

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação Saúde da Mulher

Elaine Sousa Francisco

Fatores Desencadeantes do Estresse na Reprodução Humana Assistida e sua influência na decisão de descontinuar o tratamento: Uma revisão sistemática

Belo Horizonte – MG

2021

ELAINE SOUSA FRANCISCO

Fatores Desencadeantes do Estresse na Reprodução Humana Assistida e sua influência na decisão de descontinuar o tratamento: Uma revisão sistemática

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito de obtenção de título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Agnaldo Lopes da Silva Filho

Co-orientadora: Profa. Dra. Sara de Pinho Cunha Paiva

Belo Horizonte

2021

F819f Francisco, Elaine Sousa.
Fatores Desencadeantes do Estresse na Reprodução Humana Assistida e sua influência na decisão de descontinuar o tratamento [manuscrito]: uma revisão sistemática. / Elaine Sousa Francisco. - - Belo Horizonte: 2021.
34f.: il.
Orientador (a): Agnaldo Lopes da Silva Filho.
Coorientador (a): Sara de Pinho Cunha Paiva.
Área de concentração: Saúde da Mulher.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Fertilização In Vitro. 2. Técnicas de Reprodução Assistida. 3. Estresse Psicológico. 4. Dissertação Acadêmica. I. Silva Filho, Agnaldo Lopes da. II. Paiva, Sara de Pinho Cunha. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WQ 208

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
CENTRO DE PÓS GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA MULHER

ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DA ALUNA: ELAINE SOUSA FRANCISCO

Realizou-se, no dia 04 de novembro de 2021, às 09:00 horas, Plataforma on line, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada *Fatores Desencadeantes do Estresse na Reprodução Humana Assistida e sua influência na decisão de descontinuar o tratamento: Uma revisão sistemática*, apresentada por ELAINE SOUSA FRANCISCO, número de registro 2019657770, graduada no curso de BIOMEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em SAÚDE DA MULHER, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Agnaldo Lopes da Silva Filho - Orientador (UFMG), Prof (a), Sara de Pinho Cunha Paiva (UFMG), Prof(a). Inês Katerina Damasceno Cavallo Cruzeiro (Federal University of Minas Gerais), Prof(a). Helen Lima Del Puerto (UFMG).

A Comissão considerou a dissertação:

() Aprovada

() Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.
Belo Horizonte, 04 de novembro de 2021.

Prof(a). Agnaldo Lopes da Silva Filho (Doutor)

Prof (a). Sara de Pinho Cunha Paiva (Doutora)

Prof(a). Inês Katerina Damasceno Cavallo Cruzeiro (Doutora)

Prof(a). Helen Lima Del Puerto (Doutora)



Documento assinado eletronicamente por **Helen Lima Del Puerto, Professora do Magistério Superior**, em 05/11/2021, às 08:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Sara de Pinho Cunha Paiva, Professora do Magistério Superior**, em 08/11/2021, às 15:45, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Agnaldo Lopes da Silva Filho, Professor do Magistério Superior**, em 19/11/2021, às 10:37, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

Documento assinado eletronicamente por **Ines Katerina Damasceno Cavallo Cruzeiro, Médica**, em 19/11/2021, às 17:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº](#)

https://sei.ufmg.br/sei/controlador.php?acao=documento_imprimir_web&acao_origem=arvore_visualizar&id_documento=1122241&infra_sistema=100000100... 1/2



[10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1056097** e o código CRC **DEC0E92B**.

APROVAÇÃO E REGISTRO DO ESTUDO

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais e registrado no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) (N°CRD42020210932).

DEDICATÓRIA

*Dedico esse trabalho primeiramente a **Deus**, que iluminou o meu coração com força e coragem para superar as dificuldades.*

*À minha tia, **Ana Maria** por todo apoio, carinho e incentivo.*

*Ao meu Filho, **Arthur** que foi a minha maior inspiração para persistir e superar os desafios.*

*Ao meu amado esposo, **Saul** por todo amor, incentivo, provisão, apoio e compreensão. Nada disso teria sentido se você não existisse na minha vida.*

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Professor Agnaldo, pela oportunidade de realizar este trabalho. Obrigada pela confiança e por me atender com paciência todas as vezes que lhe procurei;

À Profa. Sara, por estar sempre disposta a ajudar e incentivo;

Ao Prof. Fernando, pela confiança constante e sábia orientação, por suas importantes contribuições ao desenvolvimento do trabalho e por ser razão de intensa motivação, paciência e inspiração;

À Dra. Simone, por se fazer presente desde o início ao fim do projeto, competência, profissionalismo e dedicação tão importantes. Tantas vezes que nos reunimos e, embora em algumas eu chegasse desestimulada, bastavam alguns minutos de conversa e umas poucas palavras de incentivo e lá estava eu, animada e confiante. Obrigada por acreditar em mim e pelos tantos elogios e incentivos. Tenho certeza que não chegaria neste ponto sem o seu apoio;

À minha querida amiga Maíra, por toda dedicação, ensinamentos e apoio. Você é inspiração e exemplo a serem seguidos;

Ao meu querido amigo Luiz, pelas leituras, revisões, questionamentos e discussões sempre tão produtivas. Obrigada por fazer parte desde sonho contribuindo ativamente para que ele fosse concretizado;

Aos membros da banca examinadora, Dra. Ines Katerina Damasceno de Cavallo Cruzeiro, Prof.^a Helen Del Puerto e Prof.^a Márcia Aparecida de Abreu Fonseca, que tão gentilmente aceitaram participar e colaborar com esta dissertação;

À toda equipe do LRH, em especial a Dra. Ines e ao Dr. Francisco, por me permitir fazer parte desta família tão linda, que é o nosso laboratório de Reprodução Humana;

Às colegas, Raquel, Wiviane e Tayna pelo incentivo e ajuda;

Aos meus familiares, pelo amoroso acolhimento em todos os momentos da vida;

Ao meu querido esposo Saul, que sempre foi o meu porto seguro, exemplo e incentivador. Obrigada por acreditar no meu potencial e por se sacrificar tanto em prol dos meus objetivos. O seu amor mudou a minha história;

A Deus, pela dádiva da vida e por me permitir realizar tantos sonhos nesta existência. Obrigada por me permitir errar, aprender e crescer.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Estima-se que 186 milhões de pessoas sofrem de infertilidade em todo mundo. Aproximadamente 56% dos casais inférteis irão procurar assistência médica para conceber. Os tratamentos de fertilização in vitro oferecem uma nova esperança de concepção para esses casais. Contudo, os obstáculos encontrados durante o tratamento podem induzir o estresse em várias áreas da vida. O estresse é gerado quando há um desequilíbrio na homeostase do organismo, resultado da própria resposta adaptativa do mesmo a fatores estressantes (sejam eles externos ou internos, negativos ou positivos) que tem como objetivo essencial a proteção do indivíduo. Estudos demonstram que há relação entre o insucesso da FIV e o estresse. A descontinuidade pode ser considerada um desfecho adverso do TRA, impactando no sucesso geral do programa de FIV. A decisão de um casal de descontinuar o tratamento advém de uma interação complexa de fatores. **OBJETIVO:** Avaliar o conhecimento existente sobre os fatores que contribuem para o desencadeamento do estresse e consequente decisão de descontinuar o TRA. **METODOLOGIA:** Este estudo foi realizado de acordo com Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Guidelines (PRISMA) e registrado no Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas (PROSPERO). A busca eletrônica foi realizada até março de 2021 utilizando as bases de dados Pubmed e Scopus. Referências dos trabalhos encontrados e julgadas pertinentes também foram adicionadas. **RESULTADOS:** Os 21 estudos incluídos avaliaram 19316 pacientes em 14 países, com idade média de 34 e 38 anos (para mulheres e homens, respectivamente), tempo de infertilidade de 5,2 anos, média de 2,6 ciclos de tratamento (95% FIV/ICSI). Em 17 estudos o objetivo principal foi determinar os motivos da descontinuidade do TRA onde, em 14 as principais causas encontradas foram carga psicológica, estresse e depressão e, nos demais, fator financeiro e mau prognóstico do TRA. **CONCLUSÃO:** Fatores como mau prognóstico, socioeconômico, idade avançada, estresse físico, problemas relacionais, dentre outros, interagem entre si desencadeando um elevado nível de estresse ao ponto de determinar a decisão de descontinuar o tratamento.

Palavras Chave: Fertilização in vitro, descontinuidade, tratamento de reprodução de assistida, estresse

ABSTRACT

An estimated 186 million people suffer from infertility worldwide. Approximately 56% of infertile couples will seek medical assistance to conceive. IVF treatments offer hope of conception for these couples; however, the obstacles to conceive itself is a stress inductor in many areas of life. Stress is a consequence of an imbalance in the body's homeostasis, caused by an adaptive response to stressful factors (whether external or internal, negative or positive) whose essential objective is the individual protection. Studies have shown that there is a relationship between IVF failure and stress. The discontinuity can be considered an adverse outcome of the ART, impacting the overall success of the IVF program. A couple's decision to discontinue treatment comes from a complex interplay of factors. **OBJECTIVE:** To gather existing knowledge about the factors that contribute to triggering stress and the consequent decision to discontinue the ART. **METHODOLOGY:** This study was carried out in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Guidelines (PRISMA) and registered in the International Prospective Registry of Systematic Reviews (PROSPERO). The electronic search was carried out until March 2021 using the Pubmed and Scopus databases. References to the works found and deemed pertinent were also added. **RESULTS:** 21 studies were included, evaluating 19,316 patients in 14 countries, with a mean age of 34 and 38 years (for women and men, respectively), infertility time of 5.2 years, mean of 2.6 treatment cycles (95% IVF/ICSI). In 17 studies, the main objective was to determine the reasons for discontinuing the ART where, in 14 the main causes found were psychological burden, stress and depression and, in the others, financial factor and poor ART prognosis. **CONCLUSION:** Factors such as poor prognosis, socioeconomic status, advanced age, physical stress, relational problems, among others, interact with each other, triggering a high level of stress to the point of determining the decision to discontinue treatment.

Key-Words: In vitro fertilization, discontinuation, assisted reproduction treatment, stress

LISTA DE ABREVIATURAS

FIV: Fertilização in Vitro

IUI: Inseminação Intra Uterina

ICSI: Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides

TRA: Tratamento de Reprodução Assistida

TE: Transferência de Embrião

NE: Não especificado

HPA: Hipotálamo-pituitária-adrenal

LH: Hormônio luteinizante

FSH: Hormônio folículo-estimulante

GNRH: Hormônio liberador de gonadotrofina

PGTA: Teste Genético Pré-Implantacional para Aneuploidias

LISTA DE FIGURAS

- | | |
|---|----|
| 1. Fluxograma de decisão para estudos identificados | 17 |
| 2. Interação entre fatores desencadeantes do estresse | 28 |

LISTA DE TABELAS

1. Principais características de todos os estudos incluídos na revisão 18
2. Qualidade Metodológica do Estudo 23

SUMÁRIO

1. Introdução	14
2. Métodos	17
3. Resultados	19
3.1. <i>Avaliação da qualidade</i>	24
4. Discussão	26
4.1. <i>Pontos fortes e limitações</i>	31
5. Conclusão	33
6. Referências Bibliográficas	34

1. INTRODUCAO

A infertilidade pode ser definida como um mal funcionamento do sistema reprodutor masculino ou feminino, caracterizada pelo insucesso em conseguir uma gravidez após 12 meses ou mais de relação sexual regular desprotegida. A infertilidade atinge milhões de pessoas em idade reprodutiva mundialmente. Estima-se que 186 milhões de indivíduos sofrem de infertilidade em todo mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). As causas mais comuns de infertilidade são: anormalidades do esperma, distúrbio da ovulação, endometriose, baixa reserva ovariana e patologia tubária. Os fatores masculinos e femininos podem estar combinados e em aproximadamente um terço dos casais a causa da infertilidade não é identificada. Aproximadamente 56% dos casais inférteis irão procurar assistência médica para conceber (1). Os tratamentos de Inseminação Intrauterina (IIU) e Fertilização In Vitro (FIV) oferecem uma nova esperança de concepção para esses casais (2).

O estresse é gerado quando há um desequilíbrio na homeostase do organismo, resultado da própria resposta adaptativa do mesmo a fatores estressantes (sejam eles externos ou internos, negativos ou positivos) que tem como objetivo essencial a proteção do indivíduo (3).

O processo de estresse é composto basicamente por três componentes: o fator estressante (por exemplo, um evento de vida); a percepção de estresse (sensorial, mental e emocional); a resposta de estresse (biológica, afetiva e comportamental). Esse processo pode ou não resultar em sofrimento (4).

Os hormônios do estresse, regulados através do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), como as catecolaminas (adrenalina, noradrenalina e dopamina) e o cortisol, dentre outros, interagem com os hormônios responsáveis pelos ciclos ovulatórios, como o hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), a prolactina, o hormônio luteinizante (LH) e o hormônio folículo-estimulante (FSH). A ativação do eixo HPA induz o aumento da produção de cortisol, o que pode resultar em retardo ou inibição do aumento de GnRH e LH pré-ovulatório, com atraso da ovulação, redução da fase lútea, irregularidade menstrual. Esse estresse relacionado à infertilidade tem um impacto muito significativo na vida dos casais que, além da vivência da infertilidade na vida social, conjugal e sexual, têm que lidar com suas próprias exigências internas, como a necessidade de se tornarem pais e a rejeição de um futuro de vida sem filhos. e conseqüente diminuição da taxa de concepção (4). Por outro lado, para alguém que almeja a paternidade, encontrar obstáculos na concepção pode induzir estresse em várias áreas da vida. A incapacidade de conceber um filho é narrada como um momento estressante para os casais: uma situação de difícil controle, onde o futuro se torna incerto, ameaçando o alcance de projetos futuros. Dessa forma, encarar um diagnóstico de infertilidade pode acarretar vários pensamentos acerca da possibilidade de uma vida sem filhos, podendo induzir ao autojulgamento, a

preocupações sociais (sensibilidade aos comentários) e mudanças comportamentais (isolamento social e alienação da família e dos amigos). Há estudos que demonstram que o estresse relacionado à infertilidade pode impactar a vida do casal independentemente do fato deste estar ou não em tratamento de reprodução assistida (5).

Frequentemente, o período de espera pelo tratamento em um programa de fertilização in vitro gera um alto nível de estresse e angústia para o casal. Esta espera muitas vezes é sentida pelos pacientes como mais desagradável do que o próprio tratamento (laparoscopia, coleta de sangue, ultrassons e espermogramas) (6).

Casais que optam pelo TRA vivenciam fatores estressantes adicionais (auto injeções diárias, exames médicos, retirada de oócitos, transferência de embriões), além da expectativa (muitas vezes transformada em frustração) do resultado após transferência embrionária. O período entre a coleta ovular e o momento do resultado do teste de gravidez é um período de grande estresse psicológico para o casal e a ocorrência da menstruação (e, conseqüentemente, a confirmação do insucesso do tratamento) parece ser o acontecimento mais estressante do tratamento. No estudo de Strauss (2002) mulheres em tratamento de FIV tiveram altos níveis de ansiedade e depressão durante os seguintes momentos: no período pré-FIV, no dia da retirada dos oócitos, durante a transferência de embriões e no período de espera de 2 semanas pelo resultado do teste de gravidez. Já os homens apresentaram níveis mais elevados de depressão em dois desses momentos: antes do tratamento e durante o período de espera pelos resultados (7). O tratamento da infertilidade é capaz de atuar no humor através de interações hormonais (estrogênio, progesterona e serotonina). Mulheres inférteis sofrem duas vezes mais de depressão do que mulheres férteis e têm escores de depressão expressivamente mais altos (6). Um outro fator que deve ser destacado (que, muitas vezes, tem um peso considerável na vida do casal), é o estresse financeiro gerado pelo alto gasto de recursos nos processos de diagnóstico e tratamento da infertilidade. Atualmente, um número crescente de estudos tem observado a relação entre o insucesso da FIV e o estresse. Entretanto, tem sido difícil determinar uma relação de causa e efeito, especialmente em determinar o efeito do estresse sobre o sucesso do tratamento (4).

A descontinuidade pode ser considerada um desfecho adverso do TRA, uma vez que a interrupção precoce do tratamento priva o casal de uma chance cumulativa ideal de engravidar e, deste modo, impacta no sucesso geral do programa de FIV. As taxas de descontinuidades do TRA relatadas em diferentes estudos de diferentes países apresentam grande variabilidade. A comparação das taxas de descontinuidade entre países e centros de tratamento deve ser analisada com cautela devido à heterogeneidade em relação a custos, políticas de reembolso e acessibilidade a serviços de infertilidade (2).

Os casais subférteis que procuram as clínicas de fertilização in vitro são frequentemente considerados como altamente motivados para alcançar a concepção. Todavia, o processo do TRA é bastante diverso: pode ser caro, demorado, complexo e é, muitas vezes, estressante, a ponto de muitos casais não tolerarem as tensões do tratamento e descontinuarem o TRA por este motivo. Com efeito, o estresse psicológico é uma das principais razões mencionadas pelas mulheres para descontinuar o tratamento de fertilidade (2).

A decisão de um casal de descontinuar o tratamento advém de uma interação complexa de fatores, sendo eles apresentados em diversos estudos ao longo de décadas, constituindo assim uma gama de razões. Existe a fonte crônica de estresse motivado pela iminência de infertilidade permanente e perda de esperança. Outra fonte de estresse é a ameaça do próprio tratamento, como injeções diárias, coleta de sangue, ultrassom, retirada de oócitos e a possibilidade de falha em qualquer uma das várias fases. Além de problemas financeiros, de modo que em vários países o custo integral ou parcial é custeado pelo paciente (8).

A literatura que aborda a relação entre estresse e descontinuidade do TRA está em constante crescimento. Através da leitura destes estudos observamos uma grande diversidade de causas de estresse e descontinuidades do TRA. Além disso, pudemos perceber que essas diferentes causas podem ou não estar relacionadas entre si. Desta forma, fica evidenciada a importância de se organizar esses dados de forma sistemática, a fim de possibilitar uma análise que permita interpretar os verdadeiros significados dos resultados obtidos.

Diante da grande relevância do tema, vimos a necessidade de realizar uma revisão sistemática do mesmo com o propósito de avaliar o conhecimento existente sobre os fatores que contribuem para o desencadeamento do estresse e conseqüente decisão de descontinuar o TRA.

2. MÉTODOS

Este estudo foi realizado de acordo com Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Guidelines (PRISMA) e registrado no Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas (PROSPERO) (CRD42020210932). A busca eletrônica foi realizada até março de 2021 utilizando as seguintes bases de dados: Pubmed/Medline e Scopus. Os termos usados na pesquisa foram: ("Assisted reproductive" OR "in vitro fertilization" OR "in vitro fertilization" OR IVF) AND stress NOT oxidative AND (dropout OR abandon OR discontinuation OR interruption) e ("Assisted reproductive") OR TITLE-ABS-KEY (ivf) AND TITLE-ABS-KEY (stress) AND TITLE-ABS-KEY (dropout) OR TITLE-ABS-KEY (abandon) OR TITLE-ABS-KEY (discontinuation) AND NOT TITLE-ABS-KEY (oxidative)). Esses termos foram obtidos nas bases de dados MeSH (Medical Subject Headings) e DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e nos artigos estudados. Um exame abrangente das seções de referência de todos os artigos identificados foi realizado para identificar outros manuscritos relevantes.

Os critérios de inclusão foram os seguintes: Pacientes em tratamento de reprodução assistida (IIU ou FIV/ICSI); Descontinuidade do tratamento; Publicação em língua inglesa até o ano de 2021. Os critérios de exclusão foram os seguintes: artigos de revisão / metanálise; relatos de caso; indisponibilidade de texto completo e não citar como causa de descontinuidade: "Estresse"/ "Ansiedade" / "Depressão".

Dois revisores (EF e SN) leram independentemente os títulos e resumos dos artigos recuperados usando a estratégia de busca pré-definida e aplicaram os critérios de inclusão. Em seguida, os artigos pré-selecionados e também os artigos que não continham resumos foram obtidos na íntegra e lidos novamente, aplicando-se os mesmos critérios de elegibilidade. Posteriormente mais dois revisores (LT e MC) fizeram, de maneira independente, a análise dos textos na íntegra, usando os mesmos critérios pré-estabelecidos. Os casos de desacordo foram resolvidos por discussão, chegando-se a um acordo em todos os casos.

Em seguida, os dados foram extraídos dos estudos selecionados, incluindo informações sobre o autor, data de publicação, desenho do estudo, número e características dos participantes, idade, definições de descontinuidade do tratamento de Reprodução Assistida e razões para descontinuar o tratamento.

A qualidade metodológica de cada estudo foi avaliada por dois revisores (LT e SN) de acordo com a escala de avaliação Newcastle Ottawa Scale (NOS) para Caso-Controle, Estudos de Coorte e Estudos transversais (Wells et al., 2010). Esta escala é composta por três critérios: seleção dos participantes, comparabilidade de grupos de estudo e a verificação da exposição (para casos-controle) ou resultado de interesse (para coortes e estudos transversais). A pontuação é aferida através de um sistema de estrelas e cada estudo pode receber de 0 a 9 estrelas, sendo, no máximo quatro estrelas para a categoria seleção, duas para comparabilidade e três para resultado /

exposição. A pontuação obtida, ou seja, o número de estrelas, é convertida para o padrão AHRQ (Agency for Health Care Research and Quality) para que o estudo seja classificado em baixa, moderada ou alta qualidade (9), (10).

3. RESULTADOS

A busca realizada através dos bancos de dados e de pesquisa manual geraram 182 artigos não duplicados, publicados entre 1984 e 2021. Destes, 161 estudos (88%) não atenderam aos critérios de inclusão. 21 artigos foram incluídos nesta revisão sistemática. A figura 1 apresenta o fluxograma de decisão do estudo.

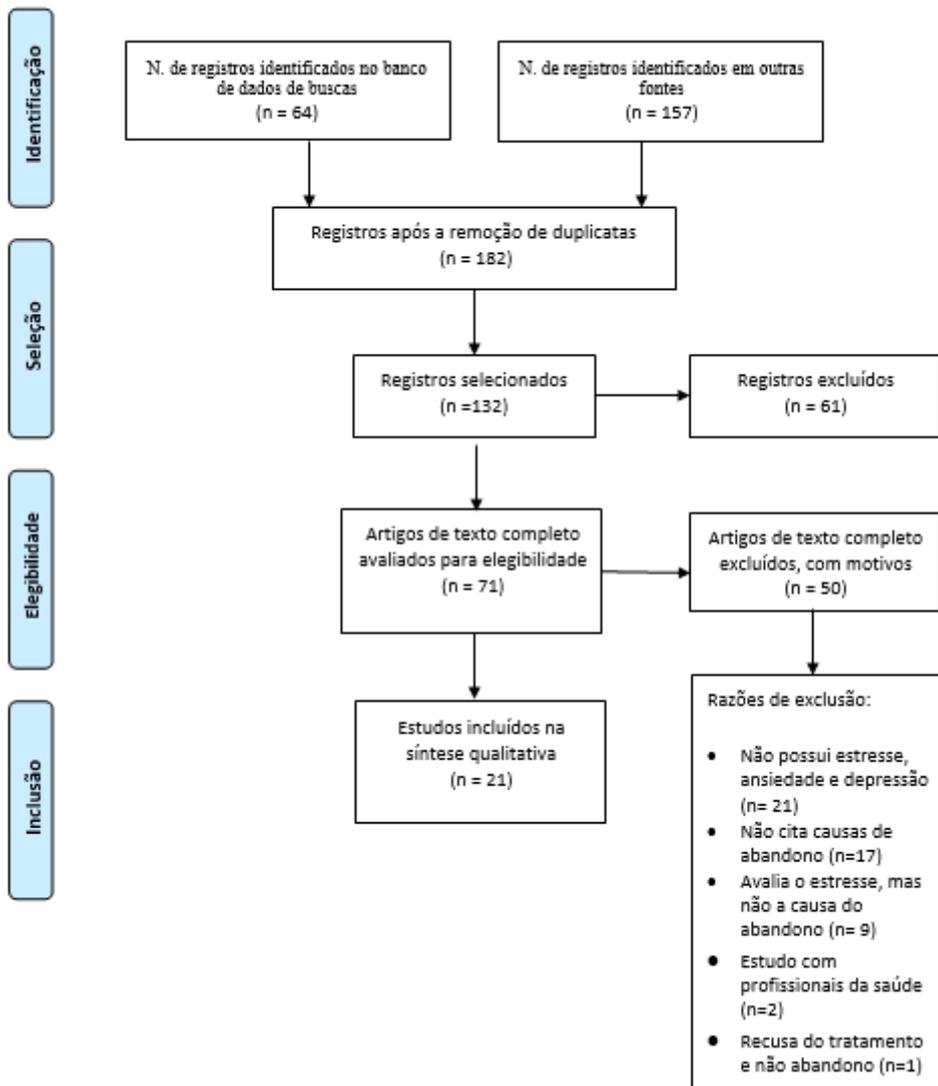


Fig. 1. Fluxograma de decisão para estudos identificados.

Tabela 1: - Principais características de todos os estudos incluídos na revisão.

ARTIGO	PAÍS	ANO	PERÍODO	TIPO DO ESTUDO	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	GRAVIDEZ EXCLUÍDA DA DESCONTINUIDADE	IDADE MULHERES
Brandes M et al.	Holanda	2009	2002 - 2006	Coorte retrospectiva	Casais em TRA	Sim	34
Broeck UV et al.	Bélgica	2008	2004 - 2005	Coorte retrospectiva	Mulheres que descontinuaram o TRA	Sim	37
Custers IM et al.	Holanda	2013	2000 - 2008	Coorte retrospectiva	Casais que realizaram os 06 ciclos de IIU	Sim	34
Domar AD et al.	EUA	2018	2010 - 2014	Transversal	Mulheres com idade entre 18-42 anos no momento da descontinuidade	Sim	35
Domar AD et al.	EUA	2010	2004 - 2005	Coorte prospectiva	Mulheres no 1º ciclo de FIV	Sim	36
Goldfarb J et al.	EUA	1997	1990 - 1995	Coorte retrospectiva	Mulheres no 1º ciclo de FIV	Sim	34
Khalili MA et al.	Irã e Turquia	2011	2009 - 2010	Transversal	Mulheres que não obtiveram gravidez após a TE	Não	32
Malcom CE & Cumming DC	Canadá	2004	1997 - 2002	Coorte retrospectiva	Casais em TRA, idade da mulher 18-49a	Não	32
Mao K & Wood C	Austrália	1984	1982 - 1983	Caso controle	Casais no 1º ciclo de FIV	Sim	36
McDowell S et al.	Nova Zelândia	2011	2004 - 2007	Coorte retrospectiva	Casais em tratamento de FIV	Sim	NE
Moini A et al.	Irã	2009	2005 - 2006	Transversal	Casais com infertilidade primária	Não	34
Mumusoglu S et al.	Turquia	2019	2013 - 2014	Coorte retrospectiva	Casais em TRA, idade da mulher 38-46a	Sim	41
Olivus C et al.	Suécia	2004	1996 - 1997	Coorte prospectiva	Mulheres no 1º ciclo de FIV	Sim	33
Pedro J et al.	Portugal	2017	2010 - 2011	Coorte prospectiva	Casais em TRA em um centro público	Sim	32
Rajkhowa M et al.	Escócia	2006	1995 - 2001	Coorte retrospectiva	Casais em TRA	Não	37
Smeenk MJ et al.	Holanda	2004	1999 - 2000	Coorte prospectiva	Mulheres no 1º ciclo de FIV	Sim	34
Troude P et al.	França	2014	2000 - 2007	Coorte retrospectiva	Casais no 1º ciclo de FIV	Sim	33
Verberg MFG et al.	Holanda	2008	NE	Coorte prospectiva	Casais com infertilidade primária	Sim	<38
Verhagen TEM et al.	Holanda	2008	2000 - 2003	Coorte retrospectiva	Mulheres no 1º ciclo de FIV	Sim	34
Walschaerts M et al.	França	2013	2000 - 2004	Coorte retrospectiva	Casais com infertilidade por fator masculino	Sim	32
Yechezkel L et al.	Israel	2015	2001 - 2002	Coorte retrospectiva	Mulheres com idade <35a, infertilidade primária, 1º ciclo de FIV	Sim	28

ARTIGO	IDADE HOMENS	INFERTILIDADE (ANOS)	TIPO DE TRA	Nº DE CICLOS	CUSTEIOU O TRA	COLETA DE DADOS	DEFINIÇÃO DE DESCONTINUIDADE
Brandes M et al.	NE	2,0	FIV / ICSI	3	Não	Questionário	Interromper o TRA até o momento da análise de dados
Broeck UV et al.	-	7,4	FIV	NE	NE	Questionário	Interromper o TRA antes de obter gravidez em 4 anos
Custers IM et al.	NE	5,0	IIU	6	Não	Prontuário	Interromper o TRA antes de completar 6 ciclos
Domar AD et al.	-	4,5	FIV	1	Não	Questionário	Interromper o TRA por 1 ano após o 1º ciclo
Domar AD et al.	-	3,8	FIV	2	Não	Questionário	Interromper o TRA antes de completar os 3 ciclos cobertos pelo seguro
Goldfarb J et al.	-	6,9	FIV	1	Sim	Questionário	Interromper o TRA após o 1º ciclo
Khalili MA et al.	-	9,0	FIV / ICSI	2	Sim	Questionário	Interromper o TRA
Malcom CE & Cumming DC	NE	3,0	FIV	NE	NE	Questionário	Interromper o TRA
Mao K & Wood C	33	9,0	FIV	4	Não	Questionário	Interromper o TRA após o 1º ciclo
McDowell S et al.	NE	NE	FIV	1	NE	Questionário	Interromper o TRA após o 1º ciclo
Moini A et al.	38	NE	FIV / ICSI	3	Não	Questionário	Interromper o TRA após o 3º ciclo
Mumusoglu S et al.	43	5,0	FIV	3	Sim	Questionário	Interromper o TRA por 6 meses antes de completar 3 ciclos
Olivus C et al.	-	NE	FIV	3	Sim	Questionário ou Prontuário médico	Interromper o TRA antes de completar os 3 ciclos gratuitos
Pedro J et al.	33	> 2,0	FIV	3	Não	Questionário	Interromper o TRA
Rajkhowa M et al.	39	10,0	FIV / ICSI	NE	Não	Questionário	Interromper o TRA antes de completar 2 ou 3 ciclos em 6 anos
Smeenk JMJ et al.	-	3,7	FIV / ICSI	3	Não	Questionário	Interromper o TRA
Troude P et al.	35	3,0	FIV	1	NE	Prontuário	Interromper o TRA após o 1º ciclo
Verberg MFG et al.	NE	NE	FIV	4	NE	Questionário	Interromper o TRA por 1 ano antes de completar o número planejado de ciclos
Verhagen TEM et al.	-	3,2	FIV / ICSI	3	Não	Questionário ou contato com o médico	Interromper o TRA antes de 3 ciclos
Walschaerts M et al.	35	NE	IIU FIV / ICSI	4	NE	Questionário	Interromper o TRA antes de obter gravidez
Yechezkel L et al.	-	3,0	FIV	Sem limite	Não	Questionário	Interromper o TRA por 1 ano antes de obter 2 filhos

ARTIGO	INCLUÍDOS (N)	AVALIADOS (N)	TAXA DE DESCONTINUIDADE (%)	RAZÕES REPORTADAS PARA DESCONTINUIDADE DO TRA				
				Não relatado (%)	Carga psicológica (%)	Estresse (%)	Ansiedade (%)	Depressão (%)
Brandes M et al.	1391	1347	24,0	6,0	-	22,0	-	-
Broeck UV et al.	146	25	NE	-	72,0	-	-	-
Custers IM et al.	803	803	28,0	-	16,0	-	-	-
Domar AD et al.	893	893	65,2	-	-	40,0	-	-
Domar AD et al.	128	41	34,0	10,0	-	39,0	-	-
Goldfarb J et al.	54	28	NE	-	-	39,0	-	-
Khalili MA et al.	621	553	52,0	-	-	15,0	-	-
Malcom CE & Cumming DC	550	550	60,0	6,0	-	1,0	-	-
Mao K & Wood C	121	91	53,0	-	-	60,0	60,0	48,0
McDowell S et al.	1310	526	15,0	-	-	53,0	-	-
Moini A et al.	665	376	57,0	-	-	50,0	54,0	44,0
Mumusoglu S et al.	401	401	89,0	2,0	-	21,0	-	-
Olivus C et al.	974	450	54,0	-	26,0	-	-	-
Pedro J et al.	411	278	29,0	-	-	-	-	75,0
Rajkhowa M et al.	1510	732	70,0	48,0	-	36,0	-	-
Smeenk MJM et al.	380	288	32,0	-	19,0	-	-	-
Troude P et al.	6507	5135	26,0	23,0	5,0	11,0	-	-
Verberg MFG et al.	384	384	17,0	25,0	28,0	-	-	-
Verhagen TEM et al.	588	588	18,0	11,0	24,0	-	-	-
Walschaerts M et al.	1345	879	46,0	-	-	23,0	-	-
Yechezkel L et al.	134	134	34,0	-	63,0	-	-	-

NE – não especificado; FIV – fertilização in vitro; TRA – tratamento de reprodução assistida; IIU – inseminação intrauterina; ICSI – injeção intracitoplasmática de espermatozoide; TE – transferência de embrião

Os estudos incluídos avaliaram 19316 pacientes em 14 países, com idade média de 34 e 38 anos (para mulheres e homens, respectivamente), tempo de infertilidade de 5,2 anos, média de 2,6 ciclos de tratamento (95% FIV/ICSI).

Dos 21 artigos incluídos, 17 foram estudos de coorte (destas, cinco prospectivas), 1 do tipo caso controle e 3 estudos transversais. Todos os estudos incluídos avaliaram pacientes em TRA, sendo que 7 deles utilizaram como critério de inclusão pacientes que estavam iniciando o primeiro ciclo e em 7 a população foi extraída de centros específicos de tratamento. Três estudos só incluíram pacientes que responderam os questionários / entrevistas, 3 incluíram apenas pacientes com infertilidade primária e 1 apenas infertilidade por fator masculino. É interessante notar que dois dos estudos definiram como fator de inclusão a própria “descontinuidade do TRA”.

Em relação ao custo do tratamento, em 48% dos estudos o tratamento foi subsidiado ou reembolsado, em 24% foi custeado pelos pacientes e 28% dos estudos não relataram.

A definição de descontinuidade não foi homogênea entre os trabalhos: 5 deles definiram descontinuidade como interrupção do tratamento após primeiro ciclo (não retornando para um segundo ciclo), 5 antes de iniciar o terceiro ciclo e 5 a qualquer momento. Os demais estudos utilizaram outras definições: após 3 ciclos, antes de 6 ciclos, antes do número de ciclos planejado, antes de obter gestação em determinado período ou antes de obter dois filhos (11),(12).

Em relação às ferramentas de coleta dos dados, apenas 3 estudos realizaram busca nos prontuários médicos. Todos os demais avaliaram os motivos da descontinuidade do TRA através de questionários respondidos pelos próprios pacientes (via e-mail, telefone ou entrevista). Embora alguns dos estudos utilizassem questionários que permitiam descrição espontânea dos motivos da descontinuidade do TRA, a maior parte deles apresentava opções específicas de motivos (tipo múltipla escolha). No geral, as respostas para os questionários foram agrupadas em: causas clínicas, custo, razões físicas (ou carga física do tratamento), problemas conjugais, razões psicossociais, carga psicológica, estresse, ansiedade, depressão, adoção e outras menos frequentes. A maioria dos estudos não incluiu na análise de descontinuidade pacientes que obtiveram gravidez. Entretanto, 4 estudos consideraram “gravidez” como uma das causas de descontinuidade do TRA.

Nos artigos que avaliaram a taxa de descontinuidade, a taxa média de descontinuidade na amostra total foi de 41%, variando entre 17 a 90%.

Dos estudos avaliados nesta revisão, 17 tiveram como principal objetivo determinar os motivos da descontinuidade do TRA. Em 14 destes, as principais causas encontradas foram: carga psicológica, estresse e depressão (11),(12) , (13),

(14), (15), (16), (17), (18), (19), (20), (21), (22), (23), (24). Dos outros três, em um deles a principal razão para descontinuar o TRA foi o fator financeiro e o segundo motivo mais citado foi o estresse (18). Um outro estudo evidenciou o mau prognóstico do TRA como o fator mais importante para a descontinuidade do tratamento (25).

Alguns dos estudos incluídos nesta análise tinham outros objetivos principais, mas, de alguma forma, avaliaram os motivos da descontinuidade do TRA. O estudo de (26) que tinha como principal objetivo estudar a taxa cumulativa de gravidez, avaliou também os motivos para interrupção do TRA e a carga psicológica foi o principal motivo encontrado (26). Da mesma forma, Mumusoglu, em estudo que avaliou a influência do Teste Genético Pré-implantação para Aneuploidias (PGTA) na decisão de descontinuar o TRA em mulheres com idade avançada, encontrou como principal motivo para descontinuidade do TRA a carga psicológica, ainda que o envelhecimento feminino tenha sido considerado um fator expressivo para descontinuidade do tratamento (27). Um outro estudo que acompanhou casais inférteis após falha do TRA e comparou as características clínicas e de descontinuidade do TRA entre os centros da Turquia e do Irã, teve como resultado que, em ambos, o encargo financeiro foi o principal motivo para a interrupção do TRA e, em segundo lugar, a perda de esperança (28). Por fim, estudo que teve como objetivo principal avaliar as interrupções precoces do TRA devido especificamente a fatores médicos, evidenciou o mau prognóstico do TRA como o fator mais importante neste grupo, particularmente em mulheres com idade maior que 34 anos e tempo de infertilidade maior que 6 anos (29).

Em 5 estudos desta revisão, os possíveis preditores do estresse relacionado à infertilidade foram investigados e dois deles destacaram os seguintes: idade, situação financeira e custo do tratamento, presença de depressão, menor satisfação conjugal e menor suporte social, além de traços pessoais (introversão, pessimismo, baixa percepção de controle (23), (13). Sobrecarga física e psicológica, causas frequentes de descontinuidade do TRA, foram também considerados importantes preditores de estresse (22), (19), (24).

Em suma, os motivos para a interrupção do tratamento são multifatoriais e a decisão de descontinuar o tratamento resulta de um processo que ocorre em diferentes fases do cuidado com a fertilidade (15), (14), (23).

3.1 Avaliação de qualidade

As classificações de NOS indicaram 14 estudos de baixa qualidade (67%), 1 estudo de qualidade moderada (5%) e 6 estudos de alta qualidade (28%) de acordo com os limiares de conversão das escalas de Newcastle-Ottawa para os padrões AHRQ. A tabela 2 apresenta maiores detalhes com os scores para avaliação da qualidade. Consenso foi alcançado em todas as ocasiões, e nenhum estudo foi excluído desta revisão baseado no risco de viés avaliado. Metanálise foi realizada devido à heterogeneidade dos resultados.

Tabela X - Qualidade Metodológica do Estudo (Newcastle-Otawa Scale e a conversão do score para qualidade segundo padrão AHRQ).

Estudo	Seleção (máximo 4)	Comparabilidade (máximo 2)	Resultado ou Exposição (máximo 3)	Score máximo (9)	Qualidade
Pedro J et al. 2017	****	**	**	8	alta
Verhagen TEM et al. 2008	****	*	***	8	alta
Yechezkel L et al. 2015	****	*	**	7	alta
Brandes M et al. 2009	****	*	**	7	alta
Rajkhowa M et al. 2006	****	*	**	7	alta
Khalili MA et al. 2011	***	**	**	7	alta
Domar AD et al. 2018	**	*	**	5	moderada
Domar AD et al. 2010	****	*	*	6	baixa
Olivus C et al. 2004	****	-	**	6	baixa
Troude P et al. 2014	****	*	*	6	baixa
McDowell S et al. 2011	****	*	*	6	baixa
Broeck UV at al. 2008	****	*	*	6	baixa
Malcom CE & Cumming DC 2004	****	-	**	6	baixa
Verberg MFG et al. 2008	***	*	*	5	baixa
Smeenk JMJ et al. 2004	***	*	*	5	baixa
Mumusoglu S et al. 2019	***	*	*	5	baixa
Walschaerts M et al. França 2013	***	*	*	5	baixa
Custers IM et al. 2013	****	-	*	5	baixa
Goldfarb J et al. 1997	****	-	*	5	baixa
Mao K & Wood C 1984	****	-	*	5	baixa
Moini A et al. 2009	***	-	**	5	baixa

4. DISCUSSÃO

Até onde sabemos, esta é a primeira revisão sistemática que tem o objetivo de avaliar o conhecimento existente sobre os fatores que contribuem para o desencadeamento do estresse e consequente decisão de descontinuar o TRA. Com este propósito, procuramos na literatura evidências de associação entre o estresse em pacientes submetidos ao TRA e a descontinuidade do tratamento.

Em relação ao tipo de TRA, praticamente todos os artigos incluídos nesta revisão abordaram pacientes em tratamento de alta complexidade (FIV/ICSI), que foram descritos aqui simplesmente como "FIV". Portanto, os resultados obtidos devem ser considerados com cautela ao se considerar os tratamentos de baixa complexidade (como IIU).

O objetivo do TRA é proporcionar aos pacientes a oportunidade de ter um filho. Infelizmente, poucos estudos avaliam a taxa de "nascidos vivos", que seria o desfecho ideal do TRA. Na prática, a maioria dos estudos têm como desfecho positivo do TRA a ocorrência de gravidez. Portanto, sendo a gravidez o objetivo final do TRA, podemos considerar que, ao engravidar, a paciente concluiu o tratamento com sucesso. Em consonância com esta linha de raciocínio, a maioria dos estudos não consideraram gravidez como causa de descontinuidade. De fato, acreditamos que esta é a forma mais adequada quando se pretende analisar os motivos pelos quais os pacientes interrompem o TRA. Entretanto, quatro dos estudos incluídos nesta revisão consideraram "gravidez" como causa de descontinuidade (14),(30),(13), (28). Uma vez que, em geral, mais da metade das pacientes obtêm gravidez durante o TRA, este tipo de abordagem tende a subestimar em muito as causas de descontinuidade do tratamento. Desta forma, este fato deve ser levado em conta na análise dos resultados destes estudos.

Um fato interessante que merece ser comentado é que, na leitura dos artigos desta revisão, observamos ser bastante frequente a ocorrência de gravidez espontânea após a descontinuidade do TRA (14), (31),(17), (24), (18). É possível que esses pacientes se sintam mais leves em relação à infertilidade, se cobrem menos e fiquem menos estressados, mas não se sabe se isso tem algum efeito na ocorrência de gravidez espontânea. Em uma coorte prospectiva realizada na Holanda, 30 das 32 pacientes que engravidaram espontaneamente o fizeram nos primeiros 3 meses após o casal ter sido colocado na lista de espera e os autores especularam que estar na lista de espera poderia contribuir para aliviar o estresse do casal, desencadeando mudanças fisiológicas e psicológicas favoráveis à concepção (31).

A interrupção do TRA pode acontecer em qualquer fase, sendo que a interrupção precoce do TRA (depois da falha de um primeiro ciclo de FIV) é bastante

frequente. Na verdade, em estudo que avaliou a descontinuidade do TRA a partir da primeira consulta (não apenas a partir da realização do primeiro ciclo, como na maioria dos estudos), cerca da metade dos casais decidiram interromper o tratamento antes mesmo da realização do primeiro ciclo e um terço após falha do 1º ciclo de FIV. Isto nos alerta para o fato de que, se visamos reduzir a taxa de descontinuidade, devemos utilizar uma abordagem que contemple todas as fases do TRA. O conhecimento dos reais motivos da descontinuidade do TRA e de suas inter-relações torna-se, portanto, extremamente importante para o estabelecimento de estratégias para reduzir a taxa de descontinuidade (16).

A revisão da literatura mostrou que o estresse é uma razão importante para a decisão de descontinuar o tratamento. Casais que se submetem a tratamentos de fertilidade tendem a lidar basicamente com dois tipos de fatores de estresse: o estressor crônico, que resulta da ameaça de infertilidade definitiva e da perda da esperança de parentalidade, e o estressor agudo, que advém do próprio tratamento de fertilidade (32). Através deste estudo, pudemos evidenciar os principais fatores que podem desencadear o estresse e levar os pacientes em TRA a quadros de ansiedade, angústia e até mesmo depressão durante o tratamento: sobrecarga psicológica (estresse, ansiedade e depressão), custo financeiro e mau prognóstico foram os fatores mais determinantes da descontinuidade do tratamento, seguidos por idade avançada, estresse físico e problemas relacionais. Esses fatores serão discutidos a seguir, com ênfase na sua relação com a descontinuidade do tratamento de fertilização in vitro.

A maioria dos estudos utilizou como ferramenta para coleta de dados questionários de múltipla escolha. Alguns, entretanto, aplicaram questionários abertos, onde as pacientes relataram espontaneamente os motivos que as levaram a descontinuar o TRA. Ao relatarem o estresse como causa de desistência, abordaram também os fatores relacionados ao seu próprio estresse. Em relação às causas específicas do estresse, um dos estudos descreve que quase dois terços das pacientes relataram que “já havia dado minha melhor chance à FIV” (18). Este mesmo estudo abordou também as consequências do estresse vivido na FIV, com respostas do tipo: “o processo da FIV encerrou meu casamento”. O mesmo sentimento foi evidenciado em outro estudo onde uma das principais causas do estresse foi “o preço que infertilidade cobrava do relacionamento do casal” (11). À medida que os pacientes olham para trás, para sua experiência com seu próprio ciclo de fertilização in vitro, o desgaste emocional se mantém como uma espécie de âncora, que impede esses pacientes de prosseguirem (18). Na verdade, os próprios pacientes mencionaram a necessidade de um aconselhamento psicológico a fim de diminuir um pouco essa carga psicológica. Este fato evidencia claramente a necessidade de aprimoramento dos cuidados com a fertilidade no sentido de tornar o TRA mais centrado nos pacientes através, por exemplo, do enfoque na prevenção de sofrimento emocional dos casais.

Uma maior compreensão dos fatores que podem contribuir para o sofrimento psicológico antes de iniciar o tratamento de fertilização in vitro pode ser valiosa para os profissionais de saúde identificarem os pacientes com maior necessidade de apoio e orientar o trabalho terapêutico. Neste sentido, destacamos a coorte prospectiva de Pedro J que explorou os fatores preditores de descontinuidade do TRA e encontrou cinco fatores que previram consideravelmente a interrupção do TRA, todos eles relacionados à mulher: idade, nível de educação, tipo de procedimento, causa da infertilidade e presença de depressão. De fato, podemos observar que a literatura relacionada a este tema tem mantido o foco principalmente nas mulheres, evidenciando uma lacuna que precisa ser preenchida por novos estudos que explorem os aspectos psicológicos e sociais da infertilidade em homens (23).

Em uma coorte retrospectiva onde cerca de 90% dos pacientes interromperam o tratamento, a principal causa evidenciada foi a carga psicológica. É interessante notar que nem a taxa cumulativa de gravidez antes de completar três ciclos, tampouco o fato de passarem pela análise genética (PGT-A) influenciaram a decisão de interromper o tratamento, o que reforça a importância do fator psicológico na tomada dessa decisão (27) .

Quando abordamos especificamente o tratamento para fertilização in vitro, o custo financeiro do TRA é um aspecto relevante a ser considerado. Alguns estudos demonstraram que fatores socioeconômicos desempenharam um importante papel na decisão da paciente em descontinuar o TRA. Estudo de revisão que analisou os aspectos psicológicos da FIV demonstrou que mulheres sem cobertura de seguro para o tratamento tiveram uma chance três vezes maior de descontinuação do que mulheres que tinham o tratamento subsidiado (32). Partindo do princípio de que as taxas cumulativas de nascidos vivos aumentam com o número de ciclos de fertilização, fica clara a importância da cobertura de seguro para o TRA (33).

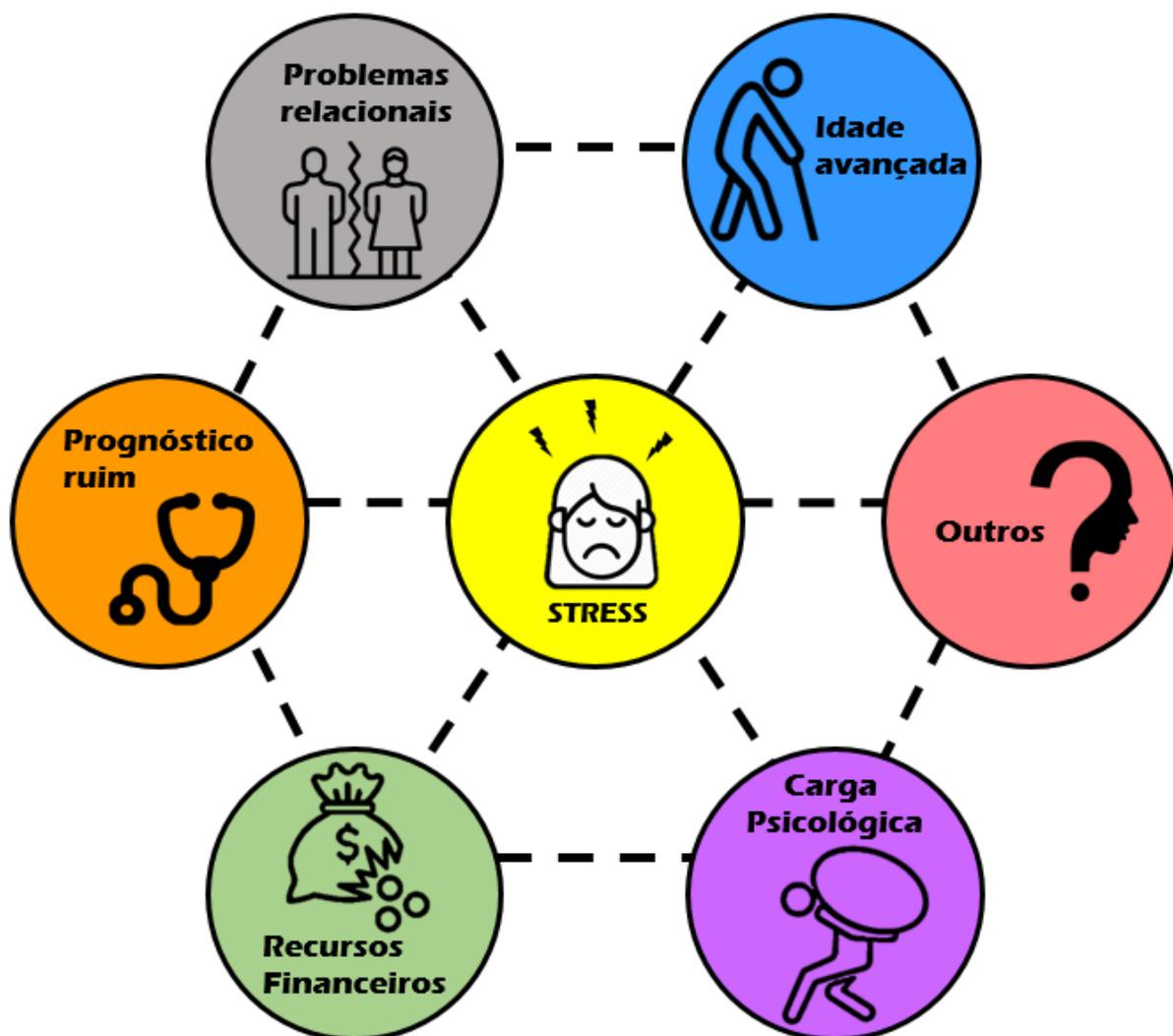
Em diferentes estudos nos quais as pacientes tinham que arcar com o custo financeiro do tratamento, o sofrimento psicológico era um motivo crucial para a interrupção do tratamento (28), (12), (18), (34). No estudo que se propôs a investigar especificamente os fatores que levaram ao estresse (que, em última instância, determinou a interrupção do tratamento para infertilidade), o tratamento não era subsidiado e as pacientes tinham que arcar com o custo do próprio tratamento. Neste estudo, o principal fator desencadeante do estresse emocional que levou à descontinuidade foi o elevado custo do tratamento (12). Em um outro estudo, os próprios pacientes chegaram a afirmar que a impossibilidade em realizar um segundo ciclo por razões financeiras gerou um estresse extra ao estresse do próprio tratamento (18). Estudo que realizou uma análise qualitativa onde os pacientes tiveram a liberdade para se expressarem acerca do tratamento obteve vários relatos de pacientes que salientaram, por exemplo, que “a fertilização in vitro era muito cara”, ou que “tiveram que escolher entre as suas propriedades e a FIV” e que isto os “levou a

um enorme nível de estresse” (34). Tudo isso nos leva a refletir sobre o quanto o fator financeiro pode determinar o nível de estresse vivenciado durante o TRA.

Por outro lado, em alguns países é possível fazer o tratamento sem qualquer custo, alguns com um número pré-determinado de ciclos, outros sem limite, incluindo ou não as medicações necessárias para indução ovariana (23),(2), (16), (17), (21). Nestes casos, a interrupção do tratamento ainda ocorre, em geral, devido a estresse, ansiedade e depressão. Em Israel, onde um número ilimitado de ciclos de fertilização in vitro é concedido gratuitamente para os dois primeiros filhos de um casal, o fator financeiro é algo irrelevante, e os casais completam até 20 ciclos, na expectativa de ter um nascido vivo. Entretanto, passar por um período mais longo de tratamento, com maior número de ciclos para alcançar o primeiro filho foi um importante fator desencadeante de desesperança e consequente interrupção do TRA (20).

Conforme representado na figura 2, estresse emocional, sobrecarga financeira, mau prognóstico, resultado negativo (assim como todas as demais causas de descontinuidade) estão altamente interligados. A percepção de um mau prognóstico (que está relacionado principalmente à idade avançada, duração da infertilidade e baixa captação oocitária) está intimamente associada à falta de sucesso de uma primeira tentativa e tudo isso, muitas vezes somado ao alto custo financeiro de cada ciclo, contribui para aumentar ainda mais o estresse psicológico dos pacientes (17), (12), (13), (18), (25), (14), (29). Com efeito, a experiência de ciclos mal sucedidos anteriores é um outro desencadeador de estresse psicológico nas pacientes em TRA (24). A idade, juntamente com o número de oócitos recuperados e número de embriões viáveis para transferência, são elementos determinantes do sucesso ou insucesso do tratamento. Neste contexto, a idade avançada constitui um fator que, isoladamente, corrobora de forma significativa na gênese do estresse destas pacientes, o que é agravado pelo fato de que a queda da reserva ovariana ainda aumenta consideravelmente com o avançar da idade. A preservação da fertilidade, através da vitrificação oocitária e do congelamento do sêmen, é uma alternativa para pacientes que, por algum motivo, precisam postergar o TRA. Entretanto, o próprio processo de preservação da fertilidade pode ser mais um desencadeador de estresse, na medida em que a paciente muitas vezes terá de se submeter a mais estimulação ovariana e, apesar disso, tende a recuperar menos oócitos, com menor qualidade oocitária, necessitando de mais congelamentos por ciclo. A isso se soma o alto custo deste procedimento, o que, além de se constituir um fator limitante, pode também colaborar com a perpetuação do estresse.

Figura 2: Interação entre fatores desencadeantes do estresse.



No Brasil, assim como em outros países onde há falta de cobertura dos seguros para o TRA, o alto custo do tratamento limita o acesso ao mesmo às classes mais favorecidas. Quando todos os custos ficam a cargo dos pacientes, muitas vezes estes investem no TRA todas as economias da família, às vezes recorrendo à venda de seus bens ou até mesmo adquirindo empréstimos a juros abusivos (9). Diante deste cenário, os pacientes recorrem aos poucos hospitais públicos do país, a fim de conseguirem o tão sonhado tratamento para infertilidade, mesmo que, na maioria das vezes, tenham que custear as medicações necessárias para indução ovariana.

É importante salientar que ainda que o tratamento da infertilidade seja oferecido gratuitamente, se este não é considerado uma prioridade em saúde pública (por diversos motivos, inclusive por dificuldade em atender às necessidades básicas da população), os custos com o tratamento de fertilidade tendem a ser considerados supérfluos diante das inúmeras demandas do sistema de saúde. Assim sendo, embora o serviço seja oferecido em alguns hospitais públicos, o recurso financeiro do qual eles dispõem está longe de ser suficiente para suprir a alta demanda de pacientes que necessitam do TRA o que acaba resultando em longas filas de espera devido ao aumento da idade da mulher e do tempo de infertilidade, com sério impacto psicológico. O que observamos em nosso Centro de Reprodução Humana em Belo Horizonte, são pacientes que na maioria das vezes se mostram esgotados psicologicamente diante de todas essas dificuldades.

4.1. Algumas limitações deste estudo precisam ser destacadas:

Em relação à literatura revisada, a busca pelos termos MESH, só foi possível em duas bases de dados, uma vez que os descritores selecionados não apresentaram nenhum resultado nas demais bases de dados pesquisadas. Em contrapartida, a busca cinza foi bastante extensa. Outra limitação se refere aos tipos de estudo encontrados, uma vez que não obtivemos nenhum estudo do tipo ensaio clínico. A maioria dos estudos incluídos (81%) foram coortes e, destas, apenas 5 eram prospectivas.

O fato de os estudos incluídos serem todos observacionais enfraquece a evidência dos resultados, uma vez que não foi avaliada se a redução do estresse diminui o índice de descontinuidade. A avaliação do estresse foi subjetiva pois foi definida através de auto declaração dos pacientes. Não foi aplicada nenhuma ferramenta para medida do nível do estresse e, portanto, não foi realizada uma comparação entre os pacientes que prosseguiram e os que descontinuaram o TRA.

Diante disso enfatizamos a necessidade de estudos de melhor qualidade metodológica para determinar a influência do estresse na descontinuação do TRA e esclarecer de forma mais consistente como o estresse está relacionado na interrupção do tratamento e, assim, nortear possíveis alternativas terapêuticas

No que diz respeito à análise das taxas de descontinuidade, observamos uma grande variação entre os artigos (de 17 a 90%), provavelmente relacionada à heterogeneidade dos critérios de exclusão de participantes.

Apesar dessas limitações, observamos muitos pontos fortes nesta revisão, que sintetizou, com o propósito de avaliar o conhecimento existente sobre os fatores que contribuem para o desencadeamento do estresse e conseqüente decisão de descontinuar o TRA, mais de 30 anos de pesquisas:

A análise para inclusão dos artigos foi feita de forma criteriosa e independente por mais de dois pesquisadores, atendendo às recomendações do PRISMA, ferramenta fortemente recomendada para nortear a metodologia de uma revisão sistemática.

A avaliação da qualidade de todos os estudos foi feita de acordo com a escala Newcastle-Ottawa, ferramenta amplamente utilizada em todo o mundo para este tipo de análise, com critérios específicos bem definidos, conferindo credibilidade a esta avaliação.

Os 21 artigos incluídos, representando quatorze países, avaliaram a decisão de descontinuação do TRA de um total 19316 pacientes. O grande número de pacientes avaliados e sua distribuição em diversos pontos do globo, conferem à amostra um poder de representatividade da população geral.

Os estudos incluídos apresentaram considerável homogeneidade em relação aos objetivos, critérios de inclusão (prevalecendo pacientes que estavam iniciando o primeiro ciclo), definições de descontinuidade, ferramentas para coleta de dados (quase todos utilizaram questionários validados na literatura) e desfecho (a maioria relacionado aos motivos da descontinuidade). A taxa geral de resposta sobre os motivos de descontinuidade foi alta (a média de “motivos não relatados” foi de apenas 16%), e os trabalhos apresentaram descrições bastante abrangentes acerca dos motivos de descontinuidade. Isto nos proporcionou uma análise ao mesmo tempo ampla e objetiva dos dados obtidos.

5. CONCLUSÃO

Os resultados desta revisão indicaram que fatores como mau prognóstico, fator socioeconômico, idade avançada, estresse físico, problemas relacionais, dentre outros, interagem entre si desencadeando um elevado nível de estresse ao ponto de determinar a decisão de descontinuar o tratamento. Diante disso, salientamos a importância de programas de suporte emocional que envolvem não apenas o acompanhamento psicológico, como também outras ferramentas que ajudam os casais a lidarem com as adversidades que se apresentam antes, durante e depois do tratamento.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gameiro S, Boivin J, Peronace L, Verhaak CM. Why do patients discontinue fertility treatment? A systematic review of reasons and predictors of discontinuation in fertility treatment. *Hum Reprod Update*. 18(6).
2. Kulkarni G, Mohanty NC, Mohanty IR, Jadhav P, Boricha BG. Survey of reasons for discontinuation from in vitro fertilization treatment among couples attending infertility clinic. *J Hum Reprod Sci*. 7(4).
3. Nery SF, Paiva SPC, Vieira ÉL, Barbosa AB, Sant'Anna EM, Casalechi M, et al. Mindfulness-based program for stress reduction in infertile women: Randomized controlled trial. *Stress Health*. fevereiro de 2019;35(1).
4. Geisler M, Meaney S, Waterstone J, O'Donoghue K. Stress and the impact on the outcome of medically assisted reproduction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. maio de 2020;248.
5. Galhardo A, Alves J, Moura-Ramos M, Cunha M. Infertility-related stress and depressive symptoms - the role of experiential avoidance: a cross-sectional study. *J Reprod Infant Psychol*. 2020;38(2).
6. Haimovici F, Anderson JL, Bates GW, Racowsky C, Ginsburg ES, Simovici D, et al. Stress, anxiety, and depression of both partners in infertile couples are associated with cytokine levels and adverse IVF outcome. *Am J Reprod Immunol*. 2018;79(4).
7. Brown M, Davey DB. Involuntary Childlessness: Psychological Assessment, Counseling and Psychotherapy (2002). *Issues Ment Health Nurs*. 9 de janeiro de 2003;24(5):587–9.
8. Rooney KL, Domar AD. The relationship between stress and infertility. *Dialogues Clin Neurosci*. março de 2018;20(1).
9. Oliveira BL, Ataman LM, Rodrigues JK, Birchall TS, Reis FM. Restricted access to assisted reproductive technology and fertility preservation: legal and ethical issues. *Reprod Biomed Online*. setembro de 2021;43(3).
10. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
11. Domar AD, Smith K, Conboy L, Iannone M, Alper M. A prospective investigation into the reasons why insured United States patients drop out of in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril*. setembro de 2010;94(4).
12. Mao K, Wood C. Barriers to treatment of infertility by in-vitro fertilization and embryo transfer. *Med J Aust*. 28 de abril de 1984;140(9).
13. Moini A, Salehizadeh S, Moosavi F, Kiani K, Khafri S. Discontinuation Decision in Assisted Reproductive Techniques. *Int J Fertil Steril*. 1 de janeiro de 2009;2.
14. Rajkhowa M, McConnell A, Thomas GE. Reasons for discontinuation of IVF treatment: a questionnaire study. *Hum Reprod*. fevereiro de 2006;21(2).

15. Van den Broeck U, Holvoet L, Enzlin P, Bakelants E, Demyttenaere K, D'Hooghe T. Reasons for dropout in infertility treatment. *Gynecol Obstet Invest.* 2009;68(1).
16. Brandes M, van der Steen JOM, Bokdam SB, Hamilton CJCM, de Bruin JP, Nelen WLDM, et al. When and why do subfertile couples discontinue their fertility care? A longitudinal cohort study in a secondary care subfertility population. *Hum Reprod.* dezembro de 2009;24(12).
17. Domar AD, Rooney K, Hacker MR, Sakkas D, Dodge LE. Burden of care is the primary reason why insured women terminate in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril.* 2018;109(6).
18. McDowell S, Murray A. Barriers to continuing in vitro fertilisation--why do patients exit fertility treatment? *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* fevereiro de 2011;51(1).
19. Verberg MFG, Eijkemans MJC, Heijnen EMEW, Broekmans FJ, de Klerk C, Fauser BCJM, et al. Why do couples drop-out from IVF treatment? A prospective cohort study. *Hum Reprod.* setembro de 2008;23(9).
20. Lande Y, Seidman DS, Maman E, Baum M, Hourvitz A. Why do couples discontinue unlimited free IVF treatments? *Gynecol Endocrinol.* março de 2015;31(3).
21. Smeenk JMJ, Verhaak CM, Stolwijk AM, Kremer JAM, Braat DDM. Reasons for dropout in an in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection program. *Fertil Steril.* fevereiro de 2004;81(2).
22. Walschaerts M, Bujan L, Parinaud J, Mieusset R, Thonneau P. Treatment discontinuation in couples consulting for male infertility after failing to conceive. *Fertil Steril.* abril de 2013;99(5).
23. Pedro J, Sobral MP, Mesquita-Guimarães J, Leal C, Costa ME, Martins M V. Couples' discontinuation of fertility treatments: a longitudinal study on demographic, biomedical, and psychosocial risk factors. *J Assist Reprod Genet.* fevereiro de 2017;34(2).
24. Olivius C, Friden B, Borg G, Bergh C. Why do couples discontinue in vitro fertilization treatment? A cohort study. *Fertil Steril.* fevereiro de 2004;81(2).
25. Custers IM, van Dessel THJHM, Flierman PA, Steures P, van Wely M, van der Veen F, et al. Couples dropping out of a reimbursed intrauterine insemination program: what is their prognostic profile and why do they drop out? *Fertil Steril.* abril de 2013;99(5).
26. Verhagen TEM, Dumoulin JCM, Evers JLH, Land JA. What is the most accurate estimate of pregnancy rates in IVF dropouts? *Hum Reprod.* agosto de 2008;23(8).
27. Mumusoglu S, Ozbek IY, Coskun ZY, Polat M, Sokmensuer LK, Bozdog G, et al. PGT for aneuploidy does not affect three-cycle cumulative IVF discontinuation rate in women of advanced maternal age. *Reprod Biomed Online.* julho de 2019;39(1).

28. Khalili MA, Kahraman S, Ugur MG, Agha-Rahimi A, Tabibnejad N. Follow up of infertile patients after failed ART cycles: a preliminary report from Iran and Turkey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* março de 2012;161(1).
29. Troude P, Guibert J, Bouyer J, de La Rochebrochard E, DAIFI Group. Medical factors associated with early IVF discontinuation. *Reprod Biomed Online.* março de 2014;28(3).
30. Malcolm CE, Cumming DC. Follow-up of infertile couples who dropped out of a specialist fertility clinic. *Fertil Steril.* fevereiro de 2004;81(2).
31. van Dongen AJCM, Verhagen TEM, Dumoulin JCM, Land JA, Evers JLH. Reasons for dropping out from a waiting list for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* outubro de 2010;94(5).
32. Eugster A, Vingerhoets AJ. Psychological aspects of in vitro fertilization: a review. *Soc Sci Med.* março de 1999;48(5).
33. Bedrick BS, Anderson K, Broughton DE, Hamilton B, Jungheim ES. Factors associated with early in vitro fertilization treatment discontinuation. *Fertil Steril.* 2019;112(1).
34. Zaake D, Kayiira A, Namagembe I. Perceptions, expectations and challenges among men during in vitro fertilization treatment in a low resource setting: a qualitative study. *Fertil Res Pract.* 2019;5.