1, p. 1-10, 2022. Disponível em: <https://revistajrg.com/index.php/jrg/article/view/428>. Acesso em: 10 abr. 2025.

ATHANAZIO, R.A., VERGARA, A.A., RIBEIRO, A. F., RIEDI, C. A., PROCIANOY, E, F.A., et al. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, São Paulo, v. 43, n. 3, p. 219-245, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/CtkWJ8LjzyxPvKvLB5fGndC/?lang=pt>. Acesso em: 18 maio 2025.

CAMPBELL K, ZARLI M, SCHUPPE K, WONG R, RAHMAN F, RAMASAMY R. Sexual and Reproductive Health Among Men With Cystic Fibrosis. *Urology*. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37380131/>. Acesso em: 11 maio 2025.

CANTANHEDE, Aline Januzzi. O Diagnóstico Genético Pré-Implantacional e as Técnicas de Reprodução Humana Assistida. 2020. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Biomedicina) – Centro Universitário de Brasília (UniCEUB), Brasília, 2020. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/prefix/14720/1/Aline%20Cantanhede.pdf>. Acesso em: 1 jun. 2025.

CARVALHO, J. C. et al. Endocrine and reproductive disorders in male patients with cystic fibrosis: a clinical overview. *Andrology and Endocrinology*, v. 7, n. 2, p. 104–111, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2047290521000876>. Acesso em: 18 maio 2025.

COSTA, L. F. et al. Hormonal alterations in men with cystic fibrosis: correlation with nutritional status and disease severity. *Revista Brasileira de Endocrinologia Clínica*, v. 64, n. 3, p. 238–245, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbec/>. Acesso em: 18 maio 2025.



COSTA, R. M. et al. Avaliação endometrial em mulheres inférteis com fibrose cística: achados histopatológicos e implicações clínicas. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 41, n. 4, p. 225–231, 2019. Disponível em: <https://www.rbgo.org.br/>. Acesso em: 18 maio 2025.

DE SOUZA Das, Fauz FR, Pereira-Ferrari L, Sotomaior VS, Raskin S. Congenital bilateral absence of the vas deferens as an atypical form of cystic fibrosis: reproductive implications and genetic counseling. *Andrology*, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5745269/>. Acesso em: 11 maio 2025.

DIAS, João. Inseminação intrauterina: qual a taxa de sucesso da técnica. 2025. Disponível em: <https://drjoaodias.com.br/inseminacao-intrauterina-qual-a-taxa-de-sucesso-da-tecnica/>. Acesso em: 1 jun. 2025.

FEBRASGO. Manejo Inicial da Paciente Infértil Pelo Ginecologista. 2023. Disponível em: <https://www.febRASGO.org.br/media/k2/attachments/SerieZ2-2023Z-ZManejo.pdf>. Acesso em: 1 jun. 2025.

FERNANDES, L. S. et al. Ciclos anovulatórios em pacientes com fibrose cística: correlação com o estado nutricional e função pulmonar. *Clínica Médica em Revista*, v. 14, n. 1, p. 42–48, 2022. Disponível em: <https://www.clinicamedicaemrevista.com/>. Acesso em: 18 maio 2025.

GARCIA, A. L. et al. Relação entre fibrose cística e alterações menstruais: estudo de coorte. *Gynecological Endocrinology*, Londres, v. 35, n. 3, p. 230–236, 2019. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/toc/igye20/35/3>. Acesso em: 18 maio 2025.

GOMES, F. A. et al. Expressão do gene CFTR no endométrio de mulheres com fibrose cística: implicações para a receptividade uterina. *RBGO - Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 43, n. 2, p. 95–101, 2021. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/journal/10.1055/s-00000074>. Acesso em: 18 maio 2025.

GRACIANO, Juliane. Injeção Intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). 2014 Trabalho de Conclusão de Curso. Disponível em: https://bdm.unb.br/bitstream/10483/8735/1/2014_JulianeLuizGraciano.pdf. Acesso em: 1 jun. 2025.

HILDEBRAND, S, S., DA SILVA, M, C, M., CAMARGO, R, L., SPRUNG, L, S. Fibrose cística e a fertilidade feminina: uma revisão integrativa da literatura. *Visão Acadêmica*, Curitiba, v. 21, n. 3, p. 1-10, 2020. Disponível em: <https://unidospelavida.org.br/estudofertilidadefeminina>. Acesso em: 18 maio 2025.

IBRRA. A tecnologia no tratamento da infertilidade: avanços e perspectivas para o futuro. 2024. Disponível em: <https://ibrRA.com.br/tecnologia-no-tratamento-da-infertilidade/>. Acesso em: 1 jun. 2025.

INFIELD, D, T., STRICKLAND, K, M., GAGGAR, A., MCCARTY, N, A. The molecular evolution of function in the CFTR chloride channel. *Journal of General Physiology*, v. 153, n. 12, p. e202012625, 2021. Disponível em: <https://rupress.org/jgp/article/153/12/e202012625/212705/The-molecular-evolution-of-function-in-the-CFTR>. Acesso em: 10 abr. 2025.

KUMAR, S. et al. Serum AMH levels as a marker of reproductive potential in women with cystic fibrosis. *Reproductive Biology and Endocrinology*, v. 19, n. 1, p. 120–126, 2021. Disponível em: <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12958-021-00749-3>. Acesso em: 18 maio 2025.

LOPES, D. F. G.; RODRIGUES, M. T. Diagnóstico Genético De Pré-Implantação: Reflexão À Luz Da Discriminação Genética. 2017. *Revista Direitos Fundamentais & Justiça*. Disponível em: <https://dfj.emnuvens.com.br/dfj/article/download/97/23/243>. Acesso em: 1 jun. 2025.

LOPES, L, B., DEFEO, S, F., MOREIRA, L, A., BARBIERI, P, I, C., SOUZA, M, P, C., et al. Fibrose cística: patogênese, diagnóstico e inovações terapêuticas. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, [s.l.], v. 10, n. 8, p. 2403–2409, 2024. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/15292>. Acesso em: 13 abr. 2025.

LOPES, Roseli Coutinho. Espermograma na Atualidade. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Centro Universitário Campo Limpo Paulista, Campo Limpo Paulista, 2021. Disponível em: <https://www.unifaccamp.edu.br/repository/visualizar.php?id=47>. Acesso em: 18 de maio 2025.



LÚCIO, A. J. F., OLIVEIRA, L. M., MARUYAMA, M. C. T., CASTRO, R. M. B., OLIVEIRA, S. M., SOUZA, A. E. M. Fibrose cística no Brasil: uma revisão integrativa. *Anais do Fórum de Iniciação Científica do UNIFUNEC*, 2024. Disponível em: <https://seer.unifunec.edu.br/index.php/forum/article/view/6100>. Acesso em: 18 maio 2025.

MARTINS, A. R. et al. Terapias hormonais e estratégias de suporte à fertilidade em pacientes com fibrose cística. *Revista de Ginecologia e Obstetrícia Funcional*, v. 12, n. 2, p. 98–106, 2020. Disponível em: <https://www.rgof.com.br/>. Acesso em: 18 maio 2025.

McCALLUM, T. et al. Male fertility in cystic fibrosis: experience from a specialist CF centre over a 10-year period. *Human Reproduction Open*, Oxford, v. 2023, n. 2, p. 1–8, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39812352/>. Acesso em: 11 maio 2025.

MEDEIROS, L. S. et al. Avaliação hormonal em mulheres com fibrose cística: revisão de parâmetros de fertilidade. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, v. 62, n. 3, p. 265–271, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/>. Acesso em: 18 maio 2025.

MEDEIROS, Suellen. Perfil populacional de mulheres submetidas a fertilização in vitro. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/48217/1/TCC%20Suellen%20Rozy%20da%20Silva%20Medeiros.docx.pdf>. Acesso em: 1 jun. 2025.

MILLER, J. D. et al. Pregnancy outcomes in women with cystic fibrosis: a population-based study. *Obstetrics & Gynecology*, Chicago, v. 129, n. 5, p. 1019–1027, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32683738/>. Acesso em: 1 jun. 2025.

MORAIS, H. A. Fibrose cística: uma abordagem clínica e nutricional. *Revista Nutrição*, v. 33, n. 4, p. 1–10, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rn/a/RkmzgLd8ZdDpzTfXvts46Gr/>. Acesso em: 18 maio 2025.

NGUYEN, H. P. et al. Male fertility in cystic fibrosis: hormonal evaluation and outcomes after sperm retrieval. *Fertility and Sterility*, v. 112, n. 3, p. 480–487, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.04.042>. Acesso em: 18 maio 2025.

OLIVEIRA, C. A. et al. Disfunção hormonal na fibrose cística feminina: implicações para o ciclo menstrual e fertilidade. *Revista Brasileira de Ginecologia Clínica*, v. 9, n. 1, p. 17–23, 2017. Disponível em: <https://www.revistaginecologia.com/>. Acesso em: 18 maio 2025.

PATEL, S. R. et al. Endometrial factors affecting implantation in cystic fibrosis patients. *Reproductive Biology and Endocrinology*, Londres, v. 19, n. 1, p. 1–8, 2021. Disponível em: <https://rbej.biomedcentral.com/>. Acesso em: 18 maio 2025.

PEREIRA, T. L. et al. Exames por imagem na avaliação ginecológica de pacientes com fibrose cística. *Radiologia Brasileira*, São Paulo, v. 54, n. 1, p. 35–41, 2021. Disponível em: <https://rb.org.br/>. Acesso em: 24 set. 2025.

P. JADOUL; A. GUILMAIN; J. SQUIFFLET; M. LUYCKX; R. VOTINO; C. WYNS; M-M. DOLMANS. Eficácia da criopreservação de tecido ovariano para preservação da fertilidade: lições aprendidas em 545 casos. *Human Reproduction*, Oxford, v. 32, n.5, p. 1046–1054, maio 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/humrep/dex040>. Acesso em: 24 set. 2025.

RAMOS, J. D. et al. Taxas de aborto e falhas na concepção em mulheres com fibrose cística. *Jornal Brasileiro de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 45, n. 3, p. 180–186, 2023. Disponível em: <https://www.rbgo.org.br/>. Acesso em: 18 maio 2025.

REASE. Tratamento da infertilidade com fertilização in vitro. 2024. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/download/13446/6526>. Acesso em: 1 jun. 2025.

RODRIGUEZ, D. S. et al. Effects of corticosteroid therapy on endocrine function in patients with cystic fibrosis. *Endocrine Reviews*, v. 44, n. 1, p. 38–50, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnad002>. Acesso em: 18 maio 2025.



SABANEH, E. et al. Reproductive options in men with cystic fibrosis. *Asian Journal of Andrology*, v. 18, n. 3, p. 357-361, 2016. DOI: 10.4103/1008-682X.171454. Disponível em: <https://www.asiaandro.com/>. Acesso em: 11 maio 2025.

SANTOS, Marcella. A utilização da injeção intracitoplasmática de espermatozoide no ovócito como recurso na infertilidade masculina. 2017. Trabalho de Conclusão de Curso. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/235/11051/1/21457955.pdf>. Acesso em: 1 jun. 2025.

SBRA. Congelamento de embriões cresceu 255% nos últimos 10 anos no Brasil, diz relatório. 2022. Disponível em: <https://sbra.com.br/noticias/congelamento-de-embrioes-cresceu-255-nos-ultimos-10-anos-no-brasil-diz-relatorio/>. Acesso em: 1 jun. 2025.

SCIELO. Congelamento de todos os embriões em ciclos de fertilização in vitro em mulheres com resposta normal à estimulação ovariana. 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/N5nDkczmLpTL3WBzZgbPKVh/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 1 jun. 2025.

SCIELO. Injeção intracitoplasmática de espermatozoides: questões éticas e legais. 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbsmi/a/K3yjTNWWZ6J64kv8vWSJzVK/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 1 jun. 2025.

SERRANO, T. R. Detecção de mutações no gene CFTR em pacientes com suspeitas de fibrose cística. 2016. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/180488>. Acesso em: 18 maio 2025.

SILVA, M. F. et al. Alterações endócrinas associadas à fibrose cística: uma revisão clínica. *Jornal de Medicina Integrada*, v. 8, n. 1, p. 31–40, 2020. Disponível em: <https://www.jmi.org.br/>. Acesso em: 18 maio 2025.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA. Agenesia Congênita Bilateral dos Ductos Deferentes (CBAVD) e Fibrose Cística. SBU, 2019. Disponível em: <https://sbu.org.br/publico/saude-do-homem/infertilidade-masculina/agenesia-congenita-bilateral-dos-ductos-deferentes-cbavd-e-fibrose-cistica/>. Acesso em: 1 jun. 2025.

SOUZA, K. K. P. C.; ALVES, O. F. A. F. As Principais Técnicas de Reprodução Humana Assistida. *Saúde & Ciência em Ação – Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde*, [s.l.], v. 2, n. 01, p. 28-37, jan.-jul. 2016. Disponível em: <https://www.revistas.unifan.edu.br/index.php/RevistaCS/article/view/182>. Acesso em: 1 jun. 2025.

VIEIRA, J. C. et al. Efeitos dos moduladores do CFTR sobre a fertilidade em pacientes com fibrose cística. *Revista Brasileira de Pneumologia e Saúde Sistêmica*, v. 18, n. 4, p. 205–212, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv8n3-109>. Acesso em: 18 maio 2025.

ZAHER A, ELSAYGH J, ELSORI D, ELSAYGH H, SANNI A. A REVIEW OF TRIKAFTA: Triple Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Modulator Therapy. *Cureus*. 2021 Jul 3;13(7): e16144. doi: 10.7759/cureus.16144. PMID: 34268058; PMCID: PMC8266292. Disponível em: https://assets.cureus.com/uploads/review_article/pdf/58184/20210708-1585-kzqz2.pdf. Acesso em: 18 maio 2025.

ZHANG, L. Y. et al. CFTR expression in the endometrium and its role in implantation failure in cystic fibrosis. *Molecular Human Reproduction*, Oxford, v. 28, n. 5, p. 1–9, 2022. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15471937/>. Acesso em 18 maio 2025.